

УДК 616-379-615.252.349.7-616.34-008.1

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-68>

Модуляція мікробіоти кишечника на тлі застосування цукрознижувальної терапії.

Огляд літератури



К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань, яке нині в усьому світі становить важливу медико-соціальну проблему, оскільки асоціюється зі збільшенням витрат на охорону здоров'я, зниженням тривалості та рівня якості життя, частою інвалідизацією пацієнтів. За даними Міжнародної федерації діабету, у 2017 р. 425 млн осіб страждали на ЦД 2 типу, а до 2045 р. прогнозується збільшення кількості хворих на ЦД 2 типу майже до 629 млн [1, 2].

Основну роль у патогенезі ЦД 2 типу відіграє, з одного боку, зниження чутливості до інсуліну — інсулінорезистентність, з іншого — дисфункція β -клітин підшлункової залози. Для ЦД 2 типу характерний розвиток численних гормонально-метаболических змін, що призводять до макро- і мікросудинних порушень, які є причиною діабетичних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання, діабетична полінейропатія, нефропатія, дисфункції імунної і травної систем тощо.

Дані великих тривалих досліджень (UKPDS, Steno2, DCCT, EDIC) переконливо свідчать, що досягнення цільових значень рівня глікемії знижує ризик розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. Таким чином, ретельний контроль глікемії має важливе значення для запобігання ускладненням ЦД 2 типу, зокрема з боку серцево-судинної системи [3].

У сучасних міжнародних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу, що ґрунтуються на результатах останніх клінічних досліджень з високим рівнем доказовості, наголошується на необхідності всебічного управління захворюванням, зокрема впливати не лише на параметри глікемічного контролю, а й на інші чинники ризику, насамперед з боку серцево-судинної системи і нирок. Тому актуальним є комплексний підхід до корекції порушень при ЦД та їх профілактика з використанням препаратів з різними механізмами дії [4].

Клінічні спостереження свідчать, що пероральні цукрознижувальні засоби (ПЦЗ), які традиційно застосовують у рутинній клінічній практиці, не можуть тривалий час забезпечувати підтримання гомеостазу глюкози і ліпідів. Більш того, деякі ПЦЗ спричиняють збільшення маси тіла, підвищують ризик гіпоглікемії та розвиток серцево-судинних порушень, прискорюють прогресування функціональної недостатності β -клітин (наприклад, глібенкламід). Використання метформіну на відміну від ПЦЗ дає змогу уникнути підвищення маси тіла і гіпоглікемії, однак підтримувати лише з його допомогою необхідний рівень контролю глікемії протягом тривалого часу не завжди можливо [5, 6].

В основі дії нових класів антидіабетичних препаратів, таких як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного

Шишкань-Шишова К. О., мол. наук. співроб., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: katerina7337916@gmail.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0939-5902>; Зінич О.В., д. мед. н., завідувача відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». E-mail: o.v.zynich@gmail.com. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>.

©Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

котранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ2), лежать різні механізми: в першому випадку — вплив на секрецію інсуліну і глюкагону через рецептори ентоероендокринних гормонів — інкретинів, у другому — стимуляція ниркової екскреції глюкози шляхом пригнічення реабсорбції глюкози в ниркових канальцях. Доведено, що представники цих класів препаратів можуть не лише знижувати рівень глюкози в крові, а й достовірно знижувати ризик розвитку серцево-судинних подій та ниркової функції у пацієнтів з ЦД 2 типу. Крім того, продемонстровано, що застосування iНЗКТГ2 і агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 сприяє зменшенню маси тіла [7].

Застосування сучасних цукрознижувальних препаратів дає змогу певний час підтримувати гормонально-метаболічні показники на належному рівні. Однак спостереження свідчать, що гормональні та метаболічні порушення при ЦД 2 типу поглиблюються з часом і призводять до виникнення нових симптомів та ускладнень, як наслідок, пероральна цукрознижувальна терапія стає неефективною.

За допомогою досліджень, проведених в останні десятиріччя, встановлено, що серед причин прогресування метаболічних захворювань і недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії провідну роль відіграє якісне та кількісне порушення складу мікробіоти кишечника (дисбіоз). Накопичені дані свідчать про наявність зв'язку між змінами складу і функції мікробіому кишечника та ожирінням, інсулінорезистентністю, прозапальним статусом, дисглікемією, дисліпідемією, а отже, патофізіологією ЦД 2 типу [8—13].

Доведено, що мікробіота є важливим учасником процесів засвоєння поживних речовин і продукування енергії, а також різних обмінних процесів, таких як утворення вторинних жовчних кислот, перетворення холіну, бродіння та поглинання неперетравлених вуглеводів, забезпечення продукції вітамінів, жирних кислот і амінокислот, абсорбції важливих мікроелементів [14]. Крім того, мікробіота кишечника здатна впливати на біодоступність пероральних протидіабетичних препаратів і навіть опосередковувати деякі їх ефекти в організмі [15]. Вивченню цих взаємодій присвячена велика кількість сучасних досліджень, результати яких допоможуть установити механізми дії пероральних засобів та причини недостатньої їх ефективності в окремих випадках, а також розробити нові підходи до комплексної терапії дисметаболічних станів [16—20].

Тому особливий інтерес становить аналіз взаємозв'язків кишкової мікробіоти з ефектами протидіабетичних засобів.

Механізми метаболічних ефектів та побічних дій, пов'язані із впливом метформіну на мікробіоту кишечника

У сучасних алгоритмах лікування ЦД 2 типу метформін є золотим стандартом терапії і препаратом першої лінії призначення. Провідну позицію метформін посів завдяки поєднанню антигіперглікемічного ефекту (за рахунок зниження печінкового глюконеогенезу та підвищення периферичної чутливості до інсуліну) з можливістю управління чинниками кардіоваскулярного ризику (зменшення маси тіла, антиліпідемічна дія, мікросудинна протекція) і доведеною безпечністю комбінування з різними групами цукрознижувальних препаратів (зокрема з інсуліном).

Крім того, виявлено низку плейотропних ефектів метформіну. Так, він позитивно впливає на компоненти метаболічного синдрому, зокрема сприяє зменшенню маси тіла, запобігає розвитку жирової трансформації печінки, онкологічних процесів, поширеність яких у популяції хворих на ЦД 2 типу збільшена. До позаглікемічних ефектів метформіну належить вплив на ендотеліальну функцію та показники гемостазу, зокрема зниження концентрації фактора Віллебрандта, підвищення в плазмі крові рівня інгібітора активатора плазміногену 1 типу — ключового компонента фібринолітичної системи [21].

Доведено, що кишечник відіграє важливу роль у забезпеченні цукрознижувальних ефектів метформіну, полегшенні поглинання і метаболізму глюкози. Виявлено, що внутрішньовенне введення метформіну навіть при досягненні терапевтично ефективних концентрацій у крові не знижує рівня глюкози в крові на відміну від перорального прийому препарату [22]. Проведені останнім часом роботи підтвердили докази попередніх досліджень щодо значення мікробіальних ефектів, опосередкованих метформіном. Якщо донедавна вважали, що антигіперглікемічний ефект метформіну зумовлений його прямою дією на сигнальні процеси в гепатоцитах, що призводить до зниження глюконеогенезу печінки, то останні дослідження змін складу мікробіоти кишечника людини під впливом метформіну підтвердили гіпотезу про те, що значна частина антигіперглікемічної дії препарату може бути опосередкована мікробіотою кишечника [23—27].

Підтвердження того, що кишкова мікробіота є мішенню дії метформіну, отримано в подвійному сліпому клінічному дослідженні, в якому пацієнтів з ЦД 2 типу рандомізували в групи для лікування метформіном або плацебо протягом 4 міс. Установлено, що метформін мав значний вплив на мікробіом кишечника. Ці результати були перевірені у підгрупі пацієнтів з групи плацебо, які перейшли на лікування метформіном через 6 міс після початку випробування [28].

Доведено, що введення метформіну спричинило такі зміни у складі кишкової флори:

- збільшення кількості представників родин *Verrucomicrobiaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae*, *Prevotellaceae* spp., *Akkermansia muciniphila*, а також видів родів *Escherichia* та *Shigella*;
- зменшення кількості представників родин *Lachnospiraceae*, *Rhodobacteraceae*, *Peptostreptococaceae*, *Clostridiaceae* (табл. 1, 2) [28].

Крім того, порівняння модифікованого метформіном профілю мікробіому з такими при різних захворюваннях виявило, що зміни складу мікробіоти обернено пропорційно корелювали із захворюван-

нями, що мають запальну патогенетичну основу (коліт, хронічна діарея та синдром подразненого кишечника), що дає підставу припустити, що проти-запальні властивості метформіну можна пов'язати з регуляцією гомеостазу мікробіоти [28].

Для розкриття механізмів, пов'язаних з метаболічними ефектами метформіну, проведено метагеномний та метаболомний аналіз біологічних зразків осіб з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, яким було вперше призначено метформін. Виявлено, що вже після 3 днів прийому метформіну у пацієнтів знижувалася кількість *Bacteroides fragilis*, що супроводжувалось збільшенням у кишечнику вмісту глікоурсодезоксихолевої жовчної кислоти (GUDCA) та гальмуванням сигналізації рецептора фарнезоїда X (FXR). Останній є ядерним рецептором, що бере участь у регуляції дії GUDCA, рівень якої змінюється при різних обмінних захворюваннях. GUDCA ідентифікована як кишковий антагоніст FXR. У дистальному відділі клубової кишки людини ядерний рецептор FXR, активований жовчними кислотами, індукує експресію гена *FGF19*, рівень якого в сироватці крові людей з цукровим діабетом 2 типу значно знизився після лікування метформіном, що свідчить про при-

Таблиця 1

Відхилення від норми в складі мікробіоти кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу та зміни складу мікробіоти після лікування метформіном

Композиція мікробіоти	
до лікування	після лікування
Зменшення кількості грам-позитивних бактерій, таких як <i>Firmicutes</i>	Збільшення кількості <i>Firmicutes</i>
Зменшення кількості бактерій, що продукують бутират, наприклад, <i>Roseburia</i> та <i>Butyrivibrio</i>	Збільшення кількості <i>Roseburia</i> та <i>Butyrivibrio</i>
Зменшення кількості бактерій, що регулюють кишкову проникність, наприклад, <i>Akkermansia muciniphila</i>	Значне збільшення кількості <i>Akkermansia muciniphila</i>
Збільшення кількості бактерій, що регулюють кишкову проникність, таких як <i>Bacteroides</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteobacteria</i>	Значне зменшення кількості <i>Bacteroides fragilis</i>
Збільшення кількості умовно-патогенних збудників (<i>Clostridium symbiosum</i> та <i>Eggerthella lenta</i>)	Збільшення кількості пробіотичних бактерій (<i>Bifidobacterium</i>) Збільшення кількості <i>Adlercreutzia</i>

Таблиця 2

Зміни функції мікробіоти кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу до та після лікування метформіном

Механізми дії	
до лікування	після лікування
Зменшення продукції коротколанцюгових жирних кислот	Збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот
Зменшення продукції жовчних кислот	Збільшення продукції жовчних кислот, зокрема GUDCA Інгібування рецептора фарнезоїда X
Дисфункція епітелію та підвищення кишкової проникності	Зміцнення кишкового бар'єра, зменшення проникності кишечника
Підвищення системного рівня ліпополісахаридів	Зниження міграції ЛПС, зменшення системного рівня ЛПС
Ендотоксемія та метаболічні порушення	Зменшення ендотоксемії
Запалення	Зменшення запалення
Інсулінорезистентність	Підвищення інсуліночутливості

Примітка. ЛПС — ліпополісахариди; GUDCA — глікоурсодезоксихолева жовчна кислота.

гнічення передачі сигналів FXR в кишечнику. В експерименті на тваринах з'ясовано, що миші з індукованим високожировою дієтою ожирінням, колонізовані *B. fragilis*, були схильні до виразнішої глюкозолерантності, а метаболічні ефекти лікування метформіном у цих тварин не виявлялися. Автори дійшли висновку, що зменшення дисглікемії під дією метформіну частково опосередковано через вісь *B. fragilis* — GUDCA — FXR [29].

Оцінка структури та функції мікробіоти із застосуванням метагеномного аналізу в когорті із 145 жінок віком понад 70 років продемонструвала, що в осіб із ЦД 2 типу, які отримували метформін, спостерігалось збільшення кількості ентеробактерій родів *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* та *Salmonella* і зменшення кількості представників родів *Clostridium* та *Eubacterium*. Виявлено значну кореляцію чисельності *E. coli* та рівня глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1). Відомо, що для пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу характерна знижена секреція ГПП-1, а метформін підвищує його рівень у плазмі [30, 31]. На думку авторів цього дослідження, зміни структури та функції мікробіоти у хворих на ЦД 2 типу, які отримували метформін, можуть бути наслідком лікування і збільшення доступності глюкози в кишечковому просвіті [18, 19].

В іншому дослідженні проведена оцінка антидіабетичної дії метформіну та зміни мікробіоти кишечника у 22 хворих з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, які попередньо не отримували медикаментозного лікування. Результати засвідчили, що після монотерапії метформіном упродовж 3 міс індекс маси тіла, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та глюкози в крові натще знизились, тоді як рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини значно підвищився. Не зареєстровано значних змін вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької густини та НОМА-IR. Використання кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу із секвенуванням генів *pPHK16S* виявило значне збільшення кількості *Akkermansia* та *Escherichia*, тоді як кількість *Firmicutes* та *Bacteroidetes* не зазнала суттєвих змін після монотерапії метформіном протягом 3 міс. Результати свідчать, що антидіабетичні ефекти метформіну пов'язані зі змінами мікробіоти, зокрема *Akkermansia* та *Escherichia*. У майбутньому мікробіота кишечника може бути новим терапевтичним засобом або мішенню при лікуванні діабету 2 типу [25].

Шлунково-кишкові побічні ефекти метформіну. Концентрація метформіну в слизовій оболонці

кишечника є високою порівняно з іншими тканинами (фактично в 30—300 разів вище), що може пояснити побічні шлунково-кишкові ефекти метформіну, такі як розлади шлунково-кишкового тракту і (дуже рідко) лактацидоз. Можливими механізмами цих побічних ефектів є зміни метаболізму серотоніну, інкретинів, глюкози, обміну жовчних кислот. Їх зафіксували у 29 % пацієнтів, які отримували метформін (до 2,5 г/добу), що призвело до припинення терапії метформіном у 10 % цих пацієнтів [32, 33].

Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, діарея, біль у животі) виникають найчастіше на початку лікування метформіном і в більшості випадків зникають спонтанно. Причина цих побічних ефектів не з'ясована і може бути пов'язана зі збільшенням кількості умовно-патогенних та патогенних бактерій (*Escherichia*, *Shigella* spp. тощо), чисельність яких збільшується на початку лікування. Якщо шлунково-кишкові розлади спричинені цими умовно-патогенними видами бактерій, то подальше спонтанне зменшення побічних ефектів може пояснюватися зменшенням вмісту субстрату, від якого залежать ці мікроорганізми (тобто субстратів, що утворюються анаеробами при руйнуванні полісахаридів), що може бути зумовлено зміною дієти і збільшенням кількості анаеробних бактерій, які продукують слиз (*Akkermansia muciniphila*) [28].

Побічними ефектами, пов'язаними з тривалою терапією метформіном, які можуть асоціюватися із впливом на мікробіоту, є дефіцит вітаміну B₁₂ і фолатів та зміни метаболізму жовчних кислот [34, 35]. Зокрема такі мікроби, як *Bifidobacterium*, є важливими постачальниками вітамінів для організму. Крім того, деякі анаеробні бактерії беруть участь у перетворенні в кишечнику жовчних кислот, основна функція яких — сприяти метаболізму дієтичного жиру та всмоктуванню жиророзчинних вітамінів [36]. Виявлено взаємозв'язки між дисбалансом складу кишкової мікробіоти (*Firmicutes/Bacteroidetes*), змінами рівня ентеро-печінкових жовчних кислот (наприклад, холінової кислоти) та ентероендокринних гормонів (ГПП-1 і пептид YY) та контролем глікемії у хворих на ЦД 2 типу [37]. В експерименті доведено, що введення холінової кислоти гризунам призводило до подібних змін відносної кількості *Firmicutes* і *Bacteroidetes* [38].

Вплив метформіну на мікробіоту кишечника у здорових осіб. У проведеному в Данії відкритому клінічному дослідженні встановлено зміни складу композиції мікробіоти кишечника під впливом при-

йому метформіну в групі із 23 молодих осіб без діабету з нормоглікемією. Додатковою метою було визначити, чи пов'язаний склад мікробіоти кишечника до лікування з негативними шлунково-кишковими ефектами під час лікування метформіном. Зразки фекалій зібрані в дев'яти рівномірно розподілених часових точках. В екстрактах бактеріальної ДНК аналізували 16S рРНК для оцінки складу мікробіоти кишечника. Доведено, що прийом метформіну в дозі 1000 мг двічі на добу впродовж 18 тиж змінював склад мікробіоти кишечника, до того ж відносна чисельність 11 бактеріальних родів значно змінилася під час лікування, але повернулася до вихідного рівня після припинення прийому препарату. Зафіксовано зменшення кількості бактеріальних родів *Intestinibacter*, *Clostridium* і *Terrisporobacter*, а також збільшення кількості *Escherichia/Shigella* та *Bilophila wadsworthia*, що супроводжувалось негативними наслідками з боку шлунково-кишкового тракту. Результати аналізу мікробіоти кишечника до лікування дали підставу для припущення, що попередня мікробіальна композиція може бути визначальним чинником щодо розвитку шлунково-кишкових негативних ефектів після прийому метформіну [39]. Аналогічними є результати іншого дослідження за участі 18 здорових осіб, які отримували 850 мг метформіну двічі на добу протягом 1 тиж, що спричинило збільшення кількості *Escherichia/Shigella* [40]. Композиція із 12 бактеріальних родів кишкової мікробіоти до лікування визначена як можливий предиктор негативних ефектів на шлунково-кишковий тракт під час лікування метформіном. Відзначено, що підвищена кількість *Sutterella* пов'язана з інфекціями шлунково-кишкового тракту і запальними захворюваннями кишечника [41, 42].

Вплив метформіну на кишкову мікробіоту при цукровому діабеті 2 типу. У низці досліджень установлено, що лікування метформіном асоціюється зі структурною зміною мікробіоти кишечника, що сприяє поліпшенню цілісності кишкового бар'єра та зменшенню запалення у хворих на ЦД 2 типу і в експерименті на тваринах [23, 25—27, 43].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участі 40 пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували плацебо або метформін протягом 4 міс, виявлено збільшення кількості бактерій *Escherichia* та *Bilophila wadsworthia* і зменшення вмісту *Intestinibacter* та *Clostridium*. В інших дослідженнях з використанням метагеномного аналізу доведено збільшення кількості *Escherichia* і зменшення вмісту

Intestinibacter у хворих на ЦД 2 типу [44] (див. табл. 1 та 2). Отримані дані підтверджують, що вплив метформіну на мікробіоту кишечника не залежить від дисбактеріозу, спричиненого діабетом. Ідентифіковано 7 родів, що зазнавали найсуттєвіших кількісних змін під час прийому метформіну.

Метформін та пробіотичні мікроорганізми

Представники роду *Bifidobacterium* із сімейства *Bifidobacteriaceae*, що належить до великого типу *Actinobacteria* — одного з найпоширеніших у мікробіоті кишечника, є грампозитивними бактеріями. Лактобактерії (*Lactobacillus*) — грампозитивні, факультативні анаеробні або мікроаерофільні, паличкоподібні неспороутворюючі бактерії, які продукують молочну кислоту під час перетворення вуглеводів. Установлено, що пероральні добавки *L. casei* та *B. bifidum*, які часто використовують як варіант лікування пробіотиками окремо та в комбінації, підвищують інсуліночутливість, сприяють зниженню рівня глюкози в крові натще і HbA1c, зменшенню рівня ліпідів у сироватці крові шляхом вироблення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), при цьому поліпшується загальний стан пацієнтів з ЦД 2 типу. Показано, що прийом метформіну збільшує популяцію *B. adolescentis*, *B. bifidum*, а також *Lactobacillus* [28].

Таким чином, клінічні та експериментальні дослідження продемонстрували, що мікробіота кишечника опосередковує деякі антидіабетичні ефекти метформіну. Бігуанід метформін змінює профіль кишкової мікробіоти незалежно від рівня глюкози в крові та дисбактеріозу, спричиненого діабетом. Лікування метформіном супроводжується збільшенням популяції слизоутворюючих бактерій (*Akkermansia muciniphila*), бактерій-продуцентів КЛЖК (*Roseburia*, *Butyrivibrio*), пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), що забезпечує зміцнення кишкового бар'єра, зниження проникності кишечника, зменшення міграції, системного рівня ліпополісахаридів та ендотоксемії, сприяє регулюванню цитокінових механізмів субклінічного запалення і підвищенню інсуліночутливості. Під впливом метформіну збільшується величина співвідношення грампозитивних (*Firmicutes*) і грамнегативних (*Bacteroides*, *E. coli*, *Proteobacteria*) мікроорганізмів та зменшується кількість умовно-патогенних збудників (*Clostridium symbiosum* і *Eggerthella lenta*). Механізми гіпоглікемічних та гіполіпідемічних ефектів метформіну можуть бути опосередковані впливом на вивільнен-

ня кишкових гормонів (ГПП-1, протеїн YY) та змінами бактеріальної секреції КЛЖК, жовчних кислот (зокрема глікоурсодезоксихолевої кислоти) та вітамінів (В₁₂ і фолату). Припускають, що композиція бактеріальних родів, що утворилася в кишечнику в результаті попереднього лікування, може допомогти спрогнозувати ризик виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів. У розвиток непереносності метформіну потенційно можуть бути залучені процеси бактеріальної ферментації, зміни функції кишкового бар'єра та рівня гістаміну.

Препарати сульфонілсечовини. Уже понад 50 років для лікування діабету застосовують препарати сульфонілсечовини (ПСС). Вони сприяють секреції інсуліну, індукуючи деполяризацію β-клітин глюкозозалежним шляхом [57]. Існує мало даних щодо прямого впливу сульфонілсечовини на мікробіоту кишечника, але непрямі дослідження свідчать, що в сечі пацієнтів, які отримували сульфонілсечовину, був підвищений вміст гіпурової кислоти (нормальний метаболіт, що утворюється при розщепленні мікрофлорою кишечника рослинних і ароматичних амінокислот). Це вказує на те, що ПСС можуть мати певний позитивний вплив на здатність мікробіоти кишечника метаболізувати рослинні феноли і ароматичні амінокислоти. Зміни, спричинені препаратами, можуть мінімізувати вплив інших важливих чинників, таких як дієта та генетичні чинники [58]. Крім того, деякі дослідження вказують на те, що такі сульфаніламідні, як глібенкламід та гліпізид, взаємодіяли з мікробіомом кишечника, зокрема глібенкламід мав незначний вплив на мікробіом кишечника щурів, тоді як гліпізид не впливав на мікробіом кишечника у хворих на діабет [59, 60]. Однак ці дослідження не мали на меті встановити вплив цих ПЦЗ на мікробіальну композицію кишечника, тому для вирішення цього питання слід провести додаткові дослідження.

Тіазолідиндіони (ТЗД), або глітазони, зменшують інсулінорезистентність і поліпшують периферичну інсуліночутливість, тому їх застосовують у лікуванні ЦД 2 типу. Вплив ТЗД пояснюється їх спорідненістю до рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR)-γ [61]. ТЗД знижують резистентність до інсуліну в жировій тканині, печінці та скелетних м'язах.

Окрім антидіабетичних властивостей, ТЗД мають протипухлинний, протизапальний, антибактеріальний або протигрибковий ефекти, що можуть опосередковано впливати на бактерії кишечника. В дослід-

женні J. Bai та співавт. доведено, що ожиріння, спричинене високожировою дієтою (ВЖД) у щурів, супроводжувалося збільшенням рівня маркерів запалення (фактора некрозу пухлини-α, інтерлейкіну (ІЛ)-6, моноцитарного хемоатрактантного білка -1) та зниженням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10. На відміну від звичайної дієти ВЖД призводила до збільшення відносної кількості *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*, що свідчить про потенційну роль цих бактерій у розвитку запалення при ожирінні. Лікування піоглітазоном зменшувало у щурів чисельність *Proteobacteria* без значного зниження рівня *Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*, що корелювало зі зниженням в плазмі крові концентрації ендотоксину, фактора некрозу пухлини-α, ІЛ-6 та моноцитарного хемоатрактантного білка -1. З іншого боку, піоглітазон спричинив зниження рівня ІЛ-10 без суттєвого зменшення вмісту бактерій, що продукують ендотоксини (*Enterobacteriaceae* та *Desulfovibrionaceae*). Таким чином, піоглітазон лише частково відновлював індукований ВЖД дисбактеріоз кишечника та знижував пов'язане з цим запалення [62].

Інше дослідження продемонструвало, що кишкові мікроорганізми, що продукують бутират, можуть активувати сигналізацію PPAR-γ та запобігати розвитку дисбіозу — зростанню відносної кількості потенційно патогенних бактерій, що належать до родів *Escherichia* та *Salmonella* [63]. Це дало підставу припустити, що антидіабетичні препарати через вплив на кількість мікроорганізмів у кишечнику, які продукують бутират, можуть модулювати сигнальний шлях PPAR-γ.

Ще одне дослідження виявило, що дисбактеріоз кишечника, спричинений ВЖД у мишей, та зменшення кількості *Bacteroidetes* можна скоригувати переведенням мишей на стандартну дієту або лікуванням тварин протягом 1 тиж розиглітазоном [64].

Ці дослідження свідчать, що між мікробіотою кишечника і ТЗД існує взаємозв'язок, який, можливо, може бути причетний до антидіабетичних ефектів ТЗД [56].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4 При комбінованій терапії ЦД 2 типу як препарати 2—3-ї лінії рекомендовані інкретиноміметики (аналоги ГПП-1, стійкі до дії ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4))

або інгібітори ДПП-4, які подовжують циркуляцію ендогенних інкретинів [45]. Ця група препаратів, дія яких ґрунтується на інкретиновому ефекті, дає змогу частково компенсувати знижену при ЦД 2 типу секрецію інкретинів, що сприяє відновленню балансу секреції інсуліну та глюкагону панкреатичними β - та α -клітинами. Окрім цукрознижувального ефекту, суттєвою перевагою препаратів інкретинової групи є їх здатність зменшувати масу тіла та виявляти кардіовазопротекторну, гепатопротекторну та нефропротекторну дію [46, 47]. Однак клінічна практика виявила, що у деяких випадках спостерігається резистентність до аналогів ГПП-1, що призводить до відміни препаратів через неефективність.

Установлено, що однією з причин резистентності може бути дисбіоз кишкової мікробіоти. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника призводить до зменшення експресії в нервовій системі кишечника рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) та синтази оксиду азоту (nNOS) і перешкоджає індукованому ГПП-1 виробленню оксиду азоту через механізм, залежний від рецептора розпізнавання образів (pattern recognition receptor (PRR)). Блокування сигналів рецепторів ГПП-1R і PRR перешкоджає активації осі кишечник-мозок, яка здійснює контроль секреції інсуліну та спорожнення шлунка [48].

Клінічні дослідження продемонстрували, що прийом ГПП-1 може спричинити більшу втрату маси тіла, ніж за допомогою лише обмеження споживання їжі, що свідчить про можливість існування додаткових механізмів, які сприяють ефекту схуднення при прийомі інкретиноміметиків. Установлено, що ожиріння в експериментальних тварин супроводжувалося кількісними та якісними змінами мікробіоти кишечника, зокрема відзначено більшу чисельність *Firmicutes* та зменшення кількості *Bacteroidetes* [49]. Так, під впливом введення ліраглутиду щурам з ожирінням (лінія Wistar) та з ожирінням і діабетом (лінія Goto-Kakizaki) спостерігали позитивний вплив на обмін вуглеводів і ліпідів, масу тіла, відкладання жиру. При цьому відзначено зміни мікробіотичного складу кишечника за рахунок зростання мікробіального профілю, пов'язаного з фенотипом худих [49]. Зі зниженням маси тіла при введенні ліраглутиду асоціювалося збільшення кількості представників родів *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia* та *Coprococcus* при зменшенні кількості філотипів, пов'язаних з ожирінням (*Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Parabacteroides*). Припускають, що дія аналогів ГПП-1

на склад мікробіоти через вплив на стан внутрішнього середовища кишечника змінює час транзиту кишечника і швидкість спорожнення шлунка, що сприяє схудненню [50, 51].

Дослідження ефектів інгібіторів ДПП-4 на кишкову мікробіоту продемонстрували, що ситагліптин відновлював структуру мікробіоти в кишечнику щурів із стрептозотоциновим діабетом, у яких до лікування спостерігали збільшення відносної кількості *Bacteroidetes* і протеобактерій та зменшення вмісту *Firmicutes*. Введення ситагліптину позитивно впливало на кількість бактерій, що продукують КЛЖК (*Blautia*, *Roseburia*, *Clostridium*), а також пробіотичних бактерій (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). Однак ситагліптин запобігав лише зменшенню кількості *Bifidobacterium*, але не рівня *Lactobacillus* [52].

Порівняння впливу ліраглутиду та саксагліптину на склад мікробіоти кишечника у мишей показало, що ліраглутид спричиняв менший приріст маси тіла, але на відміну від саксагліптину суттєво змінював загальну структуру мікробіоти кишечника, а також знижував відносну кількість відомих філотипів, пов'язаних з ожирінням. Ці результати свідчать про те, що агоніст рецепторів ГПП-1 ліраглутид може модулювати склад мікробіоти кишечника до такого профілю, що відповідає ефекту схуднення [50].

Застосування вілдагліптину у мишей, яких тримали на високожировій дієті, значно знижувало активність ДПП-4 у фекаліях та впливало на склад мікробіоти кишечника та її метаболічну активність, а саме зменшувало кількість *Oscillibacter* spp., підвищувало вміст *Lactobacillus* spp. та пропіонату, знижувало рівень лігандів Toll-подібних рецепторів 2 і 4. Вільдагліптин захищав від зменшення глибини крипт та експресії в клубовій кишці антимікробних пептидів, індукованих дієтою. У печінці експресія імунних клітинних популяцій Cd3g і Cd11 та цитокінів знижувалася у мишей, що були рандомізовані в групу високожирова дієта + вілдагліптин, порівняно з групою, що перебувала на високожировій дієті [65].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2

Згідно із сучасними рекомендаціями, іНЗКТГ2 посідають стабільне місце серед антидіабетичних засобів 2-3-ї лінії [45]. Вони володіють доведеними антигіпертензивними, кардіонефропротекторними, ліпідокоригувальними ефектами, знижуючи серцево-судинну захворюваність і смертність [53—55, 66].

Серед механізмів, які забезпечують серцево-судинні переваги іНЗКТГ2, розглядають вплив на

кишкову мікробіоту, оскільки встановлено, що композиція мікробіоти є важливим регулятором васкулярної функції [68, 67]. Так, в експерименті на мишах з ЦД 2 типу виявлено, що лікування дапагліфлозином зменшувало основні ознаки судинної дисфункції, характерні для ЦД 2 типу (жорсткість артерій, дисфункція ендотелію та гладенької мускулатури судин), а також змінювало склад мікробіоти [69]. Позитивні серцево-судинні ефекти дапагліфлозину підтверджені в окремих клінічних дослідженнях у хворих на ЦД 2 типу [56, 70, 71].

За даними експериментальних досліджень, у діабетичних мишей лінії C57BLKS дапагліфлозин поліпшував рівень глікемії, знижував концентрацію циркулюючих маркерів запалення та генералізовану судинну дисфункцію. Крім цього, дапагліфлозин зменшував різноманітність мікробіоти, знижував величину співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і підвищував відносну кількість *Akkermansia muciniphila* щодо діабетичного контролю [69]. У мишей з індукованою аденомом нирковою недостатністю двотижневе лікування дапагліфлозином спричинило значні зміни композиції мікробіоти та знизило рівень у плазмі уремічних токсинів [72].

Нові відкриття свідчать, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, розуміння того факту, що кишкова мікробіота є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ЦД може допомогти розкрити механізми метаболічних і біологічних ефектів ПЦЗ, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень у деяких пацієнтів. Тому дослідження складу мікробіоценозу кишечника і розробка методів його корекції є одним із перспективних напрямів у створенні ефективних схем лікування ЦД 2 типу та запобіганні розвитку його ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич; обробка матеріалу, написання тексту — К. О. Шишкань-Шишова.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

1. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels, Belgium; 2017. 43 p.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. Feb 2018;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Research Group DCCT/ EDIC. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16. doi: 10.1001/archinternmed.2009.193.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2019 executive summary. *Endocr Pract*. 2019 Jan;25(1):69-100. doi: 10.4158/CS-2018-0535.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
6. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am. J. Manag. Care*. 2007;13:457-63.
7. Rodbard HW, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr. Pract*. Sep-Oct 2009;15(6):540-59. doi: 10.4158/EP.15.6.540.
8. Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "Old" diseases. *Med Sci. (Basel)*. Apr 2018;6(2):32. doi: 10.3390/medsci6020032.
9. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018 Jun 21;18(8):55. doi: 10.1007/s11892-018-1020-6.
10. Shen J, Obin M, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med*. 2013 Feb;34(1):39-58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
11. Proal AD, Lindseth IA, Marshall TG. Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes. *Discovery Medicine*. 2017 Jan;23(124):51-60. PMID: 28245427.
12. Ramnani P, Chitarrari R, Tuohy K, et al. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*. 2012 Feb;18(1):1-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.08.003.

13. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte*. 2018; (2):71-80. doi: 10.1080/21623945.2018.1429784.
14. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017 May 16;474(11):1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510.
15. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):262-4. doi: 10.1111/jdi.12762.
16. Okubo H, Nakatsu Y, Kushiyama A, et al. Gut microbiota as a therapeutic target for metabolic disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(9):984-1001. doi: 10.2174/0929867324666171009121702.
17. Sonnenburg J, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
18. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013 Oct;62:3341-9. doi: 10.2337/db13-0844.
19. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013 Jun 6;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
20. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep*. 2016 Oct;49(10):536-41. doi: 10.5483/bmbrep.2016.49.10.144.
21. Schneider DJ, Sobel BE. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):1961-7. doi: 10.2337/dc12-0638.
22. Sum CF, Webster JM, Johnson AB, Catalano C, Cooper BG, Taylor R. The effect of intravenous metformin on glucose metabolism during hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1992 Jan-Feb;9(1):61-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01716.x.
23. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Dec;49:1-5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
25. Hung WC, Hung W-W. 1159-P: Metformin monotherapy changes gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2019 Jun;68(1):1159. <https://doi.org/10.2337/db19-1159-P>.
26. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res Ther*. 2020 Mar 10;17(1):10. doi: 10.1186/s12981-020-00267-2.
27. Greenhill C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Dec;15(1):2. doi: 10.1038/s41574-018-0133-y.
28. Iulia-Suceveanu A, Micu S, Voinea C, Manea M, Catrinoiu D, et al. Metformin and its benefits in improving gut microbiota disturbances in diabetes patients [Online First]. *IntechOpen*. 2019 Oct. doi: 10.5772/intechopen.88749.
29. Sun L, Xie C, Changtao Jiang. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine*. 2018;24(12):1919-29. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
30. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001 Mar;50(3):609-13. doi: 10.2337/diabetes.50.3.609.
31. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z.
32. Scarpello JH. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2001;1:28-36. doi:10.1177/14746514010010010501.
33. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1552-3. doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
34. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007 Mar-Apr;21(2):118-23. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005.
35. 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(7):e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778.
36. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813.
37. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-22. doi: 10.1042/BJ20150497.

38. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1773-81. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.046.
39. Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019 Jun;62(6):1024-35. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7.
40. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
41. Hiippala K, Kainulainen V, Kalliomäki M, Arkkila P, Satokari R. Mucosal prevalence and interactions with the epithelium indicate commensalism of *Sutterella* spp. *Front Microbiol*. 2016;7:1706. doi: 10.3389/fmicb.2016.01706.
42. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, et al. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015 Oct;64(10):1553-61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
43. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1645-54. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
44. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015 Dec 10;528(7581):262-6. doi: 10.1038/nature15766.
45. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
46. Nauck MA, Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
47. van Baar M, van Ruiten C, Muskiet M, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1543-56. doi: 10.2337/dc18-0588.
48. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-90. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
49. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May;9:233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
50. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: Compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci. Rep*. 2016 Sep;16(6):33251. doi: 10.1038/srep33251.
51. Montandon S, Jornayvaz F. Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition. *Genes (Basel)*. 2017 Oct;8(10):250. doi: 10.3390/genes8100250.
52. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J. Diabetes Res*. 2016;(Article ID 2093171). doi: 10.1155/2016/2093171.
53. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
54. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Nov 1;33(11):2005-11. doi: 10.1093/ndt/gfx350.
55. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
56. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591-602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
57. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: The influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Mar;8(3):359-72. doi: 10.1586/erc.09.154.
58. Huo T, Xiong Z, Lu X, Cai S. Metabonomic study of biochemical changes in urinary of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of sulfonylurea antidiabetic drugs based on ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2015;29(1):115-22. doi: 10.1002/bmc.3247.
59. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, Zhong H, Liu R. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785. doi: 10.1038/s41467-017-01682-2.
60. Sheng Y, Zheng S, Ma T, Zhang C, Ou X, He X. Mulberry leaf alleviates streptozotocin-induced diabetic rats by attenuating NEFA signaling and modulating intestinal

- microflora. *Sci Rep.* 2017;7(1):12041. doi: 10.1038/s41598-017-12245-2.
61. Berger J, Akiyama T, Meinke P. PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(5):244-51. doi: 10.1016/j.tips.2005.03.003.
62. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol.* 2016;194:717-26. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.043.
63. Byndloss M, Olsan E, Rivera-Chavez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken K. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science (New York, NY)* 2017;357(6351):570-5. doi: 10.1126/science.aam9949.
64. Tomas J, Mulet C, Saffarian A, Cavin J, Ducroc R, Regnault B. High-fat diet modifies the PPAR-gamma pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(40):E5934-E5943. doi: 10.1073/pnas.1612559113.
65. Olivares M, Neyrinck A, Potgens S, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838-48. doi: 10.1007/s00125-018-4647-6.
66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
67. Battson ML, Lee DM, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, Gentile CL. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018 May 1;314(5):E468-E477. doi: 10.1152/ajpendo.00187.2017.
68. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
69. Lee DM, Battson M, Jarrell D, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):62. doi: 10.1186/s12933-018-0708-x.
70. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8.
71. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. doi: 10.1186/s12933-017-0564-0.
72. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(4):F824-F833. doi: 10.1152/ajprenal.00314.2017.

РЕЗЮМЕ

Модуляція мікробіоти кишечника на тлі застосування цукрознижувальної терапії**К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінч***ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ*

Проаналізовано сучасні дані літератури щодо значення якісних та кількісних змін складу кишкової мікробіоти у патофізіології дисметаболических станів і пов'язаних з ними захворювань, а також щодо ролі кишкового дисбіозу в деяких випадках недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії. За даними літератури, мікробіотою кишечника може бути опосередкована значна частка антигіперглікемічної дії протидіабетичного засобу першої лінії — метформіну. Клінічні дослідження продемонстрували значний вплив терапії метформіном на склад кишкового мікробіому, що виявляється підвищенням величини співвідношення грампозитивних і грамнегативних бактерій, збільшенням кількості бактерій, що продукують бутират, регулюють кишкову проникність, слизоутворюючих та пробіотичних бактерій, зменшенням чисельності умовно-патогенних збудників. Завдяки цьому у пацієнтів відзначено збільшення продукції коротколанцюгових жирних і жовчних кислот, зміцнення кишкового бар'єра та зменшення проникності кишечника, що знижує міграцію ліпополісахаридів, зменшує ендотоксемію, частоту запальних захворювань кишечника, а також сприяє підвищенню інсуліночутливості. Модуляція кишкової мікробіальної профілю також бере участь у забезпеченні таких ефектів препаратів нової генерації (агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2), як вазопротекція, запобігання розвитку ожиріння та хронічного запального стану.

Нові відкриття свідчать, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, розуміння того факту, що кишкова мікробіота є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ЦД може допомогти розкрити механізми метаболічних і біологічних ефектів ПЦЗ, а також пояснити причини варіабельності терапевтичної відповіді та розвитку шлунково-кишкових ускладнень у деяких пацієнтів.

Ключові слова: мікробіота кишечника, цукровий діабет 2 типу, пероральна антигіперглікемічна терапія, метформін.

SUMMARY

Modulation of the intestinal microbiota during the use of antihyperglycemic therapy

K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zynych

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The review present analysis of current literature data on the importance of qualitative and quantitative changes of the intestinal microbiota composition in the pathophysiology of dysmetabolic conditions and related diseases, as well as the role of intestinal dysbiosis in some cases of ineffective antihyperglycemic therapy. According to the literature data, a significant part of the antihyperglycemic effects of first-line antidiabetic agent metformin can be mediated by intestinal

microbiota. Clinical studies have shown a significant effect of metformin on the composition of the intestinal microbiome, which manifested in an increase of gram-positive to gram-negative bacteria ratio, increasing the number butyrate-producing bacteria, bacteria that regulate intestinal permeability, mucus-forming bacteria and probiotic bacteria, reducing the number of various opportunistic pathogens. As a result, patients had increased production of short-chain fatty acids and bile acids, strengthened the intestinal barrier and reduced intestinal permeability, which reduced lipopolysaccharide migration, reduced endotoxemia, inflammatory bowel disease, and increased insulin sensitivity. Modulation of the intestinal microbial profile is involved in providing certain effects of new generation drugs (glucagon peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), such as vaso-protection, anti-obesity and chronic inflammation.

New discoveries show that the intestinal microbiota plays an important role in the development of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Thus, understanding the fact that the intestinal microbiota is one of the key pathophysiological mechanisms in the development of diabetes can help reveal the mechanisms of metabolic and biological effects of oral hypoglycemic drugs, as well as explain the variability of therapeutic response and gastrointestinal complications in some patients.

Keywords: intestinal microbiota, type 2 diabetes mellitus, oral antihyperglycemic therapy, metformin.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.