

# {{D-vitaminmangel som risikofaktor for kejsersnit og præeklampsi}}

## Forskningsårsprotokol

Stud. med. Christine Antonsen

Årskort nummer: 20052762.

### Vejledere:

Niels Ulbjerg, professor, dr. med., Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby.  
Lone Egly Hvidman, overlæge, ph.d., Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby.  
Tine Brink Henriksen, professor, ph.d., Neonatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby.  
Ulla Kristine Møller Liendgaard, cand. Scient. San, ph.d., Medicinsk Endokrinologisk afdeling, MEA, Aarhus Universitets hospital, Aarhus sygehus THG.

### Kontaktperson:

Christine Antonsen

Niels Juels Gade 1. st.

8200 Århus N

Tlf: 20 94 51 83

Email: christineantonsen@yahoo.dk

## Indledning

D-vitamin mangel (lav plasma 25-hydroxyvitamin D (p-25OHD) koncentration) er i dag en udbredt lidelse. Den tværstribede muskulatur har vitamin D receptorer {{8 Simpson,R.U. 1985}}, hvilket forklarer, at D-vitamin mangel er associeret til nedsat muskel styrke og funktion{{1 Holick MF}}. Det er endnu ikke kendt, hvorvidt lav D-vitamin status svækker kvindens glatte muskulatur, herunder hendes risiko for akut kejsersnit pga. dårligt vearbejde. Der foreligger to studier, der belyser dette forhold. Det ene udgår fra Pakistan og viser ikke association mellem D-vitamin status og kejsersnit {{7 Brunvand,L. 1998}}. Det andet studie tager udgangspunkt i en amerikansk population, og viser en 3-dobling af risikoen for kejsersnit ved D-vitamin mangel{{5 Merewood,A. 2009}}. Der foreligger desuden et enkelt studie, som påviser sæsonvariationer hos gravide i troperne {{6 Okafor,U.V. 2010}}.

Under graviditeten er maternal lav p-25OHD koncentration fundet associeret til en øget risiko for spontan abort og præeklamsi (svangerskabsforgiftning). Disse komplikationer udgør i dag væsentlige obstetriske problemer, der tegner sig for en stor del af maternal og perinatal morbiditet og mortalitet på verdensplan {{9 Sibai,B. 2005}}. Præeklamsi er en multiorgan-sygdom, som kan påvirke leveren, nyrerne, koagulations mekanismerne, centralnervesystemet og andre organer {{9 Sibai,B. 2005}}.

Trods årtiers forskning i maternal og føtal medicin, er årsagen til præeklamsi stadig ukendt, og den eneste etableret måde at afhjælpe tilstanden på er at iværksætte/fremskynde fødslen. Præeklamsi rammer omkring 3-10 % af førstegangsgravide på verdensplan {{9 Sibai,B. 2005}} og omkring 6 % i Danmark. Unormal trofoblast invasion, inflammatoriske forandringer og immunologiske faktorer er alle potentielle udløsende faktorer. D-vitamin, såvel 25OHD, som den mere aktive metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), menes at have en direkte indflydelse på flere mekanismer, som kan være af betydning for udvikling af præeklamsi {{10 Bodnar,L.M. 2007}}. I graviditeter, kompliceret af D-vitamin mangel, er der fundet en øget produktion af inflammatoriske cytokiner som fx TNF- $\alpha$  {{11 Diaz,L. 2009}}. Desuden stimulerer  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  de T-celle regulerende mekanismer, der er essentielle for implanteringen af placenta gennem immun tolerance {{12 Hypponen,E. 2005}}. I graviditeter kompliceret af præeklamsi, er D-vitamin metabolismen i placenta fundet påvirket, hvorvidt disse forandringer kan spille en rolle i forhold til den unormale trofoblast invasion er dog uklart {{13 Fischer,D. 2007}}. Hvorvidt der forekommer en

sæson variation i incidents af præeklampsi er diskuteret. I nogle studier findes incidensen af præeklampsi højest henover vinteren, hvor man samtidig ser det laveste niveau af D-vitamin. Flere studier støtter hypotesen om en højere incidents af præeklampsi i forbindelse med fødsel om vinteren samt ved lav D-vitamin status (review'et i {{14 Lee,S.J. 2006; 15 Tepoel,M.R. 2011}} hvorimod tre studier ikke støtter hypotesen (review'et i {{14 Lee,S.J. 2006; 15 Tepoel,M.R. 2011; 16 Powe,C.E. 2010}}).

### **Hypotese:**

Vi antager, grundet D-vitamins effekt på muskel styrken, at kvinder med lavt p-25OHD koncentration har en øget risiko for dårlig progression i fødslen og dermed øget risiko for akut kejsersnit sammenlignet med kvinder, der gennemfører en normal fødsel.

Vi antager, at denne association medfører, at der i en dansk population kan påvises sæsonvariationer i antallet af præeklampsi tilfælde og akutte kejsersnit.

### **Perspektivering:**

Findes der associationer mellem maternal p-25OHD koncentrationer og graviditetsforløb, vil denne viden kunne anvendes i forhold til forebyggelse af graviditetskomplikationer herunder præeklampsi og akut kejsersnit. Endvidere vil resultaterne kunne anvendes i forhold til at øge opmærksomheden på anbefalinger til gravide omkring D-vitamin tilskud. Yderligere forskning vil da skulle fastsætte, hvilken mængde af tilskud, der skal sikre at størstedelen af gravide kvinder har en optimal D-vitamin status.

### **Formål:**

- At undersøge mulige sæson variationer i udvikling af præeklampsi og akut kejsersnit i en dansk population.
- At undersøge mulige associationer mellem p-25OHD koncentration og risikoen for at få udført akut kejsersnit pga. dårlig progression i fødslen sammenholdt med kvinder med en normalt forløbende fødsel.

## **Materiale og metoder:**

Vi ønsker at udføre to studier designet til at belyse formålene.

### *Studie 1:*

Et database studie, hvor der undersøges for mulig sæson variationer i udvikling af præeklampsi og udførelsen af akutte kejsersnit (pga. dårlig progression i fødslen) ud fra databasen (Aarhus Birth Cohort) Århus Universitetshospital. Denne kohorte inkluderer næsten 100.000 kvinder, svarende til stort set alle, der har født på Aarhus Universitetshospital, Skejby, de sidste 20 år. Data er ganske valide, da de er indtastede af specielt uddannede forskningsjordemødre {{17 Kirkegaard, I. 2011}}.

### *Studie 2 (case- control studie):*

Førstegangs fødende kvinder rekrutteres konsekutivt på fødegangen på Aarhus Universitets hospital, Skejby.

Dagen efter en fødsel, vil følgende kvinder få taget en blodprøve:

- 50 kvinder med en normalt forløbende fødsel
- 50 kvinder som har fået foretaget akut kejsersnit pga. dårligt vearbejde.

Efter at blodprøverne er taget, vil de blive frosset ned indtil vi har indsamlet materiale fra alle forsøgspersoner. Herefter vil blodprøverne blive analyseret for p-25OHD, endvidere vil der blive set på hormoner, der spiller en væsentlig rolle i D-vitamin metabolismen: 1,25dihydroxyvitamin D, parathyreoideahormon (PTH) og fibroblast growth faktor 23 (FGF-23).

Blodprøverne vil indgå i en biobank, som kun deltagere fra projektgruppen har adgang til.

Blodprøverne vil ikke blive anonymiseret, men vil blive behandlet under dyb fortrolighed, ligesom alle deltagere i projektgruppen er bundet af tavshedspligten.

Biobanken vil blive gemt i en årrække på 20 år, hvorefter den vil blive destrueret.

Der vil ikke indgå oplysninger fra patient journaler.

Der er således ingen forsøgsdeltagere, der skal indkaldes. Alle kvinder er indlagt i forbindelse med deres fødsel. Forsøget kræver kun ét møde med kvinden, hvor hun ved samme lejlighed vil få taget blodprøven. Ulempen for kvinden ved at deltage i forsøget er således minimal. Det eneste indgreb i forsøget er en blodprøve, hvorfor risikoen for bivirkninger er minimal

### **Etiske overvejelser:**

Undersøgelsen udføres i overensstemmelse med de i Helsinki II deklARATIONEN nævnte forhold angående biomedicinsk forskning, som omfatter mennesker. Inden projektet iværksættes skal det godkendes af Den videnskabsetiske Komité for Region Midtjylland, ligesom Datatilsynet vil blive underrettet. Fra alle deltagere i studie 2 vil der blive indhentet informeret samtykke og undersøgelsen vil blive udført i henhold til de gældende rekommandationer fra ovennævnte instanser. Deltagelse i undersøgelsen er frivillig, og enhver deltager kan til enhver tid udgå af studiet, hvis vedkommende ønsker dette, og deltageren kan ikke afkræves nogen forklaring desangående. Alle forsøgsdeltagere vil få udleveret en kopi af samtykkeerklæringen. Den eneste bivirkning eller risiko der er forbundet med forsøget er den, der er knyttet til blodprøven. Det kan være blodansamling og i meget sjældne tilfælde infektion ved indstiksstedet. Bivirkninger og risici er således langt mindre end de forventede fordele ved at klarlægge D-vitamins betydning for det obstetriske område. Både positive og negative forsøgsresultater vil blive offentliggjort.

### **Christine Antonsen bidrag til projektet:**

Christine vil under vejledning være hovedansvarlig for:

- Ansøgning til Videnskabsetisk komite, herunder udformning af deltagerinformation.
- Ansøgning til Datatilsynet.
- Delprojekt 1
  - Behandling af data fra Den Aarhusianske fødselskohorte med statistikpakken STATA.
  - Udfærdige manuskript til publikation i peerreviewet tidsskrift.
- Delprojekt 2
  - Varetage logistikken: daglig identifikation af projektdeltagere, information af disse, blodprøvetagning, håndtering og nedfrysning af disse.
  - Behandle resultaterne fra blodprøve analyserne med statistikpakken STATA.
  - Udfærdige manuskript til publikation i peerreviewet tidsskrift.

**Økonomi:**

Budget

• Løn til Christine Antonsen	120.000 kr
• Computer og software inklusive statistikpakken STATA	12.000 kr
• Kongresdeltagelse	12.000 kr
• Fryserkapacitet	2.000 kr.
• Diverse blodprøve analyser	49.900 kr.
• Uforudsete udgifter herunder møder og rejser	10.000 kr

Udgifter til utensilier og blodprøveanalyser ansøges ved diverse fonde. Imødekommes disse ansøgninger ikke, dækker Niels Uldbjerg diverse udgifter. Der ansøges ikke om fonds midler ved medicinalindustrien.

Der udbetales ikke vederlag eller andre ydelser til forsøgspersonerne.

**Referencer:**

- Bodnar, L.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., Holick, M.F., Powers, R.W. & Roberts, J.M. 2007, "Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 92, no. 9, pp. 3517-3522.
- Brunvand, L., Shah, S.S., Bergstrom, S. & Haug, E. 1998, "Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with obstructed labor. A study among Pakistani women in Karachi", *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 77, no. 3, pp. 303-306.
- Diaz, L., Noyola-Martinez, N., Barrera, D., Hernandez, G., Avila, E., Halhali, A. & Larrea, F. 2009, "Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts", *Journal of reproductive immunology*, vol. 81, no. 1, pp. 17-24.
- Fischer, D., Schroer, A., Ludders, D., Cordes, T., Bucker, B., Reichrath, J. & Friedrich, M. 2007, "Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births", *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, vol. 34, no. 2, pp. 80-84.
- Holick, M.F. & Chen, T.C. 2008, "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, no. 4, pp. 1080S-6S.
- Hypponen, E. 2005, "Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis", *Nutrition reviews*, vol. 63, no. 7, pp. 225-232.
- Kirkegaard, I., Henriksen, T.B. & Uldbjerg, N. 2011, "Early fetal growth, PAPP-A and free beta-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant", *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 37, no. 3, pp. 341-347.
- Lee, S.J., Steer, P.J. & Filippi, V. 2006, "Seasonal patterns and preterm birth: a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort", *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, vol. 113, no. 11, pp. 1280-1288.
- Merewood, A., Mehta, S.D., Chen, T.C., Bauchner, H. & Holick, M.F. 2009, "Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 94, no. 3, pp. 940-945.
- Okafor, U.V. & Ezegwui, H.U. 2010, "Cesarean delivery in preeclampsia and seasonal variation in a tropical rainforest belt", *Journal of postgraduate medicine*, vol. 56, no. 1, pp. 21-23.
- Powe, C.E., Seely, E.W., Rana, S., Bhan, I., Ecker, J., Karumanchi, S.A. & Thadhani, R. 2010, "First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia", *Hypertension*, vol. 56, no. 4, pp. 758-763.
- Sibai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M. 2005, "Pre-eclampsia", *Lancet*, vol. 365, no. 9461, pp. 785-799.

Simpson, R.U., Thomas, G.A. & Arnold, A.J. 1985, "Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and activities in muscle", *The Journal of biological chemistry*, vol. 260, no. 15, pp. 8882-8891.

Tepoel, M.R., Saftlas, A.F. & Wallis, A.B. 2011, "Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review", *Journal of reproductive immunology*, vol. 89, no. 2, pp. 140-152.