

16. Siu Wai Choi, Cyrus K. Ho Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? In: *Redox Report*, 2018, nr. 23, pp. 1-24.
17. Zhou J. et al. Metformin: An Old Drug with New Applications. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, nr. 19(10), p. 2863.
18. Zi F. et al. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. In: *Oncol. Lett.*, 2018, nr. 15(1), pp. 683-690.
19. Yuichi Hattori et al. Pleiotropic Benefits of Metformin: Macrophage Targeting Its Anti-inflammatory Mechanisms. In: *Diabetes*, 2015, nr. 64, pp. 1907-1909.
20. Wang Y.-W. et al. Metformin: a review of its potential indications. In: *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017; nr. 11, pp. 2421-2429.
21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. В: *Сахарный диабет*, 2013, № 1, с. 5-14.
22. Кондратьева Л.В., Павлова И.Л. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. В: *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2017, № 2, с. 22-27.
23. Моргунов Л.Ю. Плейотропные эффекты метформина. В: *Исследования и практика в медицине*, 2014, т. 1, № 1, с. 62-68.
24. Пушкарева В.М. и др. Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина. В: *Эндокринология*, 2018, № 23(2), с. 167-179.
25. Расин М.С. Метформин в терапии и профилактике внутренних болезней. В: *Украинский терапевтический журнал*, 2015, № 4, с. 89-93.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.252.349.7

ASPECTELE FARMACOGENETICE ALE UTILIZĂRII METFORMINEI

**Nicolae BACINSCHI¹, Alexandrina BEȘLIU²,
Georgel BACINSCHI¹, Andrei BACINSCHI¹,**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²Compania Farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

Rezumat

Medicina personalizată, bazată pe particularitățile individuale ale pacienților (biomarkeri) și polimorfismul genetic, va permite optimizarea farmacoterapiei maladiilor, inclusiv a diabetului zaharat, precum și prognozarea eficacității și

inofensivității metforminei. A fost selectată literatura în bazele de date Medline și Pubmed pentru termenii "farmacogenetica", combinată cu medicamente antidiabetice orale, inclusiv metformină. Diferite proteine pot influența absorbția, distribuția hepatică și eliminarea renală a metforminei. Transportorul de monoamine al membranei plasmatică, codificat de SLC29A4, este exprimat pe partea luminală a enterocitelor și asigură absorbția intestinală a metforminei. Transportorul cationic organic 1, codificat de SLC22A1, este necesar pentru transportul metforminei spre ficat și activitatea ei ulterioară. Transportorul cationic organic 2, codificat de SLC22A2, este exprimat în principal pe membrana bazală a epiteliului renal și determină transportarea metforminei spre celulele tubului proximal. Transportorul cationic organic 3, codificat de SLC22A3, asigură absorbția metforminei din intestin și difuzia ei în ficat. Proteinele de eflux al medicamentelor și toxinelor MATE1, codificată de SLC47A1, și MATE2, codificată de SLC47A2, sunt localizate în membrana apicală a celulelor tuburilor proximale și facilitează excreția metforminei. Cercetările farmacogenetice au demonstrat că polimorfismul genelor SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 și SLC29A4 este responsabil de modularea farmacocineticii și răspunsul clinic la metformină.

Cuvinte-cheie: farmacogenetică, metformină, diabet zaharat

Summary

Pharmacogenetic aspects of metformin use

Personalized medicine, based on individual patient (biomarker) and gene polymorphism, will optimize the pharmacotherapy of diseases, including diabetes mellitus, and prognosis of metformin efficacy and harmlessness. Literature search in the Medline and Pubmed databases terms were 'pharmacogenetics' in combination with the oral antidiabetic drugs that is, metformin. Various proteins relate to oral absorption, hepatic uptake and renal elimination. Plasma membrane monoamine transporter, encoded by SLC29A4, expressed on the luminal side of enterocytes, relates to intestinal absorption of metformin. Organic cation transporter 1, encoded by SLC22A1, is necessary for metformin transport into the liver and subsequent metformin activity. Organic cation transporter 2, encoded by SLC22A2, is expressed chiefly at basolateral membrane of the renal epithelium and transport of metformin into proximal tubule cells. Organic cation transporter 3, encoded by SLC22A3, taken up metformin from the intestine and transported into the liver. Multidrug and toxin extrusion transporter 1, encoded by SLC47A1 and MATE2, encoded by SLC47A2, located in the apical membrane of renal proximal tubule cells, facilitate metformin excretion from tubular cells. Pharmacogenetic researchers link polymorphisms in genes SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 and SLC29A4 were related to modulate metformin pharmacokinetics and response.

Keywords: pharmacogenetic, metformin, diabetes mellitus

Резюме**Генетические аспекты применения метформина**

Персонализированная медицина, на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (биомаркеров) и генетических полиморфизмов, позволит оптимизировать фармакотерапию заболеваний, в том числе сахарного диабета, а также прогнозировать эффективность и безопасность метформина. Был проведен поиск литературы в базах данных Medline и Pubmed по словам «фармакогенетика» в сочетании с пероральными антидиабетическими препаратами, в том числе метформином. Различные транспортные белки влияют на всасывание, распределение в печени и почечной элиминации метформина. Моноаминовый переносчик плазматической мембраны, кодируемый SLC29A4 и экспрессируемый на мембране энтероцитов, определяет абсорбцию метформина из кишечника. Транспортёр органических катионов 1, кодируемый SLC22A1, необходим для транспорта метформина в печень, для реализации основного эффекта. Транспортёр органических катионов 2, кодируемый SLC22A2, экспрессируется на базолатеральной мембране почечного эпителия и определяет секрецию метформина в проксимальные каналы. Транспортёр органических катионов 3, кодируемый SLC22A3, захватывает метформин из кишечника и транспортирует в кровь. Транспортёры экстружии лекарственных препаратов и токсинов MATE1, кодируемый SLC47A1, и MATE2, кодируемый SLC47A2, расположены в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев и способствуют выведению метформина. Фармакогенетические исследования показали, что полиморфизмы генов SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 и SLC29A4 влияют на фармакокинетику и эффективность метформина.

Ключевые слова: фармакогенетика, метформин, сахарный диабет

Introducere

Metformina este un preparat de primă linie în diabetul zaharat (DZ) de tip 2 în calitate de monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice, precum și în DZ de tip 1 în combinație cu insulinele. Concomitent, datorită efectelor pleiotrope, metformina se utilizează la pacienții cu DZ asociat cu un șir de maladii. În același timp, s-a constatat că la circa 1/3 din bolnavi efectul metforminei este insuficient, la circa 63% se dezvoltă efecte nedorite, iar la 5-10% din pacienți e necesară suspendarea tratamentului. În acest context, s-a sugerat probabilitatea influenței unor factori endogeni, inclusiv genetici, asupra acțiunii metforminei. În anul 2011 s-a raportat despre posibilele gene responsabile de eficacitatea și inofensivitatea antidiabeticelor orale. S-a estimat că acțiunea farmacologică a metforminei este influențată de ereditate și depinde de locusul genotipului genei ataxie-telangiectazie. Actualmente, prezintă un in-

teres deosebit polimorfismul genelor ce determină proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale antidiabeticului [7, 13, 18].

Scopul studiului a fost analiza și sistematizarea datelor din literatura de specialitate referitor la polimorfismul genetic, responsabil de eficacitatea și inofensivitatea metforminei.

Materiale și metode

A fost efectuată selectarea literaturii din bazele de date Pubmed și Medline pentru termenul "farmacogenetica", combinată cu medicamente antidiabetice orale, inclusiv metformină.

Rezultate și discuții

Metformina este o moleculă hidrofilă, slab solubilă în lipide, de aceea difuziunea pasivă prin membrane este foarte limitată. Efectul preparatului depinde de absorbție, transport, distribuție și eliminare, procesele de metabolizare fiind mai puțin importante, deoarece metformina se elimină sub formă neschimbată prin secreție tubulară. Din aceste considerente, un rol primordial în farmacocinetica metforminei le revine transportorilor organici.

Preparatul este transportat prin membrane cu ajutorul transportorului de monoamine al membranei plasmatic (PMAT) a epitelului intestinal, transportorilor cationici organici (TCO), inclusiv TCO1, TCO2 și TCO3, și proteinelor de eflux al medicamentelor și toxinelor (MATE) – MATE1 și MATE2. În mai multe studii s-a raportat că genele importante din punct de vedere clinic în rezultatele tratamentului cu metformină sunt de tip „solute carrier” (SLC) și, respectiv, pentru PMAT este SLC29A4, pentru TCO1 – SLC22A1, TCO2 – SLC22A2, TCO3 – SLC22A3, MATE1 – SLC47A1, MATE2 – SLC47A2 (tabelul 1) [2, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 18].

S-a constatat că TCO1 este localizat pe membrana bazolaterală a enterocitelor și hepatocitelor și este important pentru transportul metforminei din celule în spațiul interstițial, și din sânge – în hepatocite. S-a relatat că acest transportor este situat și pe suprafața celulelor epiteliale renale ce participă la reabsorbția metforminei. Transportorul cationic organic 2 este localizat pe membrana bazolaterală a nefronului și e responsabil de captarea metforminei de către celulele epiteliale renale și de filtrarea ulterioară. Transportorul cationic organic 3 este prezent la nivelul intestinului și în hepatocite. Proteinele de transport MATE1 și MATE2 sunt localizate în tuburile proximale, unde facilitează transportul de schimb între metformină și hidrogen, cu eliminarea antidiabeticului. Transportorul MATE1, posibil, participă la eliminarea metforminei din hepatocite în bilă (tabelul 1) [1, 3, 6, 13, 14, 15, 18].

Transportorii membranali implicați în farmacocinetica metforminei

Transportor	Genă	Funcție
PMAT	SLC29A4	Influențează absorbția intestinală și resorbția renală a metforminei.
OCT1	SLC22A1	Este transportatorul principal responsabil de absorbția, distribuția și reabsorbția metforminei, fiind localizat la nivelul intestinului, ficatului și rinichilor.
OCT2	SLC22A2	Determină captarea și secreția metforminei (rinichi) și e responsabil pentru 80% din clearance-ul total al metforminei.
OCT3	SLC22A3	Participă la absorbția metforminei din lumenul intestinal prin membrana plasmatică a enterocitelor și la difuzia din sânge în hepatocite.
MATE1	SLC47A1	Mediază secreția metforminei (rinichi, excreția hepatică în bilă).
MATE2	SLC47A2	Determină secreția metforminei (rinichi).

După administrarea internă, metformina este transportată activ la nivelul membranei apicale a enterocitelor prin intermediul PMAT și TCO3, iar ulterior, cu ajutorul TCO1, prin membrana bazolaterală în sânge (*v. figura*). Metformina din vena portă prin intermediul TCO1 și, posibil, TCO3 este transportată în hepatocite, locul principal de acțiune a preparatului. Parțial, prin intermediul MATE, este eliminată în bilă. Metformina circulantă este captată de celulele epiteliale renale cu ajutorul TCO2 cu filtrarea ulterioară, după care în tuburile proximale și distale o parte din preparat se reabsoarbe cu participarea TCO1 și PMAT, iar transportorii MATE1 și MATE2 asigură eliminarea prin urină. Realizarea acestor procese farmacocinetice este dependentă de particularitățile farmacogenetice individuale ale pacientului, care și determină eficacitatea și inofensivitatea metforminei [4, 7, 11, 13, 16].

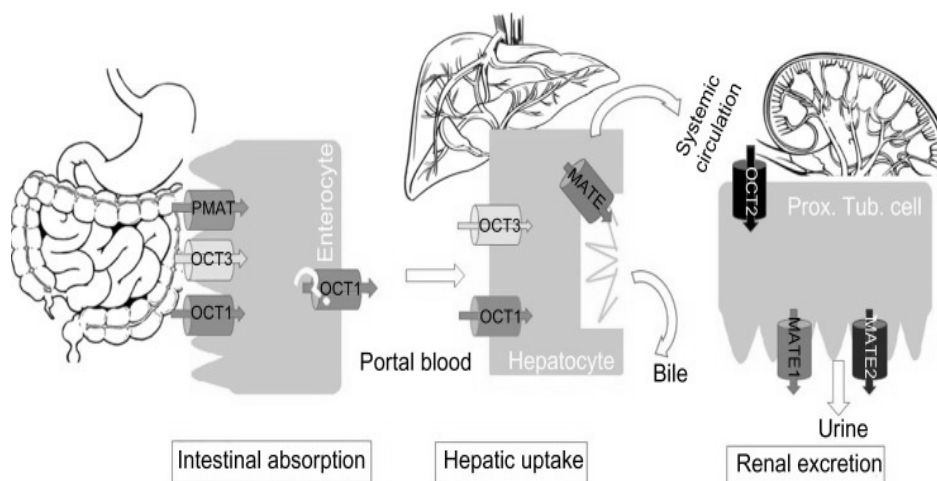
Răspunsul individual la metformină este determinat de polimorfismul genetic. Polimorfismul mononucleotidelor din genele ce codează transportorii metforminei este responsabil de variabilitatea eficacității și inofensivității preparatului. Astfel, studiile asupra populației europene au demonstrat că

variantele TCO1, funcțional mai puțin active (G401S, R61C, 420del, G465R), au fost asociate cu indici maximi ai C_{max} și ariei de sub curba concentrației (AUC) metforminei, cu un volum de distribuție (Vd) mai mic, cu creșterea clearance-ului renal (Cl_{renal}), micșorarea concentrației în echilibru atât la persoanele sănătoase, cât și la bolnavii cu DZ [1, 6, 9, 11, 12, 13].

Studiul influenței polimorfismului genetic asupra farmacocineticii metforminei s-a efectuat prin determinarea nivelului glicemiei și al hemoglobinei glicozilate (HbA1c), prin testul de toleranță la glucoză (TTG). Datele obținute relevă rolul polimorfismului mononucleotidic al genelor ce codează transportorii metforminei, al factorilor de transcripție și al interacțiunii genelor. Printre factorii de transcripție se pot menționa proteina Sp1 (reglează expresia genelor transportorilor), AP-2 (inhibă expresia MATE), HNF α și PPAR α . Datele sumare privind influența polimorfismului genetic asupra farmacocineticii, eficacității și inofensivității metforminei sunt expuse în *tabelul 2*.

Datele despre influența variațiilor polimorfismului genetic al transportorilor asupra farmacocineticii metforminei sunt reflectate în *tabelul 3*.

Transportul metforminei prin transportorii cationici organici [4]



Tabelul 2

Influența polimorfismului genetic asupra farmacocineticii, eficacității și inofensivității metforminei (după Amemov A.C., 2017)

		Polimorfismul mononucleotidelor	Influența asupra farmacocineticii	Influența asupra eficacității	Influența asupra inofensivității	
Gene separate	SLC22A1	rs622342A Agenotipul		↑		
		rs12208357		↓/→	↑/→	
		rs72552763		↓/→	↑	
		rs594709A Agenotipul		↑	↑	
		rs34130495		↓		
		rs34059508		↓	↑/→	
		rs55918055			↑	
	SLC22A2	rs316019	↑/↓ clearance-ului renal	↑		
		rs201919874	↓ clearance-ului renal			
		rs145450955	↓ clearance-ului renal			
		rs316019		+		
	SLC22A3	ssj0008476		↓		
		rs8187725		↓		
	SLC47A1	rs12943590		↑		
		rs8065082		↑		
		rs594709 alela A		↑		
		rs2289669	↓ clearance-ului	↑		
	SLC47A2	rs12943590		↓		
Interacțiunea genelor	SLC22A2 SLC47A1	c.808 G>Trs225228	↑ clearance-ului			
	SLC22A1 SLC47A1	rs622342 rs2289669		↑		
	SLC47A1 SLC47A2	rs2252281 rs12943590	↑ clearance-ului			
Factorii de transcripție	Proteine Sp1	genotipul rs784892GG- genotipul rs784888 GG	↓ clearance-ului secretor ↓ clearance-ului imaginar	↑		
	Proteina AP-2		↓ clearance-ului secretor	↑		
	HNF4α			↑		
	PPARα			↑		
	Sectorul genei ATM	rs11212617			↑/→	

Tabelul 3

Polimorfismul genetic ale transportorilor metforminei [12, 18]

Secvența de referire	ADN	Polimorfismul mononucleotidelor	Efectul
SLC22A1 (OCT1)			
	-43T>G		E asociat cu un răspuns mai bun la metformină.
rs12208357	181C>T	R61C	Crește AUC metforminei; C_{max} mai mare; Vd mai mic; Cl_{renal} crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs683369	480G>C	L160F	Reduce beneficiul metforminei în prevenția diabetului.
rs34130495	1201G>A	G401S	Crește AUC metforminei; C_{max} mai mare; Vd mai mic; Cl_{renal} crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs72552763	1365GAT >del	420del	Crește AUC metforminei; C_{max} mai mare; Vd mai mic; Cl_{renal} crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.

Secvența de referire	ADN	Polimorfismul mononucleotidelor	Efectul
rs34059508	1393G >A, 1393G >C	G465R	Crește AUC metforminei; C_{max} mai mare; Vd mai mic; Cl_{renal} crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs628031	1222A >G	M408V	Efecte adverse mai mici ale metforminei; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2.
rs622342	Intron		Atenuează efectul metforminei asupra HbA1c; nu se asociază cu efect al metforminei asupra HbA1c sau nivelului metforminei la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu beneficiile metforminei în prevenția DZ.
rs461473	Intron		Se asociază cu creșterea efectului metforminei asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.
rs36056065	8 bp insertion		Micșorează efectele adverse ale metforminei.
SLC22A2 (OCT2)			
rs316019	495A >G	M165I	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
	596C >T	T199I	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; reduce Cl_{renal} și crește C_{max} .
	602C >T	T201M	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; reduce Cl_{renal} și crește C_{max} ; nu se asociază cu răspunsul metforminei la bolnavii cu DZ2.
rs316019	808G >T	A270S	Alterează sau reduce funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> ; reduce Cl_{renal} și crește sau nu modifică C_{max} ; nu se asociază cu răspunsul sau nivelul metforminei la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu beneficiile metforminei în prevenția DZ.
rs8177516	1198C >T	A400C	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
rs662301	1294A >C	K432G	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
	Intron		Crește beneficiile metforminei pentru prevenția DZ.
SLC22A3 (OCT3)			
rs8187715		T44M	Crește captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
rs8187717		A116S	Reduce captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
rs8187725		T400I	Reduce <i>in vitro</i> captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
SLC47A1 (MATE1)			
rs2289669	Intron		Crește efectul metforminei asupra reducerii HbA1c la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu influența asupra nivelului metforminei sau cu efectul asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.
rs8065082	Intron		Crește beneficiile metforminei pentru prevenția DZ.
rs2252281	g.-66T >C		Reduce activitatea promotorului genei metforminei asupra TTG; nu se asociază cu influența asupra nivelului metforminei sau efectului asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2. crește Cl_{renal} al metforminei.
rs111060521	28G >T	V10L	Funcție normală <i>in vitro</i> a transportorului.
rs111060524	191G >A	G64D	Reduce <i>in vitro</i> funcția transportorului; nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
	373C >T	L125F	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
rs35790011	1012G >A	V338I	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
	1438G >A	V480M	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
rs35395280	1490G >C	C497S	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
	1557G >C	Q519H	Funcție normală a transportorului <i>in vitro</i> .
rs111060527	983A >C	D328A	Nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
rs2289669/ rs8065082	Intron		Crește efectul metforminei asupra reducerii HbA1c la bolnavii cu DZ2; nu influențează asupra nivelului metforminei sau al HbA1c la bolnavii cu DZ2.
SLC47A2 (MATE2-K)			
rs12943590	g.-130G >A	n/a	Crește activitatea promotorului; efecte adverse mai slab pronunțate; atenuează efectul metforminei asupra TTG.
PMT5634	485C >T	P162L	Reduce captarea metforminei și expresia proteinei <i>in vitro</i> .
rs111060532	632_633GC >TT	G211V	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
rs34399035	1177G >A	G393R	Reduce captarea metforminei și expresia proteinei <i>in vitro</i> ; nu influențează asupra nivelului metforminei sau a efectului asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.

Concluzii

Polimorfismul genetic al mononucleotidelor determină în mare parte proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice, eficacitatea și tolerabilitatea metforminei la pacienții cu diabet zaharat.

Medicul-endocrinolog trebuie să monitorizeze tratamentul cu metformină al bolnavilor cu DZ de tip 2 pentru a elucida la timp insuccesul terapeutic sau controlul neadecvat al evoluției diabetului și să prevadă posibilele implicații farmacogenetice la fiecare pacient individual.

Bibliografie

1. Al-Eitan L.N. et al. Metformin Pharmacogenetics: Effects of SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 Polymorphisms on Glycemic Control and HbA1c Levels. In: *J. Pers. Med.*, 2019, nr. 9(1), pii: E17.
2. Becke M.L., Ewan R., Pearson E.R., Tkáč I. Pharmacogenetics of Oral Antidiabetic Drugs. In: *Int. J. Endocrinol.*, 2013; nr. 2013: 686315.
3. Daniels M.A. et al. Pharmacogenomics in type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs. In: *Pharmacogenomics J.*, 2016, nr. 16(5), pp. 399-410.
4. Dawed A.D., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. In: *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 2016; nr. 9, pp. 17-29.
5. Florez J.C. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*, 2017, nr. 60(9), pp. 1648-1655.
6. Florez J.C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? In: *Diabetologia*, 2017, nr. 60(5), pp. 800-807.
7. Heo C.U., Choi C.I. Current Progress in Pharmacogenetics of Second-Line Antidiabetic Medications: Towards Precision Medicine for Type 2 Diabetes. In: *J. Clin. Med.*, 2019, nr. 8(3), pii: E393.
8. Kleinberger J.W., Pollin T.I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. In: *Ann. NY Acad. Sci.*, 2015, nr. 1346(1), pp. 45-56.
9. Pawlyk A.C. et al. Metformin Pharmacogenomics: Current Status and Future Directions. In: *Diabetes*, 2014, nr. 63(8), pp. 2590-2599.
10. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. In: *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2013, nr. 23(2), pp. 154-171.
11. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. In: *World J. Diabetes*, 2016, nr. 10;7(15), pp. 302-315.
12. Todd J.N., Florez J. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. In: *Pharmacogenomics*, 2014, nr. 15(4), pp. 529-539.
13. Аметов А.С. и др. Фармакогенетика и управление сахарным диабетом 2-го типа. В: Аметов В.С. *Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения*, т. 8. 3-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017, с. 39-61. ISBN 978-5-9704-4454-2.
14. Баранов В.Л. и др. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена slc22a1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином.

В: *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2015, № 7(1), с. 22-27.

15. Евтеев В. А., Казаков Р.Е., Муслимова О.А., Демченкова Е.Ю. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. В: *Безопасность и риск фармакотерапии*, 2018; № 6(2), с. 78-85.
16. Кононенко И.В. и др. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. В: *Сахарный диабет*, 2015, № 18(4), с. 28-34.
17. Сорокина Ю.А. и др. Персонафицированное применение метформина с позиции фармакогенетики (обзор). В: *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2015, № 78(9), с. 30-44.
18. Сорокина Ю.А. *Фармакогенетические аспекты эффективности метформина при сахарном диабете 2 типа*. Дисс. уч. ст. канд. биол. наук, Томск, 2016. 130 с.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 616-003.826:613.81

SINDROMUL MADELUNG:
REVISTA LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ

*Elina BERLIBA*¹, *Eugen TCACIUC*¹, *Kalina BUGOR*²,
*Maria COJUHAR*², *Olga ȘTEFANEȚ*¹, *Liudmila TOFAN-SCUTARU*¹,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

Rezumat

Lipomatoza simetrică multiplă benignă (LSM) sau boala Madelung (Sindromul Launois-Bensaude) este o tulburare proliferativă, relativ rară, a țesutului adipos ce se caracterizează prin depuneri adipoase simetrice, predominant la nivelul gâtului, zona umărului, partea superioară a trunchiului și pe brațe. Boala de obicei debutează mai frecvent la bărbați de vârstă medie, deși au fost descrise câteva cazuri și la copii. S-a constatat o asociere strânsă a bolii cu consumul abuziv de alcool. Depozitele adipoase ajung la dimensiuni gigante, producând disconfort estetic, iar în cazurile avansate conduc la diferite complicații ca disfagie, dispnee, disfonie, uneori și la sindroame de compresiune pe trahee sau pe vena cavă superioară. Diagnosticul se stabilește după tabloul clinic, iar în cazul distribuției profunde a maselor lipomatoase, este recomandată tomografia computerizată sau rezonanța mag-