



Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М., Титова В. В.

ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

На сегодняшний день, несмотря на внедрение методов первичной и вторичной профилактики, хронические неинфекционные заболевания остаются основной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время НАЖБП приобретает особое значение в связи с высокой распространенностью, особенно у лиц с метаболическим синдромом и развитием кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулиносенситайзерами, к которым относится метформин. Настоящий обзор посвящен эпидемиологии, патофизиологии НАЖБП и СД 2 типа, а также механизмам действия метформина и его влиянию на некоторые процессы, лежащие в основе развития и взаимосвязи этих заболеваний.

Ключевые слова: метформин, плейотропные эффекты, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистая система, неалкогольная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М., Титова В. В. Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 41–47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-14

New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Karina M. Belova, Victoria V. Titova

Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russia

Today, despite the introduction of primary and secondary prevention methods, chronic non-communicable diseases remain the main cause of high morbidity and mortality throughout the world. According to some studies, hepatic component metabolic syndrome and one of the main factors contributing to the development of cardiometabolic diseases is non-alcoholic severe liver disease. According to the results of studies, NAFLD is currently the leading cause of chronic liver diseases worldwide and is closely associated with the development of cardiometabolic pathology, in particular type 2 diabetes and CVD. This review is devoted to the epidemiology, pathophysiology of the close relationship between NAFLD and type 2 diabetes, as well as therapy affecting insulin resistance, a key link connecting these two nosologies.

Key words: metformin, pleiotropic effects, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, inflammation, oxidative stress, cardiovascular system, microvascular complications, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota.

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Belova Karina Michailovna, Victoria V. Titova. New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 41-47. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-14

Введение

На сегодняшний день, несмотря на внедрение методов первичной и вторичной профилактики, хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) остаются основной причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. В структуре ХНИЗ, приводящих к ранней ин-

валидации и смерти, выделяют сердечно-сосудистую патологию, злокачественные новообразования, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет (СД) [1, 2]. Особое место в этом рейтинге занимают кардиометаболические нарушения, которые не теряют своей актуальности уже несколько десятилетий.

Еще в 1988 году доктором G. M. Reaven был предложен термин «метаболический синдром X», который объединяет несколько состояний, включая инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию, гипертриглицеридемию (ГТГ) и артериальную гипертензию (АГ), которые традиционно связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Позже N. Kaplan отметил, что висцеральное ожирение является главным фактором развития ИР, а сочетание избыточной массы тела с нарушениями углеводного обмена, АГ и ГТГ получило название «смертельный квартет» в связи с высоким риском развития фатальных осложнений, сопряженными с этими заболеваниями [4]. По данным ряда крупных работ, печеночным компонентом метаболического синдрома (МС) и одним из основных факторов, способствующих развитию кардиоренометаболических заболеваний, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [5].

НАЖБП включает в себя широкий спектр клинико-морфологических изменений, начиная от простого стеатоза гепатоцитов до неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГПК) [6]. По данным крупного мета-анализа ($n = 8515\ 431$), НАЖБП поражает каждого четвертого взрослого человека, что соответствует 30% населения в мире и определяет НАЖБП как ведущую причину хронических заболеваний печени [7]. С учетом образа жизни, старения населения и стремительного роста распространенности СД 2 типа и/или ожирения, прогнозируется увеличение на 137% и 178% связанных с НАСГ случаев гепатоцеллюлярного рака и смертности от печеночной недостаточности к 2030 г. [8]. На основании базы данных National Health and Nutrition Examination Survey-III было убедительно показано, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени, вызванным НАЖБП, риск смертности от всех причин увеличился на 70% независимо от других основных ФР СС-осложнений [9]. Более того, по результатам ряда исследований было продемонстрировано, что прогноз пациентов с НАЖБП определяется не печеночной патологией, а осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, результаты мета-анализа с включением более 240 тыс. пациентов и 13 проспективных исследований показали, что НАЖБП является независимым ФР развития ССЗ и ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертностью в 2 раза. В другой работе приводится, что 10-летний риск острых коронарных событий в группе пациентов с НАЖБП был в 4 раза выше по сравнению с пациентами без НАЖБП [10]. Таким образом, НАЖБП — это тяжелое неинфекционное заболевание, связанное не только с поражением клеток печени, но и с рядом внепеченочных осложнений, включая кардиоваскулярные заболевания.

Эпидемиологические данные свидетельствуют

о том, что одними из самых частых и тесно сопряженных с НАЖБП состояниями являются сахарный диабет 2 типа (СД 2) и ожирение, которые также вносят огромный вклад в развитие ССЗ. Заболеваемость СД достигла масштабов пандемии, затрагивая более полмиллиарда человек в мире. Помимо высокой распространенности, диабет является независимым фактором риска развития тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем, в том числе и печени. Согласно результатам крупных исследований, частота встречаемости НАЖБП у пациентов с СД2 достигает 34–75%, при ожирении до 50–100%, причем у трети регистрируется более тяжелая форма заболевания — неалкогольный стеатогепатит [4, 5]. Кроме того, отмечается положительная корреляция между тяжестью НАЖБП и риском развития СД 2 типа. Так, по данным мета-анализа, который включал 19 исследований, было продемонстрировано, что НАЖБП ассоциируется с 2-кратным увеличением риска развития СД 2 типа [ОР 2,22, 95% ДИ 1,84–2,60], а при прогрессирующем фиброзе — почти в 5 раз [ОР 4,74, 95% ДИ 3,54–5,94] [11]. Таким образом, НАЖБП, СД 2 типа и ожирение являются *взаимноотягчающими* мультисистемными заболеваниями, достигшими по распространенности масштабов пандемии и связанными с высокой инвалидностью и ухудшением качества жизни.

Центральную роль в патогенезе развития как СД 2 типа, так и НАЖБП, приписывают избыточной массе тела и инсулинорезистентности (ИР). В связи с чем одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулиносенситайзерами, к которым относится метформин. Несмотря на появление в последние годы новых классов противодиабетических препаратов, ведущие позиции в лечении пациентов с СД 2 типа занимает метформин, механизм действия которого направлен на улучшение чувствительности периферических тканей (мышечной и жировой) к инсулину [12,13]. Кроме того, в настоящее время известно множество плеiotропных эффектов препарата, включая нормализацию метаболизма липидов с последующим снижением атерогенных фракций, способность снижать риск инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от ССЗ у больных СД 2 типа. Благодаря более глубокому изучению патогенетических механизмов действия метформина было обнаружено, что его влияние не ограничивается компонентами метаболического синдрома, но и распространяется на широкий спектр нарушений, таких как жировая трансформация печени [14], дисфункция микробиоты кишечника [15], процессы воспаления [16], прогрессирование злокачественных и нейродегенеративных заболеваний [17,18]. Исследования биохимических и клеточных механизмов, через которые метформин оказывает плеiotропные действия на разные системы органов, могут открыть новые возможности лечения патологии печени, нарушений работы кишечной ми-

кробиоты, а также нейродегенеративных, онкологических заболеваний.

Итак, настоящий обзор посвящен эпидемиологии, патофизиологии НАЖБП и СД 2 типа, а также молекулярным механизмам действия метформина и его влиянию на некоторые процессы, лежащие в основе развития и взаимосвязи этих заболеваний.

Патофизиология НАЖБП

При рассмотрении этиопатогенетических механизмов развития НАЖБП мы сталкиваемся с достаточно сложным вопросом, который, несмотря на активные научные исследования последних десятилетий, до сих пор остается недостаточно раскрытым. Предложенная в 1998 году С. Р. Day и O.F.W. James гипотеза «двух ударов» оставалась ведущей в понимании концепции патогенеза трансформации стеатоза в стеатогепатита, однако в свете новых данных стало понятно, что патогенез развития НАЖБП включает в себя множество патологических процессов, которые тесно взаимосвязаны между собой (ИР, генетическая предрасположенность, образ жизни, микробиота кишечника, нарушения секреции адипокинов, митохондриальная дисфункция и низкоинтенсивное воспаление), в результате чего была сформулирована теория «множественных ударов» (Рис. 1) [19].

Так, первый «удар» характеризуется нарушением липидного обмена и избыточным накоплением жировых капель в печеночных дольках за счет повышенного поступления в гепатоциты триглицеридов (ТГ) и снижением скорости β -окисления свободных жирных кислот (СЖК), синтеза и секреции холестерина очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), уменьшением экспорта ТГ. На фоне развивающейся ИР происходит блокирование поступления глюкозы в клетки и повышение ее концентрации в плазме крови с развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Избыток инсулина приводит к усилению процесса липолиза с высвобождением большого количества СЖК, в клетках печени происходит активация глюконеогенеза, снижение синтеза гликогена и скорости окисления СЖК. В процессе накопления СЖК печеночная ткань становится более уязвимой к токсическому действию последующих «ударов», и в результате происходит накопление избыточного количества ТГ в гепатоцитах и синтез ХС-ЛПОНП, участвующего в развитии и прогрессировании атеросклеротических процессов [20]. Далее на фоне жировой дистрофии запускается окисление СЖК с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активных форм кислорода (АФК), в совокупности способствующих развитию воспаления и окислительного стресса. Так-

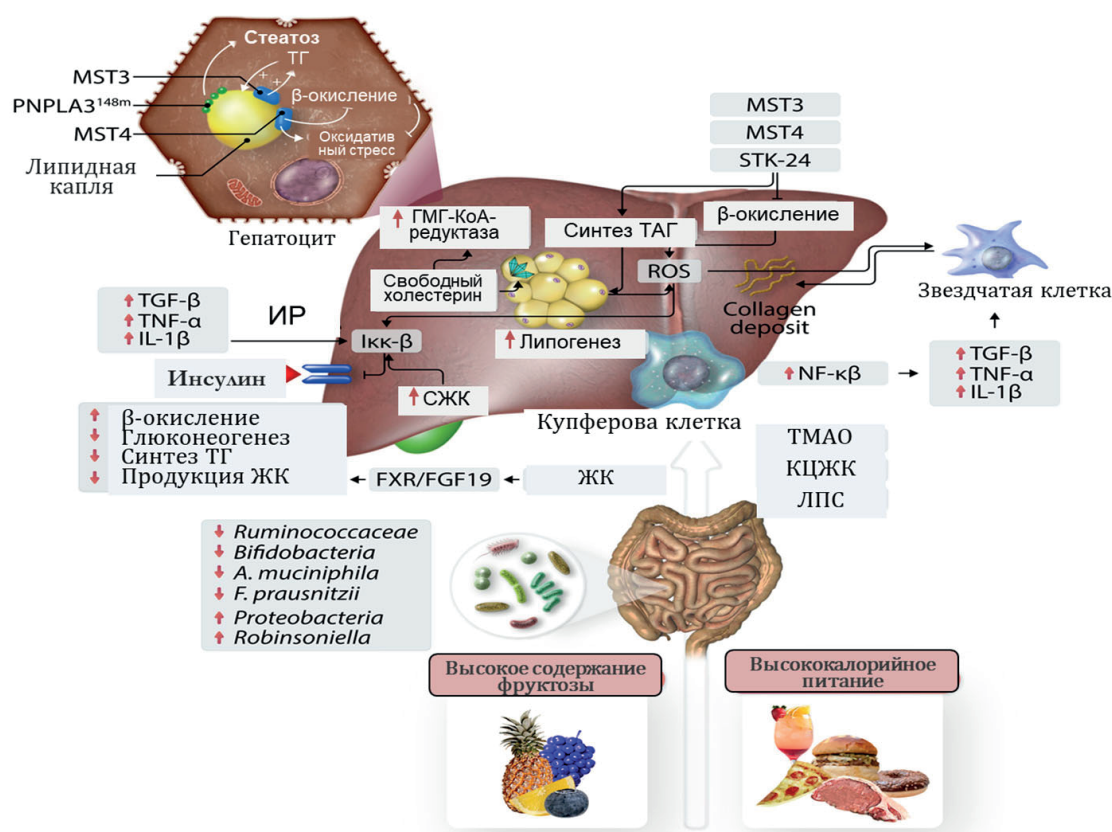


Рисунок 1. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени. По Grander С и соавт. [19]

Примечания: СЖК – свободные жирные кислоты; FXR – рецептор фарнезоида X; IκB-β – ингибитор бета-субъединицы киназы ядерного фактора каппа-B; IL-1β – интерлейкин 1 бета; ЛПС – липополисахариды; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»; АФК – активные формы кислорода; SCFA- короткоцепочечные жирные кислоты; ТГ триглицериды; TGFβ, трансформирующий фактор роста бета; ТМАО – триметиламин-N-оксид; TNF-α, фактор некроза опухоли альфа.

же реакция иммунной системы, приводящая к цитокиновой атаке, способствует повреждению слизистого тканевого барьера с дальнейшим формированием стеатогепатита и фиброза печени [21, 22].

Помимо липидной нагрузки, активизации цитокинов дополнительный параллельный удар может оказывать микробиота кишечника. Так, согласно последним данным, «ось кишечник — печень» — тесная двунаправленная связь между микробиотой кишечника и печенью, которая играет важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП и сопутствующих заболеваний, включая СД2 типа [23,24]. Желудочно-кишечный тракт содержит наибольшее количество бактерий в организме человека и выполняет множество физиологических функций, в том числе принимает активное участие в метаболизме глюкозы и липидов. В кишечнике человека преобладают четыре основных вида комменсальных бактерий: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. При НАЖБП возникают специфические дисбиотические изменения: преобладают грамотрицательные бактерии, в основном из семейства Enterobacteriaceae, Escherichia (Proteobacteria spp.) и Bacteroidetes (Bacteroidetes spp.), продуцирующие эндотоксины [23, 24]. Хроническая энтеротоксемия приводит к избыточному образованию и накоплению свободных радикалов в гепатоцитах, способствуя развитию воспалительной реакции в печени [25]. При этом увеличивается количество грамотрицательных бактерий, таких как Prevotella (Bacteroidetes spp.), что свидетельствует об их защитном механизме [26, 27]. В то же время некоторые грамположительные микроорганизмы, такие как Ruminococcus spp., показали сильную положительную корреляцию со степенью фиброза при НАЖБП [28].

Таким образом, если руководствоваться результатами опубликованных данных, становится ясно, что НАЖБП является результатом взаимодействия

множества факторов, объединенных в гипотезу «множественных ударов». В основе этой гипотезы лежит многофакторное воздействие на лиц с генетической и эпигенетической предрасположенностью к НАЖБП, включая снижение чувствительности к инсулину, влияние пищевых факторов, нарушение микробиоты кишечника и комплексное воздействие СЖК, продуктов ПОЛ, цитокинов и адипокинов на печеночную ткань.

В связи с системностью и многофакторностью патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы в 2020 году международный консенсус, представляющий 22 страны мира, был посвящен необходимости преобразования дефиниции НАЖБП. В результате было предложено новое адаптивное определение — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), — которое, по мнению экспертов, наиболее точно отражает как связь жирового гепатоза с метаболическими нарушениями, так и многогранность этого заболевания, оказывающего отрицательное влияние на многие органы и системы (Рис. 2) [16].

В свою очередь, группа экспертов Американской, Европейской ассоциаций и Латиноамериканской ассоциации (AASLD, EASLD, ALEN) по изучению болезней печени предложили изменить номенклатуру неалкогольной жировой болезни печени на «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени». Согласно документу, было выделено несколько вариантов, в частности: MASLD: связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени; MetALD: MASLD с увеличенным потреблением алкоголя; алкоголь-ассоциированная болезнь печени; стеатозная болезнь печени специфической этиологии и криптогенная стеатозная болезнь печени (Рис. 3) [29].

Лечение НАЖБП печени: фокус на метформин

На сегодняшний день, несмотря на большое количество исследований, направленных на оценку

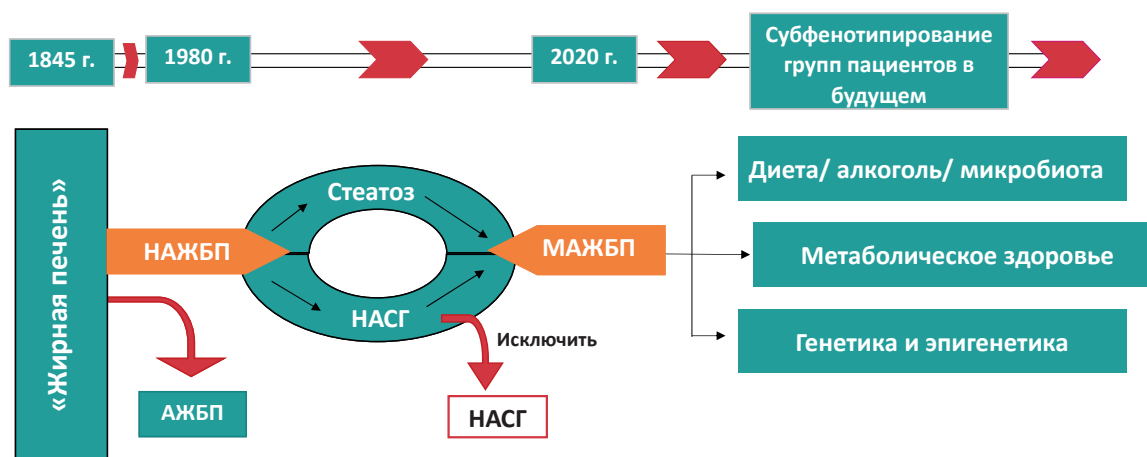


Рисунок 2. Эволюция дефиниции МАЗБП. По Fouad Y. et al. [16]

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; АЖБП – алкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Термин «жирная печень» впервые был предложен Томасом Аддисоном в 1836 году для описания жирового перерождения ткани печени у пациентов, употребляющих алкоголь.

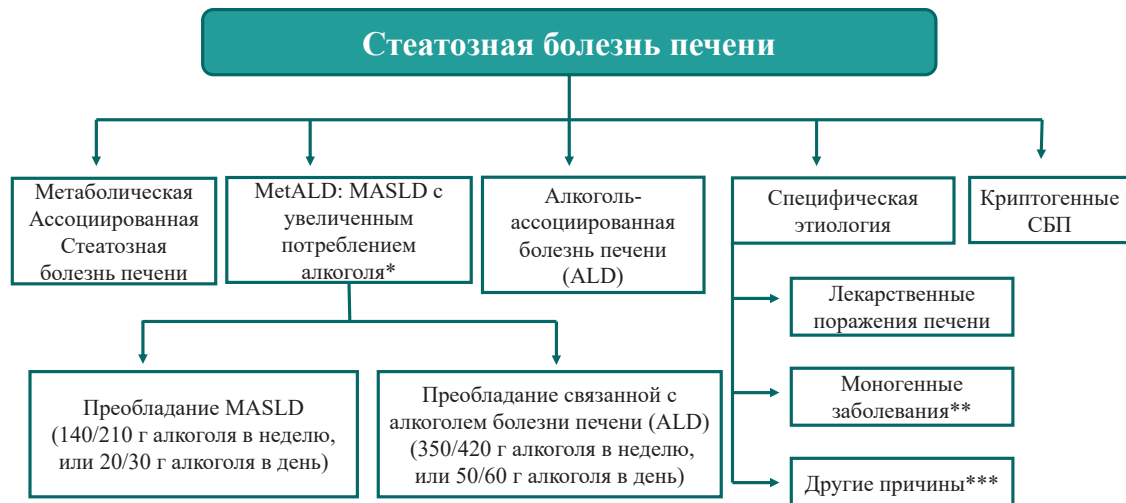


Рисунок 3. Предложенная консенсусом ALEN, AASLD и EASL «Номенклатура стеатозной болезни печени». По Rinella M.E и др. [29].

Примечания: *потребление алкоголя в неделю, 140-350 гр. жен., 210-420 гр. муж. ** например: дефицит кислой лизосомальной липазы, болезнь Коновалова-Вильсона, гипобеталипопротеинемия и др. *** вирусный гепатит С, дефицит питания, целиакия и др.

эффективности различных лекарственных препаратов, основными методами лечения пациентов с ожирением и НАЖБП остаются нефармакологические. Рекомендовано ограничение потребления жиров до 25–30% от суточной калорийности, сбалансированная гипокалорийная антиатерогенная диета при снижении веса и эукалорийная на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности [30]. Данные исследований показывают, что наиболее значимое улучшение биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП наблюдается именно при сочетании физической активности с рациональным питанием [31]. Установлено, что необходимо снижение веса не менее чем на 3–5% для регрессии стеатоза при НАЖБП и на 10% – для снижения некротических и воспалительных изменений в печеночной ткани. В настоящее время не существует строго регламентированных схем лечения НАЖБП, и ни один из лекарственных препаратов не был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Таким образом, вопрос лечения данного заболевания остается открытым и требует дальнейшего изучения и проведения крупных рандомизированных клинических исследований, которые откроют новые горизонты лечения пациентов с НАЖБП.

Как уже отмечалось ранее, ИР играет одну из ключевых ролей в патогенезе НАЖБП. В связи с чем представляется целесообразным использовать препараты, повышающие чувствительность клеток к инсулину, к которым относится метформин. Известно, что помимо снижения резистентности к действию инсулина в периферических тканях метформин способен влиять на ряд звеньев патогенеза НАЖБП. На уровне печеночной ткани метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление СЖК. В свою очередь в скелетных мышцах и жировой ткани

стимулирует активность киназ и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, включая β -субъединицы, улучшает транспорт глюкозы белками-переносчиками GLUT-1 и GLUT-4, повышает поглощение и утилизацию глюкозы и активирует липолиз, окисление СЖК в жировой ткани. Также замедляет всасывание глюкозы и повышает скорость ее метаболизма на уровне кишечника, подвергая анаэробному гликолизу, что в итоге приводит к снижению постпрандиальной гликемии в крови на 20–45%. Кроме того, в исследованиях последних лет отмечены благотворные эффекты метформина на состав микробиоты кишечника и его барьерную функцию. Так, в работе N. R. Shin и соавт. сказано, что терапия метформином способствовала увеличению численности *Akkermansia muciniphila*. Известно, что доля этих бактерий снижается при ожирении и обратно коррелирует с массой тела у человека и грызунов [32]. В свою очередь, увеличение количества *Akkermansia muciniphila* приводило к похудению, улучшению параметров липидного профиля и функции кишечного барьера, а также к снижению ИР за счет повышения синтеза кишечных каннабиноидов и пептидов [33–35].

В патогенезе СД 2 типа и НАЖБП также важная роль принадлежит системному воспалению и окислительному стрессу. В ряде рандомизированных контролируемых исследований отмечалось значительное снижение маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции (С-реактивный белок (СРБ), TNF- α , фактор ингибирования миграции макрофагов, IL-1,6, молекулы адгезии эндотелиальной поверхности ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектин) у пациентов с ожирением, получавших метформин [36, 37]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что благоприятные эффекты метформина в отношении НАЖБП реализуются в независимости от ИМТ. Так, в мета-анализе Huang Y et al. было продемонстриро-

вано, что метформин благотворно влияет на ферменты печени, липидный обмен и ИР, но не коррелирует с ИМТ у больных НАЖБП. Отмечалось достоверное снижение уровней АЛТ ($p = 0,05$), АСТ ($p = 0,04$); ТГ ($p = 0,0002$); общего ХС ($p = 0,003$) и параметров ИР ($p = 0,04$). Однако статистически значимого влияния метформина на ИМТ у пациентов с НАЖБП выявлено не было ($P = 0,12$) [38]. Аналогичные результаты были получены в другом анализе 10 клинических исследований ($n=459$), проведенном Naibo Hu et al. [36]. Применение метформина в течение 6 месяцев у пациентов с НАЖБП приводило к эффективному снижению уровня глюкозы в крови и индекса НОМА-IR на фоне нейтрального влияния на массу тела. С другой стороны, в пяти исследованиях, в которых метформин назначался в течение 12–24 недель, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа наблюдалось снижение ИМТ, уровня жировых и печеночных ферментов, снижение уровня HbA1c и параметров ИР. По данным ряда исследований, терапия метформином ассоциировалась со снижением частоты ГЦК у пациентов с СД 2 типа. Так, в работе Donadon V и соавт. ($n=2924$ пациентов с СД 2 типа, из которых 42% больных получали метформин), терапия метформином приводила к снижению ГЦК на 85% (ОШ 0,15; ДИ 0,04–0,50; $P=0,005$) по сравнению с группой пациентов, получавших препараты инсулина или сульфонилмочевины (58% из общей группы). В ряде исследований показано уменьшение размеров печени по данным ультрасонографии и показателей печеночных трансаминаз в крови [37]. Следовательно, представленные результаты исследований свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии метформином в сочетании с рациональным питанием при лечении пациентов с НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими факторами риска. Однако влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Согласно результатам ряда исследований и мета-анализов было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП на фоне терапии метформином значимого улучшения гистологической картины печени не наблюдалось, в связи с чем *международные и российские* профессиональные ассоциации рекомендуют метформин только для лечения больных с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена [39, 40].

Таким образом, назначение метформина для лечения НАЖБП в настоящее время можно считать экспериментальным из-за отсутствия убедительной доказательной базы. Назначение метформина при НАЖБП, по мнению многих авторов, оправдано в основном для коррекции нарушенного углеводного обмена и в настоящее время. Однако, несмотря на противоречивые результаты исследований, посвященных изучению влияния метформина на ключевые звенья патогенеза НАЖБП за последние десятилетия, клинический интерес к этому препарату, направленный на поиск нового фармакологического потенциала в лечении НАЖБП, продолжает расти. Для подтверждения благоприятного влияния метформина в улучшении метаболических параметров и выраженности фиброза печени требуются проведение дополнительных хорошо спланированных рандомизированных исследований, которые могут пролить свет на новые аспекты его действия и потенциальные области применения.

Заключение

В настоящее время НАЖБП приобретает особое значение, в связи с высокой распространенностью, особенно у лиц с метаболическим синдромом и развитием кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является терапия инсулинотерапией, к которой относится метформин. Преимуществом этого препарата является 60-летняя история его использования, профиль безопасности и относительно небольшая стоимость. С течением времени были накоплены знания о механизме действия, с помощью которого метформин опосредовано через внутриклеточные мишени и сигнальные пути благоприятно влияет на ряд физиологических и патологических процессов в организме. Результаты клинических исследований эффективности метформина у пациентов с НАЖБП продемонстрировали противоречивые результаты, но, тем не менее, большинство из них показали положительное влияние на биохимические и гистологические показатели, отмечалось снижение уровней провоспалительных цитокинов и липогенеза, что приводило к уменьшению накопления жира печени. Тем не менее, для установления новых показаний к применению метформина необходимы дальнейшие клинические исследования в различных группах населения.

Литература/References

1. Roglic, Gojka. WHO Global report on diabetes: A summary. International Journal of Noncommunicable Diseases 1(1): p 3–8, Apr–Jun 2016. | DOI: 10.4103/2468-8827.184853.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата обращения – 15.01.2020).
4. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. World J Hepatol. (2015) 7:1652–9. 10.4254/wjh.v7.i12.1652.
5. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:2231–2238.
6. Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaidis-Brears H, Wilding JPH, Cuthbertson DJ. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. Diabet Med. 2020 Nov;37(11):1793–1806. doi: 10.1111/dme.14356. Epub 2020 Jul 13.
7. Stynen B, Abd-Rabbo D, Kowarzyk J, Miller-Fleming L, Aulakh SK, Garneau P, et al. Changes of cell biochemical states are revealed in protein homomeric complex dynamics. Cell. (2018) 175:1418–29. 10.1016/j.cell.2018.09.050.
8. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. Biomolecules. 2022 Jun 13;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.
9. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998 Apr;114(4):842–5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.

10. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, Mukherjee R, Reddy DN, Rao PN. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Jun;5(2):147–58. doi: 10.1016/j.jceh.2015.02.002. Epub 2015 Feb 16.
11. Tanase D.M., Gosav E. M., Costea C. F., Ciocoiu M., Lacatusu C. M., Maranduca M. A., Ouatu A., Floria M. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) *J. Diabetes Res*. 2020;2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
12. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017;8(2):240. doi: 10.14336/AD.2016.0819.
13. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med*. (2015) 66:17–29. doi: 10.1146/annurev-med-062613-093128.
14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4.
15. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
16. Fouad Y, Waked I, Bollopo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254–1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28.
17. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022 Jun;13(6):930–940. doi: 10.1111/jdi.13756.
18. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
19. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023 Aug 7;119(9):1787–1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095.
20. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017;8(2):240. doi: 10.14336/AD.2016.0819.
21. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
22. Lumba R., Securit V., Lee V., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Delai P. S., Cassi K., Betancourt R., Highlander S. K., etc. A metagenomic signature based on the gut microbiome for noninvasive detection of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in humans. *Metabo of cells*. 2017;25:1054–1062. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
23. Pryor R, Martinez-Martinez D, Quintaneiro L, Cabreiro F. The Role of the Microbiome in Drug Response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:417–435. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023612. Epub 2019 Aug 6.
24. de Faria Gheiti F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876.
25. Wijarnpreecha, Karn A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: May 2020 – Volume 32 – Issue 5 – p 601–608 doi: 10.1097/MEG.0000000000001541.
26. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.
27. Seliverstov PV, et al. Saccharomyces boulardii modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2018;(2):4–18.
28. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:868–875. e1–3.
29. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2023 Jun 24;29(1):101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133. Epub ahead of print.
30. Van Steen M. F., de Graaf A. A., Green A. K. The effect of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and the possible benefits of combination therapy. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17:94. doi: 10.1186/s12933-018-0738-4.
31. Al-Agrudi N.N., Kurzbach A., Rodionov R. N., O'Sullivan J., Roden M., Birkenfeld A. L., Pasta D. H. Is lifestyle therapy effective for the treatment of NAFLD? *Trends Endocrinologist. Metab*. 2019; 30:701–709. doi: 10.1016/j.tem.2019.07.013.
32. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1561–1565. doi: 10.1007/s00125-017-4343-y. PMID: 28776085 de Faria Gheiti F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876.
33. Karlsson C. L., Onnerfalt J., Xu J., Molin G., Ahnér S., Thorsgren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight // *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 2257–2261.
34. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J. P., Druart C., Bindels L. B., Guiot Y., Derrien M., Muccioli G. G., Delzenne N. M. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 9066–9071.
35. Shin N. R., Lee J. C., Lee H. Y., Kim M. S., Whon T. W., Lee M. S., Bae J. W. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // *Gut*. 2014; 63: 727–735.
36. Hu H, Wang J, Li X, Shen L, Shi D, Meng J. The Effect of Metformin on Amino-transferase Levels, Metabolic Parameters and Body Mass Index in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Metaanalysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(29):3235–3243. doi: 10.2174/1381612827666210315144821.
37. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G (2010) Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 30: 750–758.
38. Huang Y, Wang X, Yan C, Li C, Zhang L, Zhang L, Liang E, Liu T, Mao J. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 28;101(43):e31437. doi: 10.1097/MD.00000000000031437. PMID: 36316840; PMCID: PMC9622616.
39. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7.
40. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 670-02-12. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Измайлова М. Я., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Белова К. М., ординатор 2 года кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: +79117350363, E-mail: belovakarina896@gmail.com ORCID 0000-0002-9603-5886,

Титова В. В., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 04.09.2023 Рецензия получена 16.10.2023 Принята к публикации 02.11.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova — MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 109263, Moscow, 4/1 Shkuleva Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

*Mariam Ya. Izmailova — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Karina M. Belova — Resident of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov. Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1. Phone number: +79117350363, Email: belovakarina896@gmail.com ORCID 0000-0002-9603-5886,

Victoria V. Titova — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru.

*Corresponding author: e-mail: maremizm@gmail.com

Received: 04.09.2023 Revision Received: 16.10.2023 Accepted: 02.11.2023