

Климова А. В.^{1,2}, Соколова А. В.^{1,2}, Драгунов Д. О.^{1,2}, Кулагина Н. П.³, Шмиголь Т. А.¹, Негребетский В. В.¹, Голубев Я. В.¹, Арутюнов Г. П.¹

¹ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Влияние метформина на уровни короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом: пилотное исследование

<i>Цель</i>	Оценить влияние метформина с пролонгированным высвобождением (метформин лонг) на уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови, физическую работоспособность и мышечную силу у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), саркопенией и предиабетом.
<i>Материал и методы</i>	В исследовании участвовали 27 пациентов (средний возраст 68±9,8 лет) с ХСН, саркопенией и предиабетом, рандомизированных в группы: вмешательства (n=14) – получала метформин лонг + здоровый образ жизни (ЗОЖ); контроля (n=13) – придерживалась ЗОЖ. Уровни КЦЖК (C3, iC4, C4, αC5, βC5, C5, iC6, C6), биоимпедансометрия, Тест Short Physical Performance Battery (SPPB), динамометрия измерялись в начале исследования и через 6 месяцев. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio.
<i>Результаты</i>	Исследуемые группы были сопоставимы по клиническим характеристикам. Анализ уровней КЦЖК показал их значительное увеличение, кроме iC6. Через 6 месяцев лечения наблюдали снижение уровней КЦЖК, за исключением C5, iC6, C3. Метформин лонг улучшил физическую работоспособность и силовой индекс. Медианный балл SPPB в контрольной группе был 4 [3,0; 9,5], в группе метформина 9 [7,25; 9,75], p = 0,0014. В контрольной группе изменение Δ силового индекса составило -4,65 [-11,09; 17,66], в группе метформина - 18,75 [8,17; 33,03], p=0,031.
<i>Заключение</i>	Метформин оказывает положительное влияние на уровень КЦЖК в плазме крови и физическую работоспособность пациентов с предиабетом, ХСН и саркопенией.
<i>Ключевые слова</i>	Метформин; короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК); предиабет; хроническая сердечная недостаточность; саркопения
<i>Для цитирования</i>	Klimova A.V., Sokolova A.V., Dragunov D.O., Kulagina N.P., Shmigol T.A., Negrebetsky V.V. et al. The Effect of Metformin on Short-Chain Fatty Acid Levels in Patients with Chronic Heart Failure, Prediabetes, and Sarcopenia. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(4):46–51. [Russian: Климова А.В., Соколова А.В., Драгунов Д.О., Кулагина Н.П., Шмиголь Т.А., Негребетский В.В. и др. Влияние метформина на уровни короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом: пилотное исследование. <i>Кардиология</i> . 2025;65(4):46–51].
<i>Автор для переписки</i>	Климова Анастасия Вячеславовна. E-mail: an_nikolaychuk@mail.ru

Введение

Рост распространенности предиабета с возрастом обусловлен рядом особенностей, которые определяют физиологические изменения в метаболизме углеводов при старении организма [1–3]. Влияние метформина на здоровье кишечника может быть обусловлено изменениями в микробиоте кишечника. Недавние исследования на животных и людях предоставили доказательства того, что метформин может восстанавливать дисбиоз кишечника [4–6].

В частности, исследование Ке Н. и соавторов [6] продемонстрировало, что метформин постепенно увеличивает количество бактерий *Akkermansia muciniphila*. Эти бактерии расщепляют муцин и производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые восстанавливают обмен веществ и снижают уровень системного воспаления.

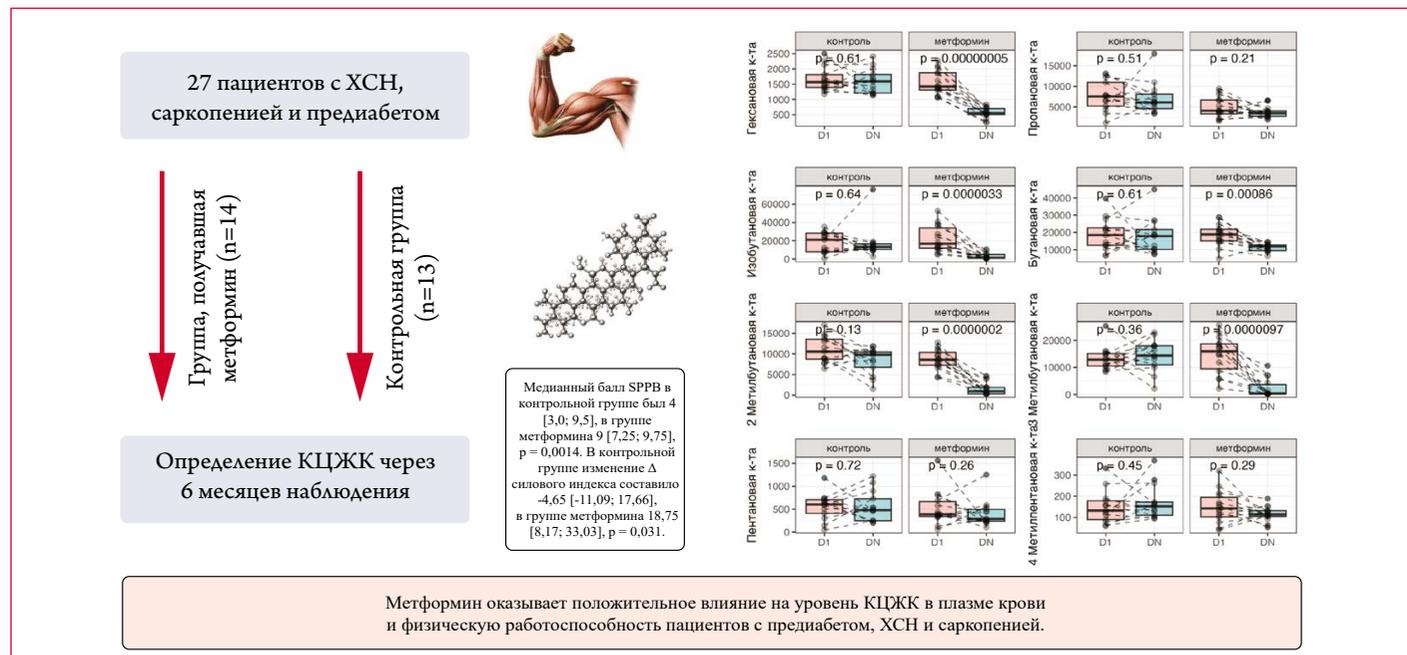
Цель исследования

Цель исследования – изучить воздействие метформина пролонгированного высвобождения на концентрацию короткоцепочечных жирных кислот в плазме крови, а также на физическую работоспособность и мышечную силу у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), саркопенией и предиабетом.

Материал и методы

Исследование было организовано на базе ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» и проводилось с сентября 2019 года по февраль 2020 года. Этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» был одобрен протокол исследования (№ 087 от 06.06.2019). Все участники исследования подписали информированное согласие. В исследование было включено 27 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения (табл. 1).

Центральная иллюстрация. Влияние метформина на уровни короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом: пилотное исследование



Изменения уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом на исходном этапе (D1) и через 6 месяцев (DN). По оси Y — концентрация КЦЖК, нг/мл. Для статистической оценки различий использован точный критерий суммы рангов Уилкоксона.

Подтверждение диагноза ХСН основывалось на наличии характерных жалоб и клинических симптомов у пациентов, а также на документально подтвержденном диагнозе ИБ стадии ХСН в их медицинской документации [7]. Саркопения устанавливалась в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People, EWGSOP2) [8]. Мышечная масса определялась при помощи биоимпедансного анализатора состава тела ABC-02 «МЕДАСС».

Для измерения мышечной силы рук использовали кистевой динамометр ДК-50. Для оценки физической работоспособности применяли Краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical

Performance Battery, SPPB). Все пациенты прошли общее клиническое обследование, в рамках которого у них взяли кровь для определения уровня глюкозы и КЦЖК (пропановая кислота (C3), бутановая кислота (C4), изобутановая кислота (iC4), пентановая кислота (C5), 2-метилбутановая кислота (α C5), 3-метилбутановая кислота (β C5), гексановая кислота (C6), 4-метилпентановая кислота (iC6)). Уровень КЦЖК определяли методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (колонка Supelco Discovery C18). Референсные значения КЦЖК устанавливались на основании используемых MRM-переходов: для C3 они составили 180,05–91,05 нг/мл, C4 и iC4–194,1–91,05 нг/мл, C5, β C5 и α C5–208,15–91,05 нг/мл, iC6 и C6–222,10–91,05 нг/мл.

Таблица 1. Критерии включения/исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст ≥ 60 лет	Наличие электронных медицинских приборов
Хроническая сердечная недостаточность IIb стадия	Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (в том числе анемия, аутоиммунные, эндокринологические, онкологические заболевания, гепатиты, заболевания соединительной ткани и др.)
Наличие саркопении	Медикаментозное лечение сахарного диабета 2 типа
Наличие предиабета	Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 11,1$ ммоль/л или уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7\%$
Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании	Текущий или предшествующий регулярный прием метформина в течение последних 3 месяцев
	Любые тяжелые врожденные и приобретенные повреждения опорно-двигательного аппарата
	Наличие сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии
	Злоупотребление психоактивными веществами, включая алкоголь, наркотические средства и лекарственные препараты
	Психические заболевания, недееспособность
	Скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м ²

Дизайн исследования

В исследовании участвовали 27 пациентов, которые были случайным образом разбиты на две группы. Первая группа (n=14) получала метформин пролонгированного действия и следовала рекомендациям по здоровому образу жизни. Вторая группа (n=13) была контрольной: ее участники придерживались только рекомендаций по здоровому образу жизни. Участникам 1-й группы назначался метформин пролонгированной формы в стартовой дозе 750 мг с последующей титрацией в зависимости от переносимости до 1500 мг/день через 10–15 дней. В случае непереносимости повышения дозировки пациенты оставались на более низких дозах.

Все участники исследования получили рекомендации по здоровому образу жизни. На первом визите пациентам были выданы памятки от Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины – «Пирамида оптимального соотношения продуктов дневного рациона (ВОЗ)» [9] и «Памятка для пациентов по питанию при избыточном весе» [10]. Следующие визиты были назначены через 3 и 6 месяцев после рандомизации. Во время каждого из этих посещений пациентам был проведен осмотр и забор крови для определения уровня гликированного гемоглобина. Все пациенты вели дневник самоконтроля уровня сахара. Через 6 месяцев участникам были проведены забор крови для определения уровня КЦЖК, биоимпедансный анализ, динамометрия, SPPB тесты.

Статистическая обработка

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, tidymodels, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, rstatix). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построением графиков qqplot и гистограмм распределения. При обработке результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) ± стандартное отклонение (S) или как медиана (Me) 25 и 75 перцентиль, номинальные показатели – N и процент. В статистическом анализе для оценки различий между зависимыми выборками применялся критерий Вилкоксона, а для сравнения независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса, при количестве человек в группе меньше 5 использовался точный тест Фишера. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп (n=27)

Показатель	Группа, получавшая метформин (n=14 ¹)	Контрольная группа (n=13 ¹)	p ²
Возраст, лет	67±9,5	69±10,1	0,8
Мужской пол, n (%)	8 (57)	7 (54)	0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	34 [26; 39]	38 [33; 42]	0,3
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140 [130; 150]	145 [135; 155]	0,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	85 [80; 90]	88 [82; 93]	0,4
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	75 [70; 80]	77 [72; 82]	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %	50 [37; 54]	52 [38; 55]	0,7
Сила хвата кисти, %	22 [13; 45]	28 [9; 39]	>0,9
Скелетно-мышечная масса, кг	32 [26; 35]	32 [26; 44]	0,3
SPPB (The Short Physical Performance Battery), баллы	6,4 [3,9; 9,8]	4,8 [3,0; 9,5]	0,7
Силовой индекс	36 [21; 55]	37 [26; 46]	>0,9
Внеклеточная жидкость, л	17 [12; 21]	21 [17; 24]	0,2
Жировая масса тела, кг	23 [14; 33]	37 [18; 47]	0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,54 [6,31; 6,73]	6,64 [6,34; 6,71]	0,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	66 [61; 70]	65 [60; 70]	0,8

¹ Median (IQR) или M±SD.

² Точный критерий суммы рангов Уилкоксона.

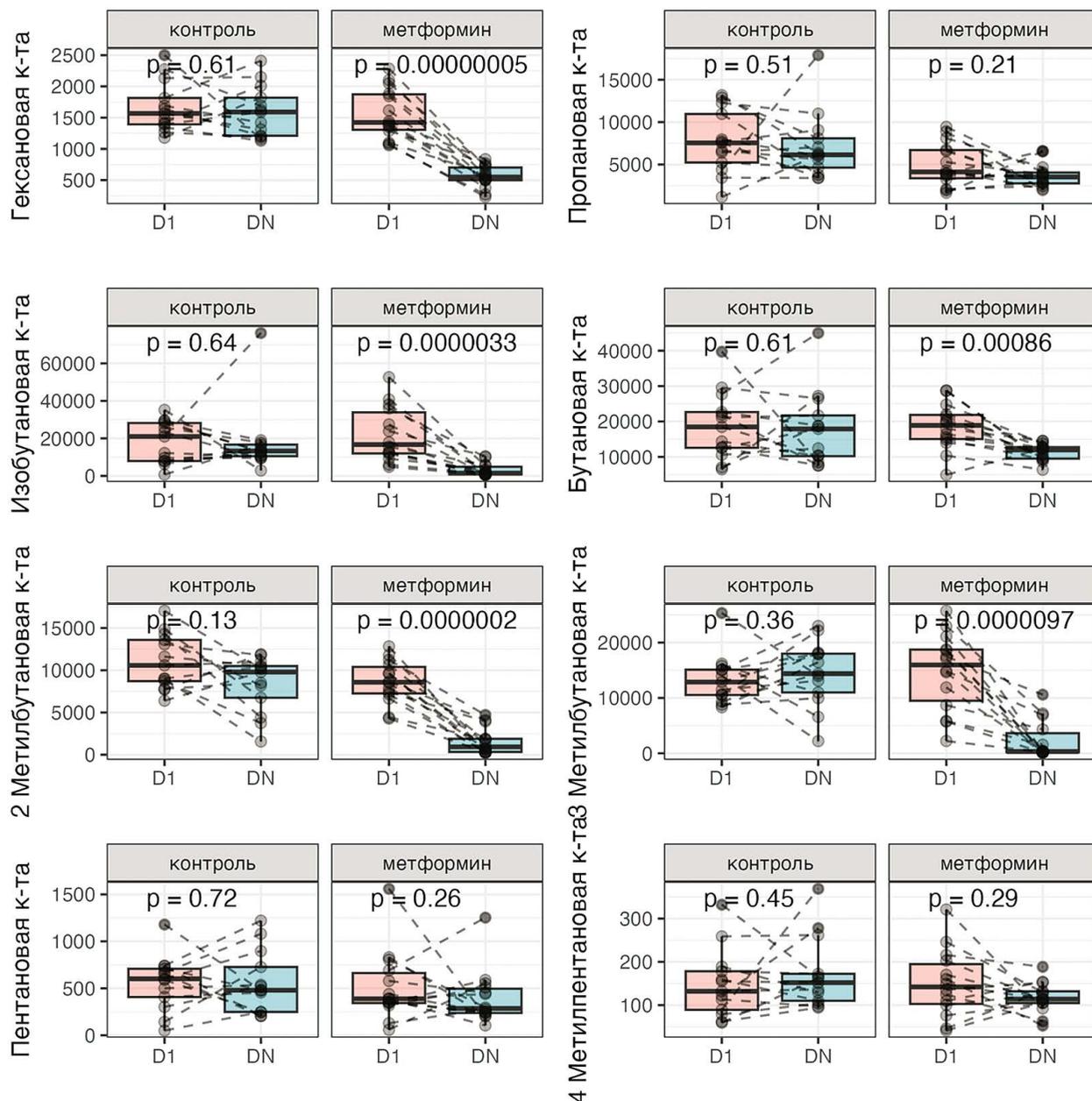
Результаты

В исследовании приняли участие 27 пациентов с ХСН, саркопенией и предиабетом. Из них 12 женщин (45%) и 15 мужчин (55%). Средний возраст участников составил 68±9,8 лет. Все пациенты были равнозначны по основным клиническим параметрам (табл. 2). Не было существенных различий между изучаемыми группами пациентов по таким показателям, как сила хвата кисти (p>0,9), мышечная функция, оцененная по SPPB тестам (p=0,7), скелетно-мышечная масса (p=0,3), а также по уровню глюкозы (p=0,6).

Концентрацию КЦЖК в сыворотке рассчитывали по площади пика кислоты, существенных различий по уровню КЦЖК между участниками не выявлено, результаты представлены в таблице 3. Анализ уровней КЦЖК показал значительные отклонения от референсных значений в обеих группах, за исключением iС6.

На рисунке 1 представлены уровни изучаемых КЦЖК в первый день исследования (D1) и через 6 месяцев (DN) для контрольной группы и группы, получавшей метформин. Рисунок наглядно иллюстрирует статистически значимое снижение уровней практически всех КЦЖК за исключением

Рисунок 1. Изменения уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом на исходном этапе (D1) и через 6 месяцев (DN)



По оси Y – концентрация КЦЖК, нг/мл. Для статистической оценки различий использован точный критерий суммы рангов Уилкоксона.

пентановой кислоты ($p=0,72$ в контрольной группе и $p=0,26$ в группе, получавшей метформин), 4-метилпентановой кислоты ($p=0,45$ в контрольной группе и $p=0,29$ в группе, получавшей метформин) и пропановой кислоты ($p=0,51$ в контрольной группе и $p=0,21$ в группе, получавшей метформин). Анализ изменений композиции тела между первым днем (D1) и последним днем (DN) исследования показал, что межгрупповые различия не достигли статистической значимости.

На рисунке 2 представлены данные о влиянии лечения метформином пролонгированного высвобождения на физическую работоспособность и силовой индекс у пациентов через 6 месяцев наблюдения.

Левая панель показывает распределение баллов по шкале SPPB в контрольной группе и группе, получавшей метформин. Медианный балл SPPB в контрольной группе составил 4 [3,0; 9,5], тогда как в группе, получавшей метформин, медианный балл составил 9 [7,25; 9,75]. Различие между группами оказалось статистически значимым ($p=0,0014$), что свидетельствует о положительном влиянии метформина на физическую работоспособность пациентов.

Правая панель иллюстрирует разницу силового индекса (Δ Силовой индекс) в контрольной группе и группе, получавшей метформин, между первым и последним днем исследования. В контрольной группе медианное изменение составило

Таблица 3. Уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в первый день исследования и через 6 месяцев

Показатель	Группа, получавшая метформин (n=14,)			Контрольная группа (n=13 ¹)			Межгрупповые различия (1-й день), p ²	Межгрупповые различия (через 6 месяцев), p ²
	1-й день	через 6 месяцев	p ²	1-й день	через 6 месяцев	p ²		
Пропановая кислота, нг/мл	4116 [3374; 6702]	3525 [2770; 4040]	0,2	7556 [5234; 10957]	6140 [4630; 8080]	0,5	0,076	0,003
Изобутановая кислота, нг/мл	16721 [11971; 33894]	1495 [848; 4878]	<0,001	21035 [7948; 28202]	13300 [10500; 16700]	0,6	0,6	<0,001
Бутановая кислота, нг/мл	18896 [15040; 21858]	11950 [9498; 12750]	<0,001	18,464 [12554; 22671]	17900 [10200; 21700]	0,6	>0,9	0,2
2-метилбутановая кислота, нг/мл	8586 [7254; 10390]	924 [323; 1883]	<0,001	10580 [8711; 13592]	9790 [6750; 10500]	0,13	0,076	<0,001
3-метилбутановая кислота, нг/мл	15970 [9494; 18733]	330 [221; 3630]	<0,001	12881 [10533; 15098]	14400 [11000; 18000]	0,4	0,4	<0,001
Пентановая кислота, нг/мл	389 [343; 663]	286 [238; 496]	0,3	602 [407; 708]	479 [249; 727]	0,7	0,5	0,2
4-метилпентановая кислота, нг/мл	142 [103; 195]	114 [105; 132]	0,3	132 [89; 178]	152 [110; 172]	0,4	>0,9	0,089
Гексановая кислота, нг/мл	1423 [1306; 1874]	549 [499; 702]	<0,001	1568 [1393; 1815]	1590 [1210; 1820]	0,6	0,5	<0,001

¹ Медиана (межквартильный размах). ² Точный критерий суммы рангов Уилкоксона.

–4,65 [–11,09; 17,66], тогда как в группе, получавшей метформин, медианное изменение составило 18,75 [8,17; 33,03]. Различия между группами также было статистически значимым (p=0,031), что указывает на значительное улучшение силового индекса у пациентов, получавших метформин, по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

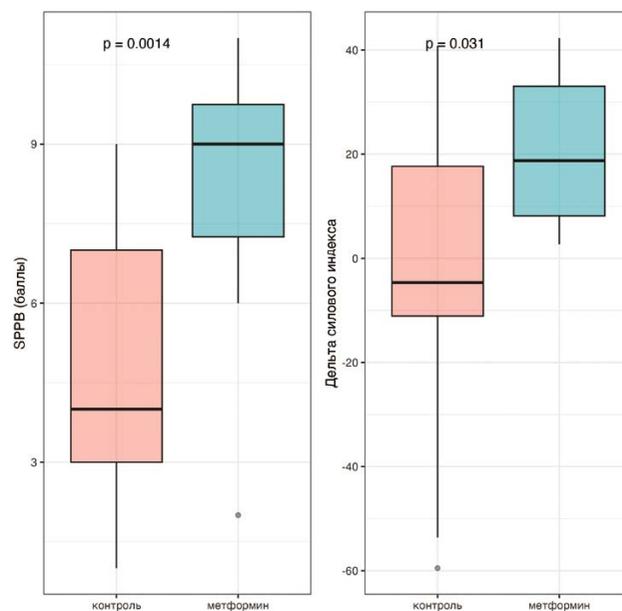
В настоящее время метформин широко применяется в клинической практике, причем не только для лечения СД 2 типа, но и для терапии предиабета [9]. Исследования показали [10], что метформин изменяет состав и функцию микробиоты кишечника, увеличивая массу бокаловидных клеток и выработку муцина, тем самым уменьшая синдром повышенной проницаемости кишечника и воспаление. В результате этого можно предположить снижение уровня КЦЖК в плазме крови, что потенциально может способствовать улучшению метаболического профиля и снижению риска воспалительных процессов, связанных с повышенным уровнем КЦЖК. Изменение состава микробиоты, напротив, может привести к дисбалансу между полезными и патогенными бактериями, что сопровождается повышением уровня КЦЖК. Это, в свою очередь, способствует развитию воспалительных процессов и метаболических нарушений [11], включая снижение мышечной массы и развитие саркопении.

В исследовании Noel T. Mueller и соавт. [12] было показано, что применение метформина снизило уровень бутановой и пентановой кислот через 6 месяцев, что согласуется с нашими данными. Лечение метформин в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению уровня КЦЖК в плазме крови, включая не только пентановую и бутановую

кислоты, но также изобутановую, 2-метилбутановую, 3-метилбутановую и гексановую кислоты.

Известно, что лечение метформином приводит к изменению композиции тела, наиболее часто отмечается снижение жировой массы [13, 14]. Однако вопрос о том, как метформин влияет на мышечную массу, остается открытым. Так, ряд исследований [15] продемонстрировал, что безжировая масса тела существенно не изменилась при лечении метформином.

Рисунок 2. Изменение физической работоспособности [SPPB тест (баллы)] и Δ силового индекса у пациентов с ХСН, саркопенией и предиабетом через 6 месяцев лечения метформином



p - точный критерий суммы рангов Уилкоксона.

Кроме того, в многоцентровом продольном когортном исследовании Christine G. Lee и соавторов [16], которое включало 3752 амбулаторных пациента, было обнаружено значительно меньшее снижение общей и аппендикулярной мышечной массы у пациентов, принимавших метформин, по сравнению с пациентами с нелеченым диабетом или диабетом, лечившимся без применения метформина.

Ограничения исследования

К основным ограничениям исследования можно отнести относительно малый размер выборки.

Заключение

Наше пилотное исследование позволило изучить влияние метформина на уровни короткоцепочечных жирных кислот

у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом. Установлено, что метформин оказывает положительное влияние на уровень КЦЖК в плазме крови и физическую работоспособность пациентов с предиабетом, ХСН и саркопенией. Его результаты могут стать важным шагом в понимании механизмов действия метформина и его потенциальных эффектов на организм человека. В настоящий момент необходимо проведение более крупного проспективного исследования, чтобы сформировать окончательное мнение о целесообразности применения метформина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, саркопенией и предиабетом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.11.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Shepel R.N., Rakovskaya Yu.S., Samoilov T.V., Zhidkova E.A. et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. *Preventive Medicine*. 2022;25(12):96–105. [Russian: Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н., Раковская Ю.С., Самойлов Т.В., Жидкова Е.А. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):96-105]. DOI: 10.17116/profmed20222512196
2. Kaburova A.N., Drapkina O.M., Yudin S.M., Yafarova A.A., Koretsky S.N., Pokrovskaya M.S. et al. The relationship between gut microbiota, chronic systemic inflammation, and endotoxemia in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):13–22. [Russian: Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Яфарова А.А., Корецкий С.Н., Покровская М.С. и др. Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):13-22]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3315
3. Noruzbaeva A.M., Kurmanbekova B.T., Osmankulova G.E. Identification of latent disorders of carbohydrate metabolism in conjunction with neurohormonal status in hospitalized patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):26–31. [Russian: Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т., Османкулова Г.Е. Выявление латентных нарушений углеводного обмена в сочетании с нейрогормональным статусом у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):26-31]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-26-31
4. Yang M, Darwish T, Larraufie P, Rimmington D, Cimino I, Goldspink DA et al. Inhibition of mitochondrial function by metformin increases glucose uptake, glycolysis and GDF-15 release from intestinal cells. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2529. DOI: 10.1038/s41598-021-81349-7
5. Zhang C, Ma S, Wu J, Luo L, Qiao S, Li R et al. A specific gut microbiota and metabolomic profiles shifts related to antidiabetic action: The similar and complementary antidiabetic properties of type 3 resistant starch from *Canna edulis* and metformin. *Pharmacological Research*. 2020;159:104985. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104985
6. Ke H, Li F, Deng W, Li Z, Wang S, Lv P et al. Metformin Exerts Anti-inflammatory and Mucus Barrier Protective Effects by Enriching Akkermansia muciniphila in Mice With Ulcerative Colitis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:726707. DOI: 10.3389/fphar.2021.726707
7. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Shestakova M.V., Drapkina O.M., Bakulin I.G., Galstyan G.R., Drozdova L. Yu., Kunyayeva T.A. et al. Diagnosis, treatment, and dispensary observation of patients with prediabetes in primary health care. *Methodological recommendations*. - M.: FGBU 'NMITS TPM' Ministry of Health of Russia; 2021. - 40p. [Russian: Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р., Дроздова Л.Ю., Куняева Т.А. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. *Методические рекомендации*. - М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. - 40с]
10. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. 2017;23(7):850–8. DOI: 10.1038/nm.4345
11. Salazar J, Durán P, Díaz MP, Chacín M, Santeliz R, Mengual E et al. Exploring the Relationship between the Gut Microbiota and Ageing: A Possible Age Modulator. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(10):5845. DOI: 10.3390/ijerph20105845
12. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1462–71. DOI: 10.2337/dc20-2257
13. Fu J, Liu J, Xu Y, Yang N, Yang W, Wang G. Comparison of therapeutic effects of acarbose and metformin under different β -cell function status in Chinese patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. 2019;66(5):443–50. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0466
14. Sokolova A.V., Klimova A.V., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. *Meta-analysis of 15 studies*. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):75–83. [Russian: Соколова А.В., Климова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. Оценка влияния терапии метформином на величину мышечной массы и мышечной силы у пациентов с и без сахарного диабета. *Мета-анализ 15 исследований*. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):75-83]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4331
15. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020;11:2042018820926000. DOI: 10.1177/2042018820926000
16. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2381–6. DOI: 10.2337/dc11-1032