



## INFORMATIONSBLAD DELTAGARE

**PROJEKTTITEL:** The Diabetogenic Perturbations of the Fetal Methylome (DIAPRIME) Project (Epigenetiska förändringar hos fostret under graviditet med hög risk för nedsatt blodsockerkontroll)

**FINANSIÄR:** Studien är delvis finansierad av den Europeiska stiftelsen för studie av diabetes [European Foundation for the Study of Diabetes, (EFSD)/MSD], Novo Nordisk Foundation och Hjärt-Lungfonden

**INVOLVERADE FORSKARE:** Huvudansvarig forskare: Paul W. Franks, professor i genetisk epidemiologi vid Lunds universitet samt adjungerad professor i nutrition vid Harvard University; Forskare som är praktiskt ansvarig: Angela C. Estampador, doktorand vid Lunds universitet; Forskare med klinisk och särskild expertis: Helena Strevens, legitimerad läkare, överläkare och docent vid Skånes universitetssjukhus och Lunds universitet samt Simon Timpka, legitimerad läkare vid Lunds universitet.

**STUDIEPLATS:** Kvinnokliniken / Klinisk Prövningsenhet, Skånes universitetssjukhus, Region Skåne.

### STUDIERELATERADE TELEFONNUMMER:

Kristina Hansson, studiekordinator Klinisk Prövningsenhet  
Email: [Kristina.AC.Hansson@skane.se](mailto:Kristina.AC.Hansson@skane.se)  
Tel: 046 17 53 37

Angela Estampador, studiekoordinator (engelska):  
Email : [Angela.estampador@med.lu.se](mailto:Angela.estampador@med.lu.se)  
Tel : 040 39 11 48

### 1. INTRODUKTION

Du kan välja att delta i forskningsstudien ”*Epigenetiska förändringar hos fostret under graviditet med hög risk för nedsatt blodsockerkontroll*” (DIAPRIME). Syftet med följande information är att upplysa dig om syftet, risker och fördelar med att delta i studien. Texten kan innehålla ord som du inte förstår eller inte är bekant med sedan tidigare. Du bör endast underteckna det medföljande samtyckesformuläret efter att du fått all relevant information, alla dina frågor har besvarats, du har förstått alla procedurer och har haft tillräckligt med tid att bestämma om du vill delta.

### 2. SYFTET MED STUDIEN

Syftet med studien är att undersöka och öka förståelsen kring de molekylära processer under en graviditet som påverkar fostertillväxt och barnets utveckling. Vi kommer att studera om och på vilket sätt dessa processer skiljer sig åt i relation till normala och förhöjda blodsockernivåer

under en graviditet – det senare kallas hyperglykemi och är ett tillstånd som är besläktat med typ 2-diabetes och graviditetsdiabetes.

Det är ännu mycket som inte är klarlagt kring hur det växande fostret anpassar sig till näringstillgången i livmodern och förändringar av den gravida kvinnans blodsockernivåer under en graviditet. Tills nu har tekniska begränsningar hindrat oss från att studera dessa processer. Då det har visat sig att moderns blod under en graviditet även innehåller DNA från det växande fostret kommer vi i denna studie att pröva en ny och säker metod för att inhämta biologisk information (inklusive DNA) kring mor och barn. Detta sker genom blodprov som lämnas av den gravida kvinnan vid tre tillfällen under graviditeten.

DNA är en kodsträng som innehåller instruktionerna för att bilda de proteiner och andra byggstenar i cellerna som kroppen behöver. Varje cell i kroppen innehåller samma uppsättning DNA, och kan enkelt renas fram från blodet. Det DNA-prov som samlas in i denna studie kommer att användas för att studera små molekyler (metyleringar) som binder till DNA:t och reglerar hur cellerna läser av DNA-koden. Lite förenklat kan man säga att metyleringarna av DNA:t kan aktivera eller inaktivera sektioner av DNA-koden i cellen och på så sätt regleras vilka proteiner och andra byggstenar som cellen producerar. Processen med de små molekylerna (metyleringarna) som binder till DNA-koden kallas med ett annat ord *'epigenetiska modifieringar'*.

Mängden blodsocker som transporteras från mor till barn under en graviditet har betydelse för hur barnet växer och utvecklas under graviditeten. Transporten av blodsocker bestäms i sin tur av en kombination av vad och hur mycket man äter, kroppens möjlighet att bryta ned maten och moderkakans funktion. Studien kommer därför att undersöka hur blodsocker (och andra faktorer i blodet som t ex blodfetter) och andra livsstilsrelaterade faktorer – såsom kost, livsstil och nivå av fysisk aktivitet - påverkar hur barnets DNA metyleras och hur det i sin tur är relaterat till barnets tillväxt.

### 3. DELTAGARE I STUDIEN

Deltagande i studien är helt frivilligt. Du kan när som helst besluta att inte delta eller att lämna studien. Ditt beslut kommer inte påverka framtida tillgång till medicinsk vård som du och/eller ditt barn är berättigade till.

Du kan delta i studien om du uppfyller **alla** nedanstående kriterier:

- Inte överstiger 16 graviditetsveckor
- Är mellan 20 och 40 år gammal
- Villig att delta i följande studieövervakning:
  - Kontinuerlig monitorering av fysisk aktivitet
  - Kontinuerlig blodsockermonitorering
  - Blodprovstagning
- Villig att inkludera ditt väntade barn under hela studieperioden inkluderande blodprovstagning vid 8 veckors ålder.
- Villig att delta på uppföljningsbesök 8 veckor ( $\pm$  2 veckor) efter förlossningen (mer information nedan).
- Fullföljande av en sju dagars försöksperiod ("run-in" period) med kontinuerlig glukosmonitorering samt monitorering av fysisk aktivitet för att utvärdera följsamhet/användning (mer information nedan).

- Du är av skandinavisk härkomst (utan känd icke-europeisk härkomst och båda dina föräldrar är födda i Skandinavien [Sverige, Danmark, Norge, Island]).
- Den biologiska fadern är av nordeuropeisk härkomst ( t ex Skandinavien, Tyskland, Storbritannien, Frankrike, Nederländerna)

Du **kan inte delta i studien** om du uppfyller **en eller fler** av följande:

- Genomgången "gastric bypass"-operation
- Typ 1-diabetes
- Polycystisk ovariesyndrom
- Assisterad befruktning (med artificiell reproduktiv teknik, ART; dvs in vitro fertilisering [IVF] eller hormonell stimulering) i innevarande graviditet
- Icke svensktalande
- Pågående användning av en eller fler av följande läkemedel:
  - Systemiska steroider
  - Antipsykotiska medel
  - Kramplösande medicin eller antidepressiv ångstdämpande medicin
  - Medicinering för ADHD inkluderande amfetamin och metylfenidat
- Användning av viktreducerande läkemedel
- Pågående allvarlig sjukdom (inkluderande diagnosticerad depression eller övrig psykisk sjukdom)
- Planerar abort eller har planer på adoption i samband med födseln
- Tre eller fler tidiga missfall
- Tobaksanvändning (rökning - även e-cigaretter - och/eller snus) de senaste 3 månaderna

#### 4. UNDERSÖKNINGAR OCH PROVTAGNINGAR

Deltagande i den här studien betyder att du samtycker till att delta i följande studiedelar:

**7-dagars försöksperiod.** Du kommer att tillfrågas om att genomföra en 7-dagars försöksperiod under vilken du kommer att bära två monitorer, en som mäter fysisk aktivitetsnivå och en som mäter blodsockernivå. Om du av någon anledning inte klarar av att uppnå nästintill komplett "bärrar-tid" under denna försöksperiod, eller om du skulle uppleva någon form av komplikation med monitorerna, kommer du inte att kunna delta i nästa steg i studien.

**Mätning av fysisk aktivitet.** Du kommer att tillfrågas att bära en liten mätare för fysisk aktivitet (Axivity-mätare, eller liknande), som ser ut ungefär som en armbandsklocka, kontinuerligt under din graviditet inklusive dusch, bad, och sömn. Axivity-mätaren registrerar dina rörelser hela dygnet och är justerbar och vattentät. Jämfört med kommersiellt tillgängliga mätare av fysisk aktivitet samlar Axivity-mätaren in data av högre kvalitet och i högre upplösning för att uppfylla forskningskrav. Mätaren kräver nedladdning av data och laddning av batteri en gång i månaden vilket kommer ske med minsta möjliga besvär för dig, antingen vid ett vård-/studiebesök eller via post (brev med förbetalt porto). Mätaren kommer finnas tillgänglig i två färgvarianter, blågrön eller svart (se nedan).

Om du upplever några besvär med din mätare av fysisk aktivitet eller blodsocker, eller har några andra frågor, kontakta forskaren som är praktiskt ansvarig för studien Angela Estampador via Help Desk på <http://diaprime.se>.



**Blodsockermätning:** Du kommer att instrueras att *bära blodsockermätaren kontinuerligt under din graviditet*, vilket är normal vård för kvinnor som har högt blodsocker under graviditeten och därför kräver täta blodsockerkontroller. Du kommer att använda en liten blodsockermätare (Freestyle Libre, eller liknande; se nedan) som bärs på armen kontinuerligt natt och dag. Mätaren är utvecklad för att minimera besvär för bäraren. Den är även vattentålig och kan bäras kontinuerligt under dusch/bad i upp till 30 minuter. Mätaren har en liten nål som varsamt förs in under huden för att mäta blodsockret i omkringliggande vävnad. En barnmorska eller annan medicinsk personal kommer att utförligt instruera dig i hur du gör för att (1) fästa mätaren på armen (2) ladda ner data av från mätaren på armen till den fristående avläsaren (3) se uppmätta blodsockervärden (4) underhålla mätaren. Det tar mellan 5-10 sekunder att fästa mätaren; en del individer kan känna ett mindre stick men detta är helt övergående.



Informationen som vi samlar in om dina blodsockervärden kommer att laddas upp med hjälp av blodsockermätaren till ett online-system som heter Diasend® i samband med varje studiebesök. Endast vårdpersonal och forskningspersonal kommer att ha tillgång till denna information. Om du har några frågor, vänligen kontakta Helena Strevens på telefon 046 17 25 44.

**Blodprovstagning:** Under graviditet och efter förlossningen kommer blodprov samlas in vid totalt fyra tillfällen från dig och en gång från ditt barn:

- Tidig graviditet (10-14:e veckan) **10-16:e veckan**
- Mitten av graviditeten (24-28:e veckan)
- Sen graviditet (32-36:e veckan)
- 8 veckor efter förlossningen (blod kommer då samlas in från **dig** och **ditt barn**)

Vi kommer att samla in, preparera och lagra upp till 100 ml av ditt blod vid varje provtagningstillfälle. Det motsvarar en femtedel (20 %) av volymen som vanligen samlas in

vid bloddonation. Blod kommer att samlas in genom vanlig blodprovstagning, företrädesvis genom en nål i armvecket.

Vid besöket 8 veckor efter förlossningen kommer vi att samla  $\leq 100$  ml blod från dig och 7 ml blod från ditt barn.

**Navelsträngsblod, navelsträngs vävnad och moderkaksprov:** Vi vill samla in, preparera och förvara prover från några av vävnaderna som normalt inte sparas efter en förlossning. Dessa inkluderar navelsträngsblod (upp till 75 ml), navelsträngs vävnad och moderkakan (placenta). Dessa vävnader kommer att samlas in efter förlossningen av utbildad vård- eller forskningspersonal. Din moderkakas vikt och storlek kommer att registreras och ett vävnadsprov från den kommer tas. Vi tror att vi genom att studera dessa vävnader kommer att förstå mer av processerna som pågår i dem och hur de bidrar till tillväxt, utveckling och hälsa för ditt barn. Dina vävnadsprover kommer att prepareras och sedan förvaras i en särskild frys utvecklad för att säkert förvara vävnadsprover på CRC, Lunds universitet, Malmö.

**Salivprov:** Vi vill samla in ett salivprov (2-10 ml) som kan lämnas antingen via post eller personligen. Vi är intresserade av att undersöka om fostrets DNA är detekterbart i den gravida kvinnans saliv. Den här informationen skulle vara användbar för utvecklandet av lätta och säkra metoder för screening av medfödda sjukdomar.

**Medicinsk journal:** Information kommer att samlas in från din medicinska journal av utbildad forskningspersonal. Exempel på sådan information är läkemedel, hälsotillstånd, vikt, längd, blodtryck, förlossningssätt och barnets tillstånd.

**Formulär:** Du kommer att bli ombedd att lämna dina kontaktuppgifter. Du kommer att få fylla i ett antal frågeformulär kring din sociala situation, din hälsa och livsstil, vilken mat du äter, hur fysiskt aktiv du är, vilka läkemedel du tar och tiden efter förlossningen (t ex kring amning). Frågeformulären kommer att finnas tillgängliga i pappersversion eller elektroniskt online. Denna information kan lämnas av en online Webbportal, som är lätt att nå med en dator eller mobil enhet.

**Viktuppgång och kroppsmått:** Du kommer att förses med en våg under hela studien för att kolla upp din vikt. I samband med dina besök på kliniken kommer vi att göra en 3D kroppsskanning för att mäta din kroppssammansättning.

**Webbportal:** <http://diaprime.se> Du kommer att få information om din livsstilsmönster under hela graviditeten och efter förlossning genom att svara på eller fylla i webblogger genom en säker webbportal. Webbportalen kommer också att spåra dina framsteg genom studieprotokollet samt erbjuder dig möjlighet till kontakt vid frågor, hjälp med studiematerial, och erhålla påminnelse om studien.

**Data och biologiskt material från fadern:** Vi är intresserade av att studera faderns betydelse för de molekyler som påverkar avläsningen av fostrets gener under graviditet och senare utveckling. Efter ditt samtycke kommer fadern till ditt barn att bjudas in till ett besök (som tar ca 1 timme) och vi kommer att be om tillstånd att samla in information angående psykosocial och allmän hälsa och demografiska data, kost, fysisk aktivitet, vikt och längd via självrapportering och enkäter. Vi kommer även att be om tillstånd att extrahera journaldata kring hans födelsevikt, sjuklighet och andra faktorer som kan tänkas påverka DNA under

bildningen av könscellerna. Vid besöket kommer ett blodprov att tas ( $\leq 20$  ml) som sedan kommer att lagras för (epi)genetiska analyser. Genetisk information kommer inte att användas för att bestämma barnets biologiska far (vi kommer att neka till detta även vid direkt begäran). Insamlat material kommer endast att användas till forskningsändamål. Din tillåtelse att bjuda in fadern att delta i studien är helt frivillig och **ditt beslut påverkar inte din egen medverkan i studien.**

## 5. FÖRDELAR MED ATT DELTA I STUDIEN

Du eller ditt barn kommer möjligen - eller möjligen inte - att personligen dra nytta av er medverkan den här studien. Du har rätt till vård enligt gällande rutiner oavsett om du beslutar dig för att medverka eller inte.

En hälsosam livsstil och kost under graviditet kan vara bra för din och ditt barns hälsa både under och efter graviditeten. Som del i den här studien kommer du att utrustas med en mätare för blodsocker och en mätare för fysisk aktivitet vilka registrerar dessa faktorer under din graviditet. Efter studiens genomförande kommer du kunna begära en sammanfattning av den insamlade informationen från mätarna angående blodsocker och fysisk aktivitet.

Notera: Om du redan har diabetes eller har hög risk för graviditetsdiabetes och får vård via Kvinnokliniken vid Skånes universitetssjukhus i Lund din vård inkludera noggrann övervakning av ditt blodsocker under graviditeten, antingen via ett stick i fingret eller genom kontinuerlig blodsockermätning (det senare alternativet leder då normalt till extra kostnader för patienten). Om du väljer att delta i studien kommer du erbjudas att använda den kontinuerliga blodsockermätaren utan kostnad för dig under hela studieperioden.

## 6. RISKER OCH OBEHAG

Undersökningarna och provtagningarna ovan innebär minimala risker för dig eller ditt barn.

*Blodprovstagning:* Blod kommer att samlas in via rutinmässig blodprovstagning. Blodbrist (anemi) efter blodförlust uppkommer vanligtvis inte när mindre än 20% av den totala blodvolymen har förlorats. Den totala volymen blod som tas vid varje besök kommer inte överstiga 5% av din totala blodvolym. Den planerade blodprovstagningen kommer således inte medföra annat än minimal risk för dig som studiedeltagare.

*Kontinuerlig blodsockermätning:* I händelse av att mätaren placeras på samma ställe under längre tid kan läkningen av huden försämrats och ärrbildning eller hudirritation/eksem uppkomma. I ovanliga fall kan en person som använder mätaren utveckla en lokal infektion.

*Fysisk aktivitetsmätning:* Handledsbanden som används för att fästa monitorerna kan i sällsynta fall skapa lättare irritation av huden.

*Redovisning av riskerna med att behandla personlig information:* Flera åtgärder kommer att vidtas för att skydda studiedeltagarnas rätt till integritet och för att säkerställa säker behandling av personlig information (sekretess). Dina prover kommer att märkas med ett kodnummer; din personliga information kommer inte vara tillgänglig för laboratoriepersonal för att minimera riskerna att din identitet avslöjas. Kodnumret kommer att lagras säkert på en krypterad och inlåst hårddisk på Kliniskt forskningscentrum (CRC) vid Lunds universitet.

Endast huvudansvarig och praktiskt ansvarig för studien kommer att ha tillgång till informationen och endast genom lösenordsskydd. Det är extremt osannolikt att en obehörig person skulle få tillgång till din skyddade information. Om det mot förmodan skulle ske kan det komma att leda till känsla av diskriminering, stress och/eller skam hos studiedeltagarna.

Om du vill veta mer angående behandling av personuppgifter i samband med forskning eller sjukvård, fråga studiepersonal eller kontakta personuppgiftsombud vid Lunds universitet respektive Region Skåne enligt nedan.

Personuppgiftsombud Lunds universitet: Johanna Alhem, Telefon 046 - 222 09 85

Personuppgiftsombud Region Skåne: Per Bergstrand, Telefon 044 - 309 30 00 (växel)

**Dela känslig information med medicinsk/forskningspersonal:** När du tillfrågas om personliga uppgifter kopplade till graviditetsrelaterade symptom, livsstil och kostvanor, och aktivitet under studien, kan det leda till känslor av utsatthet och skam. Redovisning av all information är frivillig och du kan välja att inte dela sådan information som du inte är bekväm med.

*Genetisk information:* Otillbörligt avslöjande av genetisk information skulle kunna kränka ditt privatliv och få dig att känna skam och oro. Vi kommer därför att skydda din personliga information, inklusive genetisk information. I situationer där vi delar dina forskningsdata med andra deltagare i forskningsgruppen eller samarbetande forskare kommer vi säkerställa att dina data inte är kopplad till ditt personnummer eller liknande information som kan användas för att identifiera dig. Detta för att säkerställa konfidentialitet.

I händelse av att du upplever några komplikationer eller obehag kopplade till studien, vänligen diskutera detta med vårdpersonal och/eller kontakta Kristina Hansson, studiekordinator på Klinisk Prövningsenhet.

## **7. KOSTNADER**

Alla kostnader som nämns i beskrivningen av studien kommer att täckas av studien.

## **8. DELTAGANDE OCH FRIVILLIGT AVSLUTANDE**

Ditt beslut att delta i studien är frivilligt. Om du väljer att avsäga dig fortsatt deltagande i studien ber vi dig vänligen att kontakta Kristina Hansson (studiekordinator) på [Kristina.ac.hansson@skane.se](mailto:Kristina.ac.hansson@skane.se) och berätta i skrift att du inte vill att vi ska använda data eller prover som vi möjligen hade samlat in från dig. Om du vill avsluta ditt deltagande och vill att dina data och/eller prover ska förstöras bör du meddela oss i skrift så snart som möjligt.

## 9. EKONOMISK KOMPENSATION

Du kommer få ekonomisk kompensation för ditt deltagande i studien. Kompensationen är menad som ersättning för den tid och ev. besvär som det innebär att delta i följande aktiviteter:

Aktivitet	Frekvens och längd för studiebesök	Kompensation
Insamling av blodprov	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 tillfällen under <b>graviditet</b> (ca 1 timme vardera; prov tas från den gravida kvinnan)</li> <li>• 1 tillfälle <b>efter förlossningen</b> (ca 1-2 timmar; prov tas från både mor och barn)</li> </ul>	150 kr per besök, 4 besök totalt
Kontinuerlig blodsocker monitorering	Kontinuerligt från studiestart till förlossning	250 kr per vecka
Mätning av fysisk aktivitet	Kontinuerligt från studiestart till förlossning	100 kr per vecka

Ibland leder forskningsresultat till uppfinningar som har ekonomiskt värde om de utvecklas och säljs. De här upptäckterna eller uppfinningarna kan patenteras eller licensieras vilket ger ett företag exklusiva rättigheter att tillverka och sälja produkter eller erbjuda upptäcktsbaserade provtagningar. Om ett företag skulle kommersialisera forskningsresultat som baseras på den här studien kommer du inte att få någon ytterligare ekonomisk ersättning.



## SAMTYCKESFORMULÄR

**Den här delen är helt frivillig och påverkar inte din övriga medverkan i studien:**

Jag ger mitt medgivande till att forskarlaget kontaktar den biologiska pappan till mitt barn för att bjuda in honom till att delta i studien. I sådant fall kommer han att behöva fylla i ett separat samtyckesformulär. Hans kontaktuppgifter ges nedan.

Pappans namn: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_ Mobil: \_\_\_\_\_

Adress: \_\_\_\_\_

Pappans email: \_\_\_\_\_

**Jag har läst informationen i det här samtyckesformuläret eller så har det lästs upp för mig. Alla mina frågor om studien och min medverkan i den har besvarats. Jag samtycker frivilligt till att delta i den här forskningsstudien. Jag godkänner användandet och delandet av mina vårduppgifter med forskningsgruppen. Jag ger inte upp mina juridiska rättigheter när jag undertecknar detta samtyckesformulär.**

***Jag ger mitt samtycke till att delta i studien enligt ovan.***

\_\_\_\_\_  
Deltagarens namn (TEXTA)

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Deltagarens underskrift

\_\_\_\_\_  
Personnummer

\_\_\_\_\_  
Adress:

\_\_\_\_\_  
Representant för forskningsstudien som lämnat information:

\_\_\_\_\_  
Namn (TEXTA)

\_\_\_\_\_  
Underskrift

\_\_\_\_\_  
Datum

\* Fylls i av studiepersonal

Participant Study ID \_\_\_\_\_