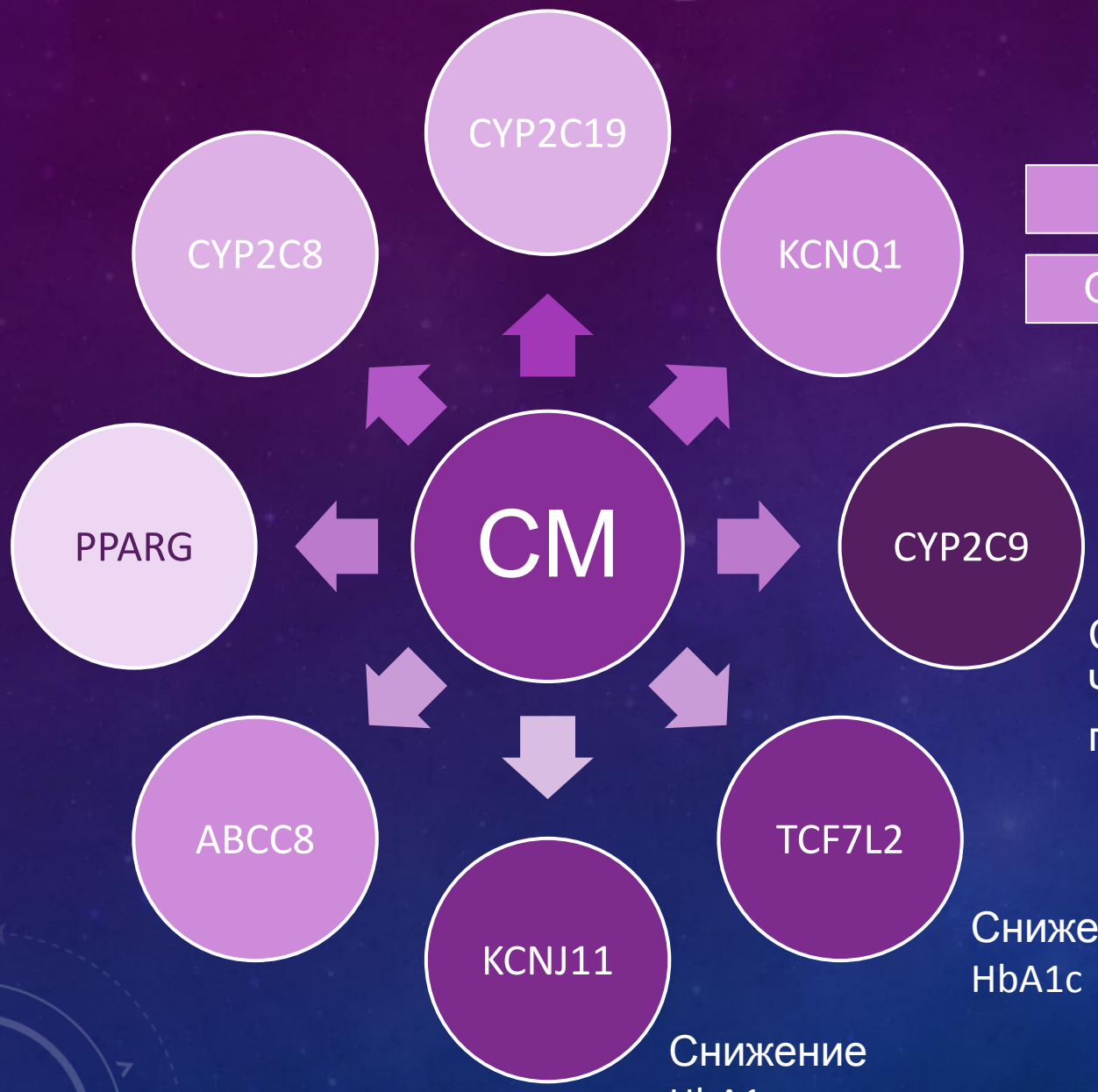
Genes suspected to influence on the therapeutic responses of Gliclazide



Снижение HbA1c, Частота гипогликемии

Снижение HbA1c

Снижение HbA1c

Эффективность репаглинида

Ответ на розиглитазон

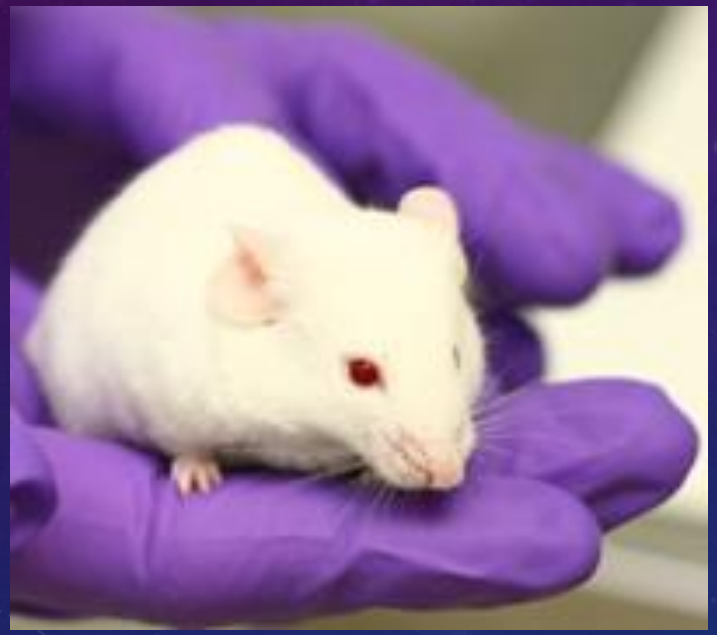
↑ чувствительности к инсулину

Ответ на СМ ?

Yu et al., 2011; Zhou et al., 2016.

KCNQ1

Ген кодирует потенциал-зависимую субъединицу калиевого канала, которая играет ключевую роль в реполяризации кардиомиоцитов.

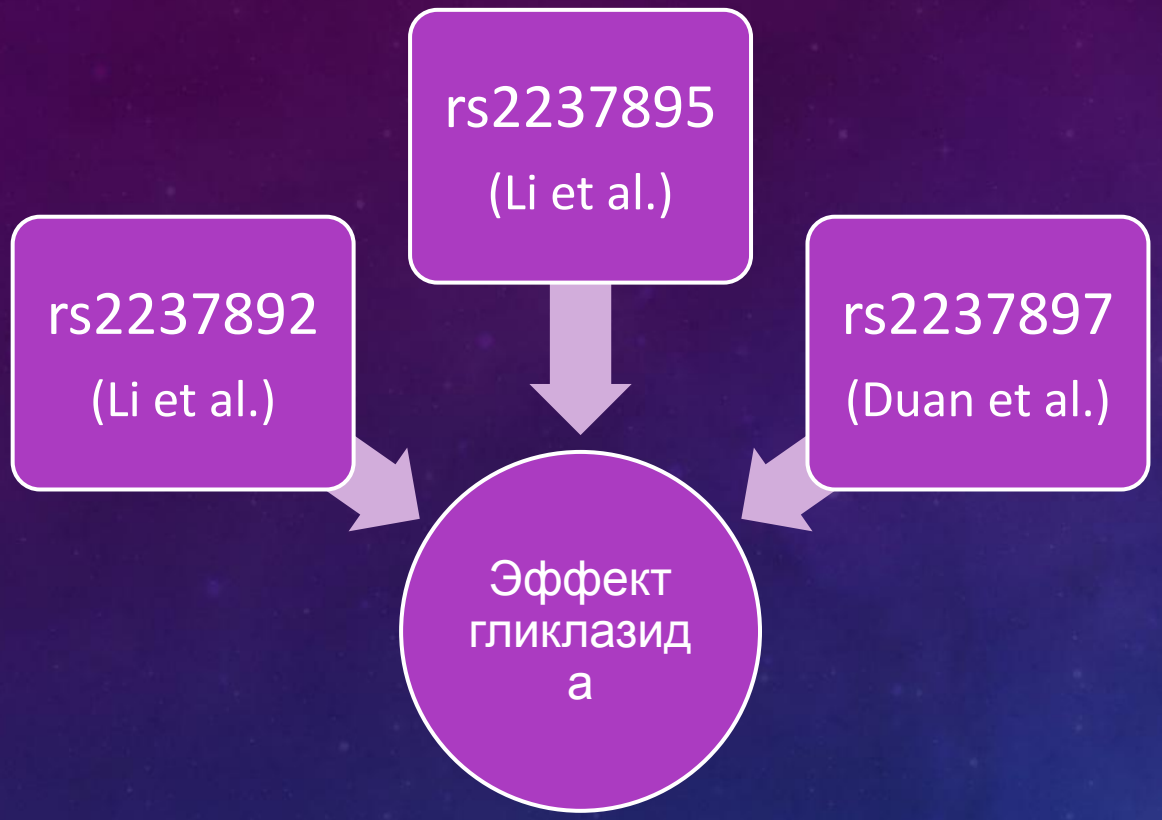


Канал находится на мембранах кардиомиоцитов, гепатоцитов, эпителиальных клеток, а также – на мембранах инсулин-секретирующих клеток островков Лангерганса.

Нокаутные по KCNQ1 мыши имеют значимо более высокую чувствительность к инсулину.

KCNQ1 – кандидатный ген для изучения.

Barhanin et al., 1996; Yasuda et al., 2008; Boini et al., 2009.



Не были доказаны различия в чувствительности к инсулину

Li et al., 2016 (1); Duan et al., 2016 (2).

rs2237892 (C -> T) [1]

- нет различий в уровне глюкозы крови натощак
- TT-носители изначально имели более высокий уровень глюкозы через 2 ч при ПГТТ по сравнению с носителями C-варианта и большее снижение данного уровня через 6 недель терапии
- CT- и TT-носители имели большее снижение HbA1c по сравнению с CC-носителями
- TT-носители через 6 недель имели большее значение HOMA-β по сравнению с CC и CT
- **T-аллель ассоциирована с лучшим ответом**

rs2237895 (A -> C) [1]

- нет различий в уровне глюкозы крови натощак и через 2 ч при ПГТТ в группах AA, AC и CC
- более выраженное снижение HbA1c у CC-носителей по сравнению с AA и AC
- **C-аллель ассоциирована с лучшим ответом**

rs2237897 (C -> T) [2]

TCF7L2

- Гликлазид связывает А-сайт К-АТФ-канала, тогда как большинство СМ препаратов (глимепирид, глибенкламид, глипизид) связывают его АВ-сайт [1,2]
- Ранее было показано влияние полиморфизма rs1225372 и rs7903146 на эффективность лечения препаратами СМ, однако препараты не были проанализированы по отдельности [3-5]

rs7903146 C -> T

- Эффект гликлазида выше у носителей CC-генотипа по сравнению с носителями CT + TT [6]
- Полиморфизм TCF7L2 не влияет на эффективность глимепирида, глибенкламида, глипизида [6]

Winkler et al., 2007 (1); Lang et al., 2012 (2); Pearson et al., GoDART study, 2007 (3); Schroner et al., 2011 (4); Holstein et al., 2011 (5); Lavorsky et al., 2013 (6).

KCNJ11

E23K (rs5219) T -> C

- Носители К-аллеля при лечении гликлазидом имели большее снижение HbA1c по сравнению с EE-носителями [2], однако в исследовании Li и др. это не подтвердилось [1].

Не обнаружено ассоциации полиморфизма KCNJ11 и частоты СМ-индуцированной гипогликемии [3].

А-сайт К-АТФ-канала более чувствителен к гликлазиду при наличии К-аллеля в гене KCNJ11 [4].

E23K (rs5215) C -> T (?)

Li et al., 2014 (1); Javorsky et al., 2012 (2); Ragia et al., 2012 (3); Hamming et al., 2009 (4).

ABCC8

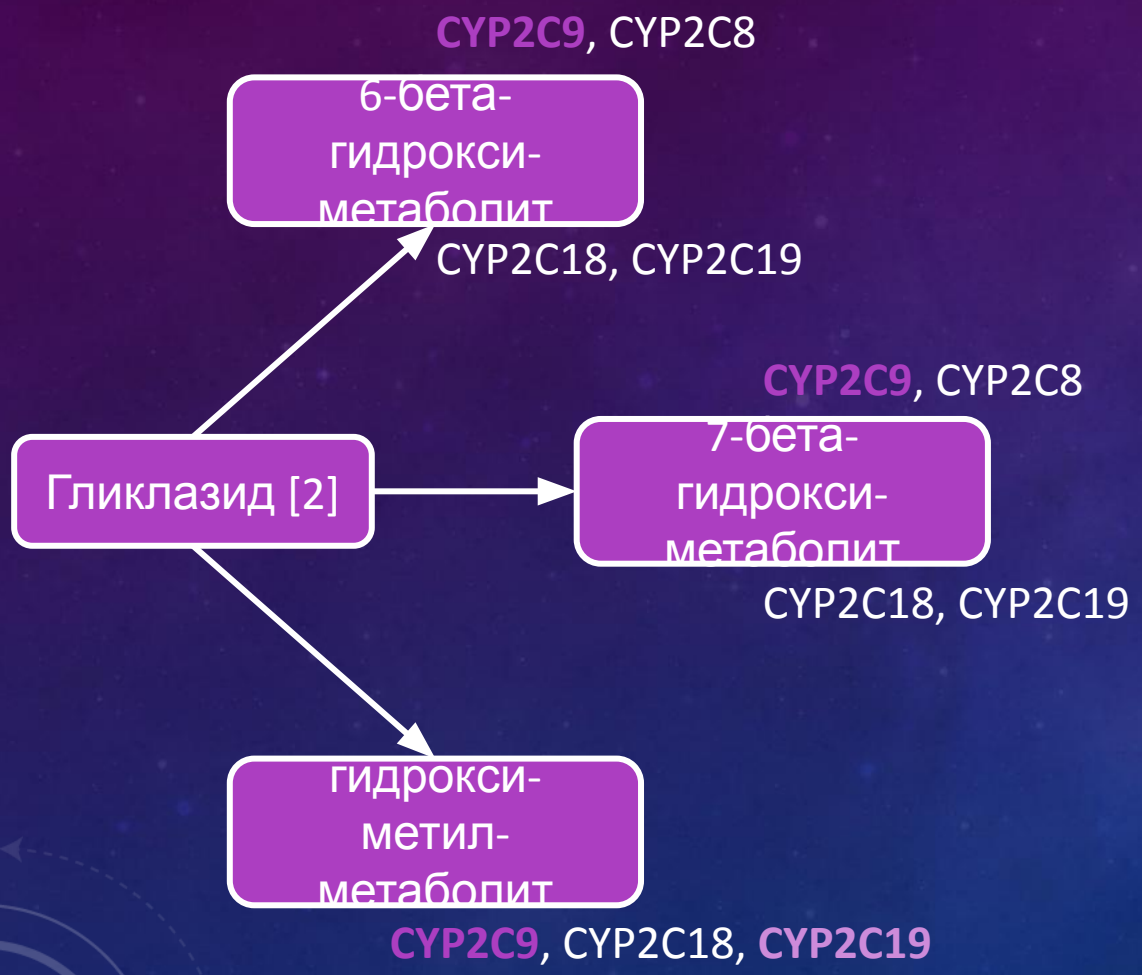
↑ чувствительности А-сайта К-АТФ-канала к гликлазиду [1]

Ser1369Ala, C -> A

- АА-носители, по сравнению с SS-носителями, имели большее снижение глюкозы плазмы крови натощак (7.7 %), постпрандиальной глюкозы (11.9 %) и гликированного гемоглобина (3.5 % от базового) через 8 недель лечения гликлазидом (2)

Hamming et al., 2009 (1); Feng et al., 2008 (2).

CYP2C8 & CYP2C19



- CYP2C8*1/*3 встречался чаще при наличии гипогликемии в анамнезе (1)
- Не было обнаружено связей между полиморфизмом CYP2C19 и частотой гипогликемий (1)
- CYP2C19*1/*3 -> увеличение T ½, AUC и Cmax, снижение клиренса гликлазида (3,4)

Gokalp et al., 2011 (1); Elliot et al., 2007 (2); Shao et al., 2010 (3); Zhang et al., 2007 (4).