

Метформин, но не пиоглитазон, снижает уровень грелина в плазме после нагрузки глюкозой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: возможная роль в стабилизации массы тела?

Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability?

Kusaka I., Nagasaka S., Horie H., Ishibashi S.

Diabetes Obes Metab. 2008 Nov;10(11):1039-46.

Метформин и сенситайзер инсулина пиоглитазон, относящийся к группе тиазолидиндионов, широко используются в клинической практике для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Несмотря на общий сахароснижающий эффект, воздействие этих препаратов на массу тела различно. Метформин обычно нейтрален в отношении изменения массы тела и, фактически, снижает потребление энергии при его комбинации с инсулинотерапией. Напротив, применение пиоглитазона часто приводит к увеличению массы тела, что, вероятнее всего, связано с увеличением массы подкожного жира и/или задержкой жидкости.

Относительно недавно стала понятна физиологическая роль грелина, орексигенного пептида, экспрессируемого, главным образом, в желудке. У человека отмечается препрандиальный пик и постпрандиальная супрессия уровня грелина в крови, что подразумевает участие грелина в физиологической регуляции пищевого поведения. Болюсное введение грелина человеку усиливает аппетит и увеличивает потребление пищи. При ожирении отмечается нарушение постпрандиального подавления уровня грелина в плазме крови, что может способствовать избыточному потреблению пищи и играть определенную роль в патогенезе ожирения. Помимо описанных быстрых эффектов, показано, что пониженный уровень грелина у пациентов после гастрэктомии ассоциирован с меньшей прибавкой массы тела, а повышенный уровень грелина в плазме при синдроме Прадера—Вилли (редкой генетической форме ожирения) может обуславливать гиперфагию. Повышение уровня грелина в плазме на фоне гипокалорийной диеты также может способствовать увеличению потребления пищи и противодействовать дальнейшему снижению массы тела.

По предположению авторов, разнонаправленные эффекты метформина и пиоглитазона в отношении массы тела могут быть частично объяснены их воздействием на уровень грелина в крови.

В открытом рандомизированное исследование было включено 35 японцев с СД 2 типа (21 мужчина и 14 женщин в возрасте 62 ± 2 года, с индексом массы тела (ИМТ) $26,6 \pm 0,5$ кг/м² и уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $8,2 \pm 0,1\%$). Участники исследования были рандомизированы на две группы, в которых к проводимой сахароснижающей терапии добавлялся либо метформин (N = 18) в суточной дозе 750 мг для обоих полов, либо пиоглитазон (N = 17) в суточной дозе 15 мг для женщин и 30 мг для мужчин. Исходно и по истечении 4 месяцев исследования проводился стандарт-

ный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), при котором определялись уровни глюкозы, инсулина и общего грелина.

Среди 33 пациентов, завершивших исследование, окончательное снижение уровня HbA_{1c} (около 1%) было сравнимо в обеих группах участников. Как и ожидалось, на фоне лечения пиоглитазоном отмечалось умеренное, но значимое повышение ИМТ. В группе метформина такого изменения выявлено не было. Через 4 месяца терапии в группе пиоглитазона изменений со стороны уровня грелина на фоне ОГТТ не отмечалось. Напротив, в группе метформина было выявлено значимое снижение абсолютных значений грелина на 30, 60 и 120-й минутах ОГТТ без изменения уровня грелина натощак; кроме того, отмечалось значимое уменьшение площади под кривой (AUC) для двухчасового профиля грелина.

Принимая во внимание физиологическую роль грелина как орексигенного пептида, снижение его уровня после нагрузки глюкозой на фоне терапии метформином может служить сигналом насыщения и ограничивать дальнейшее потребление пищи, что может служить частичным объяснением стабилизирующего воздействия метформина на массу тела.

English P.J. с соавт. в своем недавнем исследовании показали, что снижение уровня грелина в плазме крови через два часа после еды одинаково у пациентов с СД 2 типа, получающих метформин, и у пациентов, находящихся только на диетотерапии. Данный результат несколько расходится с результатами настоящего исследования, однако следует отметить, что исследование English P.J. с соавт. было перекрестным и в нем не производилось сравнение секреции грелина до и после терапии метформином. Также, в указанном исследовании было показано, что метформин пролонгирует постпрандиальное подавление уровня грелина в плазме более чем на 3–6 часов после приема пищи. Суммируя вышесказанное, можно с большой вероятностью предположить, что метформин модулирует секрецию грелина.

Метформин уменьшает потребление пищи и массу тела у пациентов с ожирением. В отношении механизмов снижения или стабилизации массы тела под действием метформина было показано, что этот препарат подавляет всасывание глюкозы и увеличивает ее утилизацию в тонкой кишке.

Недавно было показано, что центральную роль в регуляции аппетита играет гипоталамическая АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФ-киназа). Метформин повышает чувствительность к лептину, подавляет гипоталамическую АМФ-киназу и сни-

жает потребление пищи у крыс с ожирением и лептинорезистентностью. По данным Chau-Van С., метформин также подавляет активность АМФ-киназы и модулирует экспрессию нейропептида Y в нейронах гипоталамуса. Таким образом, описанные центральные эффекты метформина могут служить одним из механизмов анорексигенного действия метформина, по крайней мере, у грызунов. Другим возможным путем может являться модуляция периферической секреции грелина, хотя точный механизм взаимосвязи периферического уровня грелина с регуляцией аппетита в настоящее время не установлен.

Специфические факторы, регулирующие секрецию грелина, в настоящее время исследованы не полностью, однако инсулин, активность автономной нервной системы и пища, поступающая в желудочно-кишечный тракт, по всей видимости, имеют модулирующее значение в его секреции. Предполагается, что инсулин играет перmissive роль в отношении подавления секреции грелина после еды, однако в ряде работ данный эффект выявлен не был. В настоящем исследовании было показано увеличение плазменных уровней инсулина на 60 и 120-й минутах ОГТТ после 4 месяцев лечения метформином. Следовательно, восстановление адекватного ответа инсулина на глюкозную нагрузку под действием метформина может отчасти объяснить снижение плазменных концентраций грелина. Однако, как указывалось выше, подавление уровня грелина отмечалось уже на 30-й минуте ОГТТ, следовательно, должны иметься и другие факторы, отличные от инсулина, способствующие указанному снижению. Важную роль в регуляции секреции гре-

лина в желудке играет автономная нервная система желудочно-кишечного тракта. Было показано, что тонкая кишка является важной точкой приложения действия метформина. Поэтому можно предположить, что метформин, воздействуя на активность автономной нервной системы тонкого кишечника, модулирует секрецию грелина в желудке. Для уточнения механизмов, участвующих в этой регуляции, требуются дальнейшие исследования.

В одном из недавних исследований было показано, что грелин способен подавлять секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Основное внимание в этом исследовании уделялось грелину островкового происхождения (секретируемого в островках Лангерганса поджелудочной железы), тогда как подавляющая часть циркулирующего грелина синтезируется в желудке. Таким образом, колебания плазменного уровня грелина могут изменять секрецию инсулина β -клетками. Действительно, было показано, что инфузия грелина подавляет секрецию инсулина у пациентов после гастрэктомии. С этой точки зрения, снижение уровня грелина в плазме после нагрузки глюкозой, наблюдаемое в группе метформина, может усиливать секрецию инсулина. В пользу данного предположения говорит повышение инсулинового ответа на 60 и 120-й минутах ОГТТ после лечения метформином.

Таким образом, метформин, в отличие от пиоглитазона, снижает уровень грелина в плазме после нагрузки глюкозой. Данный эффект может частично объяснить стабилизирующее действие метформина в отношении массы тела у пациентов с СД 2 типа.