

**А.С. Аметов**

# **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа**

## **ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

**3-е издание,  
переработанное и дополненное**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих основную профессиональную образовательную программу послевузовского профессионального образования (ординатура, интернатура, аспирантура) и дополнительную профессиональную образовательную программу повышения квалификации по специальности «Эндокринология»

Регистрационный номер рецензии 389 от 19 сентября 2013 года  
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»

**А.С. Аметов**

# **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа**

## **ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

**3-е издание,  
переработанное и дополненное**

**Том 9**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2018**

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2C9* НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

---

*Аметов А.С., Черникова Н.А., Сычев Д.А., Гришина Е.А.*

### ВВЕДЕНИЕ

По данным на конец 2017 г. 425 млн человек в мире больны СД; к 2045 г. ожидается увеличение числа заболевших до 629 млн [1]. Во всех странах возрастает число больных СД2.

С точки зрения патофизиологии, СД2 характеризуется сниженной секрецией инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и увеличением резистентности тканей к инсулину (снижается способность тканей адекватно «отвечать» на стимуляцию инсулином). В результате развивается хроническая гипергликемия. Считается, что патогенетическая цепочка, приводящая к хронической гипергликемии, запускается при наличии генетической предрасположенности под воздействием средовых факторов. В настоящее время имеются данные о наличии значимой связи между развитием СД и следующими генами: *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *WFS1*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* и *HHEX*. Внешние факторы, предрасполагающие к развитию СД, также хорошо известны: нерациональное питание (так называемая западная диета), гиподинамия, курение, употребление алкоголя [4, 5].

Хроническая гипергликемия с течением времени приводит к развитию осложнений. Развиваются воспаление и эндотелиальная дисфункция, результатом которых являются микро- и макроангиопатии. Микроангиопатия является причиной ретинопатии, нефро- и нейропатии; макроангиопатии повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта и диабетической стопы.

Современное развитие фармакогенетики позволяет в клинической практике оценить сопряженный с СД2 генетический риск —

в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — single nucleotide polymorfism) генов, опосредующих развитие разнообразных метаболических нарушений. Аллельный вариант может рассматриваться как однонуклеотидный полиморфизм в том случае, если носительство минорного аллеля в популяции превышает 1%. Разнообразные исследования, направленные на клиническую оценку носительства полиморфизмов генов-кандидатов, позволяют оценить взаимосвязь ассоциированного генотипа с клинико-лабораторными, антропометрическими параметрами, более неблагоприятным течением заболевания, развитием поздних осложнений СД [2]. Вариабельность фармакологического ответа определяется наследованием однонуклеотидных полиморфизмов генов белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства. В исследовании GoDART (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) в генетических ветвях исследований UCPDS и Diabetes Prevention Program продемонстрировано снижение эффективности ПССП у носителей аллелей.

ПССМ широко назначаются во всем мире и включают в себя несколько поколений. Первое — наиболее старые препараты: толбутамид, хлорпропамид, карбутамид, толазамид, ацетогексамид<sup>®</sup>; ко второму поколению относятся глибенкламид, глизоксепид, глиборнурил, гликвидон, гликлазид, глипизид; к третьему поколению принадлежат глимепирид. Все эти препараты имеют одинаковый механизм действия и метаболизируются в печени цитохромом р450 (СYP) изоформы 2С9.

## **6.1. ПОЛИМОРФИЗМ СYP2С9 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА Р450**

СYP2С9 получает электроны от Р450 оксидоредуктазы (POR). СYP2С9 обладает значительным полиморфизмом и определяет скорость метаболизма ПССМ. В связи с тем, что у людей с различными вариантами СYP2С9 скорости биотрансформации препаратов данной группы сильно различаются, это может влиять на величину разовой и суточной дозы препарата, а также на частоту возникновения побочных эффектов в виде гипогликемии различной степени тяжести. Таким образом, индивидуальный ответ на терапию ПССМ зависит как от возраста, пола, длительности СД, образа питания, так и от генетических факторов [3].

В многочисленных работах показано, что СYP2С9 обладает значительным полиморфизмом: на данный момент известно о 58 его аллелях [6]. Чаще всего в популяции встречается дикая аллель СYP2С9\*1,

соответствующая нормальной функциональной активности фермента [7, 8]. Его наиболее изученные варианты \*2 и \*3 встречаются примерно у 20% людей белой расы [9], в 8–19% и 3–16% соответственно; в то же время у народов Африки и Азии частота встречаемости данной аллели достоверно ниже [10–13]. Показано, что аллели \*2 и \*3 соответствуют сниженной активности фермента, что влияет на скорость биотрансформации примерно 10–15% известных лекарственных средств [9, 14–16], в том числе пероральных гипогликемических препаратов ПСМ. Снижение скорости их метаболизма приводит к возрастанию концентрации в сыворотке крови и периода полувыведения, что ведет к пролонгированию сахароснижающего действия [14, 15]. Доказано, что у людей, имеющих хотя бы одну аллель CYP2C9\*2 или CYP2C9\*3, активность фермента P450 снижается [14, 17]. У гомозигот по аллели \*2 или \*3 клиренс толбутамида снижается на 25% и 84% по сравнению с «дикой» формой CYP2C9 соответственно; у гетерозигот клиренс снижался на 20–50% [18].

Необходимо отметить, что частота встречаемости вариантов CYP2C9 в различных этнических группах неодинакова [7, 8, 12, 13, 18–20]. Данный факт свидетельствует о том, что у представителей разных народов реакция на терапию ПСМ может значительно различаться [19].

## **6.2. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА CYP2C9 НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ**

В связи с тем, что носители вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии являются «медленными метаболизаторами», лекарственные препараты могут накапливаться в их организме, вызывая нежелательные лекарственные реакции вплоть до интоксикации [27]. Одним из побочных эффектов ПСМ является гипогликемия. Установленными рисками гипогликемии являются низкие значения HbA<sub>1c</sub>, возраст, длительно протекающий СД, сопутствующие заболевания, почечная недостаточность, использование длительно действующих препаратов вместо короткодействующих [21, 22].

Частота возникновения гипогликемии на фоне приема ПСМ колеблется от 1,8% до 59%, при этом тяжелая гипогликемия возникает в 1,4–10% [10, 16]. Так, J.E. Schorpan и соавт. сообщили, что умеренную гипогликемию (гликемия <3,89 ммоль/л) испытывали 10,1%

пациентов, чья терапия включала ПСМ; тяжелую гипогликемию с уровнем гликемии менее 2,8 ммоль/л испытывали 5,9% пациентов [23].

Умеренной гипогликемии больше всего подвержены гомо- и гетерозиготные носители «медленных» аллелей \*2 и \*3 [24].

Тяжелой гипогликемии наиболее подвержены носители генотипов СУР2С9\*3/\*3 и СУР2С9\*2/\*3 [27]. Показано, что носители данных генотипов, не имевших в анамнезе приступов тяжелой гипогликемии, получали достоверно более низкую дозу ПСМ по сравнению с теми, у кого эпизоды тяжелой гипогликемии в анамнезе присутствовали [25].

Особое внимание следует уделить межлекарственным взаимодействиям как возможной причине гипогликемии. С осторожностью необходимо назначать препараты, которые ингибируют СУР2С9, такие как амиодарон. Также больным СД, получающим ПСМ, с осторожностью необходимо назначать такие препараты, как  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и диуретические средства, которые могут снижать скорость биотрансформации ПСМ, что особенно важно для носителей «медленных» аллельных вариантов СУР2С9 [26].

Таким образом, СУР2С9 играет значительную роль в метаболизме ПСМ. Его самые часто встречающиеся варианты СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 являются причиной сниженной функциональной активности фермента. В результате при приеме ГПП возникает пролонгирование их сахароснижающего действия. К гипогликемии на фоне терапии ПСМ более склонны носители «медленных» вариантов \*2 и \*3. При этом носители генотипов \*1/ \*2 и \*1/ \*3, как правило, испытывают умеренную гипогликемию, в то время как гомо- и гетерозиготы по «медленным» вариантам СУР2С9 более подвержены риску возникновения у них тяжелой гипогликемии.

### 6.2.1. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Нами было проведено 2 исследования, в которые были включены 132 и 112 участников.

В первое исследование были включены 72 пациента (40–80 лет), средний возраст  $64,2 \pm 8,95$  лет, страдающих СД2, и 67 здоровых добровольцев (45–75 лет), средний возраст  $59,6 \pm 6,9$  лет. Целями данного исследования явились определение и сопоставление частоты встречаемости аллелей и генов по СУР2С9\*3 (1075 A>C, ILE359LEU) у пациентов с СД2 и здоровых лиц. Всем пациентам определяли частоту встречаемости аллелей и генов по СУР2С9\*3 (1075 A>C, ILE359LEU) методом ПЦР-ПДРФ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS17.0.

**Основные результаты.** Распределение CYP2C9\*3 генотипа как в выборке больных СД2 ( $\chi^2 = 0,94$ ,  $p = 0,33$ ), так и здоровых лиц ( $\chi^2 = 2,74$ ,  $p = 0,10$ ) соответствует закону Харди–Вайнберга, что свидетельствует об отсутствии ошибок в формировании выборки. В группе пациентов, страдающих СД2, из 82 человек генотип AA выявлен у 62 (86,1%) обследованных, AC — у 9 (12,5%), CC — у 1 (1,4%). В выборке здоровых добровольцев, в которую входили 67 человек, генотип AA был обнаружен у 55 (82,1%) обследованных, AC — у 10 (14,9%), CC — у 2 (3,0%). При этом аллель A встречалась у пациентов с СД2 в 92,4% случаев, а у здоровых — в 89,6%, распространенность аллели C составила соответственно 10,5% у лиц с СД2 и 7,6% у здоровых добровольцев. Для определения возможной роли полиморфизма CYP2C9\*3 в развитии СД был проведен отдельный анализ встречаемости генотипов и аллелей по CYP2C9\*3 (1075 A > C, ILE359LEU) у больных СД2 и здоровых лиц, который показал отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости аллелей в двух указанных группах ( $p = 0,72$ ). Статистически значимыми считали изменения при  $p < 0,05$  по точному критерию Фишера.

**Выводы.** С учетом анализа полученных результатов не выявлена ассоциация между носительством полиморфного варианта гена CYP2C9\*3 (1075A > C, ILE359LEU) и развитием СД2 [28].

Во второе исследование были включены 112 пациентов с СД2, получающих ПСМ, с генетическими полиморфизмами CYP2C9\*2 Arg144Cys (C > T) и CYP2C9\*3 Ile359Leu (A > C). Его целью было изучение взаимосвязи полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 у пациентов с СД2 и поздних осложнений СД2.

В табл. 6.1 представлена общая характеристика пациентов.

Таблица 6.1

**Общая характеристика пациентов ( $n = 112$ ) с генетическими полиморфизмами CYP2C9 при сахарном диабете 2-го типа**

Показатель	Пол		Уровень $p$
	женщины ( $n = 74$ )	мужчины ( $n = 38$ )	
Возраст, лет	65,4 ± 9,3	62,0 ± 7,3	>0,1
Рост, см	160,6 ± 7,0	174,8 ± 7,4	<0,001*
Масса тела, кг	85,9 ± 15,7	93,7 ± 14,1	<0,05*
Индекс массы тела	33,2 ± 5,8	30,6 ± 4,1	<0,025*

\* Различия между женщинами и мужчинами статистически значимы при  $p < 0,05$  (критерий Колмогорова–Смирнова).

Набор группы пациентов формировался из пациентов с СД2, получающих терапию ПСМ в качестве монотерапии либо в комбинации с другими сахароснижающими агентами. Основным условием включения пациентов было наличие однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*.

Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9\*2 Arg144Cys (C>T)* и *CYP2C9\*3 Ile359Leu (A>C)* использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с программным обеспечением CFX Manager компании BioRad (США) и наборы «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия) и «ДНК-Технология» (Россия). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных СД2 сорбентным методом (реактивы ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Количество и качество экстрагированной ДНК определялось с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Образцы ДНК хранились в элюирующем буфере при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . С выделенной геномной ДНК проводилась аллель-специфичная полимеразная цепная реакция, использовали реакции амплификации с двумя аллель-специфичными зондами. Для исследования отбирались пациенты с однонуклеотидными генетическими полиморфизмами *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*: 1) нормальная гомозигота с генотипом  $X/X$  ( $CC$  для *CYP2C9\*2* и  $AA$  для *CYP2C9\*3*); 2) гетерозигота с генотипом  $X/Y$  ( $CT$  для *CYP2C9\*2* и  $AC$  для *CYP2C9\*3*); 3) мутантная гомозигота с генотипом  $Y/Y$  ( $TT$  для *CYP2C9\*2* и  $CC$  для *CYP2C9\*3*).

Для характеристики углеводного, липидного, белкового обмена, а также работы сердца, печени и почек определялись следующие показатели: гликемия натощак (ммоль/л), постпрандиальная гликемия (ммоль/л);  $\text{HbA}_{1c}$  (%), холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), альбумин (г/л), креатинин (мкмоль/л), СКФ (мл/мин), альбуминурия (мг/л). Вариабельность гликемии и сердечно-сосудистые параметры изучали в режиме непрерывного мониторинга гликемии и ЭКГ (глюкокардиомониторирование) с оценкой средней гликемии (ммоль/л), максимальной гликемии (ммоль/л), минимальной гликемии (ммоль/л), оценивались время нормогликемии (%), гипергликемии (%), гипогликемии (%), а также частота сердечных сокращений (мин), артериальное давление систолическое (мм рт.ст.), артериальное давление диастолическое (мм рт.ст.),  $QTc$  (мс). Анализы проводились по современным стандартам [8].



Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 8.0 и SPSS16.0.

### Основные результаты

В результате проведенного фармакогенетического исследования нами были получены следующие варианты сочетаний гомо- и гетерозиготных комбинаций нуклеотидов у пациентов ( $n = 112$ ), имеющих маркеры полиморфизма *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Аллели	Содержание, %
CC-AA	57,1 (95% доверительный интервал 46,8–67,0%)
TT-AA	14,3 (95% доверительный интервал 8,1–22,7%)
CT-AA	12,5 (95% доверительный интервал 6,7–20,6%)
CC-AC	16,1 (95% доверительный интервал 9,5–24,8%)

У участников исследования были выявлены поздние осложнения СД2: у 6,4% пациентов — диабетическая нефропатия, у 63,3% — ретинопатия, а у 96,3% — полинейропатия.

С помощью соответствующего корреляционного анализа (по Спирмену, Гамма и Кендалл) удалось показать, что диабетические осложнения подобного типа статистически значимо связаны с большим количеством независимых переменных. Структура корреляционных связей при полинейро-, ретино- и нефропатии различалась. Однако во всех случаях наличие этих проявлений СД2 было связано с альбуминурией. Существенно то, что была выявлена связь полиморфизма *CYP2C9\*2* (*CYP2C9\*3* подобных связей не имел) с наличием нефропатии. Полинейро- и ретинопатия не связаны с нуклеотидным составом данного полиморфного гена (табл. 6.3).

Так, диабетическая полинейропатия была достоверно взаимосвязана с полом, ростом, альбуминурией, уровнем креатинина, систолическим и диастолическим артериальным давлением, средней и максимальной гликемией, вариабельностью гликемии, экстрасистолией; диабетическая ретинопатия — с уровнем холестерина, альбуминурией, интервалом *QTc*; диабетическая нефропатия — с полиморфизмом *CYP2C9\*2*,  $HbA_{1c}$ , альбуминурией.

Кластерный анализ, проведенный на основе корреляционных матриц, позволил наглядно увидеть внутренние связи между изученными параметрами, характеризующими СД2 при полиморфизме гена *CYP2C9* (рис. 6.1, А и 6.2, А, см. цв. вклейку).

Таблица 6.3

**Результаты корреляционного анализа связей поздних осложнений сахарного диабета с лабораторными показателями и полиморфизмом CYP2C9\*2**

Независимые переменные	Осложнения		
	полинейро- патия	ретинопатия	нефропатия
<b>Спирмен корреляция, <math>r</math></b>			
Пол	0,28*	0,13	0,15
CYP2C9*2	0,06	-0,07	0,48*
HbA <sub>1c</sub>	0,14	0,06	0,24*
Холестерин	-0,15	-0,25*	0,02
Альбуминурия	0,26*	0,30*	0,38*
Артериальное давление систолическое	-0,23*	-0,14	0,14
Экстрасистолы	0,35*	0,06	0,07
QTc	0,04	0,23*	0,13
Гамма корреляция =			
CYP2C9*2	0,27	-0,14	0,95*
Рост	0,61*	0,09	0,35
HbA <sub>1c</sub>	0,42	0,08	0,57*
Холестерин	-0,45	-0,30*	0,06
Креатинин	0,61*	-0,03	0,06
Альбуминурия	0,77*	0,38*	0,88*
Средняя гликемия	0,62*	-0,08	0,39
Мах гликемия	0,60*	-0,04	0,27
Артериальное давление систолическое	-0,78*	-0,18	0,36
Артериальное давление диастолическое	-0,79*	0,07	0,15
Экстрасистолы	0,90*	0,18	0,34
QTc	0,11	0,29*	0,32

Окончание таблицы 6.3

Независимые переменные	Осложнения		
	полинейро- патия	ретинопатия	нефропатия
Кендалл корреляция			
Пол	0,28*	0,13	0,15
<i>CYP2C9*2</i>	0,06	-0,07	0,46*
Рост	0,17*	0,06	0,12
HbA <sub>1c</sub>	0,11	0,05	0,20*
Холестерин	-0,12	-0,20	0,02
Креатинин	0,18*	-0,02	0,02
Альбуминурия	0,22*	0,25*	0,32*
Средняя гликемия	0,17*	-0,05	0,14
Мах гликемия	0,17*	-0,03	0,10
Вариабельность гликемии (max-min)	0,16*	-0,04	0,12
Артериальное давление систолическое	-0,20*	-0,12	0,12
Артериальное давление диастолическое	-0,19*	0,04	0,05
Экстрасистолы	0,35*	0,06	0,07
<i>QTc</i>	0,03	0,20	0,11

\* Статистически значимые корреляционные связи ( $p < 0,05$ ) между наличием диабетических нейро-, ретино-, нефропатий и независимыми переменными.

В первом варианте (при включении всех переменных) выявлено три отчетливых кластера переменных: 1) артериальное давление систолическое, артериальное давление диастолическое и холестерин; 2) экстрасистолы, максимальная гликемия, средняя гликемия, HbA<sub>1c</sub>; 3) альбуминурия, нефропатия и организация генотипа *CYP2C9\*2*. Во втором варианте — два кластера: 1) липопротеиды высокой плотности, максимальная гликемия, *CYP2C9\*3* и СКФ; 2) *CYP2C9\*2*, креатинин, ТГ и наличие нефропатии.

Таким образом, в ходе исследования выявлены следующие кластеры тесно взаимодействующих переменных: 1) артериальное давление

систолическое, артериальное давление диастолическое и холестерин; 2) экстрасистолы, максимальная гликемия, средняя гликемия,  $HbA_{1c}$ ; 3) альбуминурия, нефропатия и генотип  $CYP2C9^*2$ ; 4) липопротеиды высокой плотности, максимальная гликемия,  $CYP2C9^*3$  и СКФ; 5)  $CYP2C9^*2$ , креатинин, ТГ и наличие нефропатии. Показано наличие статистически значимых связей генотипов  $CYP2C9^*2$  и  $CYP2C9^*3$  со структурой системных взаимоотношений показателей углеводного, липидного обмена, работы сердца, почек и печени.

С помощью множественного корреляционного анализа выявлено, что наибольшим каноническим весом с стороны углеводного обмена обладали переменные постпрандиальная гликемия,  $HbA_{1c}$  и средняя гликемия, а со стороны липидного обмена — ТГ, ЛПНП и липопротеиды высокой плотности. Это позволило утверждать, что статистически значимо связаны не только отдельные переменные липидного и углеводного обмена, выявленные при парном корреляционном анализе, но и системы обмена в целом.

С помощью ROC-анализа установлено, что наибольшее количество возможных предикторов характерно для прогноза и диагностики нефропатии (альбуминурия, средняя гликемия, минимальная гликемия, артериальное давление систолическое,  $QTc$ , гликемия натощак,  $HbA_{1c}$  и ТГ). Метод многомерного шкалирования полностью подтвердил результаты кластерного анализа, выявлены группы переменных с наименьшими расстояниями (рис. 6.1, Б и 6.2, Б), соответствующие ранее представленным кластерам. Полученные результаты подтверждены с помощью построения диаграммы Шепарда.

Диаграмма рассеяния Шепарда является графиком зависимости воспроизведенных расстояний матрицы от исходных расстояний между признаками. Если большинство точек располагается сгруппированно вблизи ступенчатой линии, то это свидетельствует о том, что найденная при многомерном шкалировании двумерная конфигурация признаков была вполне адекватна исходным данным (рис. 6.3, см. цв. вклейку).

В нашем исследовании диаграммы рассеяния Шепарда свидетельствовали о том, что найденная при многомерном шкалировании двумерная конфигурация была адекватна исходным данным, а следовательно, точно отражала истинное пространственное соотношение переменных и показывала их реальные внутренние связи.

С помощью ROC-анализа были выявлены независимые переменные, которые обладали статистически значимой прогностической силой в отношении наличия диабетической полинейропатии, ретинопатии, нефропатии (табл. 6.4).

Таблица 6.4

**Статистически значимые предикторы диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и полиморфизмом гена *CYP2C9*\*2**

Тестируемые переменные	Площадь под кривой (AUC)
<b>Нейропатия</b>	
Частота сердечных сокращений	0,64 (0,24–1,0)
Артериальное давление систолическое	0,85 (0,69–1,0)
Артериальное давление диастолическое	0,78 0,53–1,0
<b>Нефропатия</b>	
Альбуминурия	0,87 (0,63–1,0)
Средняя гликемия	0,70 (0,54–0,85)
Min гликемия	0,67 (0,51–0,83)
Артериальное давление систолическое	0,66 (0,49–0,83)
<i>QTc</i>	0,66 (0,38–0,93)
Гликемия натощак	0,66 (0,36–0,96)
HbA <sub>1c</sub>	0,78 (0,57–0,99)
Триглицериды	0,70 (0,41–0,99)
<b>Ретинопатия</b>	
Холестерин	0,65 (0,52–0,79)

ROC-кривые для всех переменных, приведенных в табл. 6.4, представлены на рис. 6.4 (см. цв. вклейку).

Перечисленные в табл. 6.4 переменные являются предикторами изученных патологических проявлений и поздних осложнений у пациентов с СД2. Прогностическую силу переменных по значениям площади под кривой от 0,65 до 0,87 можно оценить как хорошую. На основании выбранных предикторов с помощью бинарной логистической регрессии удалось получить несколько моделей прогноза. Точность исполнения прогноза (диагноза) нейропатии составила 96,2%, нефропатии — 100%, ретинопатии — 60,5%.

Результаты исследования позволили оценить совокупности взаимосвязей показателей углеводного, липидного обмена, работы сердца, почек и печени у пациентов с генетическим полиморфизмом *CYP2C9* при СД2. Полученные данные также могут быть использованы для прогноза появления осложнений данного заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. DF Diabetes Atlas 2017 Update.
2. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты генетики, нутриогенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический Архив. 2015. Т. 8. С. 124–131.
3. Krentz A.J., Bailey C.J. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2005. Vol. 65, N. 3. P. 385–411.
4. Chu H., Wang M., Zhong D., Shi D. et al. Ma AdipoQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013. Vol. 29, N. 7. P. 532545.
5. do Carmo J.M., da Silva A.A., Dubinion J. et al. Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway // *IUBMB Life*. 2013. Vol. 65, N. 8. P. 692–698. doi:10.1002/iub.1187.
6. Human CYP Allele Nomenclature Committee website (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>).
7. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics — related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 27. P. 9–54.
8. Vargens D.D., Petzl-Erler M.L., Suarez-Kurtz G. Distribution of CYP2C9 polymorphisms in an Amerindian population of Brazil // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 110. P. 396–400.
9. Subramanian M., Agrawal V., Sandee D. et al. Effect of P450 oxidoreductase variants on the metabolism of model substrates mediated by CYP2C9.1, CYP2C9.2, and CYP2C9.3 // *Pharmacogenet. Genomics*. 2012 Aug. Vol. 22, N. 8. P. 590–597.
10. Zhou K., Donnelly L., Burch L. et al. Loss-of-Function CYP2C9 Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study.
11. Xu H., Murray M., McLachlan A.J. Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmaco-dynamics of sulfonylurea drugs // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10. P. 643–658.
12. Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B., Stein C.M. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. Vol. 54. P. 1257–1270.
13. Schwarz U.I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene // *Eur. J. Clin. Investig.* 2003. Vol. 33, Suppl 2. P. 23–30.

14. Wang B., Wang J., Huang S.Q. et al. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10. P. 781–834.
15. Ingelman–Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez–Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects // *Pharmacology & Therapeutics.* 2007. Vol. 116. P. 496–526.
16. Osman Gökalp, Arzu Gunes, Hakan Çam, Erkan Cure, Osman Aydın, Mehmet Numan Tamer, Maria Gabriella Scordo, Marja–Liisa Dahl. Mild hypoglycaemic attacks induced by sulphonylureas related to CYP2C9, CYP2C19 and CYP2C8 polymorphisms in routine clinical setting.
17. Wang B., Wang J., Huang S.Q., Su H.H., Zhou S.F. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10. P. 781–834.
18. Kirchheiner J., Bauer S., Meineke I. et al. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers // *Pharmacogenetics.* 2002. Vol. 12. P. 101–109.
19. Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2014. Т. 9, № 1. С. 46–48.
20. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Гасанов Н.А., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? // *Pacific Medical Journal.* 2006. Т. 4. С. 21–26.
21. Amiel S.A., Dixon T., Mann R. et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes // *Diab. Med.* 2008. Vol. 25. P. 245–254.
22. Holstein A., Hammer C., Hahn M. et al. Severe sulphonylurea-induced hypoglycaemia — a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2010. Vol. 9. P. 675–681.
23. Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta–analysis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014 Jan. Vol. 30, N. 1. P. 11–22.
24. Holstein A., Plaschke A., Ptak M. et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 60. P. 103–106.
25. Andreas Holstein, Michael Hahn, Olaf Patzer, Angela Seeringer, Peter Kovacs, Julia Stingl Impact of clinical factors and CYP2C9 variants for the risk of severe sulfonylurea-induced hypoglycemia.

26. Ragia G., Petridis I., Tavridou A., Christakidis D., Manolopoulos V.G. Presence of CYP2C9\*3 allele increases risk for hypoglycemia in Type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas // *Pharmacogenomics*. 2009. Vol. 10, N. 11. P. 1781–1787.
27. Аметов А.С., Сычев Д.А., Черникова Н.А., Коклина А.В. Фармакогенетика и управление сахарным диабетом 2-го типа» Сахарный диабет 2 типа // Проблемы и решения. 2017. Т. 8. 3-е издание. С. 38–62.
28. Нестеренко З.А. VII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «ШАГ В ЗАВТРА» Материалы конференции. 2016. Т. II. С. 73.