

Thomas Jansson, docent, universitetslektor, institutionen för fysiologi och farmakologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet (*thomas.jansson@fysiologi.gu.se*)

Margareta Wennergren, docent, överläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; institutionen för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Theresa Powell, docent, institutionen för fysiologi och farmakologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; samtliga vid Perinatalmedicinskt centrum, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Graviditetskomplikationer kan sätta placentans transportsystem ur spel

Avvikande fostertillväxt vid t ex diabetes börjar nu få sin riktiga förklaring

II Det tillväxthämmade fostret har reducerade plasmakoncentrationer av vissa aminosyror [1, 2], och en del är hypoglykemiska och hypoxemiska in utero [3]. Det är allmänt accepterat att vid intrauterin tillväxthämning föreligger ett problem med leverans av syrgas och näringsämnen, och inte sällan uppges orsaken vara placentainsufficiens. Trots att detta begrepp används både i kliniken och i litteraturen görs det utan att vi har någon detaljerad kunskap om vilka aspekter av placentans funktioner som verkligen är insufficianta. I graviditeter komplicerade av diabetes är accelererad fostertillväxt vanligt förekommande trots rigorös metabol kontroll i modern klinisk handläggning av dessa patienter.

Hypotes om begränsad transplacentär transport

Mätningar av maternellt placentablodflöde med placenta-skintigrafi [4] samt bestämningar av volymflöde i umbilikalvenen av bl a Laurin och medarbetare [5] har klart visat att blodflödena är nedsatta på båda sidor av placentan vid intrauterin tillväxthämning. Det är dock inte självklart att det reducerade blodflödet är en tillräcklig förklaring till att de cirkulerande plasmanivåerna av olika näringsämnen är sänkta hos det tillväxthämmade fostret.

Inom transportfysiologin brukar man grovt dela in olika molekyler i två huvudgrupper: dels sådana vars transport är flödesbegränsad, dels sådana substrat vars transport är diffusionsbegränsad. Ett exempel på molekyler vars transport är flödesbegränsad är syrgas; dess höga lipidlöslighet gör att diffusionen över placentabariären inte är begränsande för transporten. Det är därför troligt att hypoxemin hos tillväxthämmade foster är orsakad av det reducerade blodflödet. När det däremot gäller metaboliter som glukos och speciellt aminosyror är inte blodflödet den viktigaste begränsande faktorn för transporten, utan transportegenskaperna i barriären.

Dessa överväganden har utgjort utgångspunkten för hypotesen att det tillväxthämmade fostrets placenta uppvisar specifika förändringar i transportsystem för näringsämnen och elektrolyter. Denna hypotes har testats i olika experimentella

SAMMANFATTAT

Den minskade fostertillväxten vid intrauterin tillväxthämning anses bero på reducerat blodflöde till placentan, medan maternell hyperglykemi har framhållits som en av de viktigaste orsakerna till accelererad fostertillväxt vid diabetes.

Ny forskning visar att transportörer för aminosyror är nedreglerade i placentan vid intrauterin tillväxthämning, medan graviditeter komplicerade av diabetes och accelererad fostertillväxt karakteriseras av ökad aktivitet av transportörer för aminosyror och glukos. Dessa förändringar kan bidra till avvikande fostertillväxt.

Placentainsufficiens vid intrauterin tillväxthämning är således inte bara en fråga om reducerat blodflöde, och vid diabetes kan ökad aktivitet av transportörer för glukos och aminosyror i placentan bidra till att förklara den höga incidensen av accelererad fostertillväxt trots rigorös glukoskontroll.

system från den humana placentan, företrädesvis i studier av plasmamembran isolerade från syncytiotrofoblasten.

I den mänskliga placentan finns endast två cellager mellan det maternella blodet i det intervillösa rummet och den fetala cirkulationen, nämligen syncytiotrofoblasten samt endotelet i fosterkapillärerna (Figur 1). Mycket talar för att det som begränsar transplacentär transport av t ex glukos och aminosyror är egenskaperna i syncytiotrofoblastens två polariserade plasmamembran. Det som är riktat mot maternellt blod kallas mikrovillimembranet, medan plasmamembranet riktat mot den fetala kapillären benämns basalmembranet. In vitro-stu-

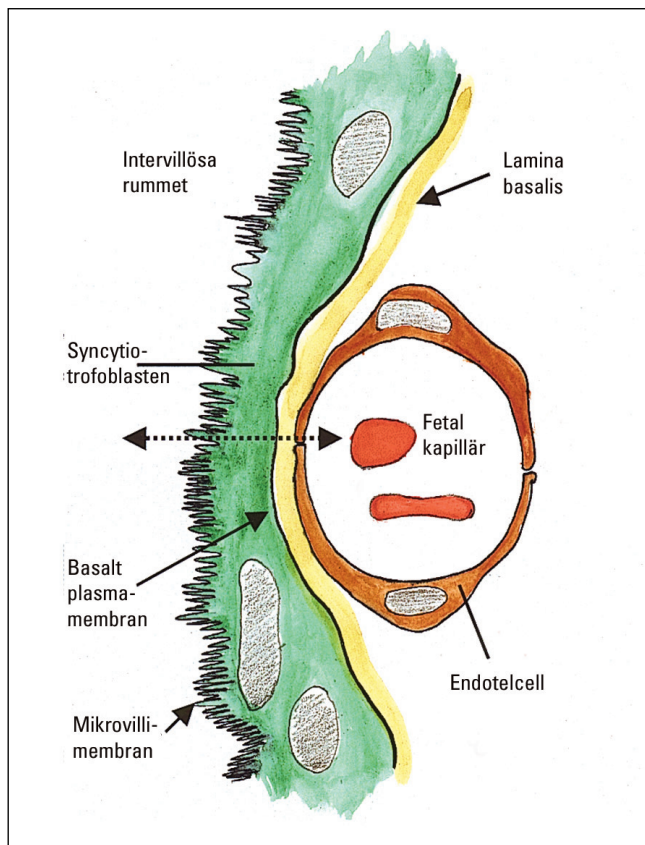


ILLUSTRATION: THOMAS JANSSON

Figur 1. Schematisk representation av placentabariären i human placenta. Syncytiotrofoblasten utgör det transporterande epitelet, och egenskaperna i dess polariserade plasmamembran (mikrovillimembran [MVM], basalt plasmamembran [BM]) anses som den begränsande faktorn för transplacentär transport av de flesta näringsämnen och elektrolyter. Den streckade dubbelriktade pilen representerar vägen för utbyte mellan den fetala (fetala kapillär) och den maternella cirkulationen (intervällöst rum).

dier av dessa plasmamembraners transportegenskaper kan därför ge värdefull information om transplacentär transport vid t ex intrauterin tillväxthämning.

Reducerad transport av aminosyror

Glukostransportör 1 (GLUT 1) medierar den faciliterade transporten av glukos över placentabariären, och det är troligt att transporten över basalmembranet utgör det hastighetsbestämmande steget [6]. Den fetala hypoglykemi som har observerats hos en undergrupp av tillväxthämmade foster tycks inte vara orsakad av förändringar i placentans glukostransportörer, eftersom både proteinuttrycket och aktiviteten av GLUT 1 i syncytiotrofoblastens plasmamembran är opåverkad vid intrauterin tillväxthämning [6].

Transporten av aminosyror över den humana placenta är en aktiv process, vilken resulterar i att aminosyrakoncentrationerna i fosterblod är högre än de maternella [7]. Aktiviteten av system A, en Na^+ -beroende transportör som förmedlar transport av icke-essentiella neutrala aminosyror, är påtagligt reducerad i mikrovillimembranet vid intrauterin tillväxthämning [8, 9], i synnerhet före fullgången tid [10]. Även aktiviteten av transportörer som medierar transporten av essentiella aminosyror, såsom lysin och leucin [11] samt taurin [12], är minskad i mikrovillimembranet och/eller basalmembranet isolerade från tillväxthämmade fosters placenta.

Resultaten från dessa in vitro-studier överensstämmer med en studie på gravida kvinnor där Paolini och medarbetare med

hjälp av stabila isotoper kunnat visa att placentatransporten av de essentiella aminosyrorna leucin och fenyylalanin är reducerad i samband med intrauterin tillväxthämning [13]. Denna nedreglering av placentans aminosyratransportörer vid intrauterin tillväxthämning resulterar i minskad tillförsel av aminosyror till fostret, och den är sannolikt en viktig orsak till de reducerade fetala plasmakoncentrationerna av aminosyror vid denna graviditetskomplikation. Eftersom aminosyror är ett viktigt stimulus för fostrets produktion av insulin (det primära tillväxtestimulerande hormonet under fosterlivet) får detta direkta konsekvenser för fostrets tillväxt, som hämmas.

Störd elektrolyttransport i placentabariären

En undergrupp av tillväxthämmade foster uppvisar tecken på kronisk acidosis in utero [14]. Aktiviteten och proteinuttrycket av Na^+/H^+ -utbytaren, placentans kanske viktigaste pH-reglerande system, är reducerade i samband med intrauterin tillväxthämning [9, 15], och vi spekulerar över huruvida dessa förändringar bidrar till acidosisutveckling hos dessa foster.

Postnalt är intrauterin tillväxthämning associerad med reducerad mineralisering av skelettet både i barnåren [16] och i 70-årsåldern [17], och möjligen föreligger ett samband mellan reducerad fostertillväxt och osteoporos senare i livet. Under tredje trimestern sker en snabb mineralisering av fostrets skelett, en process som är beroende av en ökande transport av kalcium över placentan.

Ett intressant fynd är att aktiviteten av Ca^{2+} -ATPas i basalmembranet är påtagligt ökad vid intrauterin tillväxthämning, sannolikt orsakad av förhöjda fetala koncentrationer av ett aktivt fragment av paratyroideahormonrelaterad peptid (PTHrp 38–94) vid tillväxthämning [18]. Dessa fynd är förenliga med en störd kalciumhomeostas under slutet av graviditeten.

Tillväxthämning är vidare associerad med en minskad aktivitet av Na^+/K^+ -ATPas i mikrovillimembran [19], en förändring som kan tänkas minska drivkraften för alla Na^+ -beroende transportprocesser i placentan.

Ökat placentärt upptag av aminosyror vid diabetes

Eftersom placentans transport av glukos inte är en aktiv process är nettotransporten starkt beroende av koncentrationsgradienten mellan mammans och fostrets blod. Pedersen föreslog på 1950-talet att accelererad fostertillväxt (makrosomi) vid diabetes beror på maternell hyperglykemi som ökar transporten av glukos till fostret, vilket resulterar i ökad fetal insulinproduktion och fostertillväxt [20]. Som en följd av detta resonemang förväntar man sig en lägre förekomst av makrosomi i takt med att de maternella glukosnivåerna kontrolleras allt bättre. Även om detta har skett i viss utsträckning är incidensen av stora barn fortfarande hög vid diabetes, och det finns inget starkt samband mellan olika mått på maternell glukoskontroll och risk för accelererad fostertillväxt.

Detta antyder att maternell hyperglykemi inte utgör den enda bakomliggande mekanismen vid makrosomi i diabetesgraviditeter. En möjlighet är att diabetessjukdomen påverkar placentans transportfunktioner. Placentans glukostransport har rapporterats vara uppreglerad vid insulinberoende diabetes associerad med accelererad fostertillväxt [21, 22] men inte vid graviditetsdiabetes [23]. Uppregleringen av placentans glukostransportörer kan vara en bidragande orsak till varför accelererad fostertillväxt är en vanlig komplikation trots rigorös maternell blodglukoskontroll.

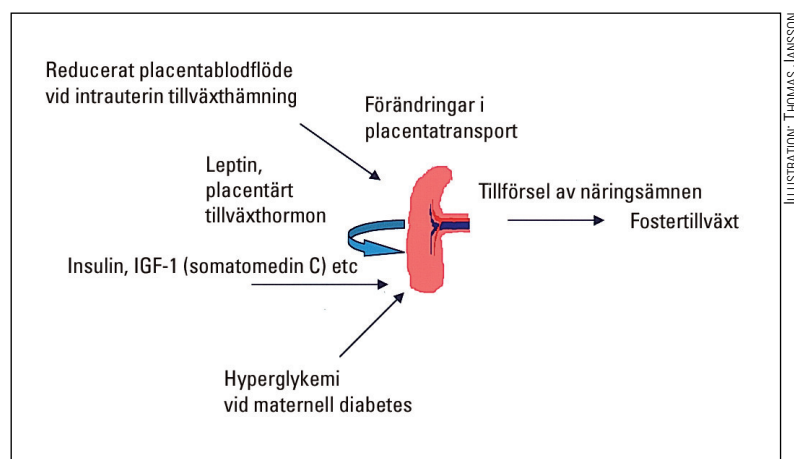
Aktiviteten av aminosyratransportören system A är uppreglerad i placenta vid diabetes, oberoende av om fostertillväxten är accelererad eller inte [24]. Dessa fynd stämmer dock inte överens med en tidigare studie [25]. Vidare har vi visat att transporten av den essentiella aminosyran leucin är

Tabell I. Översikt över rapporterade förändringar i aktivitet av olika transportsystem i placentabariären i samband med intrauterin tillväxthämning respektive diabetes med accelererad fostertillväxt. Tabellen anger ökad (↑), oförändrad (↔) eller minskad (↓) aktivitet i isolerade mikrovillimembran och basala plasmamembran från syncytiotrofoblasten.

Transportsystem	Intrauterin tillväxthämning			Diabetes med accelererad fostertillväxt		
	Mikro-villimembran	Basalt plasmamembran	Referens	Mikro-villimembran	Basalt plasmamembran	Referens
System A (alanin, glycin)	↓	↔	[8-10]	↑	↔	[24]
Taurin	↓	↔	[12]	↔	↔	[24]
Lysin	↔	↓	[11]	↔	↔	[24]
Leucin	↓	↓	[11]	↑ ¹	↔	[24]
Glukos	↔	↔	[6, 10]	↔	↑ ²	[21-23]
Ca ²⁺ -ATPas	-	↑	[18]			
Na ⁺ /H ⁺ -utbytaren	↓	-	[9, 15]	↔	-	[25]
Na ⁺ -K ⁺ -ATPas	↓	↔	[19]	↔	↔	[29]

¹Endast vid graviditetsdiabetes.

²Endast vid insulinberoende diabetes.



Figur 2. Fungerar placentan som en nutritionell sensor? Bilden illustrerar hypotesen att placentans transportörer regleras som svar på förändrade maternella metabolit- eller hormonnivåer respektive förändrat placentablodflöde. Regleringen kan medieras av maternellt eller placentärt producerade hormoner och leder till en förändrad tillförsel av näring, vilket i sin tur resulterar i en förändrad fostertillväxt.

uppregerad i mikrovillimembran vid graviditetsdiabetes [24].

Sammantaget talar dessa fynd för ett ökat placentärt upptag av aminosyror vid diabetes, vilket kan bidra till den ökade tillväxten av fostret vid diabetes.

Förändringarna i transportörerna tycks specifika

En tänkbar förklaring till de olika observerade förändringarna i placentans transportörer vid graviditetskomplikationer är att de representerar en effekt av någon generell patologisk process som t ex påverkar egenskaperna i de plasmamembran som transportproteinerna är inbäddade i. Ett förhållande som starkt talar emot detta är att en och samma graviditetskomplikation (intrauterin tillväxthämning) är associerad med såväl ökad som oförändrad och minskad aktivitet/uttryck av transportörer i placentabariären. Dessutom ses förändringar ofta i endast ett av syncytiotrofoblastens polariserade plasmamembran.

Rapporterade förändringar i placentans transportörer i samband med intrauterin tillväxthämning respektive accelererad fostertillväxt vid diabetes sammanfattas i Tabell I.

Placentan som en nutritionell »sensor«

Vi finner sålunda en nedreglering av specifika transportörer i placentan vid intrauterin tillväxthämning, en klinisk situation i vilken man kanske skulle förvänta sig ett försök från placentan att kompensera med att reglera upp vissa transportörer. Vid accelererad fostertillväxt i samband med diabetes är i

stället placentans såväl glukos- som aminosyratransportörer uppregerade (Tabell I), fynd som talar emot tidigare hypoteser om att placentan »skyddar« fostret mot att exponeras för höga glukosnivåer vid maternell diabetes.

I en studie på råttor undersöktes sambandet mellan proteinmalnutrition under graviditet, placentans transportfunktioner och fostertillväxt [26]. Maternell proteinmalnutrition orsakade, som förväntat, tillväxthämning hos fostret. Det intressanta fyndet var att aminosyrakoncentrationerna i mammas blod inte var reducerade utan oförändrade eller ökade medan placentans aminosyratransportörer var nedreglerade.

En tolkning av dessa resultat är att det är den reducerade aktiviteten av aminosyratransportörer i placentabariären som medierar utvecklingen av intrauterin tillväxthämning vid proteinmalnutrition.

Med dessa kliniska och djurexperimentella fynd som bakgrund har vi föreslagit att placentan »känner av« maternellt nutritionellt status och placentablodflöde och att den upp- och nedreglerar sina transportörer därefter [27]. I fallet tillväxthämning registrerar placentan en reduktion av placentablodflödet eller en maternell malnutrition. Som svar minskar placentan (företrädesvis syncytiotrofoblasten) produktion och frisättning av en lång rad metaboliskt aktiva hormoner/tillväxtfaktorer (Figur 2).

Vi spekulerar över huruvida en del av dessa faktorer också påverkar syncytiotrofoblastens egna transportörer, förutom att ge effekter på maternell och fetal metabolism. Leptin och placentärt tillväxthormon är två speciellt intressanta

kandidater: båda dessa hormoner produceras i stora mängder i placentan, frisättningen är associerad till fostertillväxt, och receptorer för båda hormonerna finns på syncytiotrofoblastcellen.

I linje med denna hypotes har vi nyligen visat att leptin reglerar aminosyratransportören system A i primära villusfragment från human fullgången placenta [28]. Detta arrangemang – placentan som en nutritionell »sensor« – skulle kunna representera ett elegant sätt varmed placentan reglerar näringstillförseln till fostret och därmed fostertillväxten efter de förutsättningar som maternell nutrition och placentablodflöde medger.

Framtida forskning får visa om denna hypotes är korrekt.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Nylund L, Lunell NO, Lewander R, Sarby B. Uteroplacental blood flow index in intrauterine growth retardation of fetal and maternal origin. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:16-20.
- Laurin J, Lingman G, Marsal K, Persson P. Fetal blood flow in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987;69:895-902.
- Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1554-62.
- Mahendran D, Donnai P, Glazier JD, D'Souza SW, Boyd RDH, Sibley CP. Amino acid (System A) transporter activity in microvillous membrane vesicles from the placentas of appropriate and small for gestational age babies. *Pediatr Res* 1993;34:661-5.
- Glazier JD, Cetin I, Perugino G, Ronzoni S, Grey AM, Mahendran D, et al. Association between the activity of the system A amino acid transporter in the microvillous plasma membrane of the human placenta and severity of fetal compromise in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 1997;42:514-9.
- Jansson T, Ylvén K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta* 2002;23:386-91.
- Jansson T, Scholtbach V, Powell TL. Placental transport of leucine and lysine is reduced in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 1998;44:532-7.
- Norberg S, Powell TL, Jansson T. Intrauterine growth restriction is associated with a reduced activity of placental taurine transporters. *Pediatr Res* 1998;44:233-8.
- Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, et al. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5427-32.
- Johansson M, Jansson T, Powell TL. Activity and expression of the Na⁺/H⁺ exchanger is reduced in syncytiotrophoblast microvillous plasma membranes isolated from preterm intrauterine growth restriction pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5686-94.
- Strid H, Bucht E, Jansson T, Wennergren M, Powell T. ATP-dependent Ca²⁺ transport across basal membrane of human syncytiotrophoblast in pregnancies complicated by diabetes or intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003;24:445-52.
- Johansson M, Karlsson L, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Activity and protein expression of Na⁺+K⁺ ATPase are reduced in microvillous syncytiotrophoblast plasma membranes isolated from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. In press.
- Jansson T, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport and GLUT 1 expression in insulin dependent diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:163-8.
- Jansson T, Ekstrand Y, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:111-6.
- Jansson T, Ekstrand Y, Björn C, Wennergren M, Powell TL. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes* 2002;51:2214-9.
- Kuruvilla AG, D'Souza SW, Glazier JD, Mahendran D, Maresh MJ, Sibley C. Altered activity of the system A amino acid transporter in microvillous membrane vesicles from placentas of macrosomic babies born to diabetic women. *J Clin Invest* 1994;94:689-95.
- Malandro MS, Beveridge MJ, Kihlberg MS, Novak DA. Effect of low-protein diet-induced intrauterine growth retardation on rat placental amino acid transport. *Am J Physiol* 1996;271:C295-C303.
- Jansson T, Powell TL. Placental nutrient transfer and fetal growth. *Nutrition* 2000;16:500-2.
- Jansson N, Greenwood S, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates system A activity in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1205-11.
- Persson A, Johansson M, Jansson T, Powell TL. Na⁺/K⁺-ATPase activity and expression in syncytiotrophoblast plasma membranes in pregnancies complicated by diabetes. *Placenta* 2002;23:386-91.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://tarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Pregnancy complications can impair placental transport systems. Aberrant fetal growth, for example in diabetes, is only now beginning to be understood

Thomas Jansson, Margareta Wennergren, Theresa Powell

Läkartidningen 2003;100:2508-11

The reduced fetal growth in intrauterine growth restriction (IUGR) has been attributed to decreased placental blood flow whereas maternal hyperglycemia is believed to represent the primary cause of accelerated fetal growth in pregnancies complicated by diabetes. However, recent research has demonstrated specific changes in placental transport function in association to these pregnancy complications that are likely to contribute to the altered fetal growth patterns. For example, in IUGR the activity of certain key amino acid transporters is reduced in the placental barrier and accelerated fetal growth in diabetes is associated with an increased activity of placental glucose and amino acid transporters. Therefore, placental insufficiency in IUGR is not just a question of reduced placental blood flow and up-regulation of placental nutrient transporters in diabetes may explain the high incidence of accelerated fetal growth despite rigorous maternal glycemic control.

Correspondence: Thomas Jansson, Perinatal Center, Dept of Physiology and Pharmacology, Göteborg University, Box 432, SE-405 30 Göteborg, Sweden (thomas.jansson@fysiologi.gu.se)