

II. Aufgabenstellung

Bei Vorliegen eines Diabetes in der Schwangerschaft ist zur Vermeidung mütterlicher und kindlicher Risiken eine konsequente und frühzeitig einsetzende Therapie von höchster Bedeutung.

Bisher wurde vom Einsatz des Biguanides Metformin, wie von allen anderen oralen Antidiabetika, in der Schwangerschaft abgeraten. Es gibt jedoch Studien, in denen Metformin mit Erfolg zur Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes eingesetzt wurde. Allerdings wurden Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanz für die Schwangerschaft niemals systematisch, mit adäquater Stichprobengröße und exakter Versuchsanordnung erforscht.

Dabei ist Metformin, hinsichtlich seines Wirkungsmechanismus, zur Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes prädestiniert. Gestationsdiabetikerinnen haben nämlich aufgrund einer pathologischen Insulinresistenz einen zu hohen Insulinspiegel im Blut, da die Botschaft dieses Hormons nur unvollständig übermittelt wird. Metformin vermindert, wie schon beschrieben, die periphere Insulinresistenz und senkt dadurch den erhöhten Insulinbedarf. Daher wäre eine Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes mit Metformin der logischere Ansatz als eine Insulintherapie, bei der noch mehr Insulin zu einem System gegeben wird, das bereits mit Insulin übersättigt ist.

Dieser Vorteil des Metformins hat die Stimmen lauter werden lassen, die Metformin als eine ernst zu nehmende Alternative für die Therapie des Schwangerschaftsdiabetes fordern.

Vor solch einem Einsatz sind aber zunächst eine Reihe bisher ungeklärter Fragen zu beantworten:

Da Metformin die periphere zelluläre Glukoseaufnahme erhöht, muss geklärt werden, ob davon auch die Plazenta betroffen ist, die eine hohe Dichte des für die basale Glukoseaufnahme verantwortlichen Glukosetransporters GLUT-1 aufweist. Eine verstärkte plazentare Glukoseaufnahme könnte eine erhöhte Speicherung der Glukose in der Plazenta und damit einen vermehrten und unerwünschten Übertritt zum Fetus zur Folge haben. In diesem Fall würde Metformin, trotz der Senkung des

mütterlichen Blutglukosespiegels, zu einer fetalen Hyperglykämie und einem konsekutiven fetalen Hyperinsulinismus mit den typischen Symptomen der diabetischen Fetopathie führen.

Es stellt sich demnach die Frage, ob Metformin die Aufnahme und Speicherung von Glukose in der Plazenta verändert und ob es einen Einfluss auf den Glukosetransport von der Mutter zum Fetus beziehungsweise auf den Rücktransport vom Fetus zur Mutter hat.

Daraus ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende konkrete Aufgabenstellung:

Anhand eines in-vitro-Modells sollen

1. die plazentare Glukoseaufnahme
2. die maternalen und fetalen Glukosekonzentrationen und
3. der daraus resultierende diaplazentare Glukosetransport untersucht und hinsichtlich dieser Parameter festgestellt werden:
 - ob es einen Unterschied zwischen Plazenten stoffwechselgesunder Schwangerer mit und ohne zusätzlicher Gabe von Metformin gibt,
 - ob sich unter Metformingabe ein Unterschied zwischen Plazenten gesunder und diabetischer Schwangerer nachweisen lässt und
 - wie sich sämtliche Werte bei umgekehrter Verlaufsrichtung im Experiment, also vom Fetus zur Mutter, verhalten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es letztendlich:

- einen Beitrag zur Klärung der Frage zu leisten, ob Metformin eine geeignete Alternative bei der Therapie des Schwangerschaftsdiabetes sein könnte,

- mittels der experimentellen Ergebnisse neue Erkenntnisse über den diaplazentaren Glukosetransport und die plazentare Glukoseaufnahme zu gewinnen sowie
- durch die Diskussion der Ergebnisse dieser experimentellen Arbeit eine Ausgangsposition für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet zu schaffen.