

Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков

А.Ю. Бабенко, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Сегодня мировым медицинским сообществом предиабет рассматривается как ранний сахарный диабет. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что предиабет характеризуется спектром осложнений, аналогичных при сахарном диабете, т. е. ухудшение сердечно-сосудистого прогноза начинается уже на стадии предиабета. В текущий период времени метформин фактически является единственным препаратом, широко назначаемым для лечения предиабета с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Между тем метаболически нездоровое ожирение, характеризующееся гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, ассоциировано со значительно более неблагоприятным течением предиабета и с самым высоким риском развития как сахарного диабета 2-го типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний, развития/прогрессии хронической болезни почек. Приоритетность метформина для коррекции наиболее прогностически неблагоприятных фенотипов предиабета – тема настоящего обзора, который также посвящен описанию наиболее значимых механизмов, обеспечивающих те эффекты метформина, которые лежат в основе коррекции ключевых нарушений, детерминирующих неблагоприятный прогноз предиабета. В частности, обозначена роль нездорового питания, его эффектов на развитие дисбаланса в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта, который, в свою очередь, влечет за собой каскад метаболических нарушений, лежащих в основе формирования метаболического нездоровья. Обозначена ключевая роль метформина как препарата, защищающего от развития этих нарушений. Представленные в обзоре данные будут полезны для персонализации выбора как объема вмешательств, так и их характера у пациентов с разными фенотипическими характеристиками.

Ключевые слова: предиабет, микробиота, метформин, инкретины, липополисахариды

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Бабенко А.Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков. *Медицинский совет*. 2022;16(10):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks

Alina Yu. Babenko, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Today, prediabetes is regarded by the world medical community as early diabetes mellitus. The accumulated research evidence shows that prediabetes is characterized by a spectrum of complications that are similar to those of diabetes mellitus, which means that the deterioration of cardiovascular prognosis starts already at the stage of prediabetes. In the current timeframe, metformin is actually the only drug that is widely prescribed for the treatment of prediabetes to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases associated with insulin resistance and hyperinsulinemia. Meanwhile, metabolically unhealthy obesity characterized by hyperinsulinemia and insulin resistance is associated with a significantly unfavourable course of prediabetes, as well as the highest risk of developing both type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, development/progression of chronic kidney disease. The theme of this review is the priority of metformin for the management of the most prognostically unfavourable phenotypes of prediabetes. The review is also devoted to the description of the most significant mechanisms that provide effects of metformin underlying the management of key disorders that determine the unfavourable prognosis of prediabetes. In particular, it sets forth the role of unhealthy nutrition, its effects on the development of imbalance of the composition of gut microbiota, which, in turn, entails a cascade of metabolic disorders underlying the development of metabolic ill health. The review sets forth the key role of metformin as a drug that protects against the development of these disorders. The information presented in this review will be useful to personalize the choice of both the scope and nature of interventions in patients with different phenotypic characteristics.

Keywords: prediabetes, microbiota, metformin, incretins, lipopolysaccharides

Acknowledgments: The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

For citation: Babenko A.Yu. Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(10):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) давно обозначен как эквивалент сердечно-сосудистой (СС) патологии. И действительно, его развитие ассоциировано с резким повышением риска СС-заболеваемости и смертности. Риск ишемической болезни сердца повышен при СД в 3,77 раза (1,74; 8,17) [1], половина пациентов с СД 2-го типа (СД2) имеют хроническую болезнь почек (ХБП) [2], 15% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [3], и это в 2,5 раза больше, чем у людей без СД2 [4].

Между тем накоплены данные, свидетельствующие о том, что ряд кардиоваскулярных проблем формируется еще на стадии предиабета, особенно в случае его развития на фоне висцерального ожирения, которое играет ведущую роль среди факторов, взаимосвязанных с ранним развитием ХСН и ХБП. В исследовании ARIC был проведен анализ связи индекса массы тела (ИМТ) с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в линейных моделях с поправкой на другие факторы риска (возраст, пол, курение, алкоголь, физическая активность, наличие СД, уровень давления, липидов и скорости клубочковой фильтрации), и было показано, что для риска ХСН имеется наиболее выраженная зависимость от ИМТ [5]. Старт каскада метаболических нарушений, ведущих как к СД, так и к ассоциированным с ним СС-проблемам, происходит с гиперкалорийного питания с высоким содержанием жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом. Как показали современные исследования, такие характеристики питания ассоциированы с повышением риска ССЗ еще до развития ожирения и СД [6–8].

Известно, что ожирение – гетерогенное состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в различных жировых депо, и развитие предиабета и других метаболических нарушений ассоциировано именно с висцеральным типом. В норме избыток питательных веществ депонируется в подкожной жировой ткани (ПЖТ), однако нарушение метаболического здоровья ассоциировано со смещением депонирования жиров в висцеральное депо и с депонирования за счет гиперплазии адипоцитов к их гипертрофии, увеличению объема [9, 10]. Причины этих изменений активно изучаются. Несомненно, важным фактором является отсутствие адекватного расхода энергии, что в условиях переполнения классического депо (ПЖТ) ведет к перераспределению потоков энергии в альтернативные депо (висцеральная ЖТ (ВЖТ), органная ЖТ). В недавнем проспективном

исследовании пациентов с инсулин-чувствительным и инсулинорезистентным ожирением (оценка чувствительности к инсулину методом зугликемического гиперинсулинемического клэмп) было показано, что предикторами сохранения/утраты метаболического здоровья, помимо нормальной чувствительности к инсулину, были фенотип ожирения, идентифицированный по объему ВЖТ и окружности талии, тощая масса тела, ИМТ, уровень инсулина сыворотки натощак и содержание жира в печени. Таким образом, важным причинным фактором развития различных кардиометаболических заболеваний является накопление ЖТ в целевых органах и периорганном пространстве.

В последние годы многие исследователи отметили сначала существенные различия в СС-прогнозе у пациентов с СД2 [11] и в риске развития как СД2, так и ССЗ у пациентов с предиабетом в зависимости от количества ВЖТ и жира в печени [12, 13]. Эктопия ЖТ в различные органы является значительным фактором в формировании гетерогенных по последствиям фенотипов ожирения. При этом каждый вариант органной эктопии ЖТ (эпикардальный, мезентериальный (вокруг кишечника), ретроперитонеальный (в том числе околопочечный), гонадальный, оментальный (желудок, селезенка), печеночный, панкреатический жир) вносит вклад в особенности клинической манифестации [12]. Так, накопление ЖТ в области ворот почек коррелирует с артериальным давлением и альбуминурией, накопление в эпикардальной области ассоциировано с повышенным риском артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности, накопление жира в области поджелудочной железы обратно коррелирует с секреторной функцией β -клеток, а накопление жира в печени ассоциировано с печеночной инсулинорезистентностью, повышением продукции фетуина-А, развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При этом фетуин-А модулирует секреторную активность эндокриноцитов поджелудочной железы и может вызывать редифференцировку β -клеток в α -клетки, что ассоциировано со снижением β -клеточного резерва. В исследовании N. Stefan et al. пациенты с предиабетом были поделены на фенотипы низкого и высокого риска развития СД на основании индекса НОМА- β (Homeostasis model assessment beta – показатель, отражающий β -клеточный резерв), выраженности инсулинорезистентности, количества ВЖТ и наличия НАЖБП [13]. При этом только 31% пациентов с фенотипом высокого риска (есть висцеральное ожирение,

НАЖБП, высокий индекс НОМА-IR, снижен индекс НОМА-β) достиг нормогликемии на вмешательствах изменения образа жизни по сравнению с 67% людей с фенотипом низкого риска (нет НАЖБП, высокий индекс НОМА-β) [14].

Имеются данные о том, что не только вероятность перехода предиабета в диабет, но и СС-риск значимо выше у пациентов с предиабетом на фоне висцерального ожирения и НАЖБП. Так, в недавнем исследовании R. Wagner et al. (2021), в рамках которого было выделено 6 фенотипов предиабета, именно фенотип с высоким содержанием ВЖТ и жира в печени (6-й фенотип) был ассоциирован с самым высоким СС-риском [15]. Таким образом, накопление ЖТ в висцеральном депо и печени ассоциировано с формированием фенотипа предиабета с высоким риском развития как СД2, так и ССЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ФЕНОТИПА ПРЕДИАБЕТА

В качестве одной из ключевых причин переключения депонирования избытка энергии с ПЖТ в ВЖТ рассматривается нарушение баланса различных субтипов бактерий, формирующих микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека с уменьшением численности лактат- и бутират-продуцирующих бактерий под воздействием глико- и липотоксических эффектов нутриентов [16]. Эти изменения, в свою очередь, способствуют нарушению продукции инкретинов. Изменение сигналинга из ЖКТ может играть существенную роль в перепрограммировании пути депонирования в ЖТ: с гиперплазии ПЖТ, которая характеризует метаболически здоровое ожирение, на гипертрофию адипоцитов и усиление накопления жиров в ВЖТ и органных адипоцитах с формированием эктопии ЖТ и изменением функции органных адипоцитов через ряд механизмов.

В качестве одного из них рассматривается так называемая метаболическая эндотоксемия. Отмечено значимо большее повышение плазменных уровней липополисахаридов (ЛПС) после еды с высоким содержанием жиров [17, 18]. Это связано с транслокацией ЛПС через слизистую оболочку кишечника. Прием пищи с высоким содержанием жиров дозозависимо повышает в кишечнике продукцию ЛПС грамотрицательными бактериями. В свою очередь, имеющееся при таком стереотипе питания ухудшение активности бактерий, секретирующих муцин (*A. muciniphila*), приводит к нарушению барьерной функции кишечника и поступлению ЛПС из кишечника в кровь. ЛПС связываются SR-BI (scavenger receptor class B type I – рецептор-мусорщик класса B типа I), что способствует усилению их включения в хиломикроны. Эти комплексы транспортируются через лимфу в кровоток, где ЛПС переносятся на другие липопротеины, преимущественно на липопротеины высокой плотности (ЛПВП), транслоказами. ЛПС, связанные SR-BI, усиливают транзитоз липопротеинов через эндотелиальный барьер и эндцитоз в адипоциты. Адипоциты, в наибольшем

количестве поглощающие богатые ЛПС липопротеины, достигают большого размера (гипертрофируются). ЛПС внутри гипертрофированных адипоцитов активируют каспазы-4, -5, -11, что может вызвать высоковоспалительный тип запрограммированной гибели клеток (пироптоз). Гибель адипоцитов происходит, когда размер адипоцитов увеличивается до такой степени, что внутриклеточная концентрация ЛПС инициирует пироптоз. Кроме того, макрофаги в ЖТ, захватывая ЛПС-содержащие липопротеины, изменяют свой фенотип с M2 на M1. Таким образом, утечка ЛПС в кровь активирует неспецифическое воспаление, влияет на метаболизм печени, жировой и мышечной ткани. Эти эндотоксины также могут изменять активность нервной системы тонкого кишечника и оси «кишечник – головной мозг» за счет модуляции активности вагусного нерва, влияя на регуляцию аппетита. В итоге повышение уровня ЛПС в плазме рассматривается как один из пусковых механизмов, приводящих к развитию гипертрофии адипоцитов, метавоспаления и резистентности к инсулину [19, 20]. А значит, диет-индуцированные нарушения в составе кишечного микробиома способствуют развитию всех вышеперечисленных нарушений, возникшее хроническое воспаление может приводить к метаболической дисрегуляции во многих органах (в самом кишечнике, ЖТ, мышцах, печени и мозге), в частности, через модуляцию врожденной и адаптивной иммунной системы.

Не меньший вклад в перепрограммирование пути депонирования в ЖТ – с гиперплазии ПЖТ на гипертрофию адипоцитов и усиление накопления жиров в ВЖТ и органных адипоцитах – могут вносить изменения сигналинга из ЖКТ как через изменение продукции метаболитов микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)), так и модификацию продукции гормонов ЖКТ (инкретинов, холецистокинина и т. п.). Описанные выше изменения в составе микробиома сопровождаются изменением продукции и эффектов специфических метаболитов, генерируемых кишечными бактериями, прежде всего КЦЖК (лактат, бутират, пропионат, ацетат и сукцинит). Эти метаболиты могут влиять на местный и системный иммунный ответ и модулируют метаболический гомеостаз [21].

Среди гормонов ЖКТ наиболее логичным кандидатом на ключевой фактор репрограммирования является глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП), который в нормальных условиях отвечает за депонирование липидов в ПЖТ [22]. Роль ГИП в регуляции накопления энергии в ЖТ и развитии метаболических нарушений подтверждается тем, что ГИП оказывает эффекты на все ключевые ткани, важные для контроля гомеостаза глюкозы и липидов, стимулирует биосинтез и секрецию инсулина и увеличивает жизнеспособность клеток островков. ГИП непосредственно через свой рецептор (GIPRs) на адипоцитах регулирует метаболизм липидов, модулируя липолиз и липогенез в зависимости от уровня инсулина. Натощак ГИП стимулирует секрецию глюкагона и липолиз в ПЖТ, а в постпищевом статусе (повышение уровня глюкозы и инсулина) он ингибирует

секрецию глюкагона, стимулирует секрецию инсулина и адипогенез в ПЖТ, увеличивает поступление ТГ в ПЖТ. Нарушение сигналинга ГИП может способствовать переключению накопления жира из ПЖТ в ВЖТ. В наших более ранних исследованиях мы отмечали повышенный уровень ГИП натошак без адекватного увеличения его уровня в постпищевом статусе, что может свидетельствовать о резистентности к нему. В условиях нарушенной чувствительности ПЖТ может увеличиваться депонирование жира в ВЖТ.

Избыток нутриентов может приводить к срыву адаптивных механизмов ауторегуляции в клетках, в частности, к нарушению процессов аутофагии. В условиях избытка питательных веществ клетки увеличивают синтез новых структур, что приводит к функциональной перегрузке митохондрий и увеличению продукции свободных радикалов и пероксидов, оказывающих токсические эффекты на структуры клетки. Состояние избытка нутриентов характеризуется подавлением аутофагии – процесса, ответственного за уничтожение поврежденных органоидов. Глюкоза и продукты метаболизма липидов, такие как диацилглицерол, подавляют формирование аутофагальных вакуолей и их слияние с лизосомами для лизиса. Подавление аутофагии приводит к накоплению поврежденных органоидов, которые являются основным субстратом для оксидативного стресса и стресса эндоплазматического ретикулаума.

Гиперинсулинемия и липотоксичность, сопровождающие висцеральное, метаболически нездоровое ожирение, вызывают активацию системного воспаления и усиление образования конечных продуктов гликирования, нарушающих синтез оксида азота (NO) и увеличивающих выработку свободных радикалов, которые, в свою очередь, вовлечены в индукцию оксидативного стресса и накопления продуктов перекисного окисления. Фактически гиперинсулинемическое ожирение и СД2 представляют собой состояния хронического избытка энергии, в условиях которого происходят активация пути Akt/mTORC1 и подавление активируемого энергетическим ограничением SIRT1 и его нисходящих исполнительных элементов PGC-1 α , фактора роста фибробласта 21 (FGF21) и активируемой аденозинмонофосфатом протектиназы (AMPK) [23, 24]. В период эмбриогенеза активация Akt/mTORC1 способствует росту и развитию сердца, однако у взрослых людей она приводит к нарушению процесса аутофагии, а гиперактивность, которая может быть обеспечена гиперинсулинемией, вызывает сердечную недостаточность, тогда как подавление передачи сигналов Akt уменьшает выраженность гипертрофии и фиброза миокарда и задерживает развитие сердечной недостаточности [23, 24]. AMPK в миокарде противодействует Akt/mTORC1. В итоге предиабет и СД2 характеризуются уменьшенной активацией SIRT1/PGC-1 α /FGF21 и AMPK, а также подавлением аутофагии. Эти нарушения характеризуют именно инсулинорезистентные состояния с высоким уровнем инсулина, так как он непосредственно подавляет аутофагию через ингибирование SIRT1 и активирует передачу сигналов Akt/mTORC1 [25, 26].

ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА НА КЛЮЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ПЕРЕХОД ПРЕДИАБЕТА В САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В последние годы представления о ключевых эффекторных органах метформина сместились с печени на ЖКТ. Наиболее весомым аргументом в пользу этого является то, что при внутривенном введении метформина не оказывает глюкозоснижающих эффектов [27, 28], а его концентрация в слизистой кишечника в 30–300 раз превышает плазменную [29, 30]. На данный момент установлено, что метформин оказывает позитивные эффекты на уровне ЖКТ даже в условиях сохранения патологического стереотипа питания. Так, одним из путей реализации эффектов метформина является усиление высвобождения глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) через стимуляцию натриево-глюкозного котранспортера-1 (SGLT-1), который играет доминирующую роль в секреции ГПП1 [31–33]. Эффект метформина на увеличение экспрессии SGLT-1 реализуется через восстановление микробиоты верхних отделов тонкого кишечника, дисбиоз которой, в свою очередь, развивался под воздействием диеты с высоким содержанием жиров [34]. В качестве ключевого модулятора метаболизма глюкозы в ЖКТ и экспрессии SGLT-1 рассматривают обилие бактерий рода *Lactobacillus* и продукцию ими метаболитов, которые снижались под воздействием жирной еды и восстанавливались после введения метформина, несмотря на сохранение высокожирового питания [35].

Механизмы взаимодействия метформина с микробиомом кишечника включают не только регуляцию метаболизма глюкозы, но и увеличение продукции КЦЖК, нормализацию кишечной проницаемости для ЛПС, модуляцию иммунного ответа и взаимодействие с желчными кислотами [36]. *Bacteroidetes*, в норме изобилующие в кишечнике, из КЦЖК вырабатывают в основном ацетат и пропионат, которые обеспечивают защитные эффекты против резистентности к инсулину [37–39]. В эксперименте лечение метформином на фоне высокожировой диеты обеспечивало увеличение обилия *Bacteroides* – одного из родов в типе *Bacteroidetes* [40, 41]. Кроме того, терапия метформином увеличивала в кишечнике обилие бутират-продуцирующих бактерий *Butyricimonas spp.* [40, 41], *Allobaculum* [42], а также *Parabacteroides* – продуцента сукцината [38, 40, 43, 44]. В клинических исследованиях было продемонстрировано увеличение концентрации бутирата и пропионата в образцах фекалий людей, получающих метформин [45], что согласуется с результатами экспериментальных исследований, показавших, что метформин увеличивает пул бактерий, продуцирующих эти КЦЖК [38, 40, 41, 43, 44, 46]. Бутират, в свою очередь, повышает чувствительность к инсулину [47] и регулирует секрецию гормонов кишечника [48], в частности инкретинов.

Метформин в экспериментальных исследованиях значительно увеличивал продукцию ГПП1, но не ГИП, однако значительно активировал экспрессию тканевых рецепто-

ров как ГПП1, так и ГИП [49], увеличивая тканевую чувствительность к обоим инкретинам [50–53].

Эффекты метформина на восстановление кишечной проницаемости, нарушение которой также вызывается диетой с высоким содержанием жиров, реализуются через модуляцию экспрессии генов *MUC2* и *MUC5*, которые способствуют повышению уровня муцина [54], и увеличение обилия *A. muciniphila*, участвующей в выработке муцина. С увеличением экспрессии *MUC2* на терапии метформинном увеличивается продукция муциновых белков зонулина-1 и окклюдина [55, 56] а кишечная проницаемость снижается [57]. *A. muciniphila* также проявляет противовоспалительные эффекты в кишечнике. Уровни матричной рибонуклеиновой кислоты интерлейкин (IL) 6 и IL-1 β значительно снижаются при восстановлении обилия *A. muciniphila* на фоне лечения метформинном [58], как и концентрация ЛПС [38, 41, 59, 60]. Эти эффекты *A. muciniphila* на воспаление также были продемонстрированы в исследованиях на людях [61]. Повышение обилия *Bacteroides* и *Butyricimonas* на терапии метформинном тоже отрицательно коррелирует с экспрессией IL-6 и IL-1 β [38]. Эффекты метформина на соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* также были подтверждены в нескольких клинических исследованиях [45, 62, 63], хотя были и нейтральные результаты [64].

Еще одной существенной точкой приложения эффектов метформина являются желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая кислота), которые синтезируются из холестерина в печени и секретируются в кишечник, где превращаются во вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая и литохолевая кислота, с участием ферментов и микробиоты кишечника. Они играют существенную роль в метаболизме глюкозы и липидов [65] через ряд метаболических путей. Желчные кислоты связываются с несколькими внутриклеточными ядерными рецепторами, включая фарнезоидный X-рецептор, прегнановый X-рецептор и рецепторы, связанные с G-белком [66]. Метформин замедляет метаболизм желчных кислот в кишечнике, пролонгируя их действие [50, 67, 68]. Обилие *Firmicutes* и *Bacteroidetes* коррелирует с концентрацией желчных кислот и кишечных гормонов, предполагая, что метформин косвенно регулирует секрецию гормонов кишечника через метаболизм желчных кислот [66, 69]. Существенным аргументом, подтверждающим важность эффектов метформина на микробиоту, стали результаты недавнего метаанализа метагеномных данных, показавшего, что микробиом кишечника был менее богат у пациентов с СД2 без лечения метформинном, и его разнообразие восстановилось почти до показателей здоровых людей контрольной группы на лечении метформинном [70].

В современном мире именно нездоровый стереотип питания является основной причиной развития метаболических нарушений, ведущих к формированию инсулинорезистентности, СД2 и его СС-осложнений. Уникальность эффектов метформина состоит в том, что он может нивелировать пагубные эффекты патологического стереотипа питания (богатого жирами и продуктами с высоким гли-

кемическим индексом) как на состав микробиоты [40], так и на последующие системные эффекты.

Клинические исследования по превенции диабета показали, что значительная доля профилактических эффектов метформина, позволяющих предотвратить переход предиабета в диабет, ассоциирована с его эффектами на массу тела. Экспериментальные исследования позволили установить специфические пути реализации этих эффектов. Так, в эксперименте было показано, что лечение метформинном в течение 14 нед. у мышей значительно предотвращало ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, и связанную с ним воспалительную реакцию за счет увеличения экспрессии FGF21 – ключевого метаболического гормона, который улучшает липолиз в бурой ЖТ, предотвращая накопление жира [46]. Кроме того, метформин может предотвратить ожирение у мышей, увеличивая метаболическую активность бурой ЖТ [38].

В последние годы значительную роль в реализации патологических эффектов ожирения на метаболизм отводят модуляции экспрессии и продукции фактора дифференцировки роста 15 (GDF15). GDF15 является цитокином активации клеток и реакции на стресс семейства нейротрофических факторов, полученных из линии глиальных клеток, входит в суперсемейство TGF- β (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста β). Он действует через недавно идентифицированный рецептор орфанного семейства GFR α под названием GFRAL и передает сигналы через корецептор Ret. Клеточный стресс и заболевания приводят к повышению экспрессии и уровня GDF15 в сыворотке крови, вызывая анорексию, потерю веса и изменения метаболизма, преимущественно за счет воздействия на область заднего мозга. Его эффекты в основном независимы от других регулирующих аппетит гормонов (лептина, грелина, ГПП1). GDF15 также проявляет противовоспалительные эффекты [71].

В последние годы накоплены данные, демонстрирующие, что реализация протективных эффектов метформина в отношении влияния на метаболизм высокожирового питания может вовлекать GDF15. Недавно в обсервационном эпидемиологическом исследовании отмечена сильная связь использования метформина с циркулирующими уровнями GDF15 [72]. В двух независимых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях уровни GDF15 в крови значительно увеличивались при терапии метформинном [73, 74]. У мышей дикого типа пероральный метформин увеличивал GDF15 в циркуляции и его экспрессию преимущественно в дистальной кишке и почках. При этом метформин предотвращал увеличение массы тела на диете с высоким содержанием жиров у мышей дикого типа, но не у мышей с отсутствовавшим GDF15 или его рецептором GFRAL. У мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, эффекты метформина на снижение массы тела блокировались антителом – антагонистом GFRAL. Метформин оказывал влияние как на потребление, так и на расход энергии только в присутствии GDF15. При

этом гликемические эффекты метформина не зависели от GDF15.

Еще одним важным моментом является то, что при отсутствии GDF15 или блокаде его рецептора GFRAL в эксперименте увеличивалось эктопическое накопление жира. Так, у мышей с нокаутом гена GDF15 отмечалось выраженное накопление жира в печени с развитием НАЖБП [75]. Таким образом, GDF15 может быть еще одним регулятором, вовлеченным в определение локализации депонирования жира, и эффекты метформина на GDF15 могут играть важную роль в уменьшении патологического депонирования ЖТ, а значит, и в профилактике прогрессии изменений в рамках наиболее неблагоприятного фенотипа предиабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты метформина на проницаемость кишечника, поступление в кровоток ЛПС, модуляцию оси «кишечник – центральная нервная система», продукцию КЦЖК и желчных кислот, изменение уровней FGF21 и GDF15 позволяют существенно уменьшить выраженность патологического репрограммирования запасания жиров из гиперплазированных адипоцитов ПЖТ в гипертрофированные адипоциты ВЖТ, развитие метавоспаления и инсулинорезистентности, что, в свою очередь, может

существенно снизить риск перехода предиабета в диабет, прежде всего при наиболее неблагоприятных его фенотипах, ассоциированных с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, НАЖБП. В то же время реализация эффектов метформина в ЖКТ ассоциирована с развитием таких побочных эффектов, как диарея и метеоризм.

Между тем в настоящее время в Российской Федерации оригинальный метформин представлен препаратом Глюкофаж® Лонг. При приеме препарата отмечалась меньшая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с метформином немедленного высвобождения [76]. Кроме того, 96,5% пациентов с СД2 продемонстрировали очень высокую приверженность к терапии препаратом Глюкофаж® Лонг. Высокая приверженность сопровождалась улучшением показателей гликемического контроля и хорошей переносимостью препарата. Однократный прием препарата приводил к большей удовлетворенности пациентов лечением благодаря удобству применения [77]. Таким образом, использование данной инновационной формы препарата в наибольшей степени обеспечивает реализацию описанных эффектов метформина.



Поступила / Received 24.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

Список литературы / References

- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–2716. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>.
- Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73–81. <https://doi.org/10.1038/nneph.2015.173>.
- Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>.
- Ndumele C.E., Matsushita K., Lazo M., Bello N., Blumenthal R.S., Gerstenblith G. et al. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003921. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003921>.
- Jenkins D.J.A., Dehghan M., Mentz A., Bangdiwala S.I., Rangarajan S., Srichaikul K. et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1312–1322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007123>.
- Leow M.K., Henry C.J. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2021;385(4):378. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2107926>.
- Kirkpatrick C.F., Maki K.C. Dietary Influences on Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(10):62. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00954-z>.
- Morigny P., Boucher J., Arner P., Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):276–295. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00471-8>.
- Stenkula K.G., Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(2):R284–R295. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00257.2017>.
- Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- Häring H.U. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia*. 2016;59(9):1806–1818. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4015-3>.
- Stefan N., Fritsche A., Schick F., Häring H.U. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789–798. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00082-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00082-6).
- Stefan N., Staiger H., Wagner R., Machann J., Schick F., Häring H.U., Fritsche A. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia*. 2015;58(12):2877–2884. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3760-z>.
- Wagner R., Heni M., Tabák A.G., Machann J., Schick F., Randrianarisoa E. et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
- Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600–609. <https://doi.org/10.1111/jdi.12328>.
- Van Son J., Koekkoek L.L., La Fleur S.E., Serlie M.J., Nieuwdorp M. The Role of the Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2993. <https://doi.org/10.3390/ijms22062993>.
- Rastelli M., Knauf C., Cani P.D. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):792–800. <https://doi.org/10.1002/oby.22175>.
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>.
- Hersoug L.G., Møller P., Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev*. 2016;17(4):297–312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>.
- Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110–130. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>.
- Møller C.L., Vistisen D., Færch K., Johansen N.B., Witte D.R., Jonsson A. et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Associated With Lower Low-Density Lipoprotein But Unhealthy Fat Distribution, Independent of Insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485–493. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3133>.
- Meijles D.N., Zoumpoulidou G., Markou T., Rostron K.A., Patel R., Lay K. et al. The cardiomyocyte “redox rheostat”: Redox signalling via the AMPK-mTOR axis and regulation of gene and protein expression balancing sur-

- vival and death. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;129:118–129. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.02.006>.
24. Krzysiak T.C., Thomas L., Choi Y.J., Auclair S., Qian Y., Luan S. et al. An Insulin-Responsive Sensor in the SIRT1 Disordered Region Binds DBC1 and PACS-2 to Control Enzyme Activity. *Mol Cell.* 2018;72(6):985–998.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.007>.
 25. Paula-Gomes S., Gonçalves D.A., Baviera A.M., Zanon N.M., Navegantes L.C., Kettelhut I.C. Insulin suppresses atrophy- and autophagy-related genes in heart tissue and cardiomyocytes through AKT/FOXO signaling. *Horm Metab Res.* 2013;45(12):849–855. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347209>.
 26. Baek J.H., Jin S.M., Bae J.C., Jee J.H., Yu T.Y., Kim S.K. et al. Serum Calcium and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A 4.3-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Metab J.* 2017;41(1):60–68. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.1.60>.
 27. Stepensky D., Friedman M., Raz I., Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(8):861–868. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.8.861>.
 28. Bailely C.J., Mynett K.J., Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994;112(2):671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb13128.x>.
 29. Bailely C.J., Wilcock C., Scarpello J.H. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1053-5>.
 30. Tucker G.T., Casey C., Phillips P.J., Connor H., Ward J.D., Woods H.F. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(2):235–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x>.
 31. Gorboulev V., Schürmann A., Vallon V., Kipp H., Jaschke A., Klessen D. et al. Na⁺(D)-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes.* 2012;61(1):187–196. <https://doi.org/10.2337/db11-1029>.
 32. Kuhre R.E., Frost C.R., Svendsen B., Holst J.J. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes.* 2015;64(2):370–382. <https://doi.org/10.2337/db14-0807>.
 33. Parker H.E., Adriaenssens A., Rogers G., Richards P., Koepsell H., Reimann F., Gribble F.M. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia.* 2012;55(9):2445–2455. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2585-2>.
 34. Bauer P.V., Duca F.A., Waise T.M.Z., Rasmussen B.A., Abraham M.A., Dranse H.J. et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab.* 2018;27(1):101–117.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.019>.
 35. Sun L., Xie C., Wang G., Wu Y., Wu Q., Wang X. et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med.* 2018;24(12):1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4>.
 36. Lee C.B., Chae S.U., Jo S.J., Jerng U.M., Bae S.K. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3566. <https://doi.org/10.3390/ijms22073566>.
 37. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>.
 38. Lee H., Lee Y., Kim J., An J., Lee S., Kong H. et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes.* 2018;9(2):155–165. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1405209>.
 39. Rios-Covian D., Arboleya S., Hernandez-Barranco A.M., Alvarez-Buylla J.R., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilan C.G. Interactions between Bifidobacterium and Bacteroides species in cofermentations are affected by carbon sources, including exopolysaccharides produced by bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(23):7518–7524. <https://doi.org/10.1128/AEM.02545-13>.
 40. Ryan P.M., Patterson E., Carafa I., Mandal R., Wishart D.S., Dinan T.G. et al. Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice. *Can J Diabetes.* 2020;44(2):146–155.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.05.008>.
 41. Zhang W., Xu J.H., Yu T., Chen Q.K. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131>.
 42. Li X., Wang E., Yin B., Fang D., Chen P., Wang G. et al. Effects of Lactobacillus casei CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Benef Microbes.* 2017;8(3):421–432. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0167>.
 43. Zheng J., Li H., Zhang X., Jiang M., Luo C., Lu Z. et al. Prebiotic Mannan-Oligosaccharides Augment the Hypoglycemic Effects of Metformin in Correlation with Modulating Gut Microbiota. *J Agric Food Chem.* 2018;66(23):5821–5831. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00829>.
 44. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S., Bae J.W. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
 45. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Mannerås-Holm L. 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(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
 46. Lee H., Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(19):5935–5943. <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>.
 47. Gao Z., Yin J., Zhang J., Ward R.E., Martin R.J., Lefevre M. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58(7):1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
 48. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. Jr, Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>.
 49. Lynn F.C., Thompson S.A., Pospisilik J.A., Ehses J.A., Hinke S.A., Pamir N. et al. A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J.* 2003;17(1):91–93. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0243fje>.
 50. Ahmadi S., Razazan A., Nagpal R., Jain S., Wang B., Mishra S.P. et al. Metformin Reduces Aging-Related Leaky Gut and Improves Cognitive Function by Beneficially Modulating Gut Microbiome/Goblet Cell/Mucin Axis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(7):e9–e21. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa056>.
 51. Liu Y., Wang C., Li J., Li T., Zhang Y., Liang Y., Mei Y. Phellinus linteus polysaccharide extract improves insulin resistance by regulating gut microbiota composition. *FASEB J.* 2020;34(1):1065–1078. <https://doi.org/10.1096/fj.201901943RR>.
 52. Pryor R., Norvaisas P., Marinos G., Best L., Thingholm L.B., Quintaneiro L.M. et al. Host-Microbe-Drug-Nutrient Screen Identifies Bacterial Effectors of Metformin Therapy. *Cell.* 2019;178(6):1299–1312.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.003>.
 53. Cui H.X., Zhang L.S., Luo Y., Yuan K., Huang Z.Y., Guo Y. A Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation From Rhuibarb Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Reducing Inflammation. *Front Microbiol.* 2019;10:1423. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01423>.
 54. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913–916.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>.
 55. Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A., Neyrinck A.M., Bindels L.B. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(10):2206–2217. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3712-7>.
 56. Balakumar M., Prabhu D., Sathishkumar C., Prabu P., Rokana N., Kumar R. et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):279–295. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1317-7>.
 57. Carvalho B.M., Guadagnini D., Tsukumo D.M.L., Schenka A.A., Latuf-Filho P., Vassallo J. et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia.* 2012;55(10):2823–2834. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2648-4>.
 58. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>.
 59. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol.* 2018;9:1336. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01336>.
 60. Rosario D., Benfeitas R., Bidkhori G., Zhang C., Uhlen M., Shoaib S., Mardinoglu A. Understanding the Representative Gut Microbiota Dysbiosis in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Patients Using Genome-Scale Metabolic Modeling. *Front Physiol.* 2018;9:775. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00775>.
 61. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S. et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096–1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.
 62. Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W., Baker D., Van Horn S., Thomas E. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e100778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>.
 63. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V., Velásquez-Mejía E.P., Carmona J.A., Abad J.M., Escobar J.S. 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(1):54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>.

64. Elbere I., Kalnina I., Silamikelis I., Konrade I., Zaharenko L., Sekace K. et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>.
65. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):948–983. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008201>.
66. Sansome DJ., Xie C., Veedfald S., Horowitz M., Rayner C.K., Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):141–148. <https://doi.org/10.1111/dom.13869>.
67. Scarpello J.H., Hodgson E., Howlett H.C. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15(8):651–656. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199808\)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A).
68. Meng X.M., Ma X.X., Tian Y.L., Jiang Q., Wang L.L., Shi R. et al. Metformin improves the glucose and lipid metabolism via influencing the level of serum total bile acids in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(9):2232–2237. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12704>.
69. Brønden A., Albér A., Rohde U., Rehfeld J.F., Holst J.J., Vilsbøll T., Knop F.K. Single-Dose Metformin Enhances Bile Acid-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4153–4162. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01091>.
70. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Le Chatelier E., Sunagawa S. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
71. Breit S.N., Brown D.A., Tsai V.W. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol*. 2021;83:127–151. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022020-045449>.
72. Gerstein H.C., Pare G., Hess S., Ford R.J., Sjaarda J., Raman K. et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin. *Diabetes Care*. 2017;40(2):280–283. <https://doi.org/10.2337/dc16-1682>.
73. Natali A., Nesti L., Venturi E., Shore A.C., Khan F., Gooding K. et al. Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: A nested, case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):412–416. <https://doi.org/10.1111/dom.13519>.
74. Preiss D., Lloyd S.M., Ford I., McMurray J.J., Holman R.R., Welsh P. et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9).
75. Coll A.P., Chen M., Taskar P., Rimmington D., Patel S., Tadross J.A. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–448. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>.
76. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):565–572. <https://doi.org/10.1185/030079904125003278>.
77. Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А., Вайсберг А.Р., Вербовая Н.И., Жукова Л.А. и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):52–63. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00054>.
Ametov A.S., Barykina I.N., Bondar I.A., Vaysberg A.R., Verbovaya N.I., Zhukova L.A. et al. Adherence of patients to the metformin therapy with prolonged action (Glucophage® Long) in real clinical practice in the Russian Federation. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;(4):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00054>.

Информация об авторе:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Information about the author:

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru