

## V. Diskussion

### V.1. Zu den vorliegenden Experimenten

#### V.1.1. Das Modell

Das Einzelkotyledonen-Modell der menschlichen Plazenta hat sich als geeignetes in-vitro-Modell zur Untersuchung des diaplazentaren Transfers sowie der plazentaren Aufnahme und Verstoffwechslung vieler pharmakologischer Substanzen und Nährstoffe beim Menschen erwiesen.<sup>46, 91</sup>

Bei der vorliegenden Arbeit wurde das von *Brandes*<sup>13</sup> beschriebene Modell verwendet, das ebenfalls von anderen Autoren<sup>38,89</sup> genutzt wurde. Es beschränkt sich auf die Untersuchung eines einzelnen Kotyledonen, wodurch die Komplexität der physiologischen Verhältnisse in der Plazenta reduziert wird. Außerdem werden, im Gegensatz zur Perfusion der gesamten Plazenta, kleinere Volumina benötigt, was eine höhere Erfolgsrate (zirka 75% gegenüber 10-25% bei der gesamten Plazenta) zur Folge hat.<sup>13</sup> Das Einzelkotyledonen-Modell erlaubt die Kontrolle über die einzelnen Variablen des Experiments und ermöglicht, Aussagen unabhängig von jedem fetalen Metabolismus zu treffen. Mit diesem Modell ist es daher nicht möglich, Erkenntnisse über die Wirkung der untersuchten Substanzen auf den Fetus zu gewinnen. Es eignet sich jedoch hervorragend zur Untersuchung der Transportmechanismen einzelner Substanzen mit einem langsamen transplazentaren Transport. Im Gegensatz zu anderen Modellen erlaubt es auch quantitative Aussagen zum diaplazentaren Transport der verschiedenen Stoffe. Anhand der experimentell ermittelten Konzentrations-Zeit-Kurven lassen sich für die Transportraten der untersuchten Substanzen mathematische Funktionen ermitteln.

Das Einzelkotyledonen-Modell der menschlichen Plazenta ist ein in-vitro-Modell, das den physiologischen Verhältnissen in utero nicht einhundertprozentig entspricht. So ist, beispielsweise, das Fehlen von Glukose auf der Empfängerseite in diesem Fall unphysiologisch. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen den Bedingungen in-vivo und in-vitro nicht so bedeutsam sind und

beispielsweise zum Zeitpunkt der Geburt die Plazentapermeabilität in-vitro den in-vivo-Verhältnissen entspricht. Im Gegensatz dazu scheinen die individuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Plazenten eine weitaus größere Rolle zu spielen.<sup>112</sup>

In der Vergangenheit gab es viele Untersuchungen an Tierplazenten, deren Ergebnisse sich jedoch nicht ohne Einschränkungen auf den Menschen übertragen lassen. So ist beispielsweise die Plazentadurchlässigkeit für Mannitol, einem Molekül der gleichen Größe wie Glukose, beim Menschen 60 mal höher als beim Schaf.<sup>12</sup> Dementsprechend liegt der Vorteil des Einzelkotyledonen-Modells darin, dass sich hiermit intaktes menschliches Plazentagewebe untersuchen lässt.

Das Einzelkotyledonen-Modell nach *Brandes*<sup>13</sup> bildet ein geschlossenes System, das heißt, es kann ein bidirektionaler Transport stattfinden. Somit hat der mögliche transplazentare Rücktransport der zu testenden Substanz einen Einfluss auf die Konzentration auf der Ausgangsseite. Dies entspricht den realen Verhältnissen, da mütterlicher und fetaler Blutkreislauf ebenfalls geschlossene Systeme darstellen. Mit Hilfe dieses Modells lässt sich der „Nettoglukosetransport“ bestimmen, das heißt, der Anteil der Ausgangsmasse an Glukose, der sich zum Zeitpunkt X auf der Empfängerseite befindet (hier „kumulativer Glukosetransport“ genannt) und nicht die insgesamt durch die Plazenta transportierte Menge an Glukose. Es ist davon auszugehen, dass mehr als die zum Experimentende auf der Empfängerseite vorliegende Masse Glukose durch die Plazenta transportiert worden ist, da ein Teil der Glukose wieder zurück transportiert wurde, bis sich ein Gleichgewicht zwischen Hin- und Rücktransport eingestellt hat. Um verstärkt den unidirektionalen Transport zu untersuchen, ist die Verwendung eines offenen Systems sinnvoll, bei dem die Konzentration der zu untersuchenden Substanz durch kontinuierlichen Zu- und Abfluss von Pufferlösung auf einer Seite des Experiments konstant gehalten wird.<sup>37,91</sup>

Die Brauchbarkeit des Einzelkotyledonen-Modells wurde häufig wegen der Zeitspanne zwischen der Unterbrechung der Blutzufuhr und dem Beginn der in-vitro-Perfusion angezweifelt. Bei der vorliegenden Arbeit kann eine längere Ischämie der Plazenta mit der Gefahr irreversibler Schädigung des Gewebes ausgeschlossen

werden, da bei allen Frischentbundenen die Nachgeburtsperiode aktiv geleitet wurde, das heißt, die Plazenta mittels cord traction entwickelt wurde. Vom Moment des Ausstoßens der Plazenta bis zum Beginn der Perfusion vergingen maximal 15 Minuten.

Des weiteren wurde alle Versuche durch die Verwendung von Antipyrin (Glukose/Antipyrin-Quotient  $< 1$ ) validiert. Experimente mit Perfusionsdrücken über dem 1,5-fachen der im Kapitel „Methodik“ angegebenen Normwerte wurden von der Studie ausgeschlossen. Die zur Berechnung der Volumina zum Zeitpunkt X verwendeten Formeln für  $V_x$  bzw. für  $\Delta V$  ergeben nur Näherungswerte, die aber bei kleinen Volumina für  $\Delta V$  ausreichend genau sind. Eine zu starke Abweichung ist von vornherein ausgeschlossen, da bei Übertritt von mehr als 10% der maternalen oder fetalen Lösung in den jeweils anderen Kreislauf das Experiment nicht gewertet wurde.

Im Laufe der Jahre sind experimentell genügend Beweise für die Integrität der Plazentaschranke im Einzelkotyledonen-Modell geliefert worden. So konnte gezeigt werden, dass die Hormonsynthese, der aktive carriervermittelte Transport und die Ultrastruktur der Plazenta erhalten bleiben.<sup>113</sup> *Schneider*<sup>91</sup> wies noch bis zu 10 Stunden nach Beginn der Perfusion einen messbaren ATP-Spiegel nach und konnte so zeigen, dass die Plazenta, genau wie embryonales Gewebe, eine höhere Resistenz gegenüber Ischämie besitzt als reifes Gewebe. Selbst nach kompletter Unterbrechung beider Perfusionskreisläufe für 2,4 Stunden, ließ sich eine Regenerierung der ATP-Produktion erreichen.<sup>73</sup>

*Brandes*<sup>13</sup> wies die Stabilität des Modells mittels konstanter arteriovenöser Sauerstoffdifferenz, Hämoglobinsättigung sowie Laktatkonzentration (Erhöhung bei Sauerstoffmangel) für mindestens 3 Stunden nach. Er überprüfte die Integrität der Plazentaschranke mit Hilfe von <sup>125</sup>I-Humanalbumin sowie <sup>35</sup>S-Sulfobromophthalein, die weder auf der Ausgangsseite abnahmen noch auf der Empfängerseite auftauchten. Nach Beendigung des Experiments injizierte er „India Ink“ und stellte keine Verfärbung auf der Empfängerseite fest. Die noch vorhandene Stoffwechselfähigkeit der Plazenta konnte *Brandes* mittels der Hinzugabe von <sup>3</sup>H- $\Delta_4$ -

Androstendion zeigen, dessen Metaboliten  $^3\text{H}$ -Estron,  $^3\text{H}$ -Estradiol und  $^3\text{H}$ -Testosteron auf der fetalen Seite nachweisbar waren.

### **V.1.2. Die experimentellen Ergebnisse**

Das primäre Untersuchungsergebnis dieser Arbeit ist, dass Metformin keine Veränderung der plazentaren Glukoseaufnahme oder des diaplazentaren Glukosetransportes im Einzelkotyledonen-Modell der menschlichen Plazenta verursacht. Metformin ist weder bei Plazenten stoffwechselgesunder Schwangerer noch bei Plazenten von Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes in der Lage, die Aufnahme von Glukose in die Plazenta beziehungsweise den Transport der Glukose durch die Plazenta zu erhöhen. Dies gilt sowohl für den Glukosetransport von der Mutter zum Fetus als auch für den Rücktransport vom Fetus zur Mutter. Sämtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Damit widerspricht dieses Resultat der Befürchtung, Metformin könne, aufgrund seines Wirkmechanismus an peripheren Geweben, durch eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Plazenta zu einem vermehrten Übertritt von Glukose zum Fetus und damit zu einer diabetischen Stoffwechsellage beim Fetus führen. Das vermutete Risiko einer konsekutiven fetalen Hyperinsulinämie mit den typischen Gefahren einer Makrosomie oder neonatalen Hypoglykämie kann somit für Metformin verneint werden.

Die durch die Plazenta transportierte Menge an Glukose wird durch den Konzentrationsunterschied zwischen mütterlicher und fetaler Seite, dem arteriellen Plasmaglukose-Konzentrationsgradienten, bestimmt, der durch Nabelschnurzentese aus den mütterlichen und fetalen Blutglukosespiegeln ermittelt werden kann.<sup>91</sup> Sinkt die fetale Glukosekonzentration, steigt der transplazentare Konzentrationsgradient, und die Plazenta transportiert mehr Glukose von der mütterlichen zur kindlichen Seite, wodurch der fetale Glukosemangel beseitigt wird. Mit dem gestiegenen maternofetalen Glukose-Konzentrationsgradienten erklärt sich auch die fetale Hyperglykämie bei Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage bei der Mutter.

Die zelluläre Aufnahme der Plasmaglukose geschieht durch erleichterte Diffusion und wird durch spezielle Glukose-Transporteiweiße, sogenannte Glukosetransporter, gewährleistet. Sie folgen einer Sättigungskinetik und bestimmen in der menschlichen Plazenta die Permeabilität der Plazentazotten für Glukose. Ihre Dichte korreliert mit der Glukoseaufnahme der Plazenta<sup>60</sup>, bei Plazenten von Diabetikerinnen ist jedoch keine erhöhte Glukosetransporterichte feststellbar.<sup>103</sup> In verschiedenen Studien konnte für die Plazenta der Isotyp GLUT-1 des Glukosetransporters nachgewiesen werden, der sich sowohl auf den Mikrovilli des Synzytiotrophoblasten als auch auf der fetalen Basalmembran befindet.<sup>47,60</sup> Dadurch wird ein Glukosetransfer in beide Richtungen, von der Mutter zum Fetus und zurück, ermöglicht, was anhand der Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden konnte.

Zwischen der Ausgangsseite und der Empfängerseite kommt es mit Fortschreiten des Experiments zu einer Annäherung der Glukose- und Antipyrikkonzentrationen; in dem Maße, wie die Konzentration auf der Ausgangsseite abfällt, steigt sie auf der Empfängerseite an. Die Konzentrationskurven beschreiben in allen Versuchen typische Exponentialfunktionen, zwischen 90 und 120 Minuten beginnt sich ein Fließgleichgewicht einzustellen, bei dem sich Hin- und Rücktransport angleichen und einen konstanten Wert anstreben. Dementsprechend ist im selben Zeitraum auch bei den Kurven des kumulativen Glukosetransports eine Abflachung zu verzeichnen; zum Ende des Experiments sammelt sich kaum noch weitere Glukose auf der Empfängerseite an. Der transplazentare Konzentrationsgradient erreicht einen stabilen Wert, was sich mit den von *Brandes* erzielten Ergebnissen deckt.<sup>13</sup> Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit, beobachtete *Brandes* jedoch nach 40 Minuten einen Abfall der Glukosekonzentration auf der Empfängerseite, was aber vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass er seine Experimente mit 40 mg/dl Glukose auf der Empfängerseite startete.

Ein bidirektionaler plazentarer Transport für Glukose und Antipyrin wurde auch von anderen Autoren beobachtet.<sup>34,91</sup> So verwendete *Elliott*, der auch mit dem Einzelkotyledonen-Modell arbeitete, für seine Versuche ebenfalls Antipyrin als Kontrollsubstanz und konnte gleiche Kurvenverläufe zeigen.<sup>38</sup>

Da in den Mikrovilli des Synzytiotrophoblasten gegenüber der Basalmembran des fetalen Kapillarendothels eine 3-fach höhere Dichte und eine 20-fach höhere

Transportkapazität von GLUT-1 nachgewiesen wurde<sup>60</sup>, ist vermutet worden, es könne eine Asymmetrie des diaplazentaren Glukosetransports, vorzugsweise in maternofetaler Richtung existieren. In der hier vorliegenden Arbeit ist dagegen eher eine leichte Tendenz zu einem höheren Glukosetransport in Richtung Fetus zu Mutter zu verzeichnen, was aber durch weitere Untersuchungen gesichert werden müsste. *Schneider*<sup>91</sup>, der das offene Einzelkotyledonen-Modell verwendete, konnte identische Glukose- und Antipyrin-Transportraten in beiden Verlaufsrichtungen nachweisen.

Metformin ist, entsprechend seines Wirkmechanismus, für eine 20%ige Reduktion der basalen Blutglukosekonzentration verantwortlich.<sup>6</sup> Da die Plazenta eine hohe Dichte an Glukosetransportern der Isoform GLUT-1 besitzt, die für die basale Glukoseaufnahme der Gewebe verantwortlich sind<sup>7</sup>, liegt die Vermutung nahe, Metformin könne die insulinvermittelte Glukoseaufnahme in die Plazenta fördern. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit, die beweisen, dass metforminexponiertes Plazentagewebe nicht mehr Glukose aufnimmt als Plazentagewebe ohne Metformin, konnte gezeigt werden, dass die Plazenta kein Zielorgan für Metformin ist, was sich mit den Aussagen anderer Studien deckt.<sup>7</sup> Metformin entfaltet seine Wirkung statt dessen an Muskel- und Fettzellen, die besonders viel GLUT-4 besitzen.<sup>92</sup> Dort scheint es über eine Up-Regulation dieser Isoform des Glukosetransporters der Insulinresistenz entgegen zu wirken und so seinen hypoglykämischen Effekt zu entfalten.<sup>56</sup>

In der vorliegenden Arbeit konnte die von der Plazenta aufgenommene Glukose mittels Szintillations-Spektrometrie nachgewiesen und gemessen werden. Ein Großteil der von der Plazenta aufgenommenen Glukose wird verstoffwechselt und somit verbraucht.<sup>60</sup> Dabei soll die fetale Glukosekonzentration einen Einfluss auf das Verhältnis der von der Plazenta verbrauchten zur diaplazentar transportierten Masse an Glukose haben.<sup>47</sup> In der vorliegenden Arbeit zeigt sich speziell in der Perfusionsrichtung Mutter zu Fetus eine umgekehrte Relation zwischen der plazentaren Glukoseaufnahme und dem diaplazentaren Glukosetransport. Je mehr Glukose die Plazenta aufnimmt, desto weniger scheint sie zur anderen Seite zu

transportieren, was zu der Annahme führt, dass die in der Plazenta nachgewiesene Glukose verstoffwechselt wurde und so nicht mehr zum Transport zur Verfügung steht. Es scheinen sich noch andere Trends, wie die vermehrte Glukoseaufnahme bei Plazenten von Diabetikerinnen gegenüber denen gesunder Frauen sowie bei Plazenten in der Perfusionsrichtung Mutter zu Fetus gegenüber der fetomaternalen Verlaufsrichtung, abzuzeichnen.

Insgesamt muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass sich diese Aussagen zur plazentaren Glukoseaufnahme aufgrund der hohen Standardabweichungen in allen Gruppen relativieren. Die Bestimmung der plazentaren Glukoseaufnahme mittels Anfärben, Ausschneiden und Homogenisieren des Kotyledonen hat sich als relativ ungenau herausgestellt. Möglicherweise ist die indirekte Bestimmung der plazentaren Glukoseaufnahme über die Errechnung der Differenz zwischen Ausgangsmasse und der in beiden Kreisläufen zum Ende des Experiments vorliegenden Endmasse an Glukose der erfolgversprechendere Ansatz.

## **V.2. Zum Einsatz oraler Antidiabetika in der Schwangerschaft**

Orale Antidiabetika werden in der Schwangerschaft als kontraindiziert betrachtet.<sup>2,3,31,74</sup> In der Literatur existiert eine größere Anzahl Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate in der Schwangerschaft untersucht wurde, jedoch sind die meisten Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig, da Folgendes zu bemängeln ist:

Die meisten Studien sind retrospektiv, wurden nicht systematisch angelegt und folgen keiner exakten Versuchsdurchführung. Häufig fehlen Angaben zu Dosierung, Dauer der Behandlung oder zum konkreten fetalen outcome.<sup>15,58,90</sup> Oft sind auch mehrere Methoden der Diabetestherapie gleichzeitig angewandt worden. Bis auf wenige Ausnahmen wurden nur Patientenpopulationen mit geringer Stichprobengröße untersucht. Da die meisten Arbeiten aus den 60er und 70er Jahren stammen, sind entweder gar keine Blutzuckerkontrollen erfolgt, oder es wurden ihnen Normwerte zugrunde gelegt, die nach heutigem Stand völlig

inakzeptabel sind. Daher können eine erhöhte Teratogenität, fetale Mortalität oder ein fetaler Hyperinsulinismus, mit den Folgen einer gesteigerten Rate an Makrosomien und neonatalen Hypoglykämien, auch durch eine chronische mütterliche Hyperglykämie verursacht worden sein.<sup>24, 44, 100, 102</sup>

### V.2.1. Sulfonylharnstoffe

Es gibt aus der Vergangenheit eine Reihe von Studien, in denen Sulfonylharnstoffe in der Schwangerschaft getestet und speziell auf Teratogenität sowie perinatale Mortalität und Morbidität untersucht wurden.

Die Ergebnisse der meisten Arbeiten lassen sich nur mit Einschränkungen verwerten, da entweder zusätzlich zu den Sulfonylharnstoffen Insulin verabreicht wurde oder die Sulfonylharnstoffe nur während eines beschränkten Zeitraumes kurz vor der Entbindung gegeben wurden. Wenn Fehlbildungen beschrieben wurden, so traten diese oft in einer geringeren Inzidenz auf als die typisch diabetesassoziierten Fehlbildungen, oder waren, nach der Meinung vieler Autoren, auf eine ungenügende Blutzuckereinstellung zurückzuführen und damit die Folge einer mütterlichen Hyperglykämie.<sup>24, 44, 100, 102</sup>

Da die meisten Arbeiten älteren Datums sind, wurden hauptsächlich Sulfonylharnstoffe der 1. Generation getestet, bei denen der Verdacht einer teratogenen Wirkung besteht und von denen bekannt ist, dass sie die Plazentaschranke überwinden. Die dadurch bestehende Gefahr einer fetalen Pankreasstimulation mit fetalem Hyperinsulinismus und konsekutiver diabetischer Fetopathie aber auch protrahierter neonataler Hypoglykämien, stellte das Haupthindernis für den Einsatz der Sulfonylharnstoffe in der Schwangerschaft dar.

Erst *Elliott* brachte die Diskussion wieder in Gang, indem er anhand von in-vitro-Befunden zeigen konnte, dass diese Gefahr nicht auf die Sulfonylharnstoffe der 2. Generation zutrifft. Mit seinen Versuchen am „Zirkulierenden Einzelkotyledonen-Modell der menschlichen Plazenta“ wies er nach, dass Glyburid (Glibenclamid), als ein Vertreter der Sulfonylharnstoffe der 2. Generation, die Plazenta nur in nicht signifikanten Mengen passiert und damit keine direkte Wirkung auf den Fetus



ausübt.<sup>35, 38</sup> Für Glyburid war auch unter variierenden Ausgangsbedingungen, wie mütterlicher Hyperglykämie<sup>37</sup>, Verwendung diabetischer Plazenten<sup>36</sup> oder einer Umkehrung der Experiment-Verlaufsrichtung nach fetomaternal<sup>34</sup>, kein statistisch signifikanter diaplazentärer Transport nachweisbar.

Dem entgegen stehen Untersuchungen von *Sivan* aus dem Jahr 1995, der an trächtigen Ratten eine deutliche transplazentare Passage von Glibenclamid, die der von Diazepam vergleichbar ist, nachweisen konnte.<sup>93</sup> Jedoch wurde von *Baeder* ebenfalls im Tierexperiment gezeigt, dass sich auch nach hohen Dosen von Glibenclamid kein Anhalt für Teratogenität ergibt.<sup>4</sup>

*Elliotts* in-vitro-Ergebnisse an menschlichem Plazentagewebe werden durch neue in-vivo-Studien von *Langer* mit Gestationsdiabetikerinnen, die während der Schwangerschaft Glyburid erhielten, bestätigt.<sup>70</sup> *Langer* konnte kein Glyburid im Nabelschnurblut nachweisen und fand gegenüber einer insulinbehandelten Vergleichsgruppe auch keine erhöhten Spiegel an Insulin im Nabelschnurblut. Die Inzidenz hyperinsulinämisch bedingter fetaler Komplikationen, wie Makrosomie oder neonatale Hypoglykämie, war in beiden Gruppen gleich. Auch fetale Anomalien traten nicht häufiger auf; allerdings wurde die Glyburid-Therapie erst nach der 11. Schwangerschaftswoche begonnen, womit eine Medikamentenexposition während der Embryogenese ausgeschlossen werden kann.

Bezüglich der Teratogenität der Sulfonylharnstoffe zweiter Generation gibt es widersprüchliche Aussagen. So fand *Piacquadio*<sup>83</sup> zwei Fälle kongenitaler Malformationen auch unter Glyburid, während *Coetzee* bei 167 schwangeren Frauen mit Glyburid keinerlei erhöhte Teratogenität feststellen konnte.<sup>19,21,22,23,24</sup> Jedoch registrierte er (protrahierte) neonatale Hypoglykämien.

Im Gegensatz zu *Piacquadio* beurteilte *Coetzee* Glyburid, aufgrund seiner klinischen Wirksamkeit und seines insgesamt guten fetalen outcome, als eine erfolgversprechende Alternative zur Insulintherapie. Erwies sich Glyburid als nicht ausreichend wirksam, wurde in letzter Instanz auf Insulin umgestellt. Die Sorge, es könne der Zeitpunkt zur Umstellung auf Insulin verpasst werden, ist bei exakter und engmaschiger mütterlicher Blutzuckerkontrolle unbegründet.

Entsprechend ihres Wirkungsmechanismus haben die Sulfonylharnstoffe den Nachteil, dass sie die beim Schwangerschaftsdiabetes und beim Diabetes Typ II bereits gesteigerte mütterliche Insulinausschüttung zusätzlich erhöhen und damit zu einer weiteren Insulinübersättigung führen. Dementsprechend warnt die *Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft* in einer Stellungnahme vom Dezember 2000 vor dem Risiko einer maternalen Hypoglykämie unter Glibenclamid und spricht von einer ernst zu nehmenden Gefahr für die Mutter.

Der Vorteil der Sulfonylharnstoffe gegenüber dem Insulin liegt in ihrer einfacheren Handhabung, was sich günstig auf die Patientencompliance auswirkt.

Insgesamt sollte der Ansatz der Behandlung diabetischer Schwangerer mit Sulfonylharnstoffen der 2. Generation weiter verfolgt werden. Jedoch sind zur Klärung noch offener Fragen, wie der möglichen Teratogenität dieser Substanzen, weitere klinische Studien vonnöten.

### **V.2.2. Glitazone und Glinidine**

Die Glitazone sind den Biguaniden in ihrer Wirkung ähnlich, indem sie ebenfalls über eine Verringerung der Insulinresistenz ihren antihyperglykämischen Effekt entfalten, ohne dabei eine Hypoglykämie zu verursachen. Jedoch senken sie den HbA<sub>1c</sub>-Spiegel nicht so stark wie Metformin.<sup>57</sup>

Auf Zellebene aktivieren sie den Zellkernrezeptor PPAR<sub>γ</sub>, wodurch insulinabhängige Prozesse des Glukose- und Fettstoffwechsels beeinflusst werden.<sup>106</sup> Als Folge kommt es unter anderem zu einer verstärkten Expression der Gewebsglukosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.<sup>87</sup> Glitazone bewirken, dass Körperzellen wieder verbessert auf Insulin ansprechen, wodurch der Insulinbedarf sinkt und die pankreatische Insulinausschüttung verringert wird.<sup>110</sup> Damit greifen die Glitazone genau in den Mechanismus ein, der die Ursache des Schwangerschaftsdiabetes darstellt.

Allerdings sind bisher noch keine Studien über ihren Einsatz in der Schwangerschaft bekannt. Als nachteilig für schwangere Frauen dürfte sich

vermutlich die extensive Verstoffwechslung der Glitazone in der Leber herausstellen, die bei Leberdysfunktion akkumulieren und hepatotoxisch wirken können.<sup>18</sup>

Für die Stoffgruppe der Glinidine liegen ebenfalls keine Studien über ihren Nutzen in der Schwangerschaft vor. Entsprechend ihres betazytotropen Wirkmechanismus ist jedoch zu vermuten, dass sie, genau wie die Sulfonylharnstoffe, zu einer weiteren Insulinübersättigung bei der Mutter beitragen könnten.

### **V.2.3. Metformin**

#### V.2.3.1. Bisherige Studien

In der Literatur finden sich viele Arbeiten, die einen Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft ablehnen.<sup>1,26,40,85</sup> Im Vordergrund steht die Befürchtung, Metformin könnte teratogen wirken. In diesem Zusammenhang wird immer wieder eine Studie von *Piacquadio* aus den achtziger Jahren zitiert, in der sie eine Gruppe von Typ II-Diabetikerinnen, die zum Zeitpunkt der Konzeption orale Antidiabetika erhalten hatten, mit einer gleichen Gruppe ohne orale Antidiabetika zum Zeitpunkt der Konzeption verglich.<sup>83</sup> Sie fand in der ersten Gruppe eine signifikant höhere Rate an kongenitalen Malformationen, darunter auch einige für diabetische Fetopathie ungewöhnliche Ohrmalformationen und schlussfolgerte, dass es einen Zusammenhang zwischen der Gabe oraler Antidiabetika während der Embryogenese und dem Auftreten angeborener Malformationen gäbe. *Piacquadio* selbst räumt ein, dass ihre Ergebnisse keinen kausalen Zusammenhang zulassen, sie vermutet aber einen möglichen synergistischen Effekt zwischen der Medikamentenwirkung und der mütterlichen Hyperglykämie und warnt zur Vorsicht beim Einsatz dieser Präparate in der Schwangerschaft. *Piacquadio* registrierte in ihrer Arbeit unerwarteterweise auch in der Kontrollgruppe eine hohe Malformationsrate (15%) und führte dies auf einen möglicherweise bereits vor der Schwangerschaft bestehenden, jedoch unentdeckten Diabetes sowie auf eine zu

spät einsetzende Schwangerenbetreuung zurück. In der Tat fand sie in allen Gruppen hohe HbA<sub>1c</sub>-Werte, was eine klare Unterscheidung zwischen diabetesbedingten und medikamentenverursachten Fehlbildungen unmöglich macht. So kam ein Fetus, dessen Mutter Phenformin erhalten hatte, mit einem Vorhof-Septumdefekt zur Welt. Da die Frau aber gleichzeitig einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 14,2% aufwies, vermutete die Autorin, dass diese Fehlbildung auf die schlechte Einstellung des Diabetes zurückzuführen ist. Bei den restlichen Patientinnen mit Biguaniden trat in einem Fall noch eine verlängerte neonatale Hypoglykämie auf, die jedoch kaum durch das Medikament verursacht sein dürfte. Einschränkend muss festgestellt werden, dass sich in der Gruppe der mit oralen Antidiabetika Behandelten nur 20 Schwangere befanden. Davon erhielten zwei Phenformin und nur eine einzige Patientin Metformin, bei der keinerlei Auffälligkeiten nachgewiesen werden konnten.

*Heisig* beschäftigte sich ebenfalls mit der Frage der Teratogenität oraler Antidiabetika.<sup>48</sup> Er fand in der Literatur 587 Fälle aus den 50er und 60er Jahren, in denen Schwangere mit oralen Antidiabetika behandelt worden waren. Darunter befanden sich 2 Studien mit insgesamt 68 Patientinnen, in denen neben Sulfonylharnstoffen auch Biguanide verwendet worden waren.<sup>76, 97</sup> In keinem dieser 68 Fälle wurde eine kongenitale Malformation festgestellt. *Heisig* spricht sich trotzdem gegen eine Verwendung der Biguanide in der Schwangerschaft aus und bezieht sich dabei auf *Adam*<sup>1</sup>, der das Risiko einer therapieresistenten Laktatazidose in der 2. Schwangerschaftshälfte fürchtete. Spätere Studien konnten diese Befürchtung, speziell für Metformin, beseitigen.<sup>5, 7, 45, 72</sup>

Zu den neueren Untersuchungen zählen die von *Denno*<sup>29</sup>, *Klepser*<sup>65</sup>, *Glueck*<sup>42</sup> und *Hellmuth*<sup>49</sup>.

*Denno* untersuchte in einer Tierstudie an Mausembryonen Metformin und Phenformin auf ihre mögliche embryotoxische Wirkung während der Phase der Differenzierung des embryonalen Nervengewebes.<sup>29</sup> Er fand für Phenformin dosisabhängige Malformationen in Form von Schlussstörungen des Neuralrohrs, kraniofazialen Hypoplasien und Wachstumshemmungen des ersten und zweiten Kiemenbogens. Außerdem wies er einen veränderten Proteingehalt und eine dosisabhängig erhöhte Embryoletalität nach. Im Gegensatz dazu konnte er für

Metformin auch bei maximaler Dosis (2,55 mg/d) keine Wachstumsveränderungen oder sichtbaren Malformationen feststellen.

Auch in anderen Tierstudien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, erwies sich Metformin als nicht teratogen, selbst wenn, bezogen auf die Körperoberfläche, die doppelte der für Menschen empfohlenen Dosis eingesetzt wurde.<sup>65</sup>

In einer Studie an Schwangeren mit polyzystischem Ovar, von denen 19 Metformin während des ersten Schwangerschaftstrimenons erhalten hatten, fand *Glueck* keinen einzigen Fall einer kongenitalen Fehlbildung.<sup>42</sup> Darüber hinaus wies er für diese spezielle Patientenpopulation nach, dass Metformin einen positiven Effekt auf die Häufigkeit von Spontanaborten während des ersten Trimenons hat.

In einer dänischen Studie untersuchte *Hellmuth* die mütterlichen und fetalen Auswirkungen oraler Antidiabetika, die zur Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft eingesetzt worden waren.<sup>49</sup> In der Gruppe der metforminbehandelten Schwangeren (50 Patientinnen) fand er ein erhöhtes mütterliches Präeklampsierisiko sowie eine erhöhte perinatale Mortalitätsrate. Er konnte keinen Unterschied hinsichtlich der neonatalen Morbidität (neonatale Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie) zu einer Kontrollgruppe insulinbehandelter Schwangerer feststellen.

Die von *Hellmuth* festgestellte erhöhte perinatale Mortalität unter Metformin steht im Widerspruch zu einer Reihe von Arbeiten anderer Autoren.<sup>20,79,81,82,98,100</sup>

So konnten *Stern und Lavieuvville* bei 32 Schwangeren, die mit Metformin behandelt wurden, keinen Unterschied in der perinatalen Mortalitätsrate (PNM) zu einer insulinbehandelten Kontrollgruppe feststellen.<sup>98</sup> Allerdings hatten die meisten ihrer Metforminpatientinnen zusätzlich Insulin erhalten.

*Pedersen*<sup>82</sup>, der 15 Frauen mit Metformin untersuchte, fand eine PNM und eine Malformationsrate, die der einer Vergleichspopulation mit der Diabetesklassifikation A nach White entsprachen. Außer, dass es sich um adipöse Frauen handelte und keine Medikamentenversager unter ihnen waren, fehlen jedoch nähere Angaben zu den untersuchten Patientinnen mit Metformin.

Auch *Stowers und Sutherland* verwendeten Metformin bei adipösen Diabetikerinnen mit einem sogenannten chemischen Diabetes, bei denen Diät allein nicht ausgereicht hatte.<sup>100</sup> Alle Neugeborenen überlebten, ein Kind wurde vorzeitig in der 29. Schwangerschaftswoche geboren. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass es sich nur um 5 Fälle handelte und ihre Patientinnen Metformin erst 40 Tage vor der Entbindung erhalten hatten.

*Pedersen und Pedersen* untersuchten Metformin an 11 Schwangeren und fanden es ebenfalls sicher und zufriedenstellend.<sup>81</sup>

Von *Notelovitz*<sup>79</sup> wird vorgeschlagen, bei schwangeren nicht insulinabhängigen Diabetikerinnen mit einem normalen Nüchternblutzucker Metformin allein zu verwenden und bei Patientinnen mit einem hohen Nüchternblutzucker, die also nicht genügend eigenes Insulin produzieren, Sulfonylharnstoffe allein oder in Kombination mit Metformin zu verabreichen. Für seine Population von Südafrikanerinnen indischer Abstammung, die fast ausnahmslos einen NID-Diabetes mit einem geringen Ketoserisiko aufwiesen, fand er dieses Therapieregime als das am besten geeignete. Obwohl er und seine Mitarbeiter Metformin nicht absichtlich im ersten Trimenon verabreichten, registrierten sie jedoch immer wieder Diabetikerinnen, die unter Metformintherapie schwanger geworden waren und bei denen somit auch während der Embryogenese eine Metforminexposition bestanden hatte. In keinem dieser Fälle stellte *Notelovitz* eine erhöhte fetale Komplikationsrate fest. Trotzdem empfiehlt er, Biguanide nur als Begleittherapie bei NIDDM-Patientinnen während des 2. und 3. Schwangerschaftstrimenons zu verwenden.

Die wohl bedeutendste und umfangreichste Arbeit zu Metformin in der Schwangerschaft stammt von *Coetzee und Jackson* aus Südafrika und ist unter dem Begriff „The Cape Town Trial“ bekannt geworden.<sup>19, 20, 21, 22, 23, 24</sup> Von 1974 bis 1983 untersuchten sie 476 Frauen mit Gestationsdiabetes und 371 Frauen mit vor der Schwangerschaft bekanntem Diabetes, von denen 295 einen nicht insulinabhängigen (NIDDM) und 76 einen insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) hatten. Von den Gestationsdiabetikerinnen und den Patientinnen mit bekanntem nicht insulinabhängigen Diabetes blieben 80 Frauen unbehandelt.

*Coetzee und Jacksons* Behandlungsplan sah als ersten Schritt eine Diät und, bei Nichterreichen einer Euglykämie, als nächsten Schritt die Gabe von Metformin (bei übergewichtigen Frauen) oder Glibenclamid (bei normalgewichtigen) vor. Wurden mit diesem Regime noch keine befriedigenden Blutzuckerwerte erreicht (nüchtern < 100 mg/dl, postprandial < 120 mg/dl), erhielten die Patientinnen mit der nächsten Stufe Metformin und Glibenclamid zusammen und, bei Versagen, im letzten Schritt Insulin. Dieses Therapieregime ist, was die systematische Vergleichbarkeit der verschiedenen Diabetestherapien betrifft, ungünstig, da bei unzureichender Blutzuckereinstellung die nächste Stufe im Behandlungsschema angewandt wurde. Somit gibt es keine wirklichen Kontrollgruppen (außer den Unbehandelten), da jede Stufe einen höheren Komplikationsgrad darstellt.<sup>20</sup>

Metformin wurde in einer täglichen Dosis von 1,5-3,0 g in 2-3 Einzelgaben, mit späterer Reduktion auf maximal 2,25 g verabreicht. Als Kriterien für eine erhöhte perinatale Morbidität legten *Coetzee* und *Jackson* ein zu hohes oder zu geringes Geburtsgewicht ( $\geq 3900$  g bzw.  $\leq 2500$  g), eine neonatale Hypoglykämie ( $\leq 25$  mg/dl oder 1,4 mmol/l), einen phototherapiebedürftigen Ikterus oder kongenitale Anomalien zugrunde.<sup>23</sup> Insgesamt bekamen 171 Frauen Metformin: 102 Gestationsdiabetikerinnen (davon 43 in Kombination mit Glibenclamid) und 69 Patientinnen mit manifestem Diabetes (davon 39 in Kombination mit Glibenclamid). Im Ergebnis aller Gruppen war Metformin in der Lage, die mittleren Blutzuckerwerte signifikant von 128 mg/dl (+/-16,3) auf 109 mg/dl (+/-13,9) zu senken. Dabei scheint Metformin bei Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes besser zu wirken als bei denen mit manifestem Diabetes.<sup>20</sup>

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen bemerkten die Autoren bei der oralen Kombinationstherapie in der Gruppe der Frauen mit bekanntem NIDDM zunächst eine inakzeptabel hohe perinatale Mortalitätsrate (PNM). Sie fanden heraus, dass sich dieses Ergebnis auf eine schlechte Blutzuckereinstellung in der Spätschwangerschaft durch mangelnde Compliance von Patientinnen, die eigentlich Insulin benötigt hätten, zurückführen ließ. Nach leichter Verminderung der oralen Dosen und ausdrücklichem Anraten einer Insulintherapie, wo dies nötig war, konnten sie eine deutliche Absenkung der PNM-Rate auf das Niveau der anderen Gruppen

verzeichnen.<sup>22,24</sup> Unter Berücksichtigung der schwierigen sozioökonomischen Bedingungen ihrer Patientinnen, schätzten die Autoren die Gesamt-PNM-Rate ihrer Studie als befriedigend ein. Weiterhin fiel den Autoren häufiger ein zu geringes Geburtsgewicht unter Metformin auf; sie konnten jedoch keinen einzigen Fall einer Laktatazidose unter Metformingabe feststellen. Sie empfehlen, die Metformindosis nicht über 1,75 g/d zu steigern und auf mehrere Gaben pro Tag zu verteilen.<sup>24</sup>

Zu Beginn ihrer Studien empfahlen *Coetzee und Jackson* ebenfalls, die oralen Antidiabetika nur im letzten Schwangerschaftsdrittel einzusetzen.<sup>20,21</sup> Dann begannen sie jedoch, die Auswirkungen dieser Substanzen auf die Frühschwangerschaft genauer zu testen. Von 171 Frauen mit diagnostiziertem insulinunabhängigen Diabetes, die nach oben genanntem Therapieschema behandelt wurden, verglichen sie 78 Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimenon oralen Antidiabetika ausgesetzt waren, mit einer Gruppe von 93 Frauen, die während der Embryogenese keine oralen Antidiabetika verabreicht bekommen hatten.<sup>22</sup> 11 der 171 Frauen kamen erst 2 Wochen oder weniger vorm Geburtstermin zur Erstvorstellung und bildeten die Gruppe der unbehandelten Diabetikerinnen. Für die ersten beiden Gruppen (Diabetikerinnen mit und ohne oralen Antidiabetika im 1. Trimenon) ergaben sich gleiche Werte hinsichtlich perinataler Mortalität und Morbidität (neonatale Asphyxie). Die Gruppe der Frauen mit oralen Antidiabetika in der Frühschwangerschaft wies gegenüber der Gruppe ohne Exposition im ersten Trimenon sogar eine geringere Fehlgeburten- und kongenitale Anomalierate auf. Die höchste Zahl an Totgeburten und makrosomen Neugeborenen zeigte sich jedoch in der Gruppe der unbehandelten Diabetikerinnen und demonstriert so die negativen Auswirkungen eines hyperglykämischen intrauterinen Milieus.

Außerdem verzeichneten die Autoren mehr als die Hälfte aller kongenitalen Malformationen bei Patientinnen, die während des ersten Trimenons unbehandelt blieben.<sup>23</sup> Damit, so erklären sie, liege der Schlüssel zu einem erfolgreichen fetalen outcome in einer exakten Blutzuckereinstellung und nicht in der Wahl der Methoden, mit denen man das erreicht.<sup>21, 24</sup>

Aufgrund der positiven Ergebnisse hinsichtlich Blutzuckereinstellung sowie perinataler Morbidität und Mortalität, befürworteten *Coetzee und Jackson* den Einsatz



von Metformin (und Glibenclamid) für die Behandlung diabetischer Schwangerer, bei denen eine Diät allein nicht ausreicht.<sup>20, 21</sup> Als wichtiger Vorteil von Metformin erwies sich seine ausgezeichnete Patientencompliance<sup>23</sup>, da es einfach zu handhaben ist, die Blutzuckereinstellung bereits nach 24 Stunden erfolgt und es im allgemeinen gut vertragen wird. Damit eignet es sich besonders für den Einsatz in sogenannten „Problemgruppen“. Die Autoren sehen auch keine Hindernisse bei der Verwendung im ersten Schwangerschaftsdrittel, vorausgesetzt, eine exakte Blutzuckereinstellung und -kontrolle wird erreicht.<sup>22</sup> Besonders für ihre Patientenpopulation, die in einer unterentwickelten Region lebt, wo spezialisierte Vorsorge nicht vorhanden und eine tägliche parenterale Insulinverabreichung nicht zuletzt aus ökonomischen Zwängen unrealisierbar ist, empfehlen *Coetzee und Jackson* ihr Therapieregime, das die Verwendung von Metformin einschließt.<sup>23</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich aus den vorliegenden Arbeiten keinerlei Hinweise auf eine Teratogenität des Metformins ergeben. Das fetale outcome scheint sich unter Metformingabe im Vergleich zu unbehandelten diabetischen Schwangeren signifikant zu verbessern.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass die Hauptmenge der Daten, die bezüglich des Einsatzes von Metformin in der Schwangerschaft existieren, mehr als 20 Jahre alt ist und meistens sehr unsystematisch erhoben wurde. Oft sind mehrere Therapien gleichzeitig oder stufenweise aufeinander aufbauend eingesetzt worden. Häufig fehlen exakte Informationen zu Dosierungen, Behandlungsbeginn bzw. -dauer oder genaue Beschreibungen aufgetretener Komplikationen. Aus den vorliegenden Studien lässt sich daher keine eindeutige Aussage zur Wirkung und Sicherheit Metformins in der Schwangerschaft ableiten. Um den Nutzen einer Metformintherapie diabetischer Schwangerer endgültig beurteilen zu können, müssen weitere, prospektive Studien mit großen Fallzahlen und systematischem Studiendesign, die eine Vergleichbarkeit verschiedener Therapien untereinander gewährleisten, unternommen werden.

### V.2.3.2. Beurteilung der Anwendungsmöglichkeiten und Risiken

Die Idee, Metformin zur Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes einzusetzen, ist hinsichtlich seines Wirkmechanismus logisch und sinnvoll. Metformin beseitigt, im Gegensatz zu Insulin und den Sulfonylharnstoffen, die Ursache des Schwangerschaftsdiabetes, nämlich die pathologisch gesteigerte Insulinresistenz peripherer Gewebe. Es entfaltet seine antihyperglykämische Wirkung ohne den Insulinspiegel zu erhöhen; unter Metformin scheint es sogar zu einer Verringerung des Insulinbedarfs zu kommen.<sup>6</sup>

Wegen dieses Mechanismus sowie aufgrund einer positiven Beeinflussung des Fettstoffwechsels und einer 1-3%igen Gewichtsreduktion<sup>65</sup>, eignet sich Metformin hervorragend für den Einsatz bei übergewichtigen hyperinsulinämischen Patienten mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes, bei denen Diät und Bewegung allein nicht ausreichen. Bezogen auf die Schwangerschaft, würde das hauptsächlich auf Frauen mit einem Gestationsdiabetes, aber auch auf Frauen mit einem bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus Typ II zutreffen.

Bei normoglykämischen Patienten scheint Metformin wenig bis gar keinen Einfluss auf die Glukosekonzentration zu besitzen.<sup>50</sup>

Metformin bewirkt die Verminderung der Insulinresistenz über eine Erhöhung der Anzahl der Bindungsstellen der niederaffinen Insulinrezeptoren, wodurch es zu einer vermehrten Insulinbindung und, über Postrezeptor-Reaktionswege, zu einer verstärkten Translokation der Glukosetransporteiwieße in die Zellmembran kommt.<sup>7</sup> Es gibt jedoch auch Studien, in denen Metformin die Glukosehomöostase ohne eine Veränderung der Insulinbindung verbesserte.<sup>6</sup>

Metformin wirkt spezifisch auf den Glukosehaushalt, das heißt, es hat keinen Einfluss auf die insulinvermittelte Aminosäureaufnahme in die Leber und in Muskelzellen.<sup>56</sup> Dafür stehen zwei Erklärungsmuster zur Verfügung: 1. Metformin wirkt durch einen insulin-unabhängigen Reaktionsweg, benötigt aber für seine Wirkung die Anwesenheit von Insulin, oder 2. Es wirkt in der Insulinreaktionskette distal des Teils, der den Aminosäuretransport regelt. Daher bleibt zu klären, ob Metformin die Insulinwirkung verstärkt oder auf eine unterschiedliche Art und Weise

wirkt, die sich zur Insulinwirkung addiert. Gesichert scheint jedoch, dass Metformin für seine Wirkung Insulin benötigt<sup>30</sup>, da es beispielsweise in IDDM-Patienten Insulin nicht ersetzen kann.<sup>7</sup>

Der genaue intrazelluläre Reaktionsort von Metformin ist jedoch unbekannt. Postuliert wurde eine Beeinträchtigung des Cytosols in der Atmungskette<sup>111</sup>, mit einer verminderten aeroben und einer verstärkten anaeroben Glykolyse zu Laktat.

Für Metformin wird ein positiver Einfluss auf Gefäßveränderungen beschrieben. So wirkt es durch seinen insulinsenkenden Effekt der atherogenen Wirkung des Insulins entgegen.<sup>99</sup> Außerdem nimmt man von Metformin eine Wirkung als NO-Donator und dadurch einen Effekt auf die Vasomotilität peripherer Gefäße an.<sup>10</sup> So konnte für Metformin eine Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes belegt werden.<sup>67</sup> Metformin verändert ebenfalls die Hämostaseparameter: es erhöht die fibrinolytische Aktivität durch verminderte Plasmakonzentration an Plasminogenaktivator-inhibitor-1 und vermindert die Sensitivität gegenüber plättchenaggregierenden Substanzen.<sup>7</sup> Aufgrund dieser Wirkungen sowie seines vorteilhaften Effektes auf den Plasmafettspiegel<sup>43</sup>, hat sich Metformin in mehreren Studien als günstig für die Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheit erwiesen.<sup>75</sup>

Speziell der durch die Plättchenaggregationshemmung verursachte antithrombotische Effekt und die oben beschriebene antihypertensive Wirkung machen Metformin zusätzlich für den Einsatz in der Schwangerschaft, zum Beispiel bei der Behandlung von Schwangerschaftsgestosen bei Diabetikerinnen, interessant. Allerdings ist in allen Fällen, die mit einer Beeinträchtigung der renalen Ausscheidungsfunktion einher gehen, wie schwere Eklampsien, Präeklampsien oder das HELLP-Syndrom, Vorsicht geboten, da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird.

Ein entscheidender Vorteil des Metformins gegenüber Insulin und den Sulfonylharnstoffen liegt darin, dass es keine Hypoglykämie verursacht. Dies wäre bei einem Einsatz Metformins in der Schwangerschaft besonders günstig, da dadurch ein intrauteriner Nährstoffmangel an Glukose vermieden werden könnte. Das Ausbleiben einer klinischen Hypoglykämie kommt durch mehrere verschiedene

Faktoren zustande: Einerseits fehlt der stimulatorische Effekt auf die Insulinkonzentration, andererseits wirkt Metformin sehr behutsam auf die Hemmung der Glukoneogenese und die Steigerung der Glukoseverwertung. Außerdem hält die erhöhte intestinale Laktatproduktion eine Substratquelle für die hepatische Glukoneogenese aufrecht.<sup>7</sup>

Diese Laktaterhöhung mit der Gefahr einer Laktatazidose stellt auch gleichzeitig die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung des Metformins dar. Metformin ist für eine geringe Erhöhung der Plasmalaktatkonzentration, hauptsächlich postprandial, verantwortlich.<sup>59</sup> Im Gegensatz zu den anderen Biguaniden verursacht es keine Laktatproduktion in peripheren Geweben, wie den Muskelzellen.<sup>7</sup> Daher ist die Gefahr einer Laktatazidose für Metformin mit 0,08/1000 Patientenjahre auch weitaus geringer einzuschätzen als für die anderen Biguanide, wie z.B. Phenformin.<sup>5,11</sup> Im Vergleich dazu muss das Risiko einer Hypoglykämie unter dem Sulfonylharnstoff Glyburid als größer beurteilt werden.<sup>17</sup> Sämtliche in der Literatur beschriebenen Fälle einer Laktatazidose unter Metformin waren Patienten, bei denen die Kontraindikationen, speziell die Einschränkung der renalen Funktion, missachtet worden waren.<sup>7</sup> So fand *Sulkin*<sup>101</sup> bei der Durchsicht von 89 Krankenakten, dass 46% der Patienten mit Metformin Kontraindikationen aufwiesen. Unter Beachtung einer Metformin-Maximaldosis von 1g/Tag, wurde von *Gregorio*<sup>45</sup> überhaupt keine Veränderung des postprandialen Laktatspiegels beobachtet, und *Lucis* fand in 56000 Patientenjahren mit Metformingabe keinen einzigen Fall einer Laktatazidose.<sup>72</sup>

Eine weitere entscheidende Frage ist, ob Metformin selbst die Plazenta passiert und zum Fetus übertritt. Bis auf *Stowers und Sutherland*, die Metformin bei 5 schwangeren Diabetikerinnen verwendeten und es im Fruchtwasser nachweisen konnten<sup>100</sup>, existieren für den Menschen zu diesem Thema keine weiteren Untersuchungen.

Geht man von der Molekülgröße aus (165,63 Dalton), ist ein Übertritt wahrscheinlich, da die meisten Studien eine relativ ungehinderte Passage für Moleküle bis 5000 Dalton postulieren.<sup>91</sup> So scheint es für hydrophile Substanzen, die

durch passive Diffusion transportiert werden, eine indirekte Proportionalität zwischen Permeabilität beziehungsweise kumulativer Transportrate und dem Molekulargewicht zu geben.<sup>38, 91</sup>

Andererseits konnte *Elliott* in einer in-vitro-Studie mit Glyburid und Diazepam anhand der physikalischen Eigenschaften dieser Substanzen keine Aussage zu ihrem plazentaren Transport treffen.<sup>34</sup> Trotz gleicher Proteinbindung und gleichem Molekulargewicht beider Substanzen, kam es bei Diazepam, im Gegensatz zum Glyburid, zu einer raschen Aufnahme durch die Plazenta und zu einer schnellen Einstellung eines Konzentrationsgleichgewichts zwischen mütterlicher und fetaler Seite. *Elliott* machte für die beobachteten Unterschiede die Tertiärstruktur des Glyburids verantwortlich.

In einer Tierstudie an trächtigen Mäusen konnte *Cohen* bereits 1961 zeigen, dass Metformin die Plazenta nicht passiert.<sup>25</sup> Er verwendete <sup>14</sup>C-markiertes Metformin, das er den Tieren injizierte und beobachtete die Verteilung der Radioaktivität im Körper der Mäuse mittels Autoradiographie. So fand er heraus, dass die Feten keinerlei Radioaktivität aufnahmen, obwohl in der Plazenta eine starke lokale Häufigkeitsverteilung des Radionuklids nachweisbar war.

Diese Ergebnisse müssten nun im nächsten Schritt mit Hilfe des Einzelkotyledonen-Modells an der menschlichen Plazenta überprüft werden, indem man radioaktiv markiertes Metformin auf der Ausgangsseite hinzu gibt und untersucht, ob es sich im Verlauf des Experiments auf der Empfängerseite nachweisen lässt.

Geht man davon aus, dass Metformin zum Fetus übertritt und dort in pharmakologisch relevanten Konzentrationen auftaucht, stellt sich die Frage, was das für den Fetus für Konsequenzen haben würde. So könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass ein pharmakologisch wirksamer Metforminspiegel im kindlichen Kreislauf für den Fetus von Vorteil sein könnte, indem seine Sensibilität gegenüber Insulin erhöht und dadurch die fetale Insulinproduktion vermindert wird.<sup>39</sup> Das würde den anhaltenden fetalen Hyperinsulinismus, der die primäre Ursache für fetale Makrosomien und neonatale Hypoglykämien darstellt, verringern.

Da aber keine gesicherten Daten über die Wirkung von Metformin auf das fetale Gewebe vorliegen, muss man beim Formulieren solcher möglichen Vorteile für den

Fetus zurückhaltend sein. Sollte, zum Beispiel, durch Metformin die fetale Insulinsensibilität derart gesteigert sein, dass daraus ein Hypoinsulinismus resultieren würde, könnte dies zu einer Hemmung des fetalen Wachstums führen, was eine unerwünschte Wirkung darstellen würde.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Metformin, entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie nach genauer Sichtung der bisher veröffentlichten Literatur, auch in der Schwangerschaft sicher und wirksam zu sein scheint. Da es außerdem, im Vergleich zu den bisherigen Therapien, eine Reihe von Vorteilen aufweist, sollte es als eine Alternative zur Therapie eines Diabetes in der Schwangerschaft ernsthaft in Erwägung gezogen werden.