

Metformin er en mulig glukagonlignende peptid-1-stimulator

Emilie Bahne¹, Andreas Brønden¹, Tina Vilsbøll^{1,2,3} & Filip Krag Knop^{1,3,4}

STATUSARTIKEL

1) Center for Diabetes-forskning,
Gentofte Hospital

2) Steno Diabetes Center Copenhagen,
Gentofte

3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Københavns Universitet

4) The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V07170516

Metformin har været brugt i behandlingen af type 2-diabetes i over 50 år og er førstevalgspræparat i internationale og nationale behandlingsguidelines [1]. På trods af det indgående kendskab til og den udbredte brug af metformin er mekanismerne bag metformins glukosesænkende virkning uafklarede. Det er den gængse opfattelse, at metformin reducerer den hepatiske glukoneogenese og øger den perifere insulinsensitivitet, hvilket reducerer blodsukkerniveauet [2, 3]. Det har vist sig, at effekten af metformin reduceres markant, når det administreres intravenøst frem for oralt [4]. Endvidere er en *delayed release*-formulering af metformin, hvilket forlænger tilstedeværelsen af metformin i tarmen og har reduceret biotilgængelighed, mere potent end normalt metformin, som optages hurtigere fra tarmen [5, 6]. Metformin øger også det intestinale glukoseforbrug, og samlet giver disse observationer anledning til at tro, at mave-tarm-kanalen er essentiel for metformins glukosesænkende virkningsmekanisme [7, 8]. I tråd med denne hypotese har det vist sig, at metformin øger plasmakoncentrationen af det tarmderiverede inkretinhormon glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) [9].

GLP-1 er et peptidhormon, som sænker blodsukker-

niveauet ved at øge insulinsekretionen og reducere glukagonsekretionen, appetitten og ventrikeltømmingshastigheden [8]. Habituel udskilles GLP-1 postprandialt til cirkulationen fra enteroendokrine L-celler i tyndtarmen. Data tyder på, at GLP-1, ud over via den klassiske endokrine signaleringsvej også virker via GLP-1-receptorer på vagale afferente nerveender i tarmslimhinden. GLP-1-induceret aktivering af disse afferente nervefibre genererer neurale appetitdæmpende signaler til hjernen og promoverer nye efferente neurale signaler til målorganerne [8]. På baggrund af disse lokalt udløste effekter, og da nuværende GLP-1-baserede antidiabetika (hæmmere af det GLP-1-nedbrydende enzym dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) og GLP-1-receptoragonister) blot øger koncentrationen og effekten af GLP-1 perifert og dermed formentlig ikke udnytter GLP-1's fulde potentiale, er der en stigende interesse i at finde og udvikle ikkenæringsstofsbaseerede stoffer, som øger GLP-1-udskillelsen fra de enteroendokrine L-celler. Men måske behøver vi ikke at lede længere, og måske benytter vi allerede dette behandlingsprincip. Således udgør metformins stimulerende virkning på plasma-GLP-1-koncentrationerne muligvis en vigtig del af de farmakologiske effekter og en sandsynlig kobling mellem mave-tarm-kanalen og metformins blodsukkersænkende effekt. Der hersker dog fortsat tvivl om, hvordan metformin inducerer stigningen i plasma-GLP-1-koncentrationen, og om stigningen har nogen klinisk betydning i behandlingen af type 2-diabetes.

For nuværende er der to teorier om mekanismerne bag metformininduceret øgning af plasma-GLP-1:

1) Metformin fungerer som en direkte og/eller indirekte stimulator af GLP-1-sekretion, og 2) metformin hæmmer nedbrydningen af GLP-1 ved at hæmme DPP-4-aktiviteten. I denne artikel redegør vi for de mulige mekanismer bag metformins evne til at øge GLP-1-niveauet i plasma og diskuterer, om det kan spille en væsentlig farmakodynamisk rolle i behandlingen af patienter med type 2-diabetes.

METFORMIN – EN MULIG DIREKTE GLUKAGONLIGNENDE PEPTID-1-STIMULATOR

For at vurdere om metformin fungerer som en direkte stimulator af L-cellernes GLP-1-sekretion, er det oplagt

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Metformin er det mest udbredte anti-diabetikum, men dets glukosesænkende virkningsmekanismer er fortsat uklare og kan kun delvist forklares ud fra dets evne til at reducere den hepatiske glukoneogenese og øge den perifere insulinsensitivitet.
- ▶ Metformins glukosesænkende virkning er afhængig af stoffets passage og tilstedeværelse i tarmen, hvilket potentielt kan skyldes metformins evne til at øge plasmakoncentrationen af det tarmderiverede inkretinhormon glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). Mekanismerne bag metformininduceret øgning af plasma-GLP-1-koncentrationen er ikke kortlagt,
- ▶ men kan muligvis skyldes en direkte effekt af metformin på de GLP-1-sekernerende enteroendokrine L-celler og/eller indirekte effekter via metforminmedierede ændringer af galde-syreabsorptionen og tarmens mikrobiotakomposition.
- ▶ Ny viden om mekanismerne bag metformininduceret øgning af plasma-GLP-1-koncentrationen kan ideelt set bidrage til at optimere administrationen og den kliniske brug af dette anti-diabetikum. Endvidere kan en sådan viden bidrage til overvejelser om, hvorvidt *delayed-release*-metformin bør anbefales i behandlingen af type 2-diabetes.

at studere GLP-1-sekretion in vitro. Der er kun udført ganske få in vitro-studier, og de har vist modstridende resultater. To forskellige studier har vist, at når humane cellelinjer inkuberes med metformin i 1-2 døgn øges GLP-1-niveauerne i inkubationsmediet. Der er dog uenighed om, hvorvidt de øgede GLP-1-niveauer skyldes metforminmedieret øget GLP-1-biosyntese eller øget sensitivitet over for andre GLP-1-stimulatorer i inkubationsmediet [10, 11]. Når inkubationstiden reduceres til 0,5-2 timer, er det ikke muligt at påvise stigning af GLP-1-niveauet [12, 13]. Det bør overvejes, om den metformininducerede øgning af plasma-GLP-1-niveauerne, som er påvist hos mennesker, er for kompleks til at kunne påvises in vitro. For nuværende er teorien om metformins evne til at stimulere GLP-1-sekretion direkte derfor fortsat kontroversiel.

METFORMIN – EN MULIG INDIREKTE GLUKAGONLIGNENDE PEPTID-1-STIMULATOR

Metformin påvirker flere biologiske og biokemiske processer, hvoraf nogle potentielt kan bidrage til at forklare metformins evne til indirekte at øge plasma-GLP-1-niveauet.

Via hæmning af galdesyreabsorption

Koncentrationen af galdesyre i tarmen reguleres via det enterohepatiske kredsløb, så størstedelen af de secerede galdesyre reabsorberes i tyndtarmen og dermed ikke udskilles fækal. Galdesyre fungerer som lipidmulgatorer, men udgør også vigtige signaleringsmolekyler med betydning for både lipid- og glukosemetabolismen; bl.a. via aktivering af to centrale galdesyre-receptorer [8]. Disse receptorer indgår også i GLP-1-sekretionen fra enteroendokrine L-celler, og teoretisk set kan aktiveringen af disse receptorer modificeres i en »GLP-1-favorabel« retning, når galdesyreabsorptionen hæmmes/forsinkes [8, 14, 15]. Et stof, som kan reducere galdesyreabsorptionen, vil derfor potentielt også kunne øge GLP-1-sekretionen, og denne mekanisme kan netop være svaret på metformins evne til indirekte at øge GLP-1-niveauet. Flere in vitro- og dyrestudier har vist reduceret reabsorption af galdesyre og dermed en øget luminal koncentration af galde efter metforminbehandling. I to studier med mennesker reducerede langvarig metforminbehandling galdesyreabsorptionen og øgede den fækale galdeudskillelse hos patienter med type 2-diabetes [16, 17]. I det ene af disse studier målte man GLP-1, som steg signifikant efter 12 ugers metforminbehandling [16]. Ydermere er det påvist, at samtidig administration af metformin og cholecystokinin (administreret for at stimulere galdeblæretømning og dermed øge den luminal galdesyrekoncentration) forårsager en mere potent GLP-1-sekretion, end når stofferne administreres enkeltvis [14, 18]. Ovennævnte fund tyder således på, at metformin forår-

sager galdesyremalabsorption, hvilket leder til modificeret aktivering af enteriske galdesyre-receptorer og dermed indirekte stimulation af GLP-1-sekretionen.

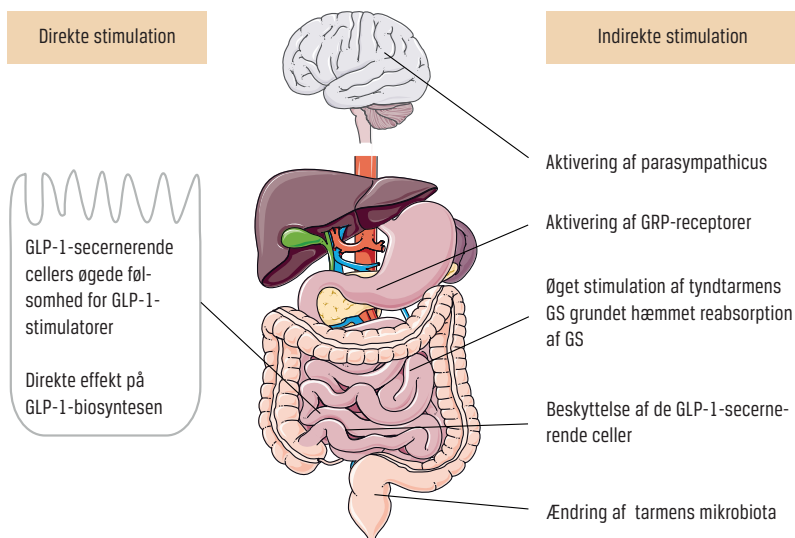
Via tarmens mikrobiota

Interessen for tarmens mikrobiota er tiltaget gennem de senere år, og det ser ud til, at kompositionen af tarmens bakterier kan have betydning for metabolismen og måske bidrager til udviklingen af type 2-diabetes. I to teorier drages der vigtige paralleller mellem mikrobiota og en øget GLP-1-sekretion. Eftersom en række tarmbakterier indgår i fermenteringen af ufordøjelige polysakkarider og dannelsen af kortkædede fedtsyrer, og da sidstnævnte, særligt propionat, acetat og butyrat, stimulerer GLP-1-sekretionen, kan man forestille sig, at modulering af tarmbakteriekompositionen kan påvirke GLP-1-sekretionen [8]. Den anden teori er baseret på spillet mellem galdesyre og tarmens mikrobiota, da den intestinale sammensætning af galdesyre afhænger af mikrobiotamedieret dekonjugering og dehydroxylering af galdesyre. En ændring af den intestinale mikrobiota kan derfor potentielt ændre galdesyrekompositionen i en retning, der resulterer i en øget stimulation af GLP-1-sekretionen. Det er påvist, at raske personer og personer med type 2-diabetes, som bliver behandlet med metformin, har en signifikant anderledes mikrobiotakomposition end ubehandlede raske personer og ubehandlede personer med type 2-diabetes [19, 20]. Tilsvarende resultater er for nylig fundet i et andet studie med mennesker, hvor man viste, at forekomsten af bakterier, der producerer kortkædede fedtsyrer med GLP-1-stimulerende effekt, øges ved metforminbehandling [21]. Ydermere viste det seneste studie en øget ekspression af gener, som var involveret i dannelsen af de GLP-1-stimulerende kortkædede fedtsyrer propionat og butyrat, om end dette resultat kun kunne findes hos de mandlige forsøgspartagere [21]. Dette er i tråd med resultaterne af et tidligere studie, som har vist, at metforminbehandling inducerer en øget tilstedeværelse af tarmbakterier, der producerer kortkædede fedtsyrer [22]. Endelig viste det seneste studie, at en fæcestransplantation fra patienter, der blev behandlet med metformin, til mus uden tarmbakterier resulterede i forbedret glukosetolerans hos musene [21]. Således lader metformininducerede ændringer i tarmbakteriekompositionen til at have en positiv effekt på glukosemetabolismen – muligvis via stimulering af GLP-1-producerende L-celler.

For nuværende udgør sammenhængen mellem metformin og ændringen af mikrobiota en potentiel mekanisme, hvorved metformin indirekte kan stimulere sekretionen af GLP-1 via modulering af tarmbakteriekompositionen i retning af en komposition med større potentiale til at danne kortkædede fedtsyrer og/eller specifikke galdesyre med GLP-1-stimulerende effekter.


FIGUR 1

Direkte og indirekte mekanismer, hvorved metformin potentielt kan påvirke plasma-GLP-1-koncentrationen.



GLP-1 = glukagonlignende peptid-1; GRP = *gastrin-releasing peptide*; GS = galdesyre.

De eksakte mekanismer mangler dog verifikation i form af studier med mennesker.

METFORMIN – EN DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4-INHIBITOR?

Enzymet DPP-4 forårsager nedbrydningen af aktivt GLP-1. Flere in vitro-studier, dyrestudier og studier med mennesker har vist, at metformin hæmmer aktiviteten af DPP-4 og dermed potentielt øger fraktionen af aktivt GLP-1 [8]. Hæmningen er mest udtalt under faste og relativt beskedent. Specifikke DPP-4-hæmmere øger niveauet af aktivt GLP-1 og reducerer niveauet af totalt GLP-1, og man kunne forestille sig et tilsvarende mønster, hvis metformin fungerer som en DPP-4-hæmmer. I studier, hvor niveauerne af både aktivt og totalt GLP-1 er målt, har det dog ikke været muligt at påvise den sammenhæng [23, 24]. Den ringe DPP-4-hæmning, der er påvist i disse studier og studier med upåvirket DPP-4-aktivitet og uændret nedbrydning af aktivt GLP-1 efter metformininkubation [12] samt resultaterne af studier med rotter uden DPP-4-aktivitet, tyder på, at metformininduceret GLP-1-sekretion har en større farmakologisk betydning end metforminbetinget påvirkning af DPP-4-aktiviteten. Hos mennesker er der også påvist stigninger i GLP-1-niveauet efter metforminbehandling uden ledsagende reduktion af DPP-4-aktiviteten [23], og flere studier har vist uændret koncentration af inkretinhormonet *glucose-dependent insulinotropic peptide*, som også nedbrydes af DPP-4 og derfor må forventes at stige, såfremt DPP-4-aktiviteten reduceres [23, 25]. Der er derfor argumenter både for

og imod metformins evne til at hæmme DPP-4-aktiviteten og derved øge niveauet af cirkulerende aktivt GLP-1. Sammenfattende kan det konkluderes, at en eventuel metformininduceret hæmning af DPP-4 er beskedent, primært ses ved faste og har en uklar klinisk betydning.

ANDRE MEKANISMER

Der findes andre interessante, om end mindre veldokumenterede, teorier om metformins evne til at øge plasma-GLP-1-niveauet (Figur 1). Disse omfatter metformininduceret beskyttelse og sensibilisering af L-celler, aktivering af receptorer for *gastrin-releasing peptide* samt reduceret hepatiske glukoseproduktion via aktivering af parasympatikus; en mekanisme, som hos rotter har vist sig bl.a. at være afhængig af metformins tilstedeværelse i tarmen, GLP-1-signaler og efterfølgende *cross-talk* mellem hjernestammens *nucleus tractus solitarius* og leveren [26]. Teoriene er baseret på in vitro- og dyrestudier, og man mangler fortsat dokumentation i form af studier med mennesker.

KONKLUSION

Metformin øger de cirkulerende niveauer af inkretinhormonet GLP-1, hvilket kan udgøre en vigtig mekanisme bag metformins glukosesænkende effekt. Det er muligt, at metformin har en direkte effekt på de GLP-1-producerende L-celler i tarmen, men data er modstridende, og at der er en direkte stimulerende effekt på GLP-1-sekretion, kan derfor ikke endeligt konkluderes. Indirekte kan metformin potentielt stimulere GLP-1-sekretionen via flere forskellige mekanismer. Eksempelvis via hæmning af galdesyreabsorptionen og afledt galdesyreinduceret GLP-1-sekretion samt via metformininduceret ændring af tarmmikrobiotakompositionen med en øget forekomst af tarmbakterier, der – ud fra fermenteringen af kulhydrater – kan danne kortkædede fedtsyrer, der stimulerer GLP-1-sekretionen. Metformins positive effekter hos patienter med type 2-diabetes kan således vise sig at bygge på metformins GLP-1-stimulerende effekt – en sammenhæng, der med tanke på, at både metformin og GLP-1-receptoragonister har vist positive kardiovaskulære effekter, er slående.

SUMMARY

Emilie Bahne, Andreas Brønden, Tina Vilsbøll & Filip Krag Knop: Metformin is a possible glucagon-like peptide 1 stimulator. *Ugeskr Læger* 2018;180:V07170516

Metformin is an oral anti-hyperglycaemic drug used as first-line treatment of Type 2 diabetes. It is more effective when administered orally than when administered intravenously, and metformin formulations, which prolong the time residing in the gut are the most potent. This indicates that the

intestine plays an essential role in metformin's mode of action. Metformin also increases plasma concentrations of the glucose-lowering gut incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). This metformin-induced GLP-1 increment may constitute an important link between the gut and the glucose-lowering effect of metformin.

KORRESPONDANCE: Filip Krag Knop. E-mail: filip.knop@regionh.dk

ANTAGET: 2. november 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. marts 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Standards of Medical Care in Diabetes 2017. http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf (26. jun 2017).
- DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
- Sum CF, Webster JM, Johnson AB et al. The effect of intravenous metformin on glucose metabolism during hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1992;9:61-5.
- Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation. *Diabetes Care* 2016;39:198-205.
- Derosa G, D'Angelo A, Romano D et al. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1481-8.
- Gontier E. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:95-9.
- Bahne E, Hansen M, Brønden A et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:955-61.
- Mannucci E, Tesi F, Bardini G et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:336-42.
- Kim MH, Jee JH, Park S et al. Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling. *J Endocrinol* 2014;220:117-28.
- Kappe C, Patrone C, Holst JJ et al. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells. *J Gastroenterol* 2013;48:322-32.
- Mulherin AJ, Oh AH, Kim H et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology* 2011;152:4610-9.
- Lauffer LM, Grieco A, Iakoubov R et al. Metformin activates the AMPK pathway and improves survival of murine and human L-cells but does not directly increase GLP-1 secretion [abstract]. *Diabetologia* 2009; 52(suppl 1):198.
- Rohde U, Sonne D, Hansen M et al. Gallbladder emptying and single-dose metformin elicit robust and additive glucagon-like peptide-1 responses [abstract]. *American Diabetes Association* 2014;abstract nr. 245-LB.
- Hansen M, Sonne DP, Knop FK. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014; 14:482.
- Napolitano A, Miller S, Nicholls AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014;9:e100778.
- Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1998;15:651-6.
- Brønden A, Albér A, Rohde U et al. Single-dose metformin enhances bile acid-induced GLP-1 secretion in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4153-62.
- Nielsen T, Bryrup T, Thomsen CW et al. The effect of metformin on a healthy human gut microbiota [abstract]. *EASD*, 2017. www.abstractsonline.com/pp8/#!/4294/presentation/6860 (26. jun 2017).
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528:262-6.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017;23:850-8.
- de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading Akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care* 2017;40:54-62.
- Migoya EM, Bergeron R, Miller JL et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:801-8.
- Wu T, Thazhath SS, Bound MJ et al. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:e3-e6.
- Rhee NA, Østoft SH, Holst JJ et al. The impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibition on incretin effect, glucose tolerance, and gastrointestinal-mediated glucose disposal in healthy subjects. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2014;171:353-62.
- Duca FA, Côté CD, Rasmussen BA et al. Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat Med* 2015;21:506-11.