

**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 8**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2017**

## **ФАРМАКОГЕНЕТИКА И УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

---

*Аметов А.С., Сычев Д.А., Черникова Н.А., Коклина А.В.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным международной диабетической федерации (IDF), распространенность СД на 2015 г. составила 415 млн человек, а к 2040 г. прогнозируется увеличение числа больных диабетом до 642 млн человек. Как ни печально, Россия входит в рейтинг 10 стран-лидеров по количеству диабетиков (12,1 млн человек) и занимает в нем пятую позицию. СД многократно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является одной из ведущих причин смертности (почти 5 млн человек только за 2015 г.). Основной вклад в устрашающие темпы роста заболеваемости вносит СД 2-го типа, на долю которого у взрослых приходится примерно 91% [1]. В Российской Федерации, по данным исследования NATION, распространенность СД 2-го типа среди взрослого населения составила 5,4%. Кроме того, диабет-ассоциированные затраты — весомое экономическое бремя (сотни миллиардов долларов ежегодно); по приблизительным подсчетам, на долю СД приходится до 11% затрат мирового здравоохранения [8]. Следовательно, достижение целевых значений гликемии и профилактика отдаленных осложнений у пациентов с СД — одна из приоритетных задач современного здравоохранения.

Безусловно, терапия СД 2-го типа должна включать немедикаментозные мероприятия, однако основу лечения СД 2-го типа составляет медикаментозная сахароснижающая терапия. История сахароснижающих препаратов началась почти 100 лет назад с открытия и выделения животного инсулина; затем в середине прошлого века были открыты препараты сульфанилмочевины и бигуаниды. С тех пор беспрестанно идут поиски «идеального» средства для лечения СД 2-го типа.

На данный момент для терапии СД 2-го типа FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США) одобрило 10 классов препаратов:

- бигуаниды (метформин);
- тиазолидиндионы;
- производные сульфонилмочевины;
- меглитиниды;
- ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз;
- агонисты глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1);
- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4);
- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-4);
- инсулины;
- амилиномиметики.

Из них в Российской Федерации доступны девять [2]; амилиномиметик-прамлинтид пока не зарегистрирован для применения в нашей стране. С одной стороны, такое многообразие сахароснижающих препаратов предоставляет врачу значительный простор для творчества. С другой — в реальной клинической практике в процессе подбора сахароснижающей терапии у врача может возникнуть ряд трудностей: во-первых, нужно попытаться установить доминирующее звено в патогенезе нарушений углеводного обмена, что позволит подобрать адекватную терапию. Но даже грамотно подобранная с патогенетической точки зрения сахароснижающая терапия не всегда приводит к ожидаемому результату, что может иметь множество объяснений, в том числе индивидуальные особенности метаболизма препаратов, в основе которых есть генетические особенности. В связи с этим встает вопрос о возможности индивидуализации подхода при подборе терапии.

## **ФАРМАКОГЕНЕТИКА — КЛЮЧ К ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОМУ ПОДХОДУ В МЕДИЦИНЕ**

Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий (в том числе «-omics» — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для совершенствования оценки предрасположенности к болезням, их профилактики и лечения с использованием вмешательств, включая применение лекарственных средств (ЛС). По сути, персонализированная медицина представляет собой подход к оказанию медицинской

помощи на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (так называемых биомаркеров), которые позволяют стратифицировать пациентов в зависимости от предрасположенности к болезням и/или предполагаемому ответу на то или иное вмешательство (профилактическое или лечебное, включая применение лекарственных средств). При этом перспективной технологией персонализированной медицины является клиническая фармакогенетика, которая наиболее близка к внедрению в реальную клиническую практику, что может повышать эффективность и безопасность фармакотерапии [3].

Клиническая фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения ЛС у пациентов). От фармакогенетики необходимо отличать понятие «фармакогеномика» — влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будут доступны для клиники полногеномный анализ, а также, что важнее, клиническая интерпретация подобных исследований.

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки, участвующие в фармакокинетике и/или фармакодинамике ЛС. Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций [6];
- резистентность (низкая эффективность или отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах [5]:

- 1) фармакокинетике, когда гены кодируют ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций) и транспортеры ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения;
- 2) фармакодинамике, когда гены кодируют молекулы-мишени для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участву-

ющие в патогенетических путях заболевания, при котором изменяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу, — *NOS*).

Однонуклеотидные полиморфизмы характерны для генов, кодирующих ферменты как I фазы (изоферменты цитохрома P450 бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства («дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на следующие группы:

- распространенные метаболизаторы (*extensivemetabolism*, EM) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определенных ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, то есть они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов, как правило, эффективны и безопасны стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз;
- медленные метаболизаторы (*poor-metabolism*, PM) — пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (иногда выделяют как *intermediometabolism*, IM) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство) или вообще отсутствует (гомозиготное носительство);
- сверхактивные, или быстрые, метаболизаторы (*ultraextensive-metabolism*, UM) — пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Причиной фенотипа «быстрого метаболизатора» также может быть дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для *CYP2D6*. У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов соответствующих изоферментов цитохрома P450.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры ЛС, также приводят к изменениям фармакокинетики, так как транспортеры участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах,

кодирующих молекулы-мишени для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС без влияния на фармакокинетические процессы [3, 4].

Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах (наши первые исследования — ПЦР ПДРФ (полиморфизма длины рестрикционных фрагментов), затем ПЦР в режиме реального времени). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР нами используется или кровь больного, или соскоб буккального эпителия. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному полиморфизму. Как правило, врач — клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста, формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. При этом особую важность для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования приобретает разработка алгоритмов персонализации выбора ЛС и их режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также доказательство эффективности их использования в проспективных сравнительных исследованиях.

Однако для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом;
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ;
- должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода;

- фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, то есть должен быть «поставлен» в лаборатории медицинской организации, а в самой медицинской организации должен быть специалист, обладающий компетенцией клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Также возможно и использование специальных компьютерных программ.

Очевидно, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время может принести максимальную пользу для пациентов в следующих случаях:

- при применении ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто пожизненно);
- при применении ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;
- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в том числе и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС [3, 4].

## **ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ДИАБЕТОЛОГИИ**

Сфера интересов фармакогенетики продолжает расти, в последние годы в фокус попали и сахароснижающие препараты. На данный момент ведутся поиски генетических полиморфизмов, позволяющих спрогнозировать эффективность различных классов сахароснижающих препаратов (выделить отвечающих за терапию — «респондеров» и тех, у кого препарат будет не так эффективен, — «нон-респондеров») и вероятность нежелательных реакций при их применении.

### **МЕТФОРМИН**

Метформин — препарат первой линии в лечении СД 2-го типа, один из наиболее назначаемых препаратов. Сахароснижающее действие метформина реализуется через активацию 5-АМФ-активируемой протениназы, что приводит к подавлению глюконеогенеза и уменьшению инсулинорезистентности. Также за метформином замечена способность снижать абсорбцию глюкозы в кишечнике. Дополнительными точками воздействия препарата служат снижение уровня свободных жирных кислот (СЖК) и улучшение показателей липидного спектра (за счет подавления липогенеза), активация фибринолиза и снижение



агрегационных свойств тромбоцитов, а также другие плейотропные эффекты [5, 7]. В то же время, несмотря на почти вековую историю препарата, о механизме его действия до сих пор известно далеко не все. Надо отметить, что примерно в 1/3 случаев ответ на метформин определяется как недостаточный. Причины такой вариабельности ответа остаются не до конца ясными. Кроме того, значительная часть пациентов плохо переносит терапию метформином: до 63% отмечают наличие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, в 5–10% случаев они служат причиной отмены препарата [8].

В условиях обычной рН среды метформин представляет собой катион, переносимый через мембрану семейством белков — транспортеров органических катионов (ОСТ). Семейство представлено следующими представителями: ОСТ1 — переносчик на гепатоцитах, ОСТ2 — на базолатеральной мембране нефронов, ОСТ3 встречается и в гепатоцитах, и в нефронах. В захвате метформина гепатоцитами участвуют ОСТ1 и ОСТ3; попадая в гепатоцит, метформин вмешивается в комплекс дыхательной цепи 1-го типа митохондрий, смещая соотношении АМФ/АТФ в сторону последнего, что в конечном счете приводит к активации АМФ-киназы и подавление глюконеогенеза через транскрипционные факторы. Метформин не метаболизируется, выводится преимущественно почками в неизменном виде преимущественно путем канальцевой секреции; ряд изоформ транспортеров МАТЕ1 и МАТЕ2 выведение препарата с мочой и желчью [5].

Межиндивидуальные различия в ответе на лечение метформином обусловлены генетическими полиморфизмами. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП или SNP) в генах, кодирующих транспортеры метформина (ОСТ1, ОСТ2, МАТЕ1, МАТЕ2 и др.) ответственны за значительную вариабельность эффективности и токсичности метформина.

Замена нуклеотида в высокополиморфном гене *SLC22A1* значимо влияет на функцию кодируемого им транспортера ОСТ1. В исследованиях на европейской популяции было показано, что наличие менее функционально активных вариантов ОСТ1 (*G401S*, *R61C*, *420del* и *G465R*) ассоциировано с более высокими показателями максимальной концентрацией метформина ( $C_{\max}$ ) и площадью под кривой (AUC), меньшим объемом распределения, увеличенным почечным клиренсом препарата, сниженной равновесной концентрацией как у здоровых, так и у больных диабетом [6].

По результатам исследователей из Южной Индии было показано, что *rs622342* — вариант *SLC22A1*, гена, кодирующего ОСТ1, значительно влияет на эффективность терапии метформином: вероятность положительного ответа на препарат в 5,6 раза выше у «АА» гомозиготных

пациентов. Фармакогенетическое исследование, проведенное в китайской популяции, показало, что при монотерапии метформином максимальный сахароснижающий эффект развивается у пациентов с генотипом AA rs594709 *SLC22A1*. Такие же варианты, как rs12208357 (*R61C*), rs34130495 (*G401S*), rs72552763 (*420del*), rs34059508 (*G465R*), приводят к снижению эффективности метформина (оценка производилась в рамках глюкозотолерантного теста) [5]. Однако по результатам самого крупного исследования (1531 пациента с диабетом), посвященного роли полиморфизма *SLC22A1* в формировании ответа на терапию метформином, GoDARTs, показано, что два наиболее распространенных дефектных варианта OCT1 (*R61C* и *420del*) не влияют на выраженность снижения HbA<sub>1c</sub>, вероятность достижения целевых значений и неэффективности монотерапии. Davis и соавт. показали, что нет ассоциации между этими вариантами и абсолютным снижением HbA<sub>1c</sub>. По результатам Veskeg и соавт., при исследовании 11 полиморфизмов *SLC22A1* ни для одного из них не удалось обнаружить значимой связи с ответом на метформин. В рамках исследовательской программы Diabetes Prevention Program метформин доказал свое диабет-протективное действие в группе людей с высоким риском; было выявлено, что rs683369, кодирующий *L160F*, обладает протективным действием. При этом данный вариант не влияет на функциональную активность OCT1 [6].

Доказано наличие связи между вариабельностью OCT1 и метформином. Тарасова и соавт. в своем исследовании обнаружили два полиморфизма rs628031 (*M408V*) и rs36056065, обладающих выраженным протективным эффектом; данных о наличии связи между дефектными вариантами OCT1 rs12208357 (*R61C*) и rs34059508 (*G465R*) и переносимостью метформина не получено. Тем не менее в исследовании GoDARTs установлено, что дефектные варианты rs12208357 [*R61C*], rs55918055 [*C88R*], rs34130495 [*G401S*], rs72552763 [*M420del*] и rs34059508 [*G465R*] — важные генетические детерминанты переносимости метформина. Так, у носителей двух аллелей, приводящих к снижению функции OCT1, риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ увеличивается в 2,4 раза. Совместное применение метформина с другими препаратами, подавляющими OCT1, увеличивает риск развития побочных эффектов OR до четырех раз [6].

Не меньший интерес представляет высокополиморфный ген *SLC22A2*, кодирующий OCT2 — транспортер, ответственный за 80% почечного клиренса метформина. Zolk и соавт. обнаружили, что вариант 808G>T (270Ala>Ser) *SLC22A2* существенно влияет на фармакокинетику препарата. По одним данным, у здоровых субъектов вариант rs316019 (*A270S*) ответствен за снижение почечного клиренса метформина,

в то время как другие исследования говорят о прямо противоположном эффекте: вариант rs316019 ассоциирован с ускорением клиренса. Song и соавт. исследовали влияние rs201919874 (*T199I*) и rs145450955 (*T201M*) на фармакокинетические свойства метформина: эти варианты в значительной степени ассоциированы с более высокой концентрацией препарата и его сниженным клиренсом. По последним данным, имеется связь между эффективностью метформина и rs316019 (808G > T) вариантом *SLC22A2* [5]. Было показано, что варианты OCT2 (*T199I*, *T201M* и *A270S*) со сниженной функцией ассоциированы с увеличением концентрации препарата в плазме и снижением почечного клиренса метформина как у пациентов с диабетом, так и у здоровых испытуемых. Однако результаты других исследований эти данные не подтверждают. В основном исследования были сфокусированы на варианте *A270S*; в большинстве из них наличие связи между вариантами OCT2 ответом на метформин и побочными эффектами со стороны ЖКТ не подтвердилось. Однако результаты одного исследования все же говорят в пользу наличия связи: среди пациентов с впервые выявленным диабетом в китайской популяции более выраженное снижение HbA<sub>1c</sub> на монотерапии метформином наблюдалось у гетерозиготных пациентов [6].

Данные по полиморфизмам гена *SLC22A3*, кодирующего 3-е семейство переносчиков OCT3, куда более скудные, чем по двум описанным выше генам. Лишь в одном из исследований было показано, что такие варианты, как ssj0008476 (*T44M*), rs8187725 (*T400I*) и *V423F*, значимо ассоциированы с нарушенным ответом на действие метформина.

Ген *SLC47A1* кодирует рецепторы экстружии лекарственных препаратов и токсинов 1-го типа (*MATE1*); его полиморфизмы ассоциированы с нарушением транспорта/эксекреции метформина. Выявленные полиморфизмы гена *SLC47A1* значимы для установления различий в ответе на метформин в разных этнических группах. Было показано, что наличие варианта rs2289669 (G > A) на участке интрона *SLC47A1* у пациентов, получающих метформин, ассоциировано с более значимым снижением HbA<sub>1c</sub>. У гомозиготных носителей rs2289669 в китайской популяции этот вариант ассоциирован с большей AUC и меньшим клиренсом метформина, чем у носителей дикого типа. В рамках исследования Diabetes Prevention Programme отмечено, что rs8065082 (C > T) вариант *SLC47A1* ассоциирован с более низкой частотой развития диабета при профилактическом применении метформина. В одном из исследований оценивался эффект полиморфизмов rs594709 гена *SLC22A1* и rs2289669 гена *SLC47A1* у пациентов с СД 2-го типа; значимой ассоциации не выявлено. Однако, если учесть результаты других работ, эти данные представляются неоднозначными.

Так, аллель «А» в rs594709 связывают с более выраженной эффективностью метформина. На примере китайской популяции было показано, что вариант rs2289669 (G > A) *SLC47A1* также способствует повышению эффективности метформина через воздействие на механизмы экскреции. Отмечено, что снижение HbA<sub>1c</sub> у носителей минорных аллелей в rs2289669 было более значительно как в доминантной, так и в рецессивной моделях [5, 6].

Рецепторы экстружии лекарственных препаратов и токсинов 2-го типа (MATE2), располагающиеся на апикальной мембране клеток проксимальных собирательных трубочек, кодируются геном *SLC47A2*. MATE2 участвуют в экскреции метформина с мочой. В опытах на здоровых испытуемых было показано, что промоторный вариант MATE2 связан с фармакокинетическими свойствами метформина. Choi и соавт. установили, что пациенты, гомозиготные по rs12943590 (130G > A) MATE2-K значительно реже достигают удовлетворительного контроля гликемии на терапии метформином [5, 6].

Взаимодействие генов: наличие доказанной связи между отдельными вариантами генов и ответа на метформин объясняет вариабельность эффективности препарата лишь частично. С учетом того, что в одном и том же органе располагается сразу несколько видов транспортеров, исследования, рассматривающие их совместное влияние, могут дать более глубокое понимание. Christensen и соавт. рассмотрели взаимодействие вариантов OAT2 и MATE1 с точки зрения их влияния на фармакокинетику метформина: клиренс препарата был выше при совместном носительстве варианта с.808 G > T и гомозиготе по g.-66 T > C. В другом исследовании рассматривалось взаимодействие интронного варианта MATE1 (rs2289669) и OAT1 (rs622342): сахароснижающий эффект метформина при генотипе CC был более выражен, чем при генотипе AA OAT1. Stocker и соавт. сообщают о взаимодействии промоторного варианта MATE1 (g.-66 T > C/rs2252281) и MATE2 (g.-130 G > A/rs12943590): у носителей обоих вариантов наблюдался больший почечный и секреторный клиренс [6].

Существуют также исследования, посвященные влиянию транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов вышеуказанных транспортеров, на вариабельность ответа на метформин. К этим транскрипционным факторам относятся: белок Sp1, регулирующий экспрессию части генов транспортеров, AP-2, подавляющий экспрессию MATE, а также факторы HNF4α и PPARα. В них сообщается о пяти вариантах в Sp1 или вблизи него и об одном варианте AP-2, ассоциированных с экскрецией метформина и изменением HbA<sub>1c</sub>. У пациентов GG гомозиготных по rs784892 снижение

Таблица 2.1

**Влияние генетических полиморфизмов отдельных генов,  
транскрипционных факторов и взаимодействия генов на фармакокинетику,  
эффективность и переносимость метформина**

		Однуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Влияние на переносимость	
Отдельные гены	SLC22A1	rs622342AA-генотип		↑		
		rs12208357		↓/не влияют	↑/не влияют	
		rs72552763		↓/не влияют	↑	
		rs594709AA-генотип		↑		
		rs34130495		↓	↑	
		rs34059508		↓	↑/не влияют	
		rs55918055			↑	
	SLC22A2	rs316019	↑/↓ почечного клиренса	↑		
		rs201919874	↓ почечного клиренса			
		rs145450955	↓ почечного клиренса			
		rs316019		+		
	SLC22A3	ssj0008476		↓		
		rs8187725		↓		
	SLC47A1	rs12943590		↑		
		rs8065082		↑		
		rs594709 аллель А		↑		
		rs2289669	↓ клиренса	↑		
	SLC47A2	rs12943590		↓		
	Взаимодействие генов	SLC22A2 SLC47A1	с.808 G>Trs225228	↑ клиренса		
		SLC22A1 SLC47A1	rs622342 rs2289669		↑	
		SLC47A1 SLC47A2	rs2252281 rs12943590	↑ клиренса		

Окончание табл. 2.1

		Однонуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Влияние на переносимость
Транскрипционные факторы	Белок Sp1	rs784892GG-генотип	↓ секреторного клиренса	↑	
		rs784888 GG-генотип	↓ кажущегося клиренса		
	Белок AP-2		↓ секреторного клиренса	↑	
	HNF4 $\alpha$			↑	
	PPAR $\alpha$			↑	
	Участок рядом с геном <i>ATM</i>	rs11212617			↑/не влияет

HbA<sub>1c</sub> было на 1,1% больше, а секреторный клиренс метформина на 98 мл/мин ниже, чем у AA гомозиготных пациентов. Также у GG гомозиготных пациентов по rs784888 (вариант Sp1) было отмечено снижение кажущегося клиренса до 24%. Варианты HNF4 $\alpha$  и PPAR $\alpha$  были ассоциированы со снижением HbA<sub>1c</sub>, однако их эффекты не могут быть объяснены фармакокинетикой метформина и требуют дальнейшего изучения [6].

Не так много информации о генетических вариантах, влияющих на фармакодинамику метформина: всего несколько исследований сообщают о наличии номинальной связи между генами-кандидатами и эффективностью метформина. В исследовании GWAS (1024 пациента с СД 2-го типа) была выявлена ассоциация варианта rs11212617 вблизи гена *ATM* и гликемического ответа на метформин (линейное снижение HbA<sub>1c</sub> или достижение целевого значения HbA<sub>1c</sub>). Эти данные нашли подтверждение и в двух других независимых исследованиях: шотландском (1783 пациента) и английском (1113 пациентов). Мета-анализ трех других исследований сам по себе и в сочетании с вышеупомянутыми крупными исследованиями подтверждает наличие связи между данным вариантом и успехом лечения. Аналогичные данные были получены и для китайской популяции. В то же время исследование Diabetes Prevention Program показало, что наличие вариант rs11212617 не сопровождается более медленными темпами прогрессирования диабета [6] (табл. 2.1).

## ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

ПСМ, относящиеся к секретогогам — один из наиболее широко применяемых классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), история которых началась еще в 50-х гг. прошлого века. На сегодняшний день насчитывается более 20 ПСМ, разделяющихся на два поколения. Наиболее типичные представители ПСМ второго поколения: глимепирид, глибенкамид, гликлазид, глипизид, гликвидон; препараты первого поколения в настоящее время не назначаются. Все препараты группы СМ связываются с рецептором сульфонилмочевинны 1-го типа (SUR1), приводя к закрытию АТФ-зависимых калиевых (K-АТФ) каналов и вызывая деполяризацию мембран клеток  $\beta$ -клеток. Деполяризация, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция, что усиливает секрецию глюкоз-независимую инсулина [6, 7].

K-АТФ-каналы представляет собой гетерооктаметрический белковый комплекс, образованный четырьмя субъединицами Kir6.2, образующими пору канала, попарно соединенных с четырьмя SUR1, окружающими пору. Имеются данные о связи полиморфизмов генов *ABCC8*, *KCNJ11*, *CYP2C9*, *TCF7L2*, *NOS1AP* (адаптерный белок синтазы оксида азота-1) и нарушенного ответа на ПСМ. Неисправность Kir6.2 (*KCNJ11*) и SUR1 (*ABCC8*) будет приводить к нарушению сигнального каскада [6].

Ген *KCNJ11* кодирует одну из белковых субъединиц, образующих пору K-АТФ канала (член 11 подсемейства J субъединицы поры K-АТФ канала). Сообщается о 219 полиморфных нуклеотидах *KCNJ11*, расположенных на хромосоме 11p15.1. По имеющимся данным, полиморфизмы *KCNJ11* влияют на риск развития диабета, поскольку играют ведущую роль в секреции инсулина. Связь с развитием диабета доказана лишь для шести полиморфизмов: rs5210, rs5215, rs5218, rs5219, rs886288, rs2285676. В исследовании с участием пациентов с СД 2-го типа было выявлено, что rs5210 *KCNJ11* ассоциирован с лучшим ответом на гликлазид. Наиболее изученный вариант *KCNJ11* rs5219 (E23K) тесно связан с дебютом СД в азиатской популяции; в то же время исследования на европейской популяции не показали значимой разницы по гликированному гемоглобину. В некоторых исследованиях сообщается о том, что пациенты с вариантам *KCNJ11* отвечают на терапию ПСМ лучше, чем на инсулин [6].

Член 8 подсемейства С АТФ-связывающей кассеты (*ABCC8*) кодирует SUR1, модулирующий работу K-АТФ канала. Несмотря на то что варианты rs1799854 (C/T) и rs1801261 *ABCC8* активно изучались, данные об их взаимосвязи с СД 2-го типа остаются противоречивыми. Вариант

rs1799854 тесно связан с эффективностью ПСМ, оцениваемой по снижению уровня  $HbA_{1c}$ . Активирующие мутации в генах *SUR1* (*ABCC8*) и *Kir6.2* (*KCNJ11*) могут привести к нарушению передачи сигнального каскада, что в итоге приведет к терапевтической неэффективности ПСМ. Так, наличие варианта Arg972 увеличивает риск вторичной резистентности к препаратам ПСМ у пациентов с СД 2-го типа. Двухмесячное наблюдательное исследование, проведенное на пациентах с СД 2-го типа в китайской популяции, показало, что носительство Ser1369Ala в значительной степени влияет на терапевтический успех гликлазида. В другом исследовании не было получено данных о наличии разницы в ответе на толбутамид в ОГТ у носителей варианта *SUR1*–437A/T и участников без него [6].

Такие представители класса СМ, как толбутамид, глимеперид, глипизид и глибенкамид, метаболизируют в печени, превращаясь в активные метаболиты преимущественно под действием цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*). Активные метаболиты выводятся исключительно почками. Результаты исследований свидетельствуют о наличии выраженной связи между *CYP2C9* и эффективностью ПСМ у пациентов с диабетом. Для двух вариантов rs1057910 (*CYP2C9*\*3) и rs1799853 (*CYP2C9*\*2) была получена значительная ассоциация со снижением скорости метаболизма ПСМ у здоровых добровольцев. При наличии таких вариантов, как *Pe359Leu* и *Arg144Cys*, у пациентов с СД 2-го типа почечный клиренс глибенкамида был ниже на 30–80%, из чего следует, что для снижения риска гипогликемий в этой группе пациентов дозы препаратов должны быть ниже [6].

Транскрипционный фактор *TCF7L2* кодируется одноименным геном *TCF7L2*, активно участвующим в процессах пролиферации и дифференциации клеток. В том числе этот фактор необходим для глюкоз-стимулированной секреции инсулина. *TCF7L2* — ключевой транскрипционный фактор, регулирующий инсулинзависимый метаболизм глюкозы; он выступает в роли главного регулятора в процессах синтеза проинсулина и его превращения в инсулин. Исходя из этого нуклеотидные вариации в гене *TCF7L2* могут привести к нарушению секреции инсулина, а та, в свою очередь, — к гипергликемии. Ген *TCF7L2* экспрессируется как на развивающейся, так и на зрелой  $\beta$ -клетке; у носителей аллелей, сопряженных с риском развития СД 2-го типа, секреция инсулина снижена. Miyake и соавт. выявили наличие предрасположенности к СД 2-го типа у носителей rs7903146, rs12255372 и rs11196205 в японской популяции; для rs290487 и rs11196218 эта ассоциация не подтвердилась. Полиморфизм *TCF7L2* влияет как на риск развития СД 2-го типа, так и на терапевтический ответ на применение препаратов СМ у пациентов



с СД 2-го типа. Носительство таких вариантов, как rs12255372 и rs7903146, приводит как к повышению риска развития СД 2-го типа, так и к снижению эффективности препаратов СМ [6] (табл. 2.2).

Таблица 2.2

**Влияние генетических полиморфизмов отдельных генов на фармакокинетику и эффективность производных сульфонилмочевины и риск гипогликемии при их применении**

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Риск гипогликемии
<i>KCNJ11</i>	rs5210		↑ для гликлазида	
<i>ABCC8</i>	rs1799854		↑/↓	
	rs1801261		↑/↓	
	Arg972		↓ (риск вторичной резистентности)	↓
	Ser1369Ala		+ гликлазид	↓
<i>TCF7L2</i>	rs12255372		↓	
	rs7903146		↓	
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	↓ метаболизма		↑
	rs1799853	↓ метаболизма		↑
	Ile359Leu	↓ почечный клиренс		
	Arg144Cys	↓ почечный клиренс		

## МЕГЛИТИНІДЫ

Глиниды относятся к секретагогам: подавление АТФ-зависимых калиевых каналов приводит к секреции инсулина. Следует заметить, что в клинической практике глиниды применяются реже, чем препараты сульфонилмочевины, ввиду их меньшей эффективности и большей стоимости. Основная точка приложения действия глинидов — постпрандиальная гликемия, так как они преимущественно стимулируют раннюю фазу инсулиновой секреции. Молекулярный механизм аналогичен таковому при действии препаратов сульфонилмочевины; различаются лишь сайты связывания. После перорального приема глиниды достаточно быстро всасываются, достигая пиковой концентрации в плазме в течение 1 ч. Транспортный полипептид органических анионов 1В1 (OATP1B1), кодируемый геном *SLCO1B*, обеспечивает транспорт глинидов в печени,

где под действием ферментов из CYP-семейства метаболизирует до 95% препарата. Сообщается об ассоциации генетических вариантов генов *SLCO1B1*, *CYP2C9* и *CYP2C8* и фармакокинетики и/или эффективности глинидов [5, 6].

Ген *SLCO1B1* экспрессируется преимущественно на базолатеральной мембране гепатоцитов и значительно влияет на фармакокинетику. У здоровых носителей с.521 T > C аллели *SLCO1B1* снижен транспорт и увеличена концентрация репаглинида и натеглинида в плазме. Аналогично гаплотип \*1B/\*1B того же гена ассоциирован со сниженным транспортом глинидов [5, 6].

Также есть данные о наличии связи между *CYP2C8* и *CYP2C9* фармакокинетики репаглинида и натеглинида. Не и соавт. исследовали влияние различных генотипов *KCNJ11* на эффективность терапии репаглинидом в течение 24 нед у 100 пациентов из Китая: у носителей К аллели E23K наблюдалось более выраженное снижение HbA<sub>1c</sub>. Однако следует учитывать, что у носителей данной аллели исходный HbA<sub>1c</sub> был выше, чем у носителей «дикого» варианта, а это может затруднять интерпретацию результатов. Данные о фармакодинамике имеются только в отношении репаглинида, а большинство исследований по фармакокинетике глинидов проводилось на здоровых добровольцах. Поэтому данный класс препаратов интересен для дальнейшего изучения [5, 6].

Полиморфизмы двух генов, *CYP2C8* и *CYP3A4*, связаны со скоростью метаболизма репаглинида. Было показано, что у носителей варианта *CYP2C8*\*3 клиренс репаглинида выше, чем у носителей «дикого» генотипа. В исследовании с участием китайских пациентов установлена взаимосвязь между вариантами rs2237892 (C/T) и rs2237895 (C/A) гена *KCNQ1* и эффективностью терапии репаглинидом.

Среди носителей TT генотипа rs290487 гена *TCF7L2*, страдающих СД 2-го типа, влияние репаглинида на гликемию и липидный обмен было более выражено, чем у носителей генотипов CC и CT.

Гипогликемия — один из потенциальных побочных эффектов глинидов. Репаглинид на 100% метаболизирует в печени и, следовательно, выводится преимущественно с желчью. Сообщается о наличии генетических вариантов, влияющих как на фармакокинетику глинидов, так и на их терапевтическую эффективность. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с ответом на глиниды: *SLCO1B1*, *CYP2C8*, *CYP3A4*, *TCF7L2*, *SLC30A8*, *IGF2BP2*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *UCP2*, *NAMPT*, *MDR1*, *PAX4* и *NeuroD1*.

Вариант 521T > C того же гена значительно влияет на фармакокинетику натеглинида и может влиять на его эффективность. Поскольку натеглинид метаболизируется ферментом *CYP2C9*, генетический вариант *CYP2C9*\*3

также может влиять на его эффективность (по результатам исследования на здоровых добровольцах в китайской популяции). Также имеются данные о том, что при наличии гена *SLCO1B1* повышен захват репаглинида гепатоцитами. Носительство варианта с.521 T > C гена *SLCO1B1* у здоровых добровольцев было сопряжено с повышенной концентрацией репаглинида и натеглинида в плазме. Гаплотип \*1B/\*1B того же гена также ассоциирован со снижением транспорта глинидов [5, 6].

В исследовании He и соавт. на пациентах из китайской популяции выявлена связь между генотипом *KCNJ11* и эффективностью репаглинида: у носителей К аллели E23K наблюдалось более выраженное снижение HbA<sub>1c</sub>. Тем не менее данные результаты нельзя расценивать однозначно: исходный уровень HbA<sub>1c</sub> был выше у носителей данной аллели по сравнению с носителями дикого типа. Вариант rs5219 (Lys23Glu) гена *KCNJ11* ассоциирован ответом на терапию репаглинидом (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, HbA<sub>1c</sub>): пациенты с генотипами GA и AA отвечали хуже, чем носители GG генотипа.

Основное ограничение исследований, посвященных фармакогенетике глинидов, — маленькие выборки (в большинстве из них участвовало не более 100 человек). Исследования по фармакодинамике проводились только в отношении репаглинида, а данные по фармакокинетике ограничиваются исследованиями на здоровых добровольцах (табл. 2.3).

Таблица 2.3

### Влияние генетических полиморфизмов отдельных генов на фармакокинетику и эффективность глинидов и риск гипогликемии при их применении

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Влияние на переносимость
<i>SLCO1B1</i>	*1B/*1B	↑ концентрации		
	521T>C	↑ концентрации	? натеглинид	
<i>CYP2C9</i>	CYP2C9*3		?	
<i>CYP2C8</i>	CYP2C8*3			
<i>CYP3A4</i>		+		
<i>KCNJ11</i>	E23K		↑	
	rs5219		+	
<i>TCF7L2</i>	rs290487 Генотип TT		↑	
<i>KCNQ1</i>	rs2237892		+	
	rs2237895		+	

## ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Тиазолидиндионы (ТЗД) — относительно новый класс ПССП. ТЗД повышают чувствительность тканей-мишеней к инсулину, приводя к повышению захвата глюкозы адипоцитами и миоцитами, незначительно влияя на глюконеогенез. Основные представители этого класса препаратов — росиглитазон и пиоглитазон. Ранее сообщалось о сердечно-сосудистой небезопасности росиглитазона: повышение риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности; на данный момент препарат реабилитирован. ТЗД связываются с рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (PPAR $\gamma$ ) адипоцитов, стимулируя их дифференциацию, и снижают гликемию у пациентов с СД 2-го типа. Тем не менее механизм действия ТЗД на молекулярном уровне до сих пор остается не до конца понятным. Потенциальные механизмы улучшения чувствительности к инсулину скелетных мышц и печени: уменьшение внутриклеточного содержания триглицеридов, снижение синтеза и/или действия провоспалительных цитокинов, увеличение уровня адипонектина в плазме. В ряде исследований показано, что ТЗД влияют как на гомеостаз глюкозы, так и на каскад инсулина, что может препятствовать развитию СД 2-го типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Имеются данные, указывающие на наличие значимой ассоциации между эффективностью ТЗД и генетическими полиморфизмами. В первую очередь это касается генов, кодирующих ключевые факторы — регуляторы ИР: PPAR $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , адипонектин, резистин и лептин [6].

PPAR $\gamma$  относится к ядерным рецепторам, регулирующим метаболизм углеводов, гомеостаз липидов и процесс дифференцировки адипоцитов. Кроме того, это один из ключевых медиаторов в сигнальном пути инсулина. При физиологических показателях кислотности PPAR $\gamma$  образует димер с рецепторами ретиноидов X (RXR). ТЗД обладают высокой специфичностью по отношению к PPAR $\gamma$ ; связывание ТЗД с комплексом PPAR $\gamma$ -RXR приводит к его конформационным изменениям. Последнее, в свою очередь, запускает процесс взаимодействия гетеродимерного комплекса с генами-мишенями. Влияние на генетический аппарат клетки в конечном счете реализуется в улучшении чувствительности к инсулину через изменение скорости гликолиза, липогенеза, адипогенеза и увеличения захвата и утилизации глюкозы. Полиморфизмы гена PPAR $\gamma$  могут влиять на аффинность ТЗД к рецепторам, а следовательно, их терапевтическую эффективность. Была показана значительная связь между наличием мутаций, приводящих к утрате функции PPAR $\gamma$ , и резистентностью к инсулину и риском

развития СД 2-го типа. В ряде исследований было показано, что носительство миссенс-варианта Pro12Ala (CCA-to-GCA) *PPAR $\gamma$*  ассоциирован с лучшей чувствительностью к инсулину и меньшим риском СД 2-го типа. В пилотном исследовании на пациентах из Индии было показано, что вариант Pro12Ala значительно влияет на гликемический контроль при терапии пиоглитазоном. В другом исследовании был получен аналогичный результат для росиглитазона: более выраженное снижение ГПН и HbA<sub>1c</sub> было получено у носителей Pro12Ala. В исследовании Zhang и соавт. показано, что варианты Thr394Thr и Gly482Ser 1-альфа коактиватора *PPAR $\gamma$*  также ассоциированы с большей эффективностью росиглитазона [6]. Носительство аллеля CYP2C8\*3 в гене *PPAR $\gamma$*  ассоциируется с более низким уровнем глитазона в плазме крови, вследствие чего отмечается более слабый терапевтический ответ, ассоциированный с меньшим риском развития отеков в процессе терапии [8].

### Адипоцитокины

В одном из исследований показано, что варианты гена *ADIPOQ*, кодирующего адипонектин, были ассоциированы с эффективностью росиглитазона при применении в течение 12 нед, оцениваемой по HbA<sub>1c</sub> и глюкозе плазмы натощак. Liu и соавт. в своей работе установили, что носительство последовательности вариантов в генах лептина и ФНО- $\alpha$  ассоциировано со сниженным ответом на росиглитазон. Такие варианты, как rs2241766 (45T/G) и rs266729 (-11377C/G) гена *ADIPOQ*, rs1800629 (-308 G/A) гена *TNF- $\alpha$*  и rs7799039 (-2548G/A) гена лептина, обладают противоположным действием на терапевтическую эффективность росиглитазона и инсулинорезистентность. В пилотном исследовании обнаружено, что -420 (G/G) гена резистина может служить предиктором выраженности подавления инсулинорезистентности при применении пиоглитазона, а значит, и его терапевтической эффективности [5].

### Цитохром P450

В метаболизме росиглитазона участвуют *CYP2C8* и *CYP2C9*, в то время как пиоглитазон метаболизирует преимущественно *CYP2C8* и *CYP3A4*. Было установлено наличие значимой связи между полиморфизмом гена *CYP2C8* и нарушением клиренса росиглитазона: полиморфизм *CYP2C8*\*3 кодирует фермент CYP2C8 со сниженной функциональной активностью. Таким образом, генетические варианты *CYP2C8* могут влиять на терапевтическую эффективность ТЗД [5] (табл. 2.4).

Таблица 2.4

**Влияние генетических полиморфизмов отдельных генов на фармакокинетику, эффективность и переносимость тиазолиндиев**

Ген	Однуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Влияние на переносимость
<i>PPAR<math>\gamma</math></i>	Pro12Ala		↑	
	Thr394Thr		↑	
	Gly482Ser		↑	
<i>ADIPOQ</i>	rs2241766 (45T/G)		↓	
	rs266729 (-11377C/G)		↓	
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	rs1800629 (-308 G/A)		↓	
<i>LEP</i>	rs7799039 (-2548G/A)		↓	
<i>CYP2C8</i>	CYP2C8*3		↓	↓

## ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ

### Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Благодаря увеличению глюкозозависимого инсулинового ответа и уменьшению избыточной продукции глюкагона ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), относящиеся к инкретиномиметикам, улучшают чувствительность  $\beta$ -клетки к глюкозе. Представители класса: ситаглиптин, видаглиптин, саксаглиптин. Саксаглиптин метаболизирует через CYP3A4/A5, в то время как в метаболизме саксаглиптина участвуют CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C8. Zimdahl и соавт. изучили влияние вариантов TCF7L2 на терапевтическую эффективность линаглиптина: препарат значительно улучшал показатели гликемии как у носителей аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития диабета, так и у тех, у кого они не выявлялись [5].

Hart и соавт. выявили наличие значимой ассоциации между вариантом rs7202877, расположенным вблизи гена *CTRB1/2*, кодирующего хомотрипсин, и ответом на глиптины. Носительство G-аллели варианта rs7202877 было ассоциировано с более высокой активностью фекального хомотрипсина и меньшим снижением HbA<sub>1c</sub> при применении глиптинов в течение трех месяцев [6]. Вариант rs2285676 гена *KCNJ11* служит предиктором успешности терапии иДПП-4 [9].

Есть данные, что есть связь между генами, отвечающими за функциональную активность  $\beta$ -клеток и их апоптоз, и эффективностью иДПП-4, например rs9376211, расположенный в области интрона *ASK1*. Ген *ASK1* кодирует один из белков семейства митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), необходимый для адекватного ответа клетки на действие стрессовых факторов. *ASK1* вовлечен в TXNIP-зависимый каскад апоптоза  $\beta$ -клеток, запускаемый в условиях оксидативного стресса; более того, было показано, что этот каскадный путь замешан в подавлении процессов апоптоза  $\beta$ -клеток гастроинтестинальным пептидом (ГИП). Значит, пациенты с нарушением ГИП-опосредованного механизма защиты клетки от апоптоза, обусловленным носительством данного варианта *ASK1*, могут быть резистентны к терапии иДПП-4. Также была обнаружена тесная связь между другим полиморфизмом — rs57803087, располагающимся в области интрона гена *PRKD1*, и терапевтической эффективностью иДПП-4. *PRKD1* — киназа, контролирующая целый ряд процессов: транспорт веществ по аппарату Гольджи, передачу сигнала с мембранных рецепторов, транскрипцию генов, митохондриального оксидативного стресса, а также влияющая на морфологию, подвижность и адгезивные способности клетки [10].

Крайне мало известно о фармакогенетике аГПП-1. В пилотном исследовании на здоровых добровольцах было показано различие в ответе на введение экзогенного ГПП-1 у носителей двух наиболее распространенных вариантов в гене *GLP-1R* (rs6923761 G > A и rs3765467 C > T) [6]. У носителей аллеля А локуса rs10423928 в гене *GLP-1R* отмечается статистически значимое снижение секреции инсулина и инкретинового эффекта [8]. Также есть отдельные сообщения о наличии связи между другими генами и ответом на применение аГПП-1 (*KCNQ1*, *TCF7L2*, *WFS1*) [6] (табл. 2.5).

## Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Механизм действия новейшего класса ПССП, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) основан на подавлении реабсорбции глюкозы в почках, которое приводит к глюкозурии и инсулиннезависимому снижению гликемии. Выводятся преимущественно с мочой ферментом уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФГТ). Ввиду относительной новизны этого класса препаратов исследований, посвященных их фармакогенетике, не так много. В исследовании с участием 134 здоровых добровольцев и пациентов с СД 2-го типа обнаружено, что гены, кодирующие вышеупомянутый транспортер, *UGT1A9* и *UGT2B4* участвуют в метаболизме канаглиф-

Таблица 2.5

**Влияние генетических полиморфизмов отдельных генов на фармакокинетику, эффективность и переносимость инкретиномиметиков**

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Влияние на фармакокинетику	Влияние на эффективность	Влияние на переносимость
<i>DPP4</i>	rs12617656			
<i>TCF7L2</i>			↑ линаглиптина	
<i>KCNJ11</i>	rs2285676		↑	
<i>CTRB1/2</i>	rs7202877		↓	
<i>ASK1</i>			↓	
<i>PRKD1</i>	rs57803087		+ глиптины	
<i>GLP-1R</i>	rs6923761 G>A		↑	
	rs3765467 C>T		↑	

лозина. Концентрация препарата была выше у носителей аллелей *UGT1A9\*3* и *UGT2B4\*2* (вариантов, ассоциированных со снижением функции). При применении в монотерапии или при добавлении к препаратам из других классов ингибиторы НГЛТ-2 снижают  $HbA_{1c}$  на 0,58–1%. Уже имеются сообщения о наличии индивидуальной изменчивости на ответ, которые связывают с генетическими особенностями. Известны нонсенс и миссенс мутации в гене *SLC2A5*, которые приводят к выпадению функции НГЛТ-2 и развитию семейной формы почечной глюкозурии, сопряженной, в свою очередь, со сниженным уровнем гликемии [6].

Исследований по фармакогенетике препаратов, относящихся к классу ингибиторов «альфа-глюкозиды», на данный момент практически нет [5, 6]. Данные по фармакогенетике инсулина в литературе не встречаются вовсе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным обзора 2016 г., проведено не менее 120 исследований, посвященных изучению взаимосвязи генов и сахароснижающих препаратов. На сегодняшний день выявлено порядка 70 генов, в той или иной степени ассоциированных с СД 2-го типа. Фармакогенетика предоставляет возможность более глубоко взглянуть на медикаментозную терапию диабета, а значит, дает шанс улучшить ее. В последние десятилетия количество сахароснижающих препаратов



неуклонно растет; вместе с тем процесс выбора препарата в реальной клинической практике только усложняется. Индивидуальные различия в ответе на ПСП объясняются наличием ряда вариантов генов, кодирующих белки — транспортеры ЛС, рецепторы к ним, ферменты, участвующие в катаболизме препаратов, а также генов, обуславливающих риск развития СД 2-го типа. Для внедрения фармакогенетических исследований в реальную клиническую практику требуется дальнейшее изучение их роли в прогнозировании исходов лечения. Тщательно спланированные крупномасштабные фармакогенетические исследования, а также открытия в области транскриптомики, протеомики, метаболомики и метагеномики — ключ к персонализации сахароснижающей терапии. И хотя межиндивидуальные особенности эффективности и токсичности ПССП имеют мощную генетическую основу, нужно понимать, что изучение одних лишь генетических различий не позволит адекватно спрогнозировать ответ на терапию диабета. [5, 6, 8]. На рис. 2.1 представлены алгоритм и тактика ведения пациентов с СД 2-го типа в наши дни и в перспективе.

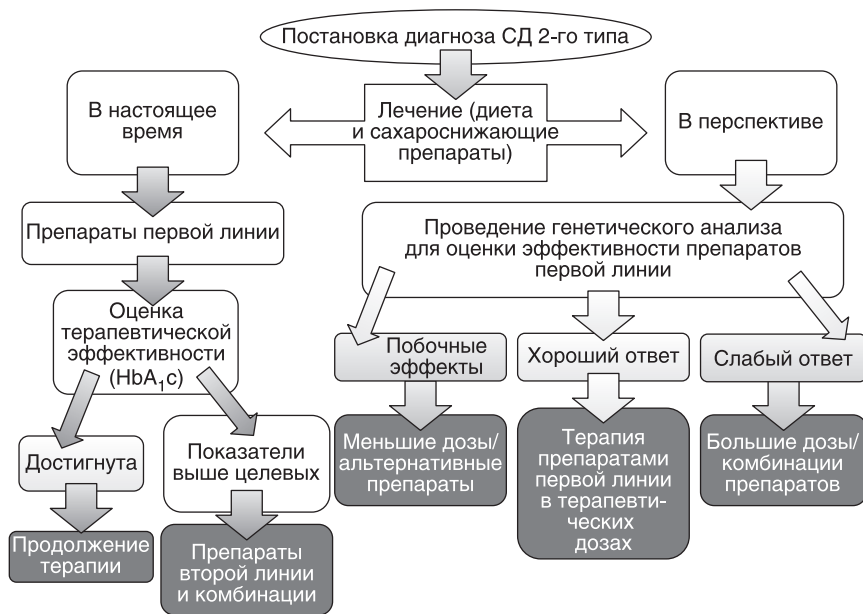


Рис. 2.1. Алгоритм ведения пациентов с СД 2-го типа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. IDF. Diabetes atlas. 7th Edition. 2015.
2. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 2017. Вып. 8.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетика и фармакогеномика: самые близкие к клинике направления персонализированной медицины // Фармакокинетика и фармакогеномика. 2015. Вып. 1.
4. Zhou K., Yee S.W., Seiser E.L. et al. Variation in the glucose transporter gene *SLC2A2* is associated with glycemic response to metformin // Nature Genetics. 2016. Vol. 48. P. 1055–1059.
5. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus // World J. Diabetes. 2016. Vol. 7. N. 15. P. 302–315.
6. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents // Pharmgenomics Pers. Med. 2016. Vol. 6. N. 9. P. 17–29.
7. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
8. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты генетики, нутриогенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. 2015. № 8. С. 124–132.
9. Jamaluddin J.L., Huri H.Z., Vethakkan S.R. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus // Pharmacogenomics. 2016 Jun. Vol. 17. N. 8. P. 867–881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010. Epub 2016 Jun 1.
10. Liao W.-L., Lee W.-J., Chen C.-C. et al. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes // Oncotarget. 2017 Mar 14. Vol. 8. N. 11. P. 18050–18058. Published online 2017 Feb 1. doi: 10.18632/oncotarget.14951PMCID: PMC5392306.