



## THE ROLE OF PHARMACOMICROBIOMICS IN THE VARIABILITY OF RESPONSE TO METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Sherova Zebo Norbabaevna  
Asistent

Abdikabirov Ramziddin Salakhitdinovich

6th Year Student of the Faculty of Medicine, Pedagogy and Therapy  
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) shows significant interindividual variability in response to metformin therapy. Gut microbiota composition has been implicated as a modulator of drug efficacy and metabolic outcomes. This study analyzed clinical and microbiome data of 780 T2DM patients receiving metformin therapy. Higher relative abundance of Akkermansia spp. and Bifidobacterium spp. was associated with greater HbA<sub>1c</sub> reduction ( $p < 0.001$ ). The findings highlight the potential of pharmacomicrobiomics for personalized metformin therapy.

**Keywords:** Type 2 diabetes, metformin, gut microbiota, pharmacomicrobiomics, individualized response.

### Актуальность

СД2 является глобальной медико-социальной проблемой, а метформин — препарат первой линии терапии. Большая вариабельность эффективности и частые побочные эффекты приводят к необходимости поиска факторов, обуславливающих различия в ответе. Фармакомикробиомика рассматривает микробиоту как один из факторов, влияющих на лечение, что оправдано рядом исследований, демонстрирующих изменение метаболизма метформина через микробные сообщества кишечника.

### Цель исследования

Систематически проанализировать зависимость между составом микробиоты кишечника и терапевтическим ответом на метформин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.





## Материал и методы исследования

**Выборка:** 780 пациентов с клинически подтвержденным СД<sub>2</sub>, получавших метформин  $\geq 12$  месяцев.

**Показатели:** HbA<sub>1c</sub>, глюкоза натощак, HOMA-IR, микробиомный профиль.

**Методы:** метагеномное секвенирование 16S rRNA для оценки микробного состава, корреляционный анализ, множественная регрессия, ROC-анализ для оценки прогностической модели.

## Формула HOMA-IR:

$HOMA-IR = \text{Глюкоза (ммоль/л)} \times \text{Инсулин (мкЕд/мл)} : 22.5$

## Авторская модель прогноза эффективности (PMI):

$PMI = 0,32 \cdot Akk + 0,27 \cdot Bif - 0,19 \cdot Fpr + 0,11 \cdot HOMA-IR$

где:

Akk — относительная доля *Akkermansia spp.*,

Bif — *Bifidobacterium spp.*,

Fpr — *Faecalibacterium prausnitzii*.

## Результаты исследования

Клинические и метаболические параметры пациентов

Показатель	Среднее $\pm$ SD До терапии	Через 12 мес р	
HbA <sub>1c</sub> (%)	— 8,5 $\pm$ 0,9	7,1 $\pm$ 0,8	<0,001
Глюкоза натощак (ммоль/л)	— 9,8 $\pm$ 1,4	7,6 $\pm$ 1,2	<0,001
HOMA-IR	— 4,3 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 0,9	<0,001
ВМІ (кг/м <sup>2</sup> )	— 30,4 $\pm$ 4,3	29,8 $\pm$ 4,0	0,05

Различие микробиомных маркеров в группах ответа

Таксон	Хороший ответ (n=432)	Слабый ответ (n=348) р	
<i>Akkermansia spp.</i>	7,9% $\pm$ 2,1	3,5% $\pm$ 1,8	<0,001
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,4% $\pm$ 3,0	6,9% $\pm$ 2,5	<0,001
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	9,8% $\pm$ 2,8	12,5% $\pm$ 3,1	<0,01
<i>Ruminococcus spp.</i>	4,1% $\pm$ 1,6	5,2% $\pm$ 1,9	0,07

## Снижение HbA<sub>1c</sub> в зависимости от *Akkermansia spp.*

Высокая *Akkermansia* (Q<sub>4</sub>) — ██████████ —  $\Delta HbA_{1c} \approx -1,7\%$

Средняя *Akkermansia* (Q<sub>2</sub>–Q<sub>3</sub>) — ██████████ —  $\Delta HbA_{1c} \approx -1,1\%$

Низкая *Akkermansia* (Q<sub>1</sub>) — ██████████ —  $\Delta HbA_{1c} \approx -0,4\%$



## Прогностические характеристики модели РМІ

Показатель	Значение
AUC ROC	0,85
Чувствительность	80%
Специфичность	77%
Точность прогноза	79%

### Обсуждение

Наблюдаемая зависимость между составом микробиоты и клиническими эффектами метформина подтверждает концепцию фармакомикробиотики как фактора индивидуального ответа на терапию. Повышенная представленность *Akkermansia* spp. и *Bifidobacterium* spp. ассоциирована с более выраженным снижением HbA<sub>1c</sub>, что согласуется с исследованиями, показывающими влияние этих таксонов на кишечный метаболизм и барьерную функцию. В то же время более высокие уровни *Faecalibacterium prausnitzii* наблюдались в группе с худшим ответом, что может отражать сложные взаимодействия между микробиотой и хозяином.

Авторская модель РМІ на основе микробиомных и клинических параметров показала удовлетворительные прогностические характеристики и может быть использована для персонализации терапии.

### Выводы

1. Состав кишечной микробиоты существенно влияет на вариабельность ответа на метформин у пациентов с СД<sub>2</sub>.
2. *Akkermansia* spp. и *Bifidobacterium* spp. являются потенциальными биомаркерами благоприятного ответа.
3. РМІ-модель обладает высокой прогностической ценностью и может помочь персонализировать назначение метформина.
4. Дальнейшие исследования должны включать анализ влияния диеты, генетики и лекарственных взаимодействий на микробиому-опосредованный ответ.

### Использованная литература

1. Forslund K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266.





2. Wu H. et al. Metformin Alters Gut Microbiome Composition and Function in Type 2 Diabetes. *Nature Medicine*. 2017;23(7):850–858.
3. Sun L. et al. Gut microbiota and metabolic diseases: A perspective for metformin action. *Cell Metabolism*. 2022;28(5):658–675.
4. Sharma V.K., Dey P. Role of gut microbiota in diabetes and metformin response: systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023;190:110042.
5. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):261–273.
6. Hajjar R.R., et al. Gut microbiota signatures predictive of metformin therapy outcome in type 2 diabetes: clinical perspectives. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2024;9(2):88–98.
7. Baranova A. et al. Metformin associated with increased gut microbiome *Akkermansia muciniphila* in T2DM patients. *Microbiome Journal*. 2021;9:10.
8. Qorchiyev D.B., Rakhmatova F.Z. Gut microbiota patterns in metabolic diseases. *Central Asian Journal of Gastroenterology*. 2022;5(3):35–42.
9. Tursunov I.A., Karimova N.S. Intestinal microbiota and metabolic regulation in diabetes. *Uzbek Medical Journal of Endocrinology*. 2023;4(1):22–30.
10. Иванов А.В., Петрова С.Л., Роль кишечной микробиоты в диабетологии. *Российский журнал метаболических исследований*. 2023;11(4):15–28.

