

## Schwangerschaft

## Erhöht Metformin das Adipositasrisiko der Kinder?

**In älteren Untersuchungen gab es Hinweise, dass die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft bei den Kindern mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Adipositas verbunden sein könnte. In der randomisierten, doppelblinden Studie MiTy war die Metforminexposition in utero bei Kindern im Alter von 2 Jahren jedoch nicht mit einem höheren BMI assoziiert.**

*Lancet Diabetes Endocrinology*

Derzeit wird Metformin (Glucophage® und Generika) immer häufiger zur Behandlung von Gestationsdiabetes und von Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft angewendet. Da Metformin die Plazenta passiert, führt diese vermehrte Anwendung auch zu einer höheren fetalen Metforminexposition. Dabei ergibt sich die Frage, ob dies später mit gesundheitlichen Nachteilen für die Kinder verbunden sein könnte.

Die kurzfristigen Wirkungen von Metformin scheinen vorteilhaft zu sein. Dazu gehören eine geringere Gewichtszunahme und eine geringere Häufigkeit von schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck bei den Müttern. Zudem sind weniger Kinder zu gross für das Gestationsalter, und es kommt seltener zu neonatalen Hypoglykämien. Über die langfristigen Wirkungen einer In-utero-Exposition gegenüber Metformin ist bis anhin nicht viel bekannt. Manche Studien weisen allerdings auf potenzielle Schädigungen wie einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und mehr zentrale Adipositas im Alter von 7 bis 9 Jahren hin.

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie MiTy untersuchten britische Wissenschaftler nun die Auswirkungen der Metforminexposition in utero im Hinblick auf die Entwicklung von Adipositas und metabolischem Syndrom bei Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren. Schwangere Patientinnen mit Diabetes Typ 2 erhielten entweder 2-mal täglich 1000 mg Metformin oder Plazebo. Bei den Kindern wurden in den Monaten 3, 6, 12, 18 und 24 Messungen des Gewichts, der Grösse und der Hautfaltendicke vorge-

nommen. Des Weiteren bestimmten die Forscher nach 24 Monaten mithilfe einer linearen Regression den mittleren BMI-Z-Score und verglichen die mittleren Summen der Hautfaltmessungen zwischen der Metformin- und der Plazebogruppe (primäre Endpunkte).

### Keine Unterschiede bei BMI und Hautfaltendicke

Im Rahmen von MiTy konnten die Daten von 283 der ursprünglich eingeschlossenen 465 Kinder (61 %) ausgewertet werden. 135 der 283 Kinder waren in der Metformin-Gruppe, die verbleibenden 148 in der Plazebogruppe. Im Alter von 24 Monaten zeigte sich bei den Kindern im Hinblick auf den mittleren BMI-Z-Score kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Werte betragen 0,84 (SD [standard deviation]: 1,52) unter Metformin und 0,91 (SD: 1,38) unter Plazebo (mittlere Differenz [MD]: 0,07; 95%-Konfidenzintervall [KI]: -0,31 bis 0,45;  $p = 0,72$ ). Bezüglich der mittleren Summe der Hautfaltendicke wurde ebenfalls kein Unterschied beobachtet (23,0 mm [5,2] vs. 23,8 mm [5,4]; MD: 0,8 mm; 95%-KI: -0,7 bis 2,3;  $p = 0,31$ ).

Bei den 2-jährigen Kindern erwies sich Metformin nicht als Prädiktor für den BMI-Z-Score (MD: -0,01; 95%-KI: -0,42 bis 0,37;  $p = 0,92$ ). Allerdings zeigte sich ein Zusammenhang zwischen anderen modifizierbaren Risikofaktoren und dem BMI der Kinder. Im Alter von 24 Monaten waren der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft (Veränderung pro Punkt: 0,03 kg/m<sup>2</sup>; 95%-KI: 0,0-0,06;  $p = 0,024$ ), ein niedriger sozioökonomischer Status (MD: -0,46;

95%-KI: -0,87 bis -0,04;  $p = 0,033$ ) und eine verminderte Schlafdauer (Veränderung pro Monat: -0,03; 95%-KI: -0,05 bis 0,00;  $p = 0,021$ ) mit dem BMI-Z-Score der Kinder assoziiert.

Bei den Kindern der Metformin-Gruppe zeigte sich im BMI-Verlauf insgesamt kein Unterschied im Vergleich zu Plazebo, bei den männlichen Kindern war der BMI-Verlauf jedoch je nach Behandlungsarm signifikant unterschiedlich ( $p = 0,048$ ). In der Metformin-Gruppe war der BMI der Jungen im Alter zwischen 6 und 24 Monaten höher, danach aber wieder mit dem der Kinder aus der Plazebogruppe vergleichbar. Insgesamt waren die Kinder von Frauen mit Typ-2-Diabetes etwa um 1 Standardabweichung schwerer als die der WHO-Referenzpopulation.

In der hier vorgestellten Studie waren die anthropometrischen Daten bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Metformin behandelt worden waren, mit denen von Kindern vergleichbar, deren Mütter Plazebo erhalten hatten. Insgesamt seien die Daten also beruhigend, was die Anwendung von Metformin während der Schwangerschaft bei Typ-2-Diabeticerinnen und die langfristige Gesundheit ihrer Kinder angehe, so das Fazit der Autoren. **PS ▲**

Quelle: Feig DS et al.: Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(3):191-202.

Interessenlage: 6 der 19 Autoren der referierten Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Bei den anderen 13 liegen keine Interessenkonflikte vor.