

## VI. Zusammenfassung

Ein Diabetes in der Schwangerschaft kann als Gestationsdiabetes oder als bereits vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes mellitus Typ I oder II auftreten. Bei gescreenter Population rechnet man mit einer Gestationsdiabetes-Inzidenz von 3-5%, womit diese Stoffwechselstörung eine häufige Schwangerschaftskomplikation darstellt.

Ein nicht erkannter oder unbehandelter Diabetes birgt für Mutter und Kind erhebliche Gefahren in sich. Daher muss jeder Diabetes in der Schwangerschaft rechtzeitig diagnostiziert und optimal behandelt werden, was eine exakte Einstellung und engmaschige Kontrolle des mütterlichen Glukosestoffwechsels sowie eine sorgfältige präpartale kindliche Überwachung einschließt. Empfohlen wird zunächst eine Ernährungsumstellung mit Kalorienreduktion sowie moderate körperliche Aktivität. Sollte dies nicht zu einer dauerhaften Senkung der mütterlichen Blutglukosewerte führen, wird eine Insulintherapie angestrebt.

Orale Antidiabetika gelten zur Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft, nach ihrem weit verbreiteten Gebrauch in den 50er, 60er und 70er Jahren, inzwischen als kontraindiziert. Besonders aus Sorge vor einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit, einer möglichen teratogenen Wirkung sowie neonatalen Hypoglykämien, wurde diese Therapie verlassen.

Bei der Argumentation fällt jedoch auf, dass in der Ablehnung oraler Antidiabetika für die Schwangerschaft kein Unterschied zwischen Sulfonylharnstoffen und Biguaniden gemacht wird. Bei intensiver Literaturlauswertung ist jedoch festzustellen, dass sämtliche Gründe, die zur Ablehnung führten, auf Metformin nicht zutreffen. So konnte in keiner einzigen Arbeit für Metformin eine teratogene Wirkung nachgewiesen werden, auch nicht, wenn die Metforminexposition im ersten Schwangerschaftstrimenon stattfand. Bis auf einen einzelnen gegenteiligen Bericht, zeigte sich weder im Tierversuch noch beim Menschen eine erhöhte perinatale Morbidität oder Mortalität. Auch die bei den Sulfonylharnstoffen gefürchteten neonatalen Hypoglykämien, traten unter Metformin nicht auf. Zusätzlich wurde

nachgewiesen, dass das Risiko einer therapieresistenten Laktatazidose, als der wichtigsten unerwünschten Wirkung des Metformins, bei Beachtung der Kontraindikationen als gering einzuschätzen ist.

Statt dessen konnte gezeigt werden, dass Metformin in der Lage ist, den Blutzucker signifikant zu senken und im Vergleich zu unbehandelten diabetischen Schwangeren eine signifikante Verbesserung des fetalen outcome zu erzielen.

Entsprechend seines Wirkmechanismus entfaltet Metformin seinen hypoglykämischen Effekt ganz entscheidend über eine Erhöhung der peripheren zellulären Glukoseaufnahme. Ob davon auch die Plazenta betroffen ist, wurde in bisherigen Studien noch nicht untersucht. Dementsprechend ist zur Beurteilung von Metformin als geeigneter Alternative zur Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft die Frage entscheidend, ob es die Aufnahme von Glukose in die Plazenta erhöht und damit zu einem verstärkten und unerwünschten Glukosetransport von der Mutter zum Fetus führen könnte. In diesem Fall wäre eine fetale Hyperglykämie mit konsekutiver fetaler Hyperinsulinämie und den typischen Symptomen der diabetischen Fetopathie die Folge.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Frage mit Hilfe des „Zirkulierenden Einzelkotyledonen-Modells der menschlichen Plazenta“ anhand von 24 Plazenten diabetischer und stoffwechselgesunder Frauen experimentell untersucht. Dazu wurde zu Experimentbeginn auf der Ausgangsseite  $^3\text{H}$ -markierte Glukose hinzu gegeben und im Verlauf des Experiments mittels Szintillations-Spektrometrie die Verteilung des Radionuklids zwischen mütterlicher und fetaler Seite sowie zum Versuchsende im Plazentakotyledonen gemessen. 16 Plazenten wurden unter Hinzugabe von Metformin getestet, die restlichen 8 fungierten als Kontrollplazenten. Aus den ermittelten Werten wurden die plazentare Glukoseaufnahme sowie die prozentuale kumulative Glukosetransportrate rechnerisch ermittelt. Bei der einen Hälfte der Experimente war die mütterliche Seite die Ausgangsseite, die anderen Versuche liefen in umgekehrter Perfusionsrichtung, um Transport und Speicherung von Glukose in fetomaternaler Richtung untersuchen zu können.

Bei der statistischen Auswertung der experimentell erhobenen Daten ergab sich hinsichtlich der plazentaren Glukoseaufnahme und des diaplazentaren

Glukosetransports kein signifikanter Unterschied zwischen stoffwechselgesunden Plazenten mit und ohne Hinzugabe von Metformin. Auch beim Vergleich der Glukoseaufnahme und -transportrate zwischen Plazenten stoffwechselgesunder und diabetischer Frauen zeigte sich unter Metformingabe keine statistisch signifikante Differenz. Damit kann für Metformin die Gefahr eines fetalen Hyperinsulinismus mit den bekannten Folgen einer Makrosomie oder neonatalen Hypoglykämie ausgeschlossen werden. Zusätzlich zeigte sich eine leichte Tendenz zu einem höheren Glukosetransport in Richtung Fetus zu Mutter, verglichen mit der maternofetalen Perfusionsrichtung sowie zu einer umgekehrten Proportionalität zwischen plazentarer Glukoseaufnahme und diaplazentarem Glukosetransport.

Die in-vitro-Resultate der vorliegenden Arbeit sowie die Tatsache, dass in der Literatur keine nachteilige Wirkung des Metformins auf Fetus oder Mutter nachgewiesen werden konnte, lassen die Vermutung zu, dass Metformin möglicherweise zu Unrecht aus der Therapie diabetischer Schwangerer verbannt wurde. Nach allen bisherigen Erkenntnissen verdient Metformin, einer erneuten ernsthaften Betrachtung unterzogen zu werden, da es als Alternative zu den bisherigen Therapien eine Reihe deutlicher Vorteile aufweist:

So führt Metformin nicht wie bei einer Insulingabe zu einer weiteren Steigerung des ohnehin schon erhöhten Insulinspiegels (was auch eine Folge der Sulfonylharnstoffe wäre), sondern greift ursächlich an dem für den Schwangerschaftsdiabetes verantwortlichen Mechanismus, der pathologisch gesteigerten peripheren Insulinresistenz an. Außerdem wäre es, aufgrund seiner antithrombotischen und antihypertensiven Wirkung sowie seines positiven Effektes auf die Häufigkeit von Spontanaborten, für den Einsatz in der Schwangerschaft prädestiniert. Metformin würde sich, wegen seiner Fähigkeit zur Gewichtsreduktion sowie seiner günstigen Beeinflussung des Fettstoffwechsels, besonders für den Einsatz bei übergewichtigen hyperinsulinämischen Schwangeren eignen. Da Metformin außerdem einfach zu handhaben ist und gut vertragen wird, besteht der entscheidende Vorteil in einer hervorragenden Patientencompliance, womit es sich speziell für den Einsatz bei sogenannten „Problemgruppen“ sowie in unterentwickelten Regionen eignen würde,

wo Insulin zudem häufig schwer zugänglich ist oder aus Kostengründen nicht gegeben werden kann.

Vor einem möglichen Einsatz des Metformins in der Schwangerschaft müsste die durch diese Untersuchungen geschaffene theoretische Ausgangsbasis durch geeignete in-vitro-Versuche weiter ausgebaut werden. So wäre es sinnvoll, im nächsten Schritt anhand radioaktiv markierten Metformins zu untersuchen, ob sich im Einzelkötyledonen-Modell der menschlichen Plazenta ein transplazentarer Übertritt des Metformins zum Fetus nachweisen lässt. Den daraus resultierenden experimentellen Ergebnissen müssten dann geeignete klinische Studien folgen, die, im Gegensatz zu den Arbeiten der Vergangenheit, prospektiv angelegt sowie mit großen Fallzahlen und systematischem Studiendesign durchgeführt werden sollten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit den vorliegenden Untersuchungen eine theoretische Grundlage geschaffen wurde, deren Fortführung zur Vereinfachung und Optimierung der Behandlung eines Diabetes in der Schwangerschaft beitragen kann.