

Andreas Schönbeck
Dr. med.

Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Biguanids Metformin auf den Energiestoffwechsel

Geboren am 16.08.1967 in Hamburg
Reifeprüfung am 08.06.1991 in Norderstedt, Schleswig-Holstein
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS/1992 bis SS/2000
Physikum am 15.03.1995 an der Universität Hamburg
Klinisches Studium in Hamburg und Marburg
Praktisches Jahr in Marburg
Staatsexamen am 23.05.2000 an der Universität Marburg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zum Verständnis der Wirkung des oralen Antidiabetikums Metformin auf den Energiestoffwechsel, insbesondere auf das Körpergewicht. Übergewicht resultiert aus einem längerfristigen Überwiegen der Energieaufnahme über den Energieverbrauch. Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 ist neben einer genetischen Prädisposition eng mit dem Vorhandensein von Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert. Für die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären diabetischen Folgeschäden wird eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage angestrebt. Unter allen hierfür zur Verfügung stehenden Medikamenten konnte für das orale Antidiabetikum Metformin nicht nur der günstigste Effekt auf makrovaskuläre Endpunkte, sondern auch auf das Körpergewicht nachgewiesen werden. Die Therapie mit Metformin bei adipösen Patienten begünstigt eine Gewichtsabnahme, wobei die für diesen Effekt relevanten molekularen Mechanismen bisher ungeklärt sind. Möglich sind Einflüsse sowohl auf die Regulation der Nahrungsaufnahme als auch auf den Energieverbrauch.

In der vorliegenden Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann die Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht durch einen Effekt auf das Hormon Leptin erklärt werden, welches eine zentrale Rolle für die Regulation des Energiestoffwechsels hat, insbesondere für die Nahrungsaufnahme?
2. Ist die Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht mit einem Effekt auf die *uncoupling proteins* UCP1 und UCP2 oder den β_3 -adrenergen Rezeptor assoziiert, deren Relevanz für den Energiestoffwechsel insbesondere durch ihre Rolle bei der Thermogenese begründet liegt?

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurde Untersuchungen an Zellkulturmodellen sowie Versuchstieren durchgeführt. In kultivierten Adipozyten kann Metformin, abhängig von den experimentellen Bedingungen, zu einer Steigerung der Leptin-Expression führen. Ebenso findet sich ein gering steigernder Effekt von Metformin auf den Genexpression des Leptinrezeptors. Bei Mäusen ließ sich durch die Gabe von Metformin weder im gefütterten noch im gefasteten Zustand ein signifikanter Effekt auf die Leptin-Expression im Fettgewebe oder auf die Leptinspiegel im Serum nachweisen.

Die Genexpression von UCP1 lässt sich im braunen Fettgewebe von Mäusen durch die Gabe von Metformin steigern, ebenso wie unter einzelnen experimentellen Bedingungen an einem Zellkulturmodell für braune Adipozyten. Für UCP2 findet sich keine Steigerung der Expression durch Metformin. Hingegen wird die Genexpression des β_3 -adrenergen Rezeptors im braunen Fettgewebe durch Metformin gesteigert.

Zu einer möglichen Beteiligung des Leptinsystems an der Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht fanden sich in der vorliegenden Arbeit divergente Befunde, die eine weitere Abklärung erfordern würden. Eine Verminderung des Körpergewichts über den Mechanismus einer Steigerung der Thermogenese im braunen Fettgewebe via β_3 -adrenergen Rezeptors bzw. UCP1 erscheint angesichts der erhobenen Befunde gut möglich, bedarf jedoch der Verifizierung an mit Metformin therapierten Menschen.