Перевод статьи Using Personalized Medicine in the Management of Diabetes Mellitus (Использование персонализированного подхода в медицине при лечении сахарного диабета)

ПОДГОТОВИЛИ СТУДЕНТЫ ГР 1.6.09 А

БАКАНОВА Ю.В.

КУГАЙ П.А.

Коллектив авторов Нина Элк и Отито Ф. университета Фэрлей Дикинсон, Нью Джерси, США провели генетические исследования кандидатов (CGS), сосредоточенных на генах, связанных с СД2 типа.

Были рассмотрены гены, участвующие в гомеостазе глюкозы, особенно те, которые кодируют пути продуцирования, секреции и реакции инсулина **(такие как рецептор инсулина [INSR], гликогенсинтаза 1 [GYS1], транспортер глюкозы 4 [GLUT4] и сайт-рецептор инсулина-1 [IRS -1])** были основным направлением в изучении СД 2 типа

В целом, вклад этого исследования в действительные генетические ассоциации с СД 2 типа был ограниченным и иногда невоспроизводимым из-за плейотропности заболевания, малыми размерами выборки, высокими затратами генотипирования и низким генетическим сигналом. Несмотря на эти недостатки, CGS привел к идентификации общих вариантов в подтвержденных генах восприимчивости, таких как **гамма-рецептор активированного пролифератором пероксисом (PPAR-γ) и KCNJ11**, кодирующий компонент, восстанавливающий бета-клетки островков Лангерганса

На втором этапе проводились широкомасштабные исследования (GWAS)

Это комплексные исследования, в которых используется беспристрастный и гипотетический подход к исследованию всего генома для ассоциаций между генетическими вариантами и наблюдаемыми фенотипами.

Поскольку GWAS - это особый тип исследований с использованием случайного контроля, где отдельные геномы субъектов болезни (случаи) сканируются на генетические маркеры, отличающиеся по частоте от контрольных субъектов, есть потенциальная способность обнаруживать новые генетические локусы, лежащие в основе предрасположенности к СД 2 типа и его развития.

Самый сильный генетический сигнал, связанный с чувствительностью к диабету, был обнаружен с помощью одиночных нуклеотидов деполиморфизмов (SNP) в транскрипционном факторе 7-like 2 (TCF7L2). Эти локусы были обнаружены методом маркерного анализа микросателлинов всего генома в когорте из 1000 человек (Исландия)16 из которых впоследствии подтверждены и реплицированы в СД 2

В статье рассматривается моногенный синдром СД.

Причиной развития моногенного сахарного диабета является наследование одной или двух мутации в гене. Заболевания передаются аутосомно-доминантным или рецессивным путем, а также могут возникнуть вследствие спонтанно возникшей мутации.

Синдром можно разделить на две основные формы: MODY(злокачественный диабет молодых) и NDM (неонатальный СД)

MODY

возникает из-за моногенных дефектов функции бета-клеток поджелудочной железы с небольшим или отсутствующим дефектом в действии инсулина. Клинические особенности MODY включают аут-дом. наследование, раннее начало (до 25 лет), отсутствие ожирения и низкаю потребность в инсулине вне ремиссии. В настоящее время существует около 13 различных типов MODY, связанных с аномалиями в более чем шести разных локусах на разных хромосомах и классифицированных дефицитным геном, вызывающим наблюдаемый фенотип.

MODY вызван мутациями в генах **HNF4a, кодируя фактор транскрипционного фактора hepatocyte factor 4-alpha.**

MODY 2 обусловлен мутациями гена **глюкокиназы (GCK),** вызывая снижение функции глюкокиназы, фермента, ответственного за гомеостаз уровня глюкозы в крови в бета-клетках поджелудочной железы. Полученное нарушение фосфорилирования глюкозы в печени отвечает за умеренную гипергликемию, наблюдаемую у пациентов с MODY 2

Неонатальный синдром СД (NDM)

как правило, является инсулинозависимым и диагностируется в первые три месяца жизни. Младенцы с НСД не производят достаточного количества инсулина, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Это редкое заболев. (1 на 400 000 рождений)

Наиболее частыми причинами являются мутации в генах **KCNJ11 ABCC8**, два гена, кодирующих различные субчастицы зависимого от АТФ калиевого канала в бета-клетках поджелудочной железы. Эти мутации служат для снижения секреции инсулина путем предотвращения деполяризации мембран.

Фармакогенетические рекомендации для общей терапии сахароснижающей терапии

Метформин - доказательства фармакогенетических ассоциаций

Фармакодинамика метформина была изучена с использованием как CGS(генетич.исслед.кандидатов) и GWAS.

Фармакокинетические исследования, были связаны с успешными результатами лечения метформина, определяемыми как снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) и способность достигать его целевых значений ниже 7 ммоль/л

Исследование GoDARTS не повторяло ассоциаций между двумя распространенными вариантами SLC22A1 и гликемическим ответом. Исследование DPP(программа профилактики диабета) обнаружило новый вариант SLC22A1 , связанный с 31% -ным снижением риска развития диабета у пациентов, получавших метформин, и также были подтверждены варианты SLC47A1, которые ранее были связаны с повышенным ответом на метформин.

Сульфонилмочевина - Фармакокинетика / Фармакодинамика

СМ подвергается обширному метаболизму в печени цитохромом P450 2C9 (CYP2C9). Показано, что полиморфизмы в CYP2C9 являются одной из причин изменчивости скоростей элиминации большинства видов сульфанилмочевины

Данные исследования показывают, что гипогликемия развивается у 31% пациентов в течение первого года начала терапии препаратами СМ, прогрессируя до 38% на 5 год терапии. Согласно одному метаанализу, частота тяжелой гипогликемии у пациентов, получавших СМ, составила 0,8% .

На сегодняшний день крупнейшим клиническим исследованием на основе фармакогенетики было исследование GoDARTS с 1073 пациентами, половина из которых была монотерапией СМ, а половина - двойной терапией (СМ + metformin)

Для терапии СМ начальные исследования были сфокусированы на генах ABCC8 и KCNJ11, кодирующих SUR1 и Kir6.2, различные субъединицы панторальных β-клеточных каналов KATP на основе априорных знаний об их связи с диабетом

Клинические исследования этих вариантов с терапевтическим ответом или возникновением гипогликемии оказались двусмысленными с некоторыми исследованиями, показывающими положительную связь, а другие не проявляют ассоциации. Следует отметить тот факт, что исследования различались по сравнению с используемыми дозами, исследованиями результатов, этнических групп, когортных характеристик и размера выборки.

Тиазолидиндионы - Фармакокинетика / Фармакодинамика

Были оценены TZD и влияние вариации генов на ответ. Сообщалось, что TZD преимущественно метаболизируются полиморфным цитохромом P450 2C8 (CYP2C8) и в гораздо меньшей степени CYP2C9 и CYP3A4.

TZD представляют собой субстраты OATP1B (SLCO1B1), основного белка-переносчика органического аниона, ответственного за их активное перемещение в гепатоциты.Совместное исследование влияния полиморфизмов CYP2C8 и SLCO1B1 было недавно проведено у 833 шотландских пациентов с СД2, применявших TZD. Результаты показали что, хотя вариант CYP2C8 был связан с уменьшением гликемического ответа на *росиглитазон*, общий вариант SCLO1B1, с другой стороны, был связан с повышенным гликемическим ответом. Подгруппа пациентов, известных как высоко отзывчивые на основе комбинированного CYP2C8 и SCLO1B1 ген*росиглитазоно*мотипов (CC) имели глик гемоглобин на 0,39% ниже с в сравнении с плохо отзывающимися.

В исследованиях по TZD (тиазолиндионам)б ыли достигнуты большие успехи. Многие исследования на сегодняшний день сосредоточены на полиморфизмах в гене PPAR-γ, что является последовательно первым выбором, поскольку он кодирует сайт связывания для TZD-лигандов (рис. Ген PPAR-γ содержит общий несинонимичный SNP, rs1801282, который приводит к замене треонина на аланин в кодоне 12(Pro12Ala), отмеченный в более чем 50 исследованиях по чувствительности к диабету.Метаанализы этих ассоциаций показывают почти 20% -ное снижение риска СД2 для носителей Ala12 аллели по сравнению Pro12.

Gliptins

Глиптины, также известные как ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4), классифицируются как инкретиновые миметики. Они представляют собой более новые средства, которые оказывают свое действие путем ингибирования ключевого фермента в пути передачи инкретина, предотвращающего деградацию агониста рецептора эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и ингибиторного пептида желудка (GIP)

GLP-1 секретируется кишечником после приема пищи и действует для индукции секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, подавляет высвобождение глюкагона, ингибирует опорожнение желудка и уменьшает аппетит.

В связи с относительно недавним выходом этих препаратов на рынок было проведено очень мало фармакогенетических исследований. Исследования по генетическому влиянию на секрецию инсулина после введения человеческого GLP-1 здоровым людям могут быть экстраполированы для объяснения наблюдаемых различий в ответе на агонисты рецептора GLP-1 и ингибиторы DPP-4.

Персонализированная стратегия лечения СД

Ведения пациентов с СД представляет большую проблему. Неэффективное лечение, риск гипогликемии и выбор соответствующих препаратов на основе патогенеза заболевания создает необходимость в использовании прецизионной (прицельной) медицины при СД. При наличии такого количества различных классов лекарственных средств, руководства рекомендуют использование индивидуальных подходов при разработке планов лечения пациента. Клиницисты должны выбрать стратегию лечения и цели терапии, которые приносят наибольшую пользу с наименьшим ущербом. Для решения вопроса об эффективности широко используемых препаратов для лечения диабета в различных группах пациентов было предложено провести национальное рандомизированное исследование. Подходы к снижению гликемии при диабете: сравнительное исследование эффективности (GRADE) в настоящее время регистрирует взрослых пациентов с историей СД до 10 лет и в настоящее время на монотерапии метформином. Пациенты разделены на 4 группы, получают **метформин с глимепиридом, ситаглипином, лираглутидом или инсулином гларгином**. Первичным критерием результата является время основной неудачи лечения, определяемого HbA1c менее 7 ммоль/л в течение 4 - 7 лет. Исследователи проведут сравнение индивидуальных реакций на лечение с учетом неблагоприятных явлений, переносимости, микроваскулярных и макроваскулярных осложнений, качества жизни и экономической эффективности. Фенотипы участников будут изучены, чтобы помочь в выборе оптимального диабетического препаратов.

Применение фармакогеномики при синдроме моногенного диабета

Для борьбы с болезнью наиболее широкое применение фармакогенетики на сегодняшний день было с моногенными формами СД. Идентификация правильного подтипа MODY оказывает огромное влияние на лечение. Для исключения NDM(неонат.СД) пациентам, страдающим сахарным диабетом в первые 6 месяцев жизни, рекомендуется пройти тестирование на мутации в KCNJ11 и ABCC8.23 Идентификация подтипа NDM значительна, поскольку связана с мутациями, в каналах KATP бета-клеток поджелудочной железы, и их ролью в руководстве выбором лечения. Действие СМ на эти каналы вызывает повышенную секрецию инсулина, что делает их наиболее идеальными агентами для управления NDM. Таким образом, они могут успешно лечиться с помощью СМ с низкой дозой вместо стандартной терапии инсулином по сравнению с более высокими дозами СМ для NDM (неонат СД)

Пациенты с MODY 1 и 3 являются основными целями персонализированной терапии, о чем свидетельствуют сообщения об относительно безопасном переходе от инсулина к SU (СМ) монотерапии у этих пациентов. Обнаружение того, что эти пациенты обычно гиперчувствительны к СМ, делает такой переход возможным. Эта гиперчувствительность к СМ объясняется пониженной регуляцией генов HNF1-альфа и HNF4-альфа в печени, что приводит к снижению поглощения печеночных сульфонилмочевин и увеличению их уровня в общей циркуляции.

Будущие перспективы использования генетики в лечении СД

Общие факторы риска для СД2 включают ожирение, дислипидемию, семейную историю, возраст, низкую физическую активность, испанскую и афро-американскую этническую принадлежность, курение и нездоровое питание. Комплексные GRS (оценки генетических рисков) может лучше предсказывать риск диабета в сочетании с другими факторами риска. GRS может быть полезным для молодых пациентов, у которые еще не выявлено очевидных факторов риска, а также может оказаться полезным для генетического скрининга новорожденных предрасположенных к диабету в последующем.

Другая польза GRS будет заключаться в этнически ориентированном скрининге и целевом лечении, основанном на наличии или отсутствии известных генов восприимчивости, поскольку сообщения о конкретных вариантах восприимчивости СД2 населения продолжают поступать из крупных исследовательских объединений

Выводы

С таким множеством различных классов лекарств для лечения диабета, главная рекомендация заключается в индивидуальном подходе к пациенту и выборе стратегий лечения, обеспечивающих наибольшую пользу с наименьшим ущербом. Использование персонализированной медицины в лечении диабета, где типы диабета пациента могут быть точно идентифицированы в отношении патологии, идеально подходит для выбора препаратов, которые лучше всего будут лечить специфические патологии такого стратифицированного диабета.