

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.379-008.64:615.25.349-08
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90

Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

П.Б. Шорохова, В.Л. Баранов, Н.В. Ворохобина, И.Ю. Матезиус, Е.Б. Башнина, К.А. Яковенко

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

Цель: изучить роль полиморфизма rs5219 в KCNJ11 в формировании вариабельности ответа на терапию вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД 2). **Материалы и методы:** обследованы 48 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Всем пациентам был назначен вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут. В течение 6 месяцев наблюдения при необходимости проводили титрование дозы препарата или назначали другую сахароснижающую терапию. Изучалась динамика основных показателей гликемического контроля и индекса массы тела, также определялось наличие полиморфизма rs5219 в гене KCNJ11. **Результаты:** все пациенты-носители аллеля Т достигли целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) через 3 месяца монотерапии вилдаглиптином, по сравнению с пациентами с диким типом гена, которые достигли целевых значений HbA1c только в 44,4 % случаев. Увеличение дозы до 100 мг/сут потребовалось у 35 % пациентов с диким типом гена и у 17,9 % пациентов с полиморфизмом rs5219. Назначение комбинированной гипогликемизирующей терапии было необходимо у 40 % пациентов с диким типом гена и ни у одного из пациентов с полиморфизмом. **Заключение:** наличие полиморфного аллеля Т rs5219 в гене KCNJ11 позволяет прогнозировать высокую эффективность монотерапии вилдаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, полиморфизм rs5219; ген KCNJ11, ингибиторы ДПП-4.

Для цитирования: Шорохова П.Б., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Матезиус И.Ю., Башнина Е.Б., Яковенко К.А. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90

Контактное лицо: Полина Борисовна Шорохова, poliamina@gmail.com.

Pharmacogenetic aspects of vildagliptin treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

P.B. Shorokhova, V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina, I.Yu. Matezius, E.B. Bashnina, K.A. Jakovenko

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Objective: to study a role of the rs5219 polymorphism in KCNJ11 in the formation of the response variability to vildagliptin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods:** 48 patients with newly diagnosed T2DM were examined. For all patients vildagliptin in a dose of 50 mg/day was prescribed. If necessary, dose titration was carried out or other glucose-lowering therapy was prescribed for 6 months of observation. Dynamics of the main indicators of glycemic control and body mass index were studied, presence of the rs5219 polymorphism in KCNJ11 gene was also determined. **Results:** all patients-carriers the T allele had achieved the target values of glycated hemoglobin (HbA1c) in 3 months of vildagliptin monotherapy, compared to patients with wild-type gene who achieved target values of HbA1c in only 44,4% of cases. Increasing the dose to 100 mg/day required 35% of patients with wild-type gene and 17.9% of patients with rs5219 polymorphism. The appointment of a combination of glucose-lowering therapy was necessary in 40% of patients with the wild-type gene and no one with polymorphism. **Conclusion:** the presence of the polymorphic allele T rs5219 in KCNJ11 gene makes it possible to predict the high efficacy of vildagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; polymorphism rs5219; KCNJ11 gene, dpp-4 inhibitors

For citation: Shorokhova P.B., Baranov V.L., Vorokhobina N.V., Matezius I.Yu., Bashnina E.B., Jakovenko K.A. Pharmacogenetic aspects of vildagliptin treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):83-90. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90.

Corresponding author: Polina B. Shorokhova, poliamina@gmail.com.

Введение

Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2) включают модификацию образа жизни и применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) уже в дебюте заболевания. Имеющиеся на сегодняшний день знания о патогенезе СД 2 и механизмах развития гипергликемии диктуют необходимость выбора лекарственного препарата, оказывающего влияние на максимальное число звеньев нарушений углеводного метаболизма [1,2].

У больных СД 2 к моменту постановки диагноза показана выраженная дисфункция β -клеток на фоне глюкозо- и липотоксичности. С этим связано снижение чувствительности островковых клеток поджелудочной железы к действию эндогенных инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулино-тропного полипептида (ГИП), снижение инкретин-стимулированной секреции инсулина. На фоне нарастания гипергликемии и инсулинорезистентности отмечается выраженное снижение инкретинового ответа на нагрузку глюкозой, а также повышается концентрация фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) [3]. Фермент ДПП-4 инактивирует ГПП-1 и ГИП в течение нескольких минут после их секреции в кишечнике. Однако при ингибировании ДПП-4 повышается уровень и активность циркулирующих в крови инкретинов, что приводит к тому, что их биологические эффекты пролонгируются. В результате усиливается секреция эндогенного инсулина, подавляется секреция глюкагона α -клетками, при этом отсутствует риск тяжелых гипогликемических состояний за счет глюкозозависимого механизма действия [4]. Таким образом, инкретин-направленная терапия способствует в определенной степени восстановлению функции островковых клеток, что приводит к улучшению показателей гликемического контроля.

Согласно основным положениям консенсуса Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2, ингибиторы ДПП-4 вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности при их применении наряду с метформином и агонистами рецепторов ГПП-1 отнесены к препаратам первой линии для старта сахароснижающей терапии [5]. Одним из наиболее часто используемых в клинической практике представителей данного класса ПССП является вилдаглиптин.

Однако, несмотря на ряд преимуществ при применении инкретин-направленной терапии, отмечается значительная вариабельность индивидуальной восприимчивости пациентов к терапии ингибиторами ДПП-4 [6]. Аллельные варианты генов, кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры и точки приложения лекарств, а также полиморфизмы генов риска развития СД 2 могут быть связаны с индивидуальными различиями в результатах применения антидиабетических препаратов [7]. Ряд генов, таких как KCNQ1, PAX4, TCF7L2, KCNJ11, ABCC8, MTNR1B и WFS1, экспрессирующихся преимущественно в β -клетках поджелудочной железы, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы и являются основными регуляторами инкретин-опосредованных влияний. Следовательно, однонуклеотид-

ные полиморфизмы (ОНП) вышеперечисленных генов могут ассоциироваться с вариабельностью терапевтического эффекта при применении ингибиторов ДПП-4 [8]. Ген KCNJ11, локализуемый на коротком плече 11 хромосомы, кодирует центральную субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} – каналов) β - и α -клеток поджелудочной железы. Полиморфизмы гена KCNJ11 могут влиять на интенсивность секреции инсулина и глюкагона путем изменения функциональной активности калиевых каналов. В связи с этим, изменения аминокислотной последовательности белка Kir6.2 рассматриваются с одной стороны, как фактор риска развития сахарного диабета, а с другой стороны, как фактор определяющий индивидуальную восприимчивость к терапии сахароснижающими препаратами [9,10]. Весьма немногочисленны исследования, посвященные оценке влияния полиморфизмов гена KCNJ11 на эффективность терапии и ДПП-4. В работе J. Jamaluddin и соавт. в 2016 г. продемонстрировано, что ответ на терапию вилдаглиптином, ситаглиптином и линаглиптином, возможно, определяется носительством полиморфизма rs 2285676 гена KCNJ11, уровнем триглицеридов крови и диастолического артериального давления [11].

Таким образом, на сегодняшний день в научной литературе представлены единичные фармакогенетические исследования по изучению ассоциации полиморфных маркеров гена KCNJ11 с терапевтическим эффектом вилдаглиптина, что определяет актуальность проведения дальнейших исследований в данной области.

Цель исследования – изучить роль полиморфизма rs5219 (C>T) гена KCNJ11 в формировании вариабельности ответа на терапию вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. После разъяснения целей и задач работы каждый наблюдаемый подписал информированное согласие на участие в данном исследовании. В когортное исследование с проспективным наблюдением включались больные с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2) и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² при отсутствии у них противопоказаний к назначению вилдаглиптина. Пациенты, имеющие показания к инсулинотерапии, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности, а также психические заболевания или иные факторы, влияющие на приверженность терапии, в исследование не включались. Стандартное обследование больных включало расчет ИМТ, оценку общеклинических и лабораторных показателей с углубленным изучением таких параметров углеводного обмена, как уровень глюкозы плазмы натощак и постпрандиально, гликированный гемоглобин (HbA1c). После проведенного обследования всем включенным в исследование пациентам с верифицированным диагнозом СД2 назначали диету №9 и вилдаглиптин в начальной дозе 50 мг в сутки с последующим динамическим наблю-

дением. Повторное обследование проводили через 3 и через 6 месяцев после начала лечения. При этом, оценивали динамику уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиально, уровень гликированного гемоглобина. В случае недостаточной эффективности сахароснижающей терапии (сохраняющаяся гипергликемия натощак и/или после приема пищи, отсутствие достижения индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина) дозу препарата повышали или назначали комбинацию сахароснижающих средств. Через 6 месяцев лечения, анализируя результаты исследования, проводили сопоставление групп пациентов с различными генетическими полиморфизмами по выраженности клинического ответа на терапию вилдаглиптином и характеру проводимой сахароснижающей терапии.

Молекулярно-генетический анализ выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР — РВ). Для выделения ДНК пациентов из лейкоцитов цельной венозной крови применяли сорбционный метод с использованием набора реактивов «Проба — ГС — Генетика» (ДНК-Технология, Россия). С целью выявления аллельных вариантов генов использовали соответствующие наборы реагентов для определения полиморфизма Glu23Lys (rs5219) гена KCNJ11 (Синтол, Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили в режиме реального времени на приборе ДТ-Лайт (ДНК-Технология, Россия).

Для анализа данных применяли методы непараметрической статистики: критерий Вилкоксона для сравнения связанных показателей, критерий Манна — Уитни для сравнения независимых показателей, тест Краскела — Уоллиса для рангового дисперсионного анализа, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, рассчитывали проценты от общего. Для оценки динамики клинико-лабораторных показателей: ИМТ, уровня глюкозы крови натощак и постпрандиально введен показатель $\Delta\%$, который вычисляли по формуле $\Delta\% = (X_2 - X_1) / X_1 \cdot 100\%$, где X_1 — исходное значение показателя, X_2 — конечное значение показателя. Данный параметр позволяет оценить динамику показателей вне зависимости от исходного уровня и диапазона колебаний показателя для каждого конкретного пациента [12]. В тексте статьи показатели представлены в виде медианы, нижних и верхних процентилей (Me [25p; 75p]). Уровнем статистической значимости различий было принято $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов — 30 женщин (62,5 %) и 18 мужчин (37,5 %) — с впервые выявленным СД2, имеющих избыточную массу тела или ожирение без противопоказаний к назначению вилдаглиптина. Медиана возраста участников исследования составила 59 [55;62] лет, ИМТ 30,60 [28,46; 32,40] кг/м², уровень гликемии натощак 8,4 [7,7; 9,2] ммоль/л, уровень гликемии постпрандиально 10,3 [9,5;11,5] ммоль/л, уровень HbA1c 7,25 [6,80; 8,60] %. После проведенного обследования всем включенным в исследование пациентам с верифицированным диагнозом СД2 была назначена ди-

ета №9 и вилдаглиптин в начальной дозе 50 мг в сутки. В связи с недостаточным эффектом от приема вилдаглиптина в первые 3 месяца лечения у 18 пациентов доза препарата была увеличена до 100 мг в сутки, а 2 больным к терапии вилдаглиптином был добавлен метформин. При этом отмечалось снижение уровня глюкозы крови как натощак, так и постпрандиально. Целевого уровня гликированного гемоглобина через 3 месяца терапии достигли 36 (75 %) пациентов. Через 6 месяцев лечения вилдаглиптин в дозе 50 мг в сутки получали 28 (58,3 %) пациентов, в дозе 100 мг в сутки — 12 (25 %) пациентов, 8 (16,7 %) пациентам потребовалось назначение комбинации сахароснижающих препаратов. При этом индивидуальных целей гликемического контроля достигли 46 (95,8 %) пациентов из 48, в том числе все пациенты, получающие монотерапию вилдаглиптином в любой дозе.

При генотипировании пациентов по полиморфизму rs5219 (C > T) гена KCNJ11 было установлено: CC — генотип имели 20 (41,7 %) пациентов, CT — генотип 18 (37,5 %) пациентов и TT — генотип 10 (20,8 %) пациентов. Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Частота минорного аллеля T составила при этом 40 %. Для реализации поставленной цели и задач были сформированы второй группы пациентов, сопоставимых по возрасту и полу ($p > 0,05$). В первую группу вошли 20 больных с диким типом гена KCNJ11, вторую составили 28 носителей мутантного аллеля T в гомо- или гетерозиготном состоянии (CT — и TT — генотипы).

Оценка показателей углеводного обмена, ИМТ и нежелательных явлений, возникших на фоне терапии вилдаглиптином, в выделенных группах проводилась через 3 и 6 месяцев от начала лечения. При этом учитывалась доза препарата, необходимая для достижения целевых показателей, а также оценивалась необходимость проведения комбинированной терапии.

На фоне проводимой трехмесячной монотерапии вилдаглиптином установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) ИМТ, уровней гликемии натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина как в группе пациентов с «диким» типом гена KCNJ11, так и у больных СД 2 типа с носительством полиморфизма rs5219. При этом, различий в динамике клинико-лабораторных показателей ($\Delta\%$) в зависимости от дозы препарата (50 или 100 мг в сутки) выявлено не было ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев от начала терапии вилдаглиптином установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение глюкозы крови натощак и постпрандиально, уровня гликированного гемоглобина по сравнению с исходными показателями и результатами трехмесячного лечения. Достоверных различий по показателю $\Delta\%$ глюкозы крови натощак и после приема пищи в зависимости от дозы препарата выявлено не было ($p > 0,05$). Динамика ИМТ, глюкозы крови натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина за весь период наблюдения с учетом носительства полиморфизма rs5219, дозы вилдаглиптина представлена на рис. 1 — 4.

Представляется важным тот факт, что наличие мутации в гене KCNJ11 статистически значимо сказалось на количестве пациентов, достигших целевого уровня (ЦУ) HbA1c через 3 месяца монотерапии вилдаглиптином. Так,

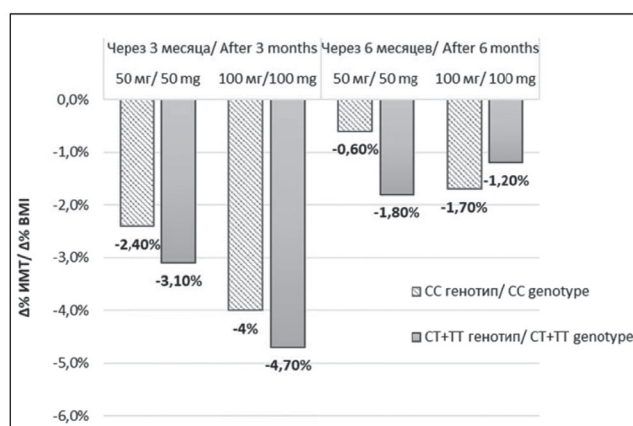


Рисунок 1. Динамика ИМТ у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.

Figure 1. Dynamics of BMI in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drug dose and the genotype.

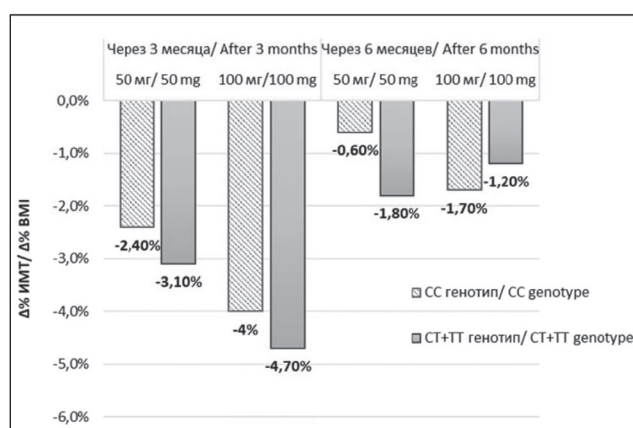


Рисунок 2. Динамика глюкозы крови натощак у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.

Figure 2. Dynamics of fasting glycemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drug dose and the genotype.

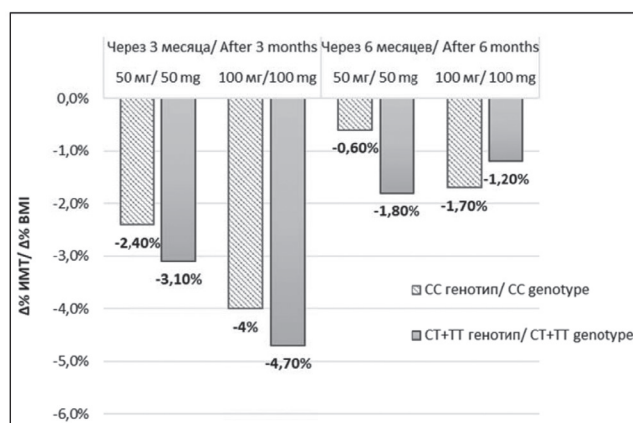


Рисунок 3. Динамика глюкозы крови постприанально у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.

Figure 3. Dynamics of postprandial glycemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drug dose and the genotype.

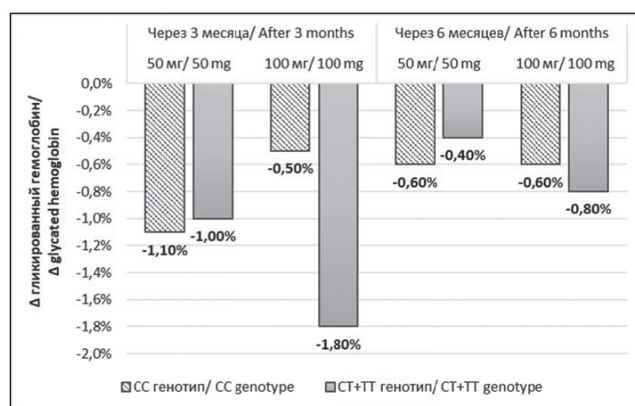


Рисунок 4. Динамика гликированного гемоглобина у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии вилдаглиптином в зависимости от дозы препарата и генотипа.
Figure 4. Dynamics of HbA1c in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus receiving vildagliptin depending on the drug dose and the genotype.

Таблица / Table 1

Уровень гликированного гемоглобина у пациентов, получающих монотерапию вилдаглиптином через 3 месяца в зависимости полиморфизма в гене KCNJ11
Values of HbA1c in patients receiving vildagliptin monotherapy after 3 months depending on the KCNJ11 polymorphism

HbA1c через 3 месяца терапии <i>HbA1c after 3 months of therapy</i>	Полиморфизм в гене KCNJ11 <i>Polymorphism in KCNJ11 gene</i>						p
	Пациенты без полиморфизма rs5219 <i>Patients without rs5219 polymorphism</i>			Пациенты с полиморфизмом rs5219 <i>Patients with rs5219 polymorphism</i>			
	Абс. <i>Abs.</i>	%	95% ДИ <i>95% CI</i>	Абс. <i>Abs.</i>	%	95% ДИ <i>95% CI</i>	
Выше целевого уровня <i>Above target level</i>	10	55,6	33,7-75,4	0	0,0	0,0-12,1	< 0,001 [#]
Ниже целевого уровня или равен ему <i>Lower than or equal to the target level</i>	8	44,4	24,6-66,3	28	100,0	87,9-100,0	
Всего <i>Total</i>	18	100,0		28	100,0		

Примечание: * — значимость точного метода Фишера.

Note: * — Fisher's exact test.

все пациенты с аллельными вариантами гена KCNJ11, получавшие монотерапию вилдаглиптином, достигли ЦУ HbA1c через 3 месяца от начала лечения. Среди пациентов без полиморфизма rs5219 в гене KCNJ11 более половины больных (55,6%) не достигли ЦУ гликемического контроля, что повлекло за собой необходимость проведения коррекции сахароснижающей терапии. Данные по достижению ЦУ HbA1c через 3 месяца терапии вилдаглиптином представлены в табл. 1.

Следует отметить, что через 6 месяцев от начала лечения у всех пациентов, получавших вилдаглиптин в качестве монотерапии, был достигнут индивидуальный целевой уровень HbA1c. При этом, 28 (70 %) больных получали препарат в дозе 50 мг/сутки и 12 (30 %) пациентов — в дозе 100 мг. Что позволяет судить, об адекватности проводимой терапии в плане коррекции назначаемой дозы вилдаглиптина.

Вместе с тем, в группах больных с различными аллельными вариантами гена KCNJ11, у которых проводилась коррекция терапии, выявлены статистически достоверные различия. Так, число пациентов, носителей полиморфного аллеля Т, которым потребовалось повышение дозы вилдаглиптина до 100 мг/сут или же назначение комбинированной терапии, оказалось значимо меньше в сравнении с пациентами, имеющими генотип СС (р < 0,001). Данные по коррекции терапии за весь период наблюдения в зависимости от полиморфизма гена KCNJ11 представлены в табл. 2.

Обсуждение

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что на фоне приема вилдаглиптина удалось достичь выраженного статистически значимого

Таблица / Table 2

**Коррекция терапии у пациентов при лечении видаглиптином в зависимости от полиморфизма
 в гене KCNJ11 за весь период исследования**
*Correction of therapy in patients receiving vildagliptin depending on the KCNJ11 polymorphism over
 the entire study period*

Доза вилдаглиптина (мг/сут) / терапия <i>Vildagliptin dose (mg/day) / therapy</i>	Период исследования <i>Study period</i>											
	Исходно <i>Initial</i>				0-3 месяц <i>0-3 month</i>				3-6 месяц <i>3-6 month</i>			
	Полиморфизм в гене KCNJ11											
	CC – генотип <i>CC – genotype</i>		CT – и TT – генотип <i>CT – & TT – genotype</i>		CC – генотип <i>CC – genotype</i>		CT – и TT – генотип <i>CT – & TT – genotype</i>		CC – генотип <i>CC – genotype</i>		CT – и TT – генотип <i>CT – & TT – genotype</i>	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
50	20	100,0	28	100,0	5	25,0	23	82,1	5	25,0	23	82,1
100	0	0,0	0	0,0	13	65,0	5	17,9	7	35,0	5	17,9
Комбинирован- ная терапия <i>Combination therapy</i>	0	0,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0	8	40,0	0	0,0

улучшения клинико-лабораторных показателей у всех больных с впервые выявленным СД 2 типа вне зависимости от генотипа. В целом, по результатам 6-месячной сахароснижающей терапии индивидуальных целевых уровней HbA_{1c} удалось достичь у 95,8 % пациентов. Примерно в 17% случаев для этого потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата. Таким образом, монотерапия видаглиптином оказалась эффективной у 80% пациентов. При оценке нежелательных явлений за весь период исследования у 7 пациентов была зафиксирована гипогликемия легкой степени, которая купировалась больными самостоятельно, и у 4 участников отмечалось снижение аппетита, что, однако, не потребовало отмены проводимой терапии. Эти данные убедительно свидетельствуют о пользе хорошей переносимости и безопасности проводимой фармакотерапии в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа, что согласуется с основным принципом пациент-ориентированного подхода при подборе антигипергликемического лечения [13].

С другой стороны, анализ данных, полученных при статистической обработке результатов проведенного исследования, позволил выявить достоверные различия в индивидуальной восприимчивости к терапии видаглиптином у пациентов в зависимости от генотипа по полиморфизму rs5219 гена KCNJ11. Так, через 3 месяца от начала терапии видаглиптином индивидуальный целевой уровень показателей углеводного метаболизма был достигнут у 44,4% пациентов, через 6 месяцев монотерапии видаглиптином — у 90 % пациентов с генотипом CC гена KCNJ11. В то время как у всех пациентов с аллельными вариантами гена KCNJ11, получавших монотерапию видаглиптином, через 3 месяца от начала лечения содержание гликированного гемоглобина достигло индивидуального целевого уровня ($p < 0,001$). По итогам 6-месячного наблюдения только четверть пациентов с

«диким» типом гена получала исходную терапию видаглиптином 50 мг в сутки, у 35 % доза была увеличена до 100 мг в сутки у 40 % потребовалось назначение комбинации сахароснижающих препаратов. В то же время, в группе пациентов, носителей полиморфного аллеля Т в гомо- или гетерозиготном состоянии исходную терапию видаглиптином в дозе 50 мг в сутки по итогам исследования получали 82,1 % больных, повышение дозы потребовалось в 17,9 % случаев, необходимости в комбинации антидиабетических препаратов не возникло ни у одного из пациентов ($p < 0,001$).

На сегодняшний день в доступной мировой литературе практически отсутствуют четкие данные о проведенных фармакогенетических исследованиях в группе глиптинов. Однако, появляется все больше сведений, уточняющих роль K_{ATP} — каналов в инициации высвобождения инсулина и глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы. В β -клетках и δ -клетках метаболизм глюкозы вызывает электрическую активность и секрецию гормонов путем закрытия чувствительных к АТФ калиевых каналов. Напротив, закрытие K_{ATP} — каналов, по-видимому, имеет противоположный эффект в α -клетках, где генетическая или фармакологическая инактивация канала ассоциирована с ингибированием секреции. Нарушение регуляции этого механизма может лежать в основе взаимных изменений секреции инсулина и секреции глюкагона, обнаруживаемых при СД2. Активирующие мутации генов калиевых каналов вызывают широкий спектр нарушений углеводного метаболизма, степень тяжести которых варьируется от неонатального сахарного диабета (НСД) до СД 2 типа [14]. В работе J. Sastre и соавт. (2014) продемонстрирована эффективность ситаглиптина при наличии у пациента активирующей мутации Kir6.2 [15]. По всей видимости, восприимчивость к инкретин-направленной терапии, может зави-

сеть от аминокислотного полиморфизма **Kir6.2** структурных субъединиц K_{ATP} — каналов. Хотя окончательную оценку значения аллельных вариантов гена **KCNJ11** для формирования индивидуального ответа на терапию ингибиторами ДПП —4 еще предстоит произвести в ходе дальнейших фармакогенетических исследований.

Выводы

1. Наличие полиморфизма rs5219 (C > T) в гене **KCNJ11** оказывает существенное положительное влияние на выраженность гипогликемизирующего эффекта вилдаглиптина у пациентов с впервые выявленным СД2.

2. У пациентов с носительством полиморфизма rs5219 отмечена более эффективная нормализация показателей углеводного обмена, достижение целевых уровней гликированного гемоглобина в более короткие сроки при применении начальной дозы вилдаглиптина 50 мг в сутки, по сравнению с пациентами с диким типом гена **KCNJ11**.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes*. – 2009. – V.58(4). – P.773–795. doi:10.2337/db09-9028.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin J.R., Aguilar R.B. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. // *Diabetes Care*. – 2016. – V.39(8). – P. 179–186. doi: 10.2337/dci16-0011.
3. Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, № 4 – С. 23–28. doi: 10.26442/2075-1753_19.4.23-28.
4. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. // *Diabetologia*. – 2007. – V.50(6). – P. 1148–1155. doi: 10.1007/s00125-007-0633-0
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015) // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 5–23. doi: 10.14341/DM201515-23.
6. Aso Y., Ozeki N., Terasawa T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., et al. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. // *Transl Res*. – 2012. – V.159(1). – P. 25–31. doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.005.
7. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. // *Biochem.Med.* – 2013. – V.23(2). – P.154–171. doi: 10.11613/BM.2013.020.
8. Jamaluddin J.L., Huri H.Z., Vethakkan S.R., Mustafa N. Pancreatic gene variants potentially associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes. // *Pharmacogenomics*. – 2014. – V.15(2). – P. 235–249. doi: 10.2217/pgs.13.234.
9. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2016. – V.9. – P.17–29. doi: 10.2147/PGPM.S84854.

3. Материалы проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности выполнения молекулярно-генетического тестирования по полиморфному локусу rs5219 гена **KCNJ11** у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, результаты которого необходимо учитывать при проведении персонализированной стартовой сахароснижающей терапии.

4. Выявление при проведении молекулярно-генетического анализа полиморфного аллеля T rs5219 гена **KCNJ11** в гомо- или гетерозиготном состоянии позволяет прогнозировать высокую эффективность терапии вилдаглиптином в стартовой дозе 50 мг в сутки у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
2. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(8):179–186. doi: 10.2337/dci16-0011.
3. Demidova TY., Kulenok SG., Gasanzade PA. Pathogenetic background of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors application in the management of diabetes mellitus type 2. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):23–28. (In Russ.). doi: 10.26442/2075-1753_19.4.23-28.
4. Fonseca A, Schweizer D, Albrecht MA, Baron MA., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148–1155. doi: 10.1007/s00125-007-0633-0
5. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AY et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015) *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):5–23. (in Russ.). doi: 10.14341/DM201515-23.
6. Aso Y, Ozeki N, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, et al. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. *Transl Res*. 2012;159(1):25–31. doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.005.
7. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem.Med*. 2013; 23(2): 154–171. doi: 10.11613/BM.2013.020.
8. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR, Mustafa N. Pancreatic gene variants potentially associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*. 2014;15(2):235–249. doi: 10.2217/pgs.13.234.
9. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016; 9:17–29. doi: 10.2147/PGPM.S84854.
10. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. **KCNJ11**: Genetic Polymor-

10. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. // *J Diabetes Res.* – 2015. – V.2015. – P.1-9. doi: 10.1155/2015/908152.
11. 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;17(8):867–881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010.
12. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н., сост. *Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников.* – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
13. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. // *Diabetologia.* – 2015. – V.58(3). – P.429-442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
14. Ashcroft F.M., Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2013. – V.9(11). – P.660–669. doi: 10.1038/nrendo.2013.166
15. Sastre J., Luque A., del Val F., Aragonés A., López J. Long-term efficacy of glibenclamide and sitagliptin therapy in adult patients with KCNJ11 permanent diabetes. // *Diabetes Care.* – 2014. – V.37(3). – P.55-56. doi: 10.2337/dc13-2280
- phisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:908152. doi: 10.1155/2015/908152.
11. 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;17(8):867–881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010.
12. *Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh: Metodicheskie rekomendacii dlja ordinatov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedenij, nauchnyh rabotnikov.* Ed. By Kochetov AG, Liang OV, Masenko VP, Zhiron IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. Moscow: RKNPK; 2012. 42 p. (In Russ.)
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(3):429-442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
14. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(11):660–669. doi: 10.1038/nrendo.2013.166
15. Sastre J, Luque A, del Val F, Aragonés A, López J. Long-term efficacy of glibenclamide and sitagliptin therapy in adult patients with KCNJ11 permanent diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(3):e55-56. doi: 10.2337/dc13-2280

Информация об авторах

Шорохова Полина Борисовна, аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7765-2048. E-mail: poliamina@gmail.com.

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: kafendocrin@inbox.ru.

Матезиус Ирина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-8694-9756. E-mail: Irina.Matezius@szgmu.ru.

Башнина Елена Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-7063-1161. E-mail: bashnina@mail.ru.

Яковенко Ксения Александровна, студент 6 курса, лечебный факультет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors

Polina B. Shorokhova, postgraduate student, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7765-2048. E-mail: poliamina@gmail.com.

Vitaly L. Baranov, Doctor of Medical sciences, Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7826-7184. E-mail: bvl60@yandex.ru.

Natalya V. Vorokhobina, Doctor of Medical sciences, Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9574-105X. E-mail: kafendocrin@inbox.ru.

Irina Yu. Matezius, PhD, Assistant professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-8694-9756. E-mail: Irina.Matezius@szgmu.ru.

Elena B. Bashnina, Doctor of Medical sciences, Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-7063-1161. E-mail: bashnina@mail.ru.

Ksenia A. Jakovenko, 6th year student, medical faculty, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Получено / Received: 25.06.2019

Принято к печати / Accepted: 9.07.2019