

УДК 616.379-008.64-06:616.441-008.61

METFORMINTERAPIYA VA ICHAK MIKROBIOMI : ADABIYOTLAR SHARXI

Niyazova Yorqinoy Mirzaxamdammovna

Andijan davlat tibbiyot instituti

Andijan sh, Uzbekiston.Res.

Assistent

1-Oilaviy shifokorlar tayorlash kafedrası

Saidjonova Feruza Latifjonovna

Assistent

Patologik anatomiya kafedrası

Rahmanova Hosiyat Boburjon qizi

3 -bosqich magistratura talabasi

Gospital terapiya va endokrinologiya kafedrası

Annotatsiya: *Ichak mikrobiotasi inson ichaklarida yashaydigan mikroorganizmlar to'plamidir. Ichak mikrobiotasining asosiy vazifalari: murakkab oziq-ovqat tolalaridan energiya olish, immun tizimining yetukligi va shakllanishi, ichak angiogenezi, ichak epiteliysining shikastlanishini tiklash, asab tizimini rivojlantirish, patogenlardan himoya qilish va boshqalar. Ichak mikrobiotasi va antibakterial preparatlardan boshqa dorilar o'rtasidagi o'zaro ta'sir murakkab va ikki tomonlama: Dori-darmonlar mikroorganizmlarning xilma-xilligiga ta'sir qiladi va aksincha, ichak mikrobiotasi molekula tuzilishini fermentativ ravishda o'zgartirib, uning biologik mavjudligini o'zgartirib, organizmning dorivor moddaga bo'lgan munosabatini kuchaytiradi; biologik faollik yoki toksiklik. Dori vositalari, mikrobiota va xost o'rtasidagi o'zaro ta'sirni o'rganish juda murakkab va bu o'zaro ta'sirlarning biologik mexanizmlari yetarlikcha mukammal aylanmagan. Ushbu sharhda biz inson ichak mikrobiomasi va glyukoza miqdorini pasaytiradigan metformin o'rtasidagi ikki tomonlama o'zaro ta'sirni muhokama qilamiz, ishlatilganda mikrobiota tarkibidagi o'zgarishlarni tasvirlaymiz va inson tanasi uchun mumkin bo'lgan klinik oqibatlarni baholaymiz. Ushbu sohada bilimga ega bo'lish kelajakda 2tur qandli diabet (QD2T) kaalligi davolash natijalarini yaxshilash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan yangi mikrobiota asosidagi strategiyalarni ishlab chiqish uchun yo'l ochishga yordam beradi.*

Kalit so'zlar: *mikrobiota, metformin, mikrobiom, qand pasaytiruvchi preparatlar, glukoza, oshqozon - ichak trakti.*

KIRISH:

Mikrobiota - bu alohida organlar va tizimlarning mikrobiotsenozini tavsiflash uchun ishlatiladigan atama [1]. Mikroorganizmlarning tarkibi joylashishiga qarab o'zgaradi: teri, qon, og'iz va burun bo'shliqlari va oshqozon-ichak trakti (GIT) [2].

Inson ichak mikrobiotasiga yosh, geografik joylashuv, ovqatlanish va ta'mga bo'lgan imtiyozlar, jismoniy faollik kabi ko'plab omillar ta'sir qiladi. Mikrobiota atrof-muhit omillari va bakteriyalarning o'zaro ta'siriga qarab doimo rivojlanib, o'sib boradi va moslashadi. Bu jamoalardagi bakteriyalarning tur xilma-xilligi juda katta; mikroorganizmlar o'zaro, kommensal, raqobatbardosh yoki boshqa munosabatlar orqali turli darajalarda o'zaro ta'sir qiladi [3]. Bir necha o'n yillar oldin, ichak mikrobiotasining inson salomatligiga qo'shgan hissasini baholash texnik jihatdan juda qiyin edi.

Mikrobiota tadqiqoti bir yoki bir necha turdagi bakteriyalar ajratilgan va ularning xususiyatlari o'rganiladigan kultivatsiya usullari yordamida amalga oshirildi. Bakterial 16S ribosomal RNK gen sekvensiyasining rivojlanishi [4] ichak mikrobiomasini global taksonomik baholash imkonini berdi va uning mikrobial tarkibidagi keng o'zgarishlar haqidagi bilimimizni sezilarli darajada kengaytirdi. So'nggi paytlarda mikrobiomani o'rganishning asosiy usullaridan biri bu butun genom yoki metagenomik sekvensiya (MGS). MGS nafaqat bakteriyalarni, balki viruslarni, shuningdek, protozoa va zamburug'larni aniqlash, bakterial genlarni tahlil qilish va ularning mavjudligining biologik yo'llarini bashorat qilish imkonini beradi. Biroq, boshqa barcha ketma-ketlikka asoslangan usullarda bo'lgani kabi, MGS natijalari najas namunalari DNKni olish uchun ishlatiladigan usulga bog'liq bo'lib, bu mikrobioma tadqiqotlaridagi texnik o'zgaruvchanlikning asosiy sababidir [5]. So'nggi o'n yil ichida ichak mikrobiotasining tarkibi va turli kasalliklarning paydo bo'lishi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatadigan ko'plab qiziqarli kashfiyotlar qilindi. Mikroorganizmlar assotsiatsiyasini o'rganish, shuningdek, turlarning xilma-xilligi va yallig'lanishli ichak kasalliklari, " ta'sirlangan ichak sindromi", yo'g'on ichak saratoni, shuningdek, boshqa organlar va tizimlar kasalliklari o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi.

Asosiy qism

Mikroorganizmlar assotsiatsiyasini o'rganishdan tashqari, intervension va hayvonlarni o'rganish jismoniy mikroorganizmlarning ma'lum jarayonlarga ta'sirini tasdiqlaydi, balki ular sabab-ta'sir munosabatlarini ham tushuntiradi. Yaqinda o'tkazilgan bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ishlatiladigan ko'plab dorilar, xususan, gipoglikemik vositalar ichak mikrobiotasining tarkibi va funksiyasini o'zgartiradi, o'z navbatida mikrobiota inson tanasiga kiradigan moddalar bilan o'zaro ta'sir qiladi va shuning uchun ta'sir ikki tomonlama [6]. Yuqoridagilarni sarhisob qiladigan bo'lsak, dori vositalarining ichak mikrobiotasi bilan o'zaro ta'siri dori molekulasining bakteriyalar tomonidan o'zgarishi va uning bio-mavjudligining o'zgarishi tufayli preparatning samaradorligini pasayishiga olib kelishi mumkin.

METFORMIN

Biguanidlar sinfiga mansub metformin qandli diabet 2 turi kasalligini (QD 2 tur) davolash uchun birinchi darajali dori hisoblanadi.

Yaqin vaqtgacha metforminning ta'sir qilish mexanizmi bo'yicha tadqiqotlar asosan uning jigarga antiglyukoneogen ta'siriga qaratilgan edi [7][8].

Biroq, bugungi kunda ichak mikrobiotasi metforminning terapevtik ta'sirining asosiy vositachisi ekanligi to'g'risida ko'proq dalillar mavjud

Ushbu farazga ko'ra, qonda glyukoza darajasini pasaytirish uchun preparatni tomir ichiga yuborish og'iz orqali yuborishdan ko'ra kamroq samaralidir [9][10].

Ko'p hollarda metformin QD 2 turi tashxilanganlar uchun buyuriladi, bu preparatning mikrobiotaga ta'sirini asosiy kasallik bilan bog'liq o'zgarishlardan ajratishga imkon bermaydi.

, Bir nechta metagenomik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, QD 2 turi bilan kasallangan odamlar sog'lom odamlarga nisbatan ichak mikrobiotasi tarkibini o'zgartirgan [11], ya'ni metformin bo'lmagan odamlarning ichak mikrobiotasi butirat ishlab chiqaruvchi taksonlarning kamayishi bilan tavsiflangan. jumladan *Roseburia* spp., *Subdoligranulum* spp., *Clostridiales* spp. Aksincha, metformin *Escherichia* spp sonini ko'paytirdi. *Intestinibacter* spp.ning ko'pligi ortdi. [11]. Bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, QD2 mavjudligidan kelib chiqqan deb taxmin qilingan ichak mikrobiomasida ilgari kuzatilgan o'zgarishlar aslida metforminni qo'llash bilan bog'liq [11]. Boshqa bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ilgari davolanmagan QD 2 turi bilan kasallangan odamlarning mikrobiotasidagi o'xshash o'zgarishlar metforminni 4 oy davomida qabul qilganidan keyin kuzatilgan, bu davolash haqiqatan ham samarali ekanligini ko'rsatadi [12]. Bakterial taksonlarning ko'pligidagi o'zgarishlar qisqa zanjirli yog 'kislotalari [11][12] ishlab chiqarishni ko'paytirish orqali metforminning terapevtik ta'siriga vositachilik qilishi mumkin, bu esa kemiruvchilar modellarida glyukoza gomeostazini va metabolizmini yaxshilaydi [13]. Bundan tashqari, metforminni qabul qilgan bemorlarning uchdan bir qismi diareya, shishiradi va ko'ngil aynish kabi gastrointestinal (GI) nojo'ya ta'sirlarni qayd etishi ma'lum, bu virulentlik omillari va gaz almashinuvi genlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin (asosan ularning sonining ko'payishi tufayli yuzaga keladi). Ushbu nojo'ya ta'sirlar uchun javobgar bo'lishi mumkin bo'lgan *E. coli* turlari [11]. Yuqoridagilarga qo'shimcha ravishda, metformin *Caenorhabditis elegans* [14] da bakterial folat metabolizmiga aralashadi, bu folat holatining yomonlashishini tushuntirishi mumkin [15]. Boshqa tomondan, metformin tomonidan qo'zg'atilgan mikrobiota o'zgarishlari sichqonlarda [16] va odamlarda [12] *A. muciniphila* nisbiy ko'pligini oshirish orqali ichak to'sig'ining yaxlitligini saqlab, glyukoza metabolizmini tartibga solishi mumkin. Qizig'i shundaki, *A. muciniphila* dan ajratilgan tashqi membrana oqsili 2-toifa retseptorlarni faollashtiradi va buzilmagan *A. muciniphila* oqsilining sichqonlarda glyukoza va lipid gomeostazasiga foydali ta'sirini takrorlaydi [17]. Ehtimol, 2-toifa retseptorlarni signalizatsiyasi ichak to'siqni funktsiyasini kuchaytirishi va shuning uchun diabet bilan bog'liq metabolik endotoksemiyani tuzatishi mumkin. Boshqa bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ichak mikrobiotasi ichak gormonlarining sekretsiyasiga ta'sir qilish orqali metformin ta'siriga vositachilik qiladi.

Metforminni qabul qilgan odamlarda qon plazmasidagi inkretin gormoni glyukagonga o'xshash peptid 1 (GLP-1) darajasining oshishi aniqlangan va ba'zi tadqiqotlar, shuningdek, ishtahani nazorat qilishda ishtirok etadigan peptid darajasining bir vaqtning o'zida o'sishi haqida xabar bergan. [18]. Metformin monoterapiyasini olgan QD 2 turi bemorlardan olingan namunalarda [19]. Metforminning ichak gormonlari sekretsiyasiga ta'siri va mikrobiota o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlik birinchi marta PYY darajasi va *Bacteroidetes* va *Firmicutes* spp ko'pligidagi o'zgarishlar o'rtasida korrelyatsiya

kuzatilganda aniqlangan. Glyukoza bilan qo'zg'atilgan GLP-1 sekretsiyasi uchun mas'ul bo'lgan natriy-glyukoza kotransporter-1 (SGLT-1) molekulasining ekspressiyasi yuqori yog'li parhez bilan oziqlangan kalamushlarning yuqori ingichka ichaklarida kamayganligi aniqlandi [21]

Biroq, metformin bilan davolash SGLT-1 ifodasini va glyukoza sezgirligini tikladi va laktobakteriyalarning nisbiy ko'pligini oshirdi.

Muhimi, metformin bilan oldindan ishlangan mikrobiotani yuqori yog'li parhez bilan oziqlangan kalamushlarning ingichka ichaklariga ko'chirib o'tkazish ham SGLT-1 ifodasini va glyukoza sezuvchanligini tikladi va ichak mikrobiotasi vositachiligini qo'llab-quvvatladi. Lactobacillus GLP-1 sekretsiyasini kuchaytirish va plazma glyukoza darajasini pasaytirish uchun ushbu ozuqa sensorini qanday faollashtirishini aniq aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Metformin va ichak mikrobiomasi o'rtasidagi ta'sir dori molekulasi ichak mikrobiomini qanchalik o'zgartirishi mumkinligini, ichak mikrobiotasi metforminning dori molekulasi sifatidagi ta'siriga qanday ta'sir qilishini ko'rsatadi, shuningdek, preparatning nojo'ya ta'sirlari paydo bo'lishini asoslaydi.

Ushbu ta'sir metformin dozasi, ayniqsa, muayyan kasalliklar yoki sharoitlarni o'rganishga qaratilgan mikrobioma tadqiqotlarini o'tkazishda qat'iy monitoring zarurligini ta'kidlaydi Ko'plab tadqiqotlar va olingan xulosalarga qaramay, bugungi kunda glyukozani pasaytiradigan dorilarning barcha guruhleri ichida ularning ichak mikrobiotasiga ta'siri bo'yicha eng ko'p o'rganilgani metformindir

Ko'pgina tadqiqotlar natijalari bir-biriga mos kelmaydi, ba'zida diametrli qarama-qarshi natijalarga ega, bu etnik xususiyatlar, ko'p miqdordagi tashqi omillarning ta'siri va tadqiqot dizaynidagi farqlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Hulosa

Mintaqani hisobga olgan holda biologik modellar va turli xarakteristikalar bo'yicha o'xshash bemorlarning namunalarida glyukoza miqdorini pasaytiruvchi dorilar ta'sirida mikrobiotadagi o'zgarishlar va ularning terapevtik ta'siri o'rtasida sabab-ta'sir munosabatlari mavjudligini baholash uchun keyingi tadqiqotlar talab qilinadi. ularning yashash joyi, ovqatlanish odatlari, boshqa dorilar guruhlarini qabul qilish va ichak mikrobiotasini o'zgartirishga qodir bo'lgan boshqa omillar ahamiyatlidir. Kelajakda glyukoza miqdorini pasaytiradigan dorilarning ichak mikrobiotasi bilan o'zaro ta'sir qilish mexanizmlarini aniq tushunish dorilarning so'rilish tezligini nazorat qilishga yordam beradi, shuningdek ularning terapevtik ta'sirini minimal nojo'ya ta'siri bilan kuchaytiradi

ADABIYOTLAR:

1. Mutualizm: opredelenie, tipy i primery simbioticheskikh otnoshenii. Priroda Mira. Dostupno po: <https://natworld.info/nauki-o-prirode/mutualizm-harakteristika-vidy-i-primery-vzaimootnoshenij>. Ssylka aktivna na: 16.10.2021.
2. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nat Rev Microbiol.

- 2016;14(5):273-287. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17> [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
3. Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analiz mikrobioty cheloveka. Rossiiskii i zarubezhnyi opyt // Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani. — 2018. — № 11-1. — S. 175-180.
 4. Yang Bo, Wang Yong, Qian Pei-Yuan. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. BMC Bioinformatics. 2016 Mar;17(1) doi: 10.1186/s12859-016-0992-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 5. Weersma Rinse K, Zhernakova Alexandra, Fu Jingyuan. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut. 2020 May;69(8):1510–1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 6. Mallick Himel, Ma Siyuan, Franzosa Eric A., Vatanen Tommi, Morgan Xochitl C., Huttenhower Curtis. Experimental design and quantitative analysis of microbial community multiomics. Genome Biology. 2017 Nov;18(1) doi: 10.1186/s13059-017-1359-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 7. Rena Graham, Hardie D. Grahame, Pearson Ewan R.. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Aug;60(9):1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 8. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. Biochem J. 2015;471(3):307-322. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20150497> [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
 9. Stepensky David, Friedman Michael, Raz Itamar, Hoffman Amnon. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of the Glucose-Lowering Effect of Metformin in Diabetic Rats Reveals First-Pass Pharmacodynamic Effect. Drug Metabolism and Disposition. 2003 Jan;30(8):861–868. doi: 10.1124/dmd.30.8.861. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 10. Bonora Enzo, Cigolini Massimo, Bosello Ottavio, Zancanaro Carlo, Capretti Luigi, Zavaroni Ivana, Coscelli Carlo, Butturini Ugo. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects. Current Medical Research and Opinion. 2011 Mar;9(1):47–51. doi: 10.1185/03007998409109558. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 11. Forslund Kristoffer, Hildebrand Falk, Nielsen Trine, Falony Gwen, Le Chatelier Emmanuelle, Sunagawa Shinichi, Prifti Edi, Vieira-Silva Sara, Gudmundsdottir Valborg, Krogh Pedersen Helle, Arumugam Manimozhiyan, Kristiansen Karsten, Yvonne Voigt Anita, Vestergaard Henrik, Hercog Rajna, Igor Costea Paul, Roat Kultima Jens, Li Junhua, Jørgensen Torben, Levenez Florence, Dore Joël, Bjørn Nielsen H., Brunak Søren, Raes Jeroen, Hansen Torben, Wang Jun, Dusko Ehrlich S., Bork Peer, Pedersen Oluf. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015 Dec;528(7581):262–266. doi: 10.1038/nature15766. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Wu Hao, Esteve Eduardo, Tremaroli Valentina, Khan Muhammad Tanweer, Caesar Robert, Mannerås-Holm Louise, Ståhlman Marcus, Olsson Lisa M, Serino Matteo, Planas-Fèlix Mercè, Xifra Gemma, Mercader Josep M, Torrents David, Burcelin Rémy, Ricart Wifredo, Perkins Rosie, Fernández-Real José Manuel, Bäckhed Fredrik. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. 2017 May;23(7):850–858. doi: 10.1038/nm.4345. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. De Vadder Filipe, Kovatcheva-Datchary Petia, Goncalves Daisy, Vinera Jennifer, Zitoun Carine, Duchamp Adeline, Bäckhed Fredrik, Mithieux Gilles. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014 Jan;156(1-2):84–96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Cabreiro Filipe, Au Catherine, Leung Kit-Yi, Vergara-Irigaray Nuria, Cochemé Helena M., Noori Tahereh, Weinkove David, Schuster Eugene, Greene Nicholas D.E., Gems David. Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. *Cell*. 2013 Mar;153(1):228–239. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.035. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Sahin Mustafa, Tutuncu Neslihan B., Ertugrul Derun, Tanaci Nedret, Guvener Nilgun D.. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2007 Mar;21(2):118–123. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Lee Heetae, Ko GwangPyo. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Applied and Environmental Microbiology*. 2014 Jul;80(19):5935–5943. doi: 10.1128/aem.01357-14. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Plovier Hubert, Everard Amandine, Druart Céline, Depommier Clara, Van Hul Matthias, Geurts Lucie, Chilloux Julien, Ottman Noora, Duparc Thibaut, Lichtenstein Laetitia, Myridakis Antonis, Delzenne Nathalie M, Klievink Judith, Bhattacharjee Arnab, van der Ark Kees C H, Aalvink Steven, Martinez Laurent O, Dumas Marc-Emmanuel, Maiter Dominique, Loumaye Audrey, Hermans Michel P, Thissen Jean-Paul, Belzer Clara, de Vos Willem M, Cani Patrice D. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2016 Nov;23(1):107–113. doi: 10.1038/nm.4236. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Bahne Emilie, Hansen Morten, Brønden Andreas, Sonne David P., Vilsbøll Tina, Knop Filip K.. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016 Jun;18(10):955–961. doi: 10.1111/dom.12697. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Napolitano Antonella, Miller Sam, Nicholls Andrew W., Baker David, Van Horn Stephanie, Thomas Elizabeth, Rajpal Deepak, Spivak Aaron, Brown James R., Nunez Derek J.. Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus. PLoS ONE. 2014 Jul;9(7):e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Christiansen Charlotte Bayer, Gabe Maria Buur Nordskov, Svendsen Berit, Dragsted Lars Ove, Rosenkilde Mette Marie, Holst Jens Juul. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018 Mar;315(1):G53–G65. doi: 10.1152/ajpgi.00346.2017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Bauer Paige V., Duca Frank A., Waise T.M. Zaved, Rasmussen Brittany A., Abraham Mona A., Dranse Helen J., Puri Akshita, O'Brien Catherine A., Lam Tony K.T.. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metabolism*. 2017 Oct;27(1):101–117.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, Santos A, Guadagnini D, Gama P, Liberti EA, Saad MJA, Carvalho CRO. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018 Aug;62:143–154. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]