

Механизмы, лежащие в основе метформин-индуцированной секреции глюкагоноподобного пептида-1 в L-клетках кишечника

Mechanisms Underlying Metformin-Induced Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 from the Intestinal L Cell
 Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL.
 Endocrinology. 2011 Dec;152(12):4610-9.

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – гормон из группы инкретинов, который вырабатывается в L-клетках дистальной части кишечника. ГПП-1 *in vivo* оказывает многочисленные положительные эффекты, в том числе, повышение глюкозозависимой секреции инсулина и торможение секреции глюкагона, опорожнения желудка, а также снижение потребления пищи. В исследованиях на грызунах ГПП-1 стимулировал β -клеточную пролиферацию и снижал апоптоз. Как следствие этих биологических действий, ГПП-1 привлек к себе внимание в качестве потенциального лечебного средства для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Последующие исследования показали, что ГПП-1 после секреции быстро разрушается с помощью фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), с периодом полураспада менее 2 мин. Поэтому для клинического использования были разработаны длительно действующие агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4.

С введением в клинику ингибиторов ДПП-4 интерес к факторам, которые регулируют высвобождение эндогенного ГПП-1, ознаменовался новым подъемом. Секреция ДПП-4 происходит в основном в ответ на прием пищи, через сложную совокупность прямых и косвенных механизмов. Постпрандиальный пиковый уровень ГПП-1 наблюдается в течение 15–30 минут после приема пищи. Но оставался загадкой вопрос, каким образом происходит стимуляция L-клеток, потому что большинство L-клеток в организме человека и грызунов локализуется в дистальных отделах кишечника, и питательные вещества за данное время не успевают доходить до этого отдела кишечника. Авторы статьи в своих предыдущих работах показали наличие посредника в этом физиологическом процессе. Оказалось, что у грызунов этот путь опосредуется через активацию блуждающего нерва другим инкретиновым гормоном, глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП). Далее в каскаде участвуют кишечный нейропептид гастрин-рилизинг пептид (ГРП) и мускариновые рецепторы 1 типа. В соответствии с тем, что ГРП стимулирует секрецию холецистокинина, введение либо антагониста рецепторов холецистокинина или неселективного антагониста мускариновых рецепторов атропина снижает секрецию ГПП-1 в ответ на прием пищи у здоровых людей, что указывает на актуальность этой проксимально-дистальной регуляторной петли также и у человека. Наконец, прохождение питательных веществ и, в частности, жиров до дистальных отделов подвздошной кишки также способствует секреции ГПП-1 путем прямого взаимодействия с L-клетками кишечной стенки.

Бигуанид метформин используется для лечения СД уже более 50 лет и в комбинации с изменением образа жизни и диетотерапией является терапией первой линии этого заболевания. Метформин снижает гипергликемию за счет снижения продукции глюкозы печенью и увеличения использования глюкозы в скелетных мышцах, действуя, по крайней мере, частично через АМР-киназу (АМРК)-зависимые механизмы. В то же время, метформин оказывает и АМРК-независимые эффекты, включающие повышение чувствительности β -клеток к ГПП-1 и ГИП через рецептор активатора пролиферации пероксисом- α . В многочисленных исследованиях помимо действия метформина в качестве сенситизатора к инкретинам, было показано, что метформин повышает концентрацию ГПП-1 в плазме крови, в том числе, у лиц с ожирением и СД2.

Но в литературе до настоящего времени все же были представлены противоречивые данные о наличии прямого стимулирующего воздействия метформина на L-клетки кишечной стенки и секрецию ГПП-1, поэтому прояснение данного вопроса и стало целью исследования Mulherin A.J. и соавт.

На культурах L-клеток мыши, крысы и человека авторы оценивали прямые эффекты метформина (5–2000 мкМ) или другого активатора АМР-киназы аминокимидазолкарбоксамидрибонуклеотида (100–1000 мкМ) на секрецию ГПП-1. Но ни один из препаратов не стимулировал секрецию ГПП-1 в выбранных моделях исследования, несмотря на наблюдавшееся увеличение фосфорилирования АМР-киназы ($p < 0,05–0,01$). Лечение крыс метформином (300 мг/кг, перорально) или аминокимидазолкарбоксамидрибонуклеотидом (250 мг/кг, подкожно) сопровождалось увеличением в плазме общего ГПП-1 в течение 2 ч, достигая концентраций 37 ± 9 и 29 ± 9 пг/мл ($p < 0,001$) соответственно, по сравнению с базальным значением (7 ± 1 пг/мл). Плазменная активность ГПП-1-разрушающего фермента ДПП-4 не менялась под действием метформина. Предварительное применение атропина (1 мг/кг, внутривенно) снижало метформин-индуцированную секрецию ГПП-1 на $55 \pm 11\%$ ($p < 0,05$), а предварительное применение антагониста мускариновых рецепторов 3 типа 1-1-диметил-4-дифенилацетокси пиперидин йодида (500 мкг/кг, внутривенно) также снижало площадь под кривой секреции ГПП-1 на $48 \pm 8\%$ ($p < 0,05$), в то время как антагонисты мускариновых рецепторов 1 типа пирензепин и 2 типа галламин влияния на секрецию ГПП-1 не оказывали. Кроме того, хроническая двусторонняя поддиафрагмальная ваготомия приводила к снижению базальной секреции ГПП-1

по сравнению с контрольной группой (оперированными животными, но без проведения ваготомии) (7 ± 1 против 13 ± 1 пг/мл, $p < 0,001$), но не изменяла ответ ГПП-1 на метформин. В отличие от ваготомии, предварительное введение антагониста ГРП РС-3095 (100 мкг/кг, подкожно) приводило к снижению секреции ГПП-1 в ответ на метформин на $55\pm 6\%$ ($p < 0,01$) на 30 мин.

В совокупности результаты данного исследования показывают, что метформин повышает циркулирующие уровни ГПП-1 у крыс через механизмы, включающие периферические мускариновые рецепторы 3 типа и рецепторы к ГРП. В этой работе найден еще один фрагмент головоломки, которую представляют собой механизмы действия метформина, и спектр их все больше расширяется.

Переводы к.м.н. Пигаровой Е.А.