



Возможности современных технологий контроля гликемии в изучении фармакогенетических аспектов эффективности терапии вилдаглиптином

Шорохова П.Б., Баранов В.Л.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург



Актуальность

Количество исследований в области фармакогенетики сахарного диабета 2 типа (СД2) ежегодно увеличивается. В последнее время в фокусе внимания ученых находятся новые классы сахароснижающих препаратов (ССП). Однако, несмотря на многочисленность проведенных исследований, их противоречивые результаты до сегодняшнего дня не позволяют сделать однозначных выводов о роли генетических факторов в ответе на терапию ССП. По нашему мнению, данные противоречия могут быть обусловлены, в том числе, значительными различиями в оценке терапевтических исходов: в одних исследованиях оценивается динамика гликированного гемоглобина (HbA1c), в других – средние цифры HbA1c в выборке, используется также оценка уровня глюкозы крови натощак до и после лечения в подгруппах пациентов с различными генетическими полиморфизмами. В этой связи представляется актуальным более широкое использование систем непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) при проведении фармакогенетических исследований. Метод НМГ позволяет проанализировать особенности гликемической кривой у носителей аллельных вариантов изучаемых генов, что представляет особый интерес при инициации сахароснижающей терапии.

Результаты

- По результатам молекулярно-генетического анализа полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 установлено, что гомозиготный по доминантному аллелю генотип CC имели 28 (58,4%) больных, гетерозиготный генотип CT – 16 (33,3%) больных и гомозиготный по минорному аллелю генотип TT – 4 (8,3%) пациента (Рис.1).
- Частота минорного аллеля T составила 0,25, что соответствовало ранее опубликованным данным для европейских популяций.
- В общей выборке пациентов по результатам проведенного НМГ на фоне терапии вилдаглиптином медиана среднего уровня гликемии составила 6,6 [5,8;7,4] ммоль/л, медиана минимального уровня гликемии – 5,4 [3,7;6,0] ммоль/л и вариабельность гликемии – 1,0 [0,8;1,2] ммоль/л. Эпизоды снижения уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л по данным НМГ выявлены у 8 (16,7%) больных.
- При сопоставлении результатов НМГ в группах больных с различными аллельными вариантами гена TCF7L2 установлено, что в группе носителей полиморфного аллеля T (генотипы CT и TT) показатели среднего уровня глюкозы крови и минимального уровня глюкозы крови за сутки были статистически значимо выше, чем в группе больных с диким генотипом CC. Только среди носителей CC-генотипа были зарегистрированы эпизоды снижения гликемии ниже нижнего уровня целевого диапазона (3,9 ммоль/л). Результаты раздельного анализа данных НМГ представлены в таблице 1.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 на сахароснижающий эффект вилдаглиптина у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа путем анализа показателей непрерывного мониторинга гликемии

Задачи исследования:

- Изучить показатели мониторинга гликемического профиля после установления равновесной концентрации вилдаглиптина у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа
- Провести генотипирование пациентов с впервые выявленным СД2, получающих терапию вилдаглиптином, по полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2
- Проанализировать взаимосвязь параметров непрерывной гликемической кривой у больных с впервые выявленным СД2 на фоне терапии вилдаглиптином с носительством полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2.

Распределение генотипов по полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2

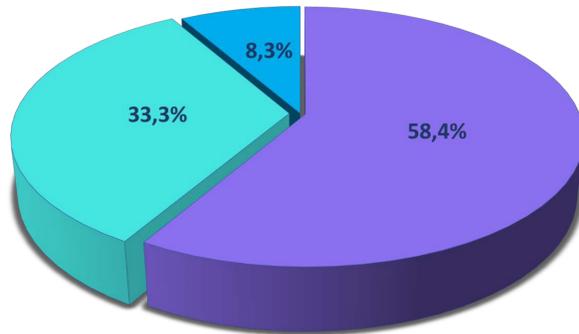


Рисунок 1. ■ CC генотип ■ CT генотип ■ TT генотип



Рисунок 2. Пример снимка гликемического профиля больного с генотипом CC по полиморфизму TCF7L2 rs7903146.

Средний уровень гликемии за период проведения мониторинга составил 6,0 ммоль/л; расчетный уровень HbA1c составил 5,4%; в ночное время зарегистрирован эпизод снижения уровня гликемии ниже 3,9 ммоль/л; время в пределах целевого диапазона гликемии – 95%.

Показатель	Варианты генотипов по полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2		p*
	CC генотип	CT и TT генотипы	
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,6]	7,1 [6,6; 7,9]	0,049
Минимальный уровень глюкозы, ммоль/л	3,7 [3,4; 4,3]	5,9 [5,8; 6,1]	0,045
Длительность гипогликемии, мин	48 [0; 95]	0 [0; 0]	0,028
Вариабельность уровня глюкозы, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,2 [0,8; 1,2]	0,23

Таблица 1.



Рисунок 3. Пример снимка гликемического профиля больного с генотипом CT по полиморфизму TCF7L2 rs7903146.

Средний уровень гликемии за период проведения мониторинга составил 9,4 ммоль/л; расчетный уровень HbA1c – 7,5%; эпизодов снижения уровня гликемии ниже 3,9 ммоль/л не зарегистрировано; время в пределах целевого диапазона гликемии – 19%.

Материалы и методы

- 48 пациентов: 30 женщин (62,5%) и 18 мужчин (37,5%) с впервые выявленным СД2.
- Медиана возраста участников исследования составила 59 [55;62] лет, ИМТ 30,60 [28,46; 32,40] кг/м²
- Уровень глюкозы крови натощак 8,4 [7,7; 9,2] ммоль/л, уровень глюкозы крови постпрандиально 10,3 [9,5;11,5] ммоль/л, медиана HbA1c при включении в исследование – 7,25 [6,80; 8,60] %
- Вилдаглиптин в качестве стартовой сахароснижающей монотерапии назначен всем включенным в исследование пациентам
- После достижения равновесной концентрации препарата больным проводился НМГ в «слепом» режиме с использованием устройства iPro2® (ММТ-7741, Medtronic, USA) в течение 5 суток
- Детекция полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 (C>T) осуществлялась методом ПЦР-РВ с использованием соответствующего набора реагентов («Синтол», Россия) на приборе ДТ-Лайт («НПО ДНК-Технология», Россия)
- На заключительном этапе работы проводилось сопоставление данных, полученных при проведении НМГ в подгруппах пациентов с различными аллельными вариантами TCF7L2; оценка выраженности сахароснижающего эффекта вилдаглиптина с учетом носительства полиморфизма rs7903146; статистическая обработка полученных результатов

Выводы

- Носительство полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 оказывает значимое влияние на суточный гликемический профиль больных с впервые выявленным СД2, получающих монотерапию вилдаглиптином.
- У носителей полиморфизма rs7903146 наблюдается менее выраженный сахароснижающий эффект вилдаглиптина по сравнению с пациентами с референсным генотипом.
- Представляется целесообразным проводить генотипирование больных с впервые выявленным СД2 типа по полиморфизму TCF7L2 rs7903146 перед началом фармакотерапии с целью индивидуализации выбора сахароснижающего препарата.

Источник финансирования отсутствует

