

Maike Freis

## **Einfluss von Übergewicht, physischer Aktivität und 1,1-Dimethylbiguanid (Metformin®) auf Marker der endometrialen Rezeptivität im Mausmodell**

Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

Übergewicht und Fettleibigkeit sind Gesundheitsprobleme mit weltweit massiv steigender Inzidenz. Auch die Zahl betroffener Frauen im reproduktionsfähigen Alter nimmt stetig zu. Damit gewinnt das Problem der verminderten Fruchtbarkeit übergewichtiger Patientinnen zunehmend an Bedeutung. Es ist bekannt, dass neben weiteren Faktoren eine verminderte Rezeptivität des Endometriums und damit zusammenhängende Implantationsschwierigkeiten zur schlechteren Fertilitätsprognose dieser Patientinnengruppe beitragen. Übergewicht ist unter anderem ein Risikofaktor für die Entstehung metabolischer und hormoneller Komplikationen, die Einfluss auf die Konstitution des Endometriums haben können. Metformin® ist ein weit verbreitetes Medikament zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus und findet auch in der Behandlung von Patientinnen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom Einsatz (off-label-use). Unter Therapie mit Metformin® können hier verbesserte reproduktionsmedizinische Erfolge beobachtet werden, die vermuten lassen, dass Metformin® nicht nur systemisch über eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels wirkt, sondern auch einen Effekt auf Gewebe des Reproduktionstraktes hat. Eine Steigerung der körperlichen Aktivität bzw. moderates Sporttraining ist ein essenzieller Bestandteil zur Behandlung und Prävention von Übergewicht beziehungsweise weiterer Komplikationen und stellt einen Teil der Erstlinientherapie bei gestörtem Glukosestoffwechsel dar. Eine nicht-medikamentös erreichte Verbesserung des metabolischen Status und eine Reduktion des Körpergewichts können ebenfalls Auswirkungen auf den reproduktionsmedizinischen Erfolg haben.

In dieser Studie wurden verschiedene Proteine, die mit der Rezeptivität des Endometriums im Zusammenhang stehen, im Mausmodell untersucht. Es wurde der Einfluss einer besonders fetthaltigen, der westlichen Ernährung ähnlichen Diät auf diese Proteine evaluiert. Anschließend wurde untersucht, ob und wie die Gabe von Metformin® oder eine gesteigerte körperliche Aktivität sich auf diese endometrialen Marker auswirkt. Hierzu wurde die Genexpression mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion und für ausgewählte Proteine die Proteinexpression mittels Immunhistochemie analysiert.

Es konnten diät-bedingte Veränderungen der Gen- und Proteinexpression der untersuchten Marker beobachtet werden, die den Implantationsprozess beeinträchtigen könnten.

In der Gruppe mit HF-Diät hatte Metformin® einen positiven Effekt auf die endometriale Expression von Insulinrezeptor (INSR), Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) sowie Monoaminoxidase-A (MaoA). Signifikant positive Effekte auf die Expression von Interleukin-8 (IL-8) und Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HbEGF) konnten nicht gezeigt werden. Eine gesteigerte körperliche Aktivität hatte einen positiven Effekt auf INSR, IGF-1 sowie HbEGF. Für INSR und IGF-1 war Metformin® in seiner Wirkung der Sportintervention überlegen.

Besonders die beobachteten Effekte durch Metformin® bedürfen weiterer Validierungen in Studien mit größerer Fallzahl, sowie humanen Proben. Weitere Studien sollten der Frage nachgehen, ob Metformin® anderen Medikamenten in der Behandlung diabetischer Stoffwechsellagen vorzuziehen ist, wenn gleichzeitig ein Kinderwunsch besteht. Die hier gewonnenen Ergebnisse können als Grundlage zur Planung solcher Studien herangezogen werden. Der Nutzen einer gesteigerten körperlichen Aktivität war zwar geringer ausgeprägt, da es aber kaum Kontraindikationen gegen einen aktiveren Lebensstil gibt, sollte die Empfehlung zu mehr körperlicher Aktivität sowie moderatem sportlichem Training großzügig ausgesprochen werden. Ein nachweislich positiver Effekt auf die Fertilität könnte eine weitere Sport-Motivation für adipöse Patientinnen darstellen.