

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 плеiotропности 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 низкую 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 (GSK)**, 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.



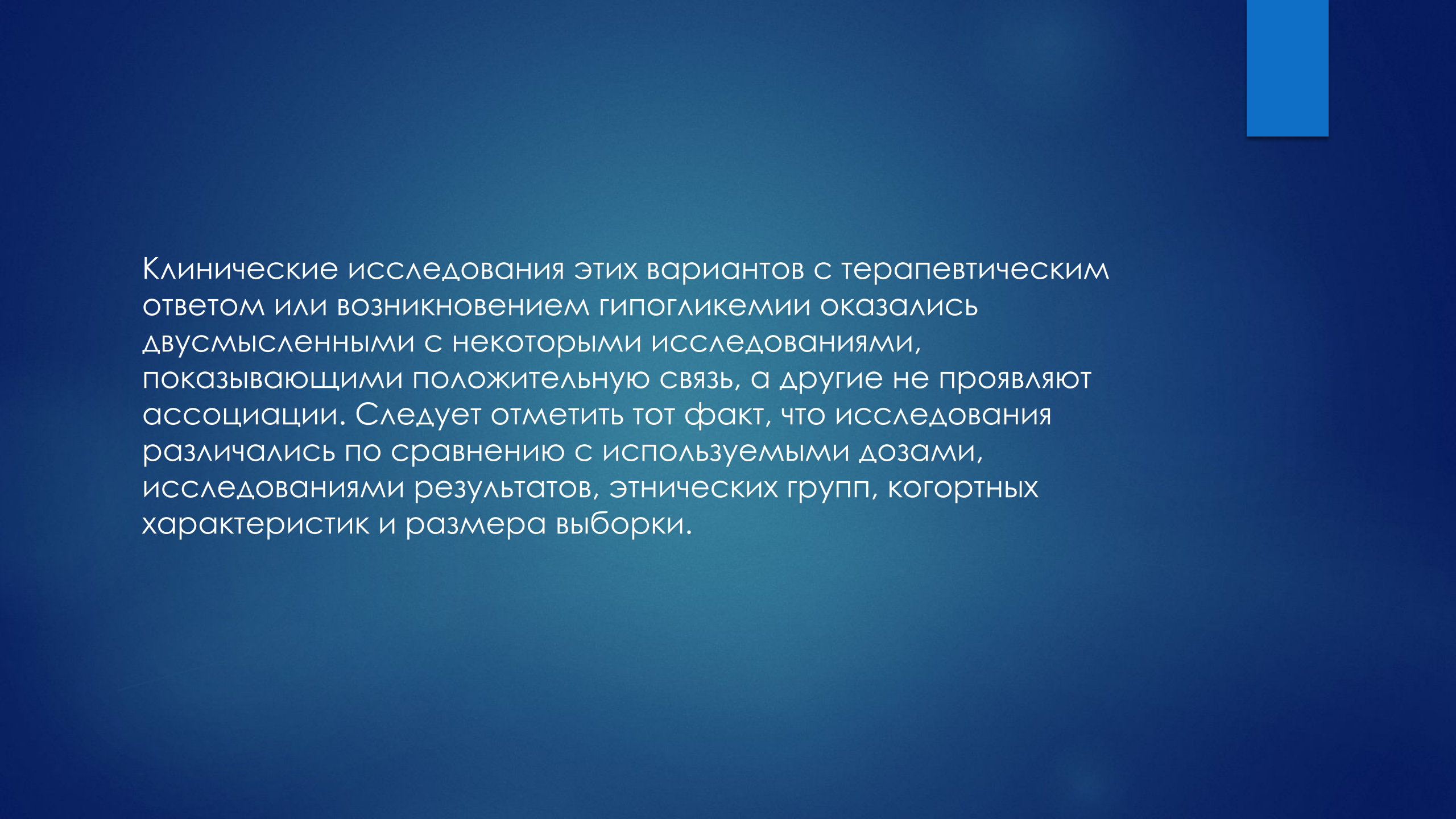
## Сульфаниламочевина - Фармакокинетика / Фармакодинамика

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

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 ABC8 и KCNJ11, кодирующих SUR1 и Kir6.2, различные субъединицы панторальных  $\beta$ -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 SLCO1B1, с другой стороны, был связан с повышенным гликемическим ответом. Подгруппа пациентов, известных как высоко отзывчивые на основе комбинированного CYP2C8 и SLCO1B1 генросиглитазономотипов (СС) имели глик гемоглобин на 0,39% ниже с в сравнении с плохо отзывающимися.

В исследованиях по TZD (тиазолиндионам) были 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 КАТР 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 которых 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.