

Influence of Telmisartan on the Metabolism of Glucose-Lowering Drugs

Jian-Hui LI*

Department of Endocrinology, Ningbo No. 2 Hospital,
Ningbo, 315000, Zhejiang, China

SUMMARY. Diabetes severely threatens the health of humans, and glucose-lowering drugs have been used in patients with diabetes. Angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) telmisartan has been clinically employed in diabetes patients. This study aims to investigate the inhibition of telmisartan on the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 using the combination of *in silico* docking and *in vitro* screening methods. *In silico* docking showed that telmisartan can be well docked into the activity cavity of UGT1A7, and the binding free energy was -8.49 kcal/mol. Telmisartan formed three hydrogen bonds with amino acids residues Ser-86, His-272, and Ile-274. The amino acids involved in the hydrophobic interaction between telmisartan and the activity cavity of UGT1A7 contain Ala-71, Arg-72, Thr-74, Phe-81, Ser-82, Ser-86, His-272, Gly-273, Ile-301, Leu-365, and Phe-366. *In vitro* screening experiment showed that 100 μM of telmisartan inhibited approximately 90% activity of UGT1A7. Furthermore, concentration-dependent inhibition of telmisartan on the activity of UGT1A7 was demonstrated, and half inhibition concentration (IC_{50}) was calculated to be 40 μM . In conclusion, this study demonstrated that telmisartan inhibits the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 in patients with diabetes.

RESUMEN. La diabetes amenaza seriamente la salud de los seres humanos y los medicamentos para reducir el contenido de glucosa se han utilizado en pacientes con diabetes. El bloqueador del receptor de la angiotensina II tipo 1 (ARB) telmisartán se ha utilizado clínicamente en pacientes con diabetes. El objetivo de este estudio es investigar la inhibición de telmisartán sobre la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A7 mediante la combinación de métodos de anclado *in silico* y de análisis *in vitro*. El acoplamiento *in silico* demostró que el telmisartán se puede anclar bien en la cavidad de actividad de UGT1A7 y la energía libre de unión era de -8,49 kcal/mol. Telmisartán formó tres enlaces de hidrógeno con los residuos de aminoácidos Ser-86, His-272 e Ile-274. Los aminoácidos implicados en la interacción hidrofóbica entre telmisartán y la cavidad de actividad de UGT1A7 contienen Ala-71, Arg-72, Thr-74, Phe-81, Ser-82, Ser-86, His-272, Gly-273, Ile-301, Leu-365 y Phe-366. El experimento de selección *in vitro* mostró que 100 μM de telmisartán inhibieron aproximadamente el 90% de la actividad de UGT1A7. Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de telmisartán sobre la actividad de UGT1A7, y se calculó que la mitad de la concentración de inhibición (IC_{50}) era de 40 μM . En conclusión, este estudio demostró que telmisartán inhibe la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A7 en pacientes con diabetes.

KEY WORDS: diabetes, drug-metabolizing enzymes (DMEs), glucose-lowering drugs, telmisartan, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: pian8550676@163.com