

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН... – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

-  Зменшує продукцію глюкози печінкою²
-  Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику²
-  Покращує утилізацію глюкози тканинами²
-  Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів²
-  Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпослідемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та гліколізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок.

Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Плінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



X. Ву, Швеція; Е. Естев, Іспанія; М. Серіно, Франція; Ф. Бекхед, Данія та ін.

У раніше не лікованих пацієнтів з діабетом 2 типу метформін змінює кишковий мікробіом, що сприяє терапевтичним ефектам препарату

Завдяки безпеці, низькій вартості, сприятливим ефектам на рівень глюкози крові і кардіоваскулярної смертності метформін є препаратом, що найбільш часто застосовується у фармакотерапії пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Проте усі механізми його дії залишаються не вивченими.

Вважається, що метформін чинить антигіперлікемічні ефекти, пригнічуючи утворення глюкози в печінці за рахунок активації АМРК-залежних і АМРК-незалежних шляхів (АМРК – АМФ-активована протеїнкіназа); проте все більше доказів свідчить, що препарат може діяти в гастроінтестинальному тракті. Наприклад, при пероральному призначенні його глюкозознижуючий ефект більш виражений порівняно з таким при внутрішньовенному використанні. У дослідженнях, в яких порівнювались лікарські форми метформіну зі зниженою і нормальною плазмозною експозицією, було встановлено, що основним місцем дії препарату є нижні відділи кишечника. Нещодавні дослідження у гризунів і людини також показали, що протидіабетичний ефект метформіну може опосередковуватись змінами мікробіому кишечника. Втім на сьогодні невідомо, яким чином метформін впливає на кишкову мікрофлору в раніше не лікованих пацієнтів з ЦД 2 типу і як він взаємодіє з кишковими бактеріями.

Метою цього рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження за участю пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2 типу, що дотримувались обмеженої за калоріями дієти, було вивчити вплив метформіну на склад і функції кишкової мікрофлори за допомогою метагеноміки і таргетованої метаболоміки. Крім того, для оцінки впливу зміненого під дією метформіну кишкового мікробіому на метаболізм глюкози макроорганізму людські фекальні зразки було пересаджено безмікробним мишам, а для вивчення безпосередньої взаємодії між метформіном і мікробіомом використали симулятор кишечника *in vitro*.

Результати

Метформін змінює склад кишкового мікробіому

Щоб дослідити, як метформін впливає на склад кишкового мікробіому, раніше не лікованих пацієнтів з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу рандомізували для прийому плацебо ($n=18$) або метформіну 1700 мг/добу ($n=22$) протягом 4 міс. Пацієнтам обох груп рекомендували впродовж цього періоду дотримуватись обмеженої за калоріями дієти. Через 4 міс споживання калорій зменшилось у середньому

на 342 ккал/добу без значних змін між групами ($p=0,90$). Частину пацієнтів ($n=13$), які спочатку отримували плацебо, через 6 міс від початку дослідження перевели на прийом метформіну 850 або 1700 мг/добу; для валідації результатів, отриманих у рандомізованій фазі дослідження, дані цих пацієнтів аналізували після подальших 6 міс лікування.

Як і очікувалось, зважаючи на знижене споживання калорій, індекс маси тіла (ІМТ) значно зменшився в обох групах після 4 міс спостереження. Проте значне зниження концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і глюкози плазми натше відзначалось лише в пацієнтів, рандомізованих на прийом метформіну. Подальшого зниження ІМТ через 6 міс після переходу на метформін не відбувалось, але рівні HbA1c і глюкози плазми натше значно знизились під впливом метформіну в цій підгрупі.

Для вивчення ефектів метформіну на кишковий мікробіом було проведено секвенування всього геному за методом дробовика для 131 фекального зразка. У середньому було отримано 38 млн спарених кінцевих фрагментів для кожного зразка (від 15 до 116 млн). Таксономію і генні профілі визначали шляхом мапування високоякісних зчитувань послідовностей, що не повторюються, і за допомогою генних каталогів MEDUSA відповідно.

Протягом 4-місячного періоду в групі плацебо змінився лише один бактеріальний штам, незважаючи на зниження ІМТ (рис. 1). Натомість після 2 і 4 міс лікування метформіном відбулись значні зміни відносної поширеності 81 і 86 бактеріальних штамів відповідно, більшість з яких належали до γ -протеобактерій (наприклад, *Escherichia coli*) і *Firmicutes* (рис. 1). У цілому в групі метформіну спостерігали підвищення *Escherichia* і зниження *Intestinibacter*. Схожі зміни відбувались і через 6 міс у пацієнтів, яких перевели на метформін; у цій підгрупі також відзначали метформініндуковане підвищення *Bifidobacterium*.

У попередніх експериментальних і клінічних дослідженнях був продемонстрований взаємозв'язок між метформіном і поширеністю *Akkermansia muciniphila* та між *A. muciniphila* і покращенням метаболічних параметрів. Таргетований аналіз метагеномних даних показав підвищення поширеності *A. muciniphila* в пацієнтів, які протягом 4 міс

отримували метформін. Утім цей показник не корелював зі змінами HbA1c.

Щоб встановити, як різні кишкові бактерії взаємодіють одна з одною, був проведений мережевий аналіз сумісної поширеності. Виявилось, що вже після 2 міс терапії метформіном підвищувалась кількість позитивних поєднань між родами бактерій, зокрема в межах типів *Proteobacteria* і *Firmicutes*. Також було ідентифіковано декілька зв'язків між різними типами бактерій, наприклад між *Shewanella* (*Proteobacteria*) і *Blautia* (*Firmicutes*) – родом бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК).

Для визначення впливу метформіну на ріст кишкових бактерій було проведено мапування всього геному за методом дробовика (зчитували геноми найбільш поширених кишкових мікроорганізмів людини), що дозволило порівняти співвідношення між кількістю копій ДНК біля джерела реплікації і біля точки закінчення реплікації (співвідношення «від піку до корита» – PTR) бактеріальних геномів. Після поправки на FDR (очікувана частка хибних результатів) було встановлено, що в групі метформіну показник PTR значно підвищився лише для одного виду – *Bifidobacterium adolescentis*; те саме спостерігалось і через 6 міс у підгрупі пацієнтів, яких перевели на метформін. Крім того, відзначалась негативна кореляція між PRT *B. adolescentis* і HbA1c ($p<0,01$). Аналіз *in vitro* підтвердив, що метформін безпосередньо сприяє росту *B. adolescentis* у чистих культурах. Також було встановлено, що в чистих культурах метформін стимулює ріст *A. muciniphila*, але не *E. coli*.

Кишковий мікробіом, змінений метформіном, покращує толерантність до глюкози

Щоб визначити, чи може змінений під дією метформіну кишковий мікробіом сприяти гіпоглікемічному ефекту препарату, фекальні зразки від трьох пацієнтів групи метформіну (до і після 4 міс лікування; мікробіоти M0 і M4) пересадили безмікробним мишам. В усіх трьох пацієнтів спостерігалась подібна відповідь на метформін стосовно зниження HbA1c через 2 і 4 міс терапії. Мишей годували їжею з високим вмістом жирів за 1 тиж до колонізації і потім ще 18 днів.

Миші, які отримали мікробіоту M0 або M4, не відрізнялись за масою тіла, вмістом жиру в тілі і рівнем інсуліну натше. Проте в реципієнтів M4 відбувалось покращення толерантності до глюкози порівняно з реципієнтами M0 (рис. 2).

Метформін викликає функціональні зсуви кишкового мікробіому

З метою подальшого вивчення функціональних змін кишкового мікробіому після лікування метформіном гени анотували в Кіотську енциклопедію генів і геномів (KEGG). У групі плацебо впродовж 4 міс значно ($FDR<0,05$) змінились лише два ортологи KEGG (KO). Натомість після 2 і 4 тиж лікування метформіном підвищились 626 і 472 KO та знизились 140 і 69 KO відповідно ($FDR<0,05$), при цьому більшість зсувів узгоджувались між двома періодами забору зразків. Аналіз головних координат відносної поширеності всіх значно змінених KO показав подібне функціонування генів у групі плацебо впродовж всього часу спостереження і в групі метформіну до початку лікування, проте після 2 і 4 тиж прийому метформіну відбувались значні зсуви. За допомогою аналізу зі збагаченням сигнальних і метаболічних шляхів було встановлено, що лікування метформіном пов'язане переважно зі збагаченням генів, які забезпечують відповіді бактерій на навколишнє середовище

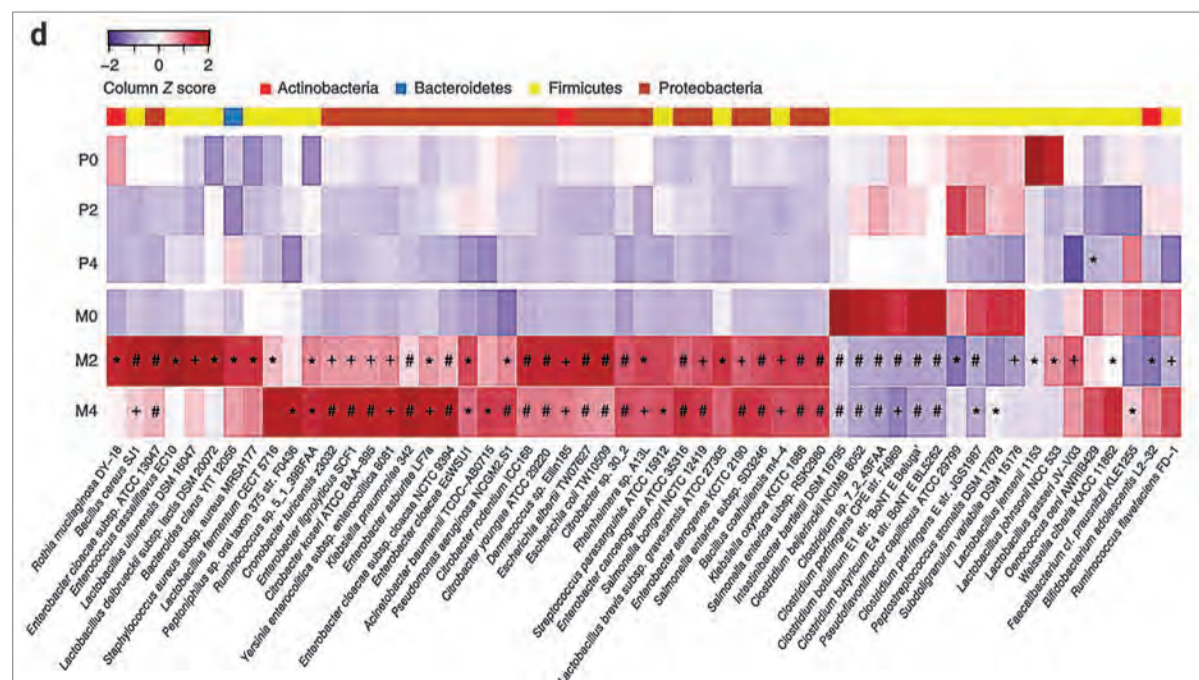


Рис. 1. Теплова карта, що демонструє зміни поширеності бактеріальних штамів після лікування плацебо або метформіном (наведені лише штамми з >50 зчитувань). * $FDR<0,05$; + $FDR<0,01$; # $FDR<0,001$

Продовження на стор. 8.

У раніше не лікованих пацієнтів з діабетом 2 типу метформін змінює кишковий мікробіом, що сприяє терапевтичним ефектам препарату

Продовження. Початок на стор. 3.

(наприклад, бактеріальну систему секреції, двокомпонентну регуляторну систему і АТФ-зв'язувальні касетні транспортери, або АВС-транспортери), резистентність до лікарських препаратів (бактеріальний хемотаксис і катіонну антимікробну пептидну резистентність), центральний метаболізм вуглеводів (систему фосфотрансферази, метаболізм пірувату, бутирату і пропіонату), метаболізм амінокислот і біосинтез ліпополісахариду (ЛПС).

Не зовсім зрозуміло, як зміни кишкового мікробіому чинять позитивні ефекти на макроорганізм. Одним з можливих механізмів може бути підвищення продукції КЛЖК, передусім ацетату, пропіонату й бутирату, а також інших органічних кислот. Отже, щоб визначити, чи супроводжується збагачення бактеріальних генів, які відповідають за метаболізм КЛЖК, підвищенням продукції цих кислот, було використано таргетовану метаболоміку. Виявилось, що після 4 міс лікування в чоловіків спостерігалось значне підвищення фекальних концентрацій пропіонату й бутирату порівняно з групою плацебо; у жінок і в групі метформіну в цілому ця різниця була недостовірною. Також у групі метформіну після 4 міс лікування відзначалось значне підвищення фекальних концентрацій лактату і тенденція до вищих концентрацій сукцинату порівняно з групою плацебо.

Відомо, що кишкова мікробіота бере участь у регуляції метаболізму жовчних кислот (ЖК) і таким чином може впливати на метаболічні процеси макроорганізму. До того ж у низці досліджень була відзначена потенційна роль метформіну в модуляції профілю ЖК, проте цей зв'язок не надто зрозумілий. У дослідженні, що обговорюється, суттєвих змін фекальних ЖК у групі метформіну не відбувалось, проте після 4 міс терапії метформіном спостерігалось значне підвищення плазмових концентрацій ЖК (загальної, первинних, вторинних і некон'югованих) порівняно з групою плацебо. За допомогою таргетованого метагеномного аналізу було встановлено підвищення поширеності *bsh* – гена, який кодує гідролази жовчних солей, – після 2 міс прийому метформіну. Ці ферменти виробляються кишковою мікробіотою і каталізують декон'югацію гліцин- або тауринкон'югованих ЖК. Отже, підвищення *bsh* може сприяти зростанню концентрації некон'югованих ЖК. Крім того, була встановлена значна негативна кореляція між концентраціями некон'югованих ЖК і HbA1c ($p < 0,05$), що свідчить про потенційний зв'язок між модуляцією складу ЖК і терапевтичним ефектом метформіну.

Прямий вплив метформіну на кишкову мікробіоту

Для вивчення безпосередніх ефектів метформіну на кишкові бактерії фекальні зразки, отримані до початку лікування від двох донорів (13 і 49), культивували в двох окремих експериментах зі симулятором кишечника. Ці зразки надавали постійному впливу метформіну (10 ммоль) упродовж 1 тиж, потім профілювали мікробіом за допомогою секвенування всього геному за методом дробовика на рівнях ДНК й РНК.

Композиційне профілювання показало, що експозиція метформіну значно змінила поширеність ДНК й РНК 24 штамів бактерій донора 13 і лише 4 штамів донора 49. Донорспецифічні ефекти метформіну включали, наприклад, підвищення поширеності РНК *Bifidobacterium wadsworthia* (донор 13) і підвищення поширеності ДНК *Lachnospiraceae bacterium* (донор 49). *A. muciniphila* була єдиним таксоном, який відповів на терапію метформіном підвищенням поширеності ДНК й РНК в обох зразках, а також таксоном, поширеність якого зросла найбільше.

Одночасне функціональне профілювання метагеному й метатранскриптому показало, що експозиція метформіну значно змінює поширеність 686 і 909 КО в зразках від донорів 12 і 49 відповідно. Загалом під дією метформіну були збагачені 31 і 38 сигнальних та метаболічних шляхів (донори 13 і 49 відповідно), з яких 22 були спільними для обох зразків. Шість шляхів, які збагатились під впливом метформіну за даними метагеномного аналізу *in vivo* (зокрема, шляхи генів, що беруть участь у синтезі ЛПС, метаболізмі бутирату, пірувату й двокомпонентних системах), також збагачувались при експозиції метформіну

в обох експериментах зі симуляцією кишечника. Крім того, аналіз *in vitro* виявив збагачення метаболічних шляхів, пов'язаних з метаболізмом кофакторів і вітамінів. Ці результати свідчать, що метформін хоча й має донорспецифічні таксономічні ефекти, проте також викликає мікробні функціональні зміни, спільні для зразків від обох донорів.

Зрештою був проведений глибокий транскриптомний аналіз (з використанням культивованого *in vitro* зразка від донора 13) з метою визначення прямих взаємодій між метформіном і окремими штамми бактерій. Спершу були вивчені зчитування РНК, маповані в каталог генів *A. muciniphila* (таксон з найбільшою поширеністю в цьому фекальному зразку). Виявилось, що близько 10% (207 з 2138) протеїнкодуючих генів *A. muciniphila* значно змінюються під дією метформіну. Крім того, 78 з 207 метформінрегульованих генів можуть бути ановані до КО, з них 41 ген мапується до 22 метформінзбагачених шляхів, спільних для культивованих фекальних зразків обох донорів. Шляхом ручної анотації було встановлено, що білкові продукти 108 з 207 метформінрегульованих генів потребують кофакторів або коферментів, таких як АТФ, флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, метали, нікотинаденіндинуклеотид і вітамін В6; більшість інших генів (69 з 99) не були охарактеризовані. Особливий інтерес викликають 81 зі 108 метформінрегульованих анованих генів, які кодують металопротеїни або транспортери металів. Аналіз генних онтологів (GO) метформінрегульованих генів *A. muciniphila* підтвердив, що ці продукти генів збагачені білками, які зв'язуються з іонами металів, а також з багатьма іншими кофакторами і коферментами, зокрема трансферазами, гідролазами, лігазами і білковими компонентами рибосом. Щоб визначити, чи є ці спостереження специфічними для *A. muciniphila*, також було проаналізовано *B. wadsworthia* (другий найбільш поширений таксон у цьому культивованому фекальному зразку після лікування метформіном). Згідно з детекцією гомології протеїнів лише 14 метформінрегульованих генів були ортологічними між цими двома бактеріями; проте найбільш ановані метформінрегульовані гени *B. wadsworthia* також кодували металопротеїни.

Обговорення

У цьому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2 типу, які дотримувалися гіпокалорійної дієти, було встановлено, що метформін, але не обмеження калорій, чинить швидкі ефекти на склад і функцію кишкової мікрофлори паралельно зі зниженням концентрацій глюкози натще і HbA1c. Пересадка фекальної мікробіоти безмікробним мишам показала, що мікробіота, змінена під дією метформіну, може покращувати метаболізм глюкози. Крім того, транскриптомний аналіз фекальних зразків, культивованих з метформіном *in vitro* в симуляторі кишечника, продемонстрував, що метформін чинить прямі ефекти на мікробіоту і регулює експресію генів, які кодують металопротеїни кишечкових бактерій.

Використання спарених зразків дозволило зменшити міжіндивідуальну варіабельність, властиву більшості попередніх досліджень, які вивчали вплив метформіну на кишкову мікрофлору. Також перевагою цього дослідження є те, що в ньому брали участь пацієнти з уперше діагностованим ЦД 2 типу, які раніше не приймали будь-яких антигіперглікемічних препаратів, і лише невелика кількість пацієнтів у кожній групі застосовували антигіпертензивну або гіполіпідемічну терапію. Обмеження калорій жодним чином не вплинуло на отримані результати; крім того, це обмеження є відносно м'яким порівняно з попередніми дослідженнями, в яких були продемонстровані глибокі зміни кишкового мікробіому у відповідь на дієтичні втручання. Дизайн проведеного дослідження дозволив мінімізувати вплив провідних супутніх факторів, які можуть змінювати кишковий мікробіом.

Після 2 і 4 тижнів лікування метформіном спостерігалась виражені зміни складу кишечкових бактерій. Подібні зміни також відзначались через 6 міс у підгрупі пацієнтів, яких перевели на прийом метформіну. Зокрема, метформін стимулював ріст біфідобактерій (*B. adolescentis*) *in vivo*

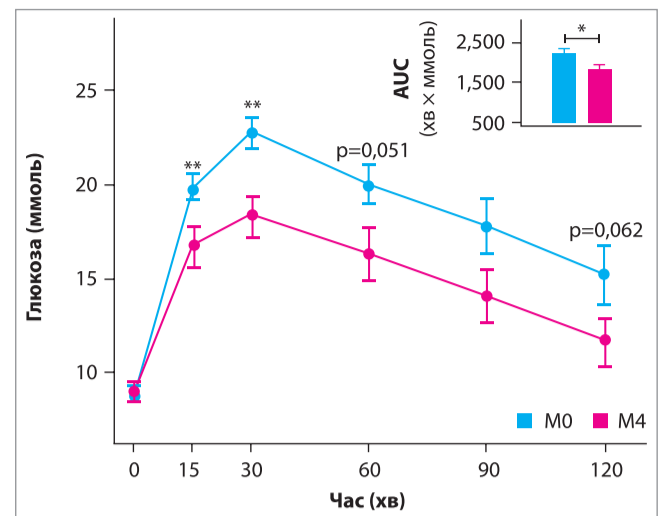


Рис. 2. Кишкова мікробіота, змінена під дією метформіну, покращує толерантність до глюкози (плазмова концентрація глюкози впродовж глюкозотолерантного тесту через 18 днів після колонізації)

in vivo та *in vitro*. Раніше в експериментах з моделюванням метаболічного синдрому було встановлено, що поширеність *B. adolescentis* негативно корелює з інсулінорезистентністю. У цьому дослідженні спостерігалась негативна кореляція між *B. adolescentis* і концентрацією HbA1c, тобто підвищений ріст цих бактерій може сприяти протидіабетичним ефектам метформіну.

У симуляторі кишечника єдиним таксоном, який підвищився у відповідь на метформін (на рівнях ДНК й РНК в зразках від обох донорів), була *A. muciniphila*, що узгоджується з попередніми дослідженнями. Ріст цього таксону в кишечнику людини, ймовірно, залежить від індивідуальних факторів, таких як вміст клітковини і поліфенолів у їжі, імунна відповідь та вік. Відсутність кореляції між поширеністю *A. muciniphila* і рівнем HbA1c не дозволяє зробити висновок, що ця бактерія бере участь у реалізації корисних ефектів метформіну в дослідженій когорті.

Крім складу, метформін також суттєво змінював функції кишечкових мікроорганізмів, зокрема біосинтез ЛПС і КЛЖК. Підвищений біосинтез ЛПС може відображати збільшену поширеність грамнегативних бактерій, таких як *Proteobacteria*, проте він не супроводжувався підвищенням системним запаленням, оскільки рівень С-реактивного білка не змінювався. Подібне збільшення ЛПС за відсутності підвищення системного запалення спостерігається в пацієнтів після бариатричних хірургічних втручань.

Транскриптомний аналіз показав, що більшість метформінрегульованих генів кодують металопротеїни або транспортери металів. Цікаво, що деякі метали беруть участь у патофізіології ЦД 2 типу, і упродовж багатьох років відомо, що метформін зв'язується з металами. Крім того, у нещодавньому дослідженні було встановлено, що ефекти метформіну на печінковій клітині ссавців залежать від металзв'язуючих властивостей препарату.

Пересадка безмікробним мишам фекальної мікробіоти, зміненої під впливом метформіну, забезпечила значне покращення толерантності до глюкози; це свідчить про те, що метформінадаптована мікрофлора може сприяти реалізації корисного впливу метформіну на гомеостаз глюкози. Проте слід враховувати різницю в дієтах у пацієнтів, які отримували метформін, і в тварин-реципієнтів (обмеження калорій vs дієта з високим вмістом жирів), що, ймовірно, посилює різницю в складі кишкової мікрофлори між донорами й реципієнтами.

Сьогодні з'являється все більше доказів, що КЛЖК і ЖК можуть брати участь у регуляції гомеостазу глюкози. Метформініндуковані зміни цих мікробно-регульованих метаболітів, які спостерігались у проведеному дослідженні, можуть частково пояснювати більш виражений гіпоглікемічний ефект метформіну в разі перорального призначення на відміну від внутрішньовенних інфузій.

Таким чином, проведене дослідження показало, що метформін взаємодіє з різними кишковими бактеріями (можливо, шляхом регуляції гомеостазу металів). Для ідентифікації інших мікробних метаболітів або білків і визначення того, як вони покращують метаболізм макроорганізму, необхідні додаткові дослідження, що поєднують нетаргетовану метаболоміку й метаброгеоміку.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Wu H. 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 Jul; 23(7): 850-858.

Переклад з англ. Олексій Терещенко