

Клиническая эффективность и фармакокинетика глифлозинов с точки зрения индивидуальных генетических особенностей

Е.Л. Головина^{✉1}, О.Е. Ваизова¹, М.В. Мелешко¹, Ю.Г. Самойлова¹, Д.В. Подчиненова¹, А.А. Борозинец², М.В. Матвеева¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор публикаций, посвященных анализу генетических полиморфизмов и особенностей функционирования генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i). Задачей являлось выявление информации о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на SGLT2i. Обзор проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Публикации проанализировали в базах данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период 1993–2022 гг. Описаны полиморфизмы в строении генов *SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3*, которые могут оказывать влияние на терапию сахарного диабета 2-го типа, осложненного такими заболеваниями, как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек или неалкогольная жировая болезнь печени. Найденная информация о генетических особенностях развития эффектов SGLT2i ограничена описанием различий их фармакокинетики. Актуальность доступных фармакогенетических исследований в значительной степени сдерживается небольшими размерами выборок.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин

Для цитирования: Головина Е.Л., Ваизова О.Е., Мелешко М.В., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Борозинец А.А., Матвеева М.В., Кудлай Д.А. Клиническая эффективность и фармакокинетика глифлозинов с точки зрения индивидуальных генетических особенностей. Терапевтический архив. 2023;95(8):706–709. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202326

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Clinical effectiveness and pharmacokinetics of gliflozin from the point of view of individual genetic characteristics: A review

Evgenya L. Golovina^{✉1}, Olga E. Vaizova¹, Marina V. Meleshko¹, Iuliia G. Samoilova¹, Daria V. Podchinenova¹, Anastasiia A. Borozinets², Mariia V. Matveeva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

A review of publications devoted to the analysis of genetic polymorphisms and features of the functioning of genes that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) is presented. Objective of the study was to reveal information about genes whose polymorphism may affect the effectiveness of SGLT2i. The review was carried out in accordance with the PRISMA 2020 recommendations, the search for publications was carried out in the PubMed databases (including Medline), Web of Science, as well as Russian scientific electronic libraries eLIBRARY.RU from 1993 to 2022. Polymorphisms in the structure of several genes (*SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3*) have been described that may affect the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated by diseases such as chronic heart failure, chronic kidney disease, or non-alcoholic fatty liver disease. The information found on the genetic features of the development of the effects of SGLT2i is limited to a description of the differences in their pharmacokinetics. The relevance of currently available pharmacogenetic studies is largely constrained by small sample sizes.

Keywords: genes, polymorphism, diabetes mellitus type 2, chronic heart failure, chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin

For citation: Golovina EL, Vaizova OE, Meleshko MV, Samoilova IuG, Podchinenova DV, Borozinets AA, Matveeva MV, Kudlay DA. Clinical effectiveness and pharmacokinetics of gliflozin from the point of view of individual genetic characteristics: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):706–709. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202326

Информация об авторах / Information about the authors

✉Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)801-08-06; e-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Мелешко Марина Владимировна – канд. биол. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-8405-5655

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

✉Evgenya L. Golovina. E-mail: golovina.el@ssmu.ru. ORCID: 0000-0001-6132-9617

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Marina V. Meleshko. ORCID: 0000-0001-8405-5655

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Введение

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose transport proteins 2 inhibitors – SGLT2i) являются дополнением к пероральным антидиабетическим препаратам, назначаемым врачами во всем мире в качестве средств второго ряда [1]. Однако в последних опубликованных российских клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у взрослых применение SGLT2i приоритетно при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Преимуществами считаются снижение массы тела, артериально-го давления, нефропротективное действие, что уменьшает прогрессирование данных заболеваний [2]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что эффективность и безопасность этого класса лекарств могут зависеть от генетической изменчивости.

В гомеостазе глюкозы в организме участвуют два класса переносчиков – облегченные транспортеры и активные транспортеры (SGLT) [3]. На сегодняшний день известно 13 типов котранспортеров семейства SGLT, наиболее подробно из которых изучены первые два, SGLT1 и SGLT2, имеющие различные функциональные особенности [4].

Глифлозины ингибируют SGLT2i, который отвечает за реабсорбцию глюкозы из проксимальных канальцев почек, что приводит к глюкозурии [5]. Препараты не вызывают гипогликемии, поскольку действуют независимо от инсулина [6]. Наиболее распространенными побочными эффектами являются инфекции мочевыводящих путей [7]. Важно отметить, что SGLT2i проявляет клинически значимый нефропротективный эффект не только у пациентов с СД 2 и хронической болезнью почек, но и у людей без диабета [8].

Цель работы – обзор исследований, освещающих генетические полиморфизмы, которые оказывают влияние на фармакокинетику и метаболический ответ на лечение SGLT2i.

Обзор проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, публикации искали в базах данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период 1993–2022 гг.

Проанализированы данные полиморфизмов генов *SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3* и их связь с СД 2 и действием SGLT2i.

Ген *SLC5A2* картирован в 16p11.2. Кодировать члена семейства котранспортеров глюкозы и натрия, которые представляют собой натрий-зависимые транспортные белки, участвующие в реабсорбции глюкозы в почках. Несколько редких мутаций этого гена приводят к семейной почечной

глюкозурии [9]. Таким образом, варианты в *SLC5A* представляют собой многообещающую цель для фармакогенетического тестирования.

В исследовании Н. Zimdahl и соавт. (2017 г.) показано, что ни один из однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *SLC5A2* (rs9934336, rs9924771, rs3813008 и rs3116150) существенно не влиял на метаболические характеристики, такие как жировые отложения, резистентность к инсулину, высвобождение инсулина, гликированный гемоглобин, глюкоза плазмы или систолическое артериальное давление у пациентов с СД 2. Только один ОНП, rs3116150, показал номинальную связь с уровнем глюкозы плазмы и артериального давления. Кроме того, не наблюдалось значимого влияния ОНП, протестированных в фармакогенетическом исследовании, на ответ на лечение эмпаглифлозином в дозах 10 и 25 мг в отношении гликированного гемоглобина, уровня глюкозы натощак, массы тела или артериального давления [10].

Авторы предполагают, что возможная активация SGLT1, по крайней мере частично, может компенсировать дефекты SGLT2, ограничивающие экскрецию глюкозы почками. Кроме того, не проводились измерения суточной экскреции глюкозы с мочой, а это является наиболее чувствительным методом оценки фармакодинамических эффектов ОНП гена *SLC5A2*. Единственным протестированным SGLT2i был эмпаглифлозин, и неизвестно, ограничиваются ли эти негативные наблюдения эмпаглифлозином или их можно отнести к классовому эффекту.

В другом исследовании немецкие ученые выявили связь ОНП гена *SLC5A2* (rs9934336) с регуляцией гомеостаза глюкозы у пациентов без диабета, что может способствовать дальнейшим фармакогенетическим изысканиям для выяснения эффективности лечения SGLT2i [11]. Экспрессия SGLT2 не ограничивается почками, но также обнаруживается в глюкагон-секретирующих α -клетках островков поджелудочной железы человека, и, возможно, ингибирование SGLT2 запускает высвобождение глюкагона из α -клеток посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов [12]. А. Ordelheide и соавт. (2017 г.) проанализировали, связаны ли общие генетические вариации в гене *SLC5A2* человека с концентрациями циркулирующего глюкагона натощак и с уменьшением уровня глюкозы. Однако статистически значимых доказательств роли гена *SLC5A2* в регуляции высвобождения глюкагона натощак или при нагрузке глюкозой не выявлено [13].

Ген *UGT1A9*. Глюкуронирование является преимущественным путем метаболизма препаратов группы SGLT2i. Фермент UGT1A9 превращает небольшие липофильные

Информация об авторах / Information about the authors

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Борозинец Анастасия Антоновна – студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0008-4980-1489

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Daria V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Anastasiia A. Borozinets. ORCID: 0009-0008-4980-1489

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

молекулы, такие как стероиды, билирубин, гормоны и лекарства, в водорастворимые, выводимые из организма метаболиты. Ген *UGT1A9* кодируется кластером генов *UGT1A* на хромосоме 2q37 человека. Этот сложный локус продуцирует девять уникальных ферментов (*UGT1A1*, *UGT1A3-10*) с разными N-концами и идентичными C-концами посредством совместного использования экзонов и альтернативного сплайсинга. Каждый белок содержит уникальный альтернативный экзон 1, который кодирует сайт связывания субстрата и регулируется собственным промотором [14].

М. Naagaard и соавт. (2022 г.) исследовали влияние полиморфизмов гена *UGT1A9* на клиренс дапаглифлозина. Анализ показал, что средние геометрические отношения клиренса дапаглифлозина для всех изученных полиморфизмов *UGT1A9* (rs2011404, rs1105880, rs6759892, rs7577677 и rs4148323) находились в пределах значений *UGT1A9* дикого типа. Следовательно, изученные полиморфизмы *UGT1A9* не оказывали клинически значимого влияния на клиренс дапаглифлозина [15].

Канаглифлозин также метаболизируется *UGT1A9* и *UGT2B4* в неактивные глюкурониды. Исследования *in vitro* показали, что варианты гена *UGT1A9* приводят к изменению ферментативной активности *UGT* [16]. Небольшое исследование, основанное на клинических испытаниях фазы 1, подтвердило роль генов *UGT* в метаболизме канаглифлозина, при этом более высокие уровни канаглифлозина в плазме наблюдались у носителей генотипа *UGT2B4*2* по сравнению с носителями [17]. Однако из-за малого числа людей с этим вариантом гена у больных СД 2 результаты могут не иметь достаточного клинического значения.

Ген *ABCB1* расположен на хромосоме 7q21.12 и кодирует Р-гликопротеин (Р-гр), также называемый АТФ-связывающим кассетным переносчиком В1 или белком множественной лекарственной устойчивости 1. Р-гр представляет собой транспортный белок, экспрессируемый в мембранах нескольких тканей, в том числе толстой и тонкой кишки, поджелудочной железы и желчных протоков, гематоэнцефалического барьера и тканей проксимальных канальцев почек. На апикальных поверхностях энтероцитов кишечника или желчных протоков и клеток почечных канальцев Р-гр выполняет экскреторную функцию [18]. Дапаглифлозин, используемый при лечении СД 2, является субстратом Р-гр.

ОНП *ABCB1*, кодирующего Р-гр, широко изучались, поскольку они влияют на системные концентрации некоторых лекарств. Среди этих ОНП наиболее хорошо изучены *C1236T* (rs1128503) в экзоне 12, *G2677T/A* (rs2032582) в экзоне 21 и *C3435T* (rs1045642) в экзоне 26 [19].

Ученые из Кореи изучали влияние ОНП гена *ABCB1* на показатели фармакокинетики ситаглиптина и дапаглифлозина у здоровых людей. В большинстве случаев статистически значимой связи между ОНП *ABCB1* и фармакокинетическими параметрами ситаглиптина и дапаглифлозина не обнаружено. Однако у гомозиготных субъектов 3435 TT (rs1045642) основные фармакокинетические параметры, такие как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) дапаглифлозина, были выше, чем у субъектов СТ и СС [20]. Авторы подчеркивают, что исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, большинство лекарств метаболизируется несколькими путями. Дапаглифлозин в основном метаболизируется *UGT1A9*, но и другие ферменты, например семейство цитохромов (СYP), также участвуют в процессе его элиминации [21]. Следовательно, эти дополнительные пути могут быть искажающими факторами, которые мешают анализу взаимосвязи Р-гр и фармакокинетики

дапаглифлозина. Во-вторых, экспрессия Р-гр может варьироваться в зависимости от пола и расы [22]. Для решения этих проблем необходимы дальнейшие исследования.

Ген *PNPLA3* экспрессируется в печени и жировой ткани и опосредует гидролиз триацилглицерина. Вариант *PNPLA3* идентифицирован как фактор риска стеатогепатита [23]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с СД 2 составляет примерно 75%, а рекомендуемое лечение предполагает снижение веса и физические упражнения [24]. На сегодняшний день нет завершённых плацебо-контролируемых исследований влияния *SGLT2i* на содержание жира в печени и биомаркеры повреждения гепатоцитов у лиц с СД 2 и НАЖБП, но некоторые результаты свидетельствуют о положительных эффектах [25].

В 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние комбинации дапаглифлозина и п-3-карбоновых кислот на жировую фракцию протонной плотности печени (proton density fat fraction – PDFF) у людей с СД 2 и НАЖБП. Комбинированная терапия и монотерапия каждым из препаратов приводили к существенному снижению содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, обнаружено значительное взаимодействие между полиморфизмом *PNPLA3* P148M и влиянием лечения на PDFF печени. ОНП в гене *PNPLA3* rs738409 определен у 80 участников, которые дали информированное согласие на генетическое тестирование [26].

Ранее сообщалось, что генетический вариант *PNPLA3* P148M (rs738409 C>G) увеличивает содержание жира в печени и риск развития стеатогепатита [27], поэтому участников с наиболее распространенным генотипом – C/C ($n=47$) сравнивали с лицами с генотипами C/G ($n=30$) и G/G ($n=3$). Исходный уровень PDFF печени оказался ниже у лиц с *PNPLA3* (rs738409) генотипа СС, чем у пациентов с генотипами СG и GG.

В ответ на комбинированную терапию дапаглифлозином и п-3-карбоновыми кислотами относительное снижение PDFF печени оказалось больше у лиц с генотипами СG и GG, чем у лиц с СС. Относительное изменение PDFF после монотерапии дапаглифлозином отличалось от такового при комбинированной терапии. Предполагается, что одним из механизмов воздействия дапаглифлозина на содержание жира в печени является изменение активности стеароил-КоА-дегидрогеназы-1 – ключевого фермента в метаболизме жирных кислот [27].

Заключение

На сегодняшний день существует малое количество данных о том, что генетическое разнообразие популяции вносит вклад в особенности индивидуального ответа на терапию *SGLT2i*. Актуальность доступных фармакогенетических исследований в значительной степени сдерживается небольшими размерами выборки и ограниченной статистической обработкой. Однако очевидно, что дальнейшие фармакогенетические исследования необходимы для персонализированной терапии СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
PDFF (proton density fat fraction) – протонная плотность печени

P-gp (P-glycoprotein) – P-гликопротеин
SGLT2i (sodium-glucose transport proteins 2 inhibitors) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Imamovic Kadric S, Kulo Cestic A, Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021;21(6):659-71. DOI:10.17305/bjbm.2021.5646
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа у взрослых. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Ссылка активна на 30.04.2023 [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslykh. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Accessed: 30.04.2023 (in Russian)].
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94. DOI:10.1152/physrev.00055.2009
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuS, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(12):1287-302. DOI:10.1080/17425255.2018.1551877
- Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia.* 2018;61(10):2118-25. DOI:10.1007/s00125-018-4663-6
- Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. DOI:10.1080/14740338.2019.1602116
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
- Wells RG, Mohandas TK, Hediger MA. Localization of the Na⁺/glucose cotransporter gene SGLT2 to human chromosome 16 close to the centromere. *Genomics.* 1993;17(3):787-9. DOI:10.1006/geno.1993.1411
- Zimdahl H, Haupt A, Brendel M, et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(4):135-42. DOI:10.1097/FPC.0000000000000268
- Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics.* 2011;12(8):1119-26. DOI:10.2217/pgs.11.69
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21(5):512-7. DOI:10.1038/nm.3828
- Ordelheide AM, Böhm A, Kempe-Teufel D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177148. DOI:10.1371/journal.pone.0177148
- Gong QH, Cho JW, Huang T, et al. Thirteen UDPglucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics.* 2001;11(4):357-68. DOI:10.1097/00008571-200106000-00011
- Naagaard MD, Chang R, Näägård M, et al. Common UGT1A9 polymorphisms do not have a clinically meaningful impact on the apparent oral clearance of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(4):1942-6. DOI:10.1111/bcp.15117
- Hoeben E, De Winter W, Neyens M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Canagliflozin in Healthy Volunteers and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):209-23. DOI:10.1007/s40262-015-0307-x
- Francke S, Mamidi RN, Solanki B, et al. In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) and the effect of genetic variability of UGT enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):1061-72. DOI:10.1002/jcph.506
- Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(3):152-61. DOI:10.1097/FPC.0b013e3283385a1c
- Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:285-307. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140233
- Hwang JG, Jeong SI, Kim YK, et al. Common ABCB1 SNP, C3435T could affect systemic exposure of dapagliflozin in healthy subject. *Transl Clin Pharmacol.* 2022;30(4):212-25. DOI:10.12793/tcp.2022.30.e23
- Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):405-14. DOI:10.1124/dmd.109.029165
- Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics.* 2004;14(3):147-54. DOI:10.1097/00008571-200403000-00002
- Mitsche MA, Hobbs HH, Cohen JC. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem.* 2018;293(18):6958-68. DOI:10.1074/jbc.RA118.002333
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138-53. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313884
- Sumida Y, Seko Y, Yoneda M; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology.* 2017;47(4):266-80. DOI:10.1111/hepr.12856
- Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018;61(9):1923-34. DOI:10.1007/s00125-018-4675-2
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5. DOI:10.1038/ng.257

Статья поступила в редакцию /
The article received: 11.07.2023

