

5-7 ОКТЯБРЯ 2023

ЭНЦ

Терапевтический эффект метформина у носителей полиморфизма TCF7L2 rs7903146 с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

ВВЕДЕНИЕ.

Полиморфный вариант гена TCF7L2 rs7903146 признан самым сильным генетическим фактором риска, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в различных этнических группах. С другой стороны, белок TCF7L2, являясь ключевым транскрипционным эффектором сигнального пути Wnt/ β -катенин, играет важную метаболическую и онтогенетическую роль в составе и функционировании жировой ткани. Цель исследования заключалась в изучении возможной роли полиморфного маркера rs7903146 в индивидуальной восприимчивости к метформину у пациентов с ожирением и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Обследовано 77 больных обоего пола с ожирением и впервые диагностированным СД2 в возрасте от 33 до 69 лет, медиана ИМТ составила 32,7 [31,3;35,2] кг/м²; всем пациентам был назначен метформин в стандартной начальной дозе; при неудовлетворительных показателях контроля углеводного обмена дозу препарата титровали или назначали комбинацию сахароснижающих ЛС. Генотипирование по полиморфизму TCF7L2 rs7903146 (C>T) проводилось методом ПЦР-РВ с использованием соответствующих наборов реагентов. Через 6 месяцев анализировали клинические результаты проводимой фармакотерапии в группах пациентов с различными аллельными вариантами гена TCF7L2.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Распределение генотипов в зависимости от носительства полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 соответствовало уравнению Харди-Вайнберга и отражено на рис.1. Частота минорного T аллеля rs7903146 гена TCF7L2 в изучаемой когорте составила 24,7%. В соответствии с результатами проведенного молекулярно-генетического анализа были сформированы 2 группы больных, на начальном этапе исследования сопоставимые по возрасту и полу, ИМТ, уровню глюкозы крови натощак (ГКН) и уровню HbA1c ($p>0,05$). В первую группу вошли 44 пациента с «диким» типом гена TCF7L2 (CC генотип), вторая включала 33 пациентов – носителей полиморфизма rs7903146 в гомо- или гетерозиготном состоянии (TT и СТ генотипы соответственно).

Установлено существенное статистически значимое снижение ИМТ, ГКН и HbA1c по сравнению с исходными значениями в обеих группах ($p<0,01$).

Необходимость в коррекции дозы препарата у больных с впервые выявленным СД 2 типа не была ассоциирована с носительством полиморфного маркера rs7903146 (рис.2).

Распределение генотипов по полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2

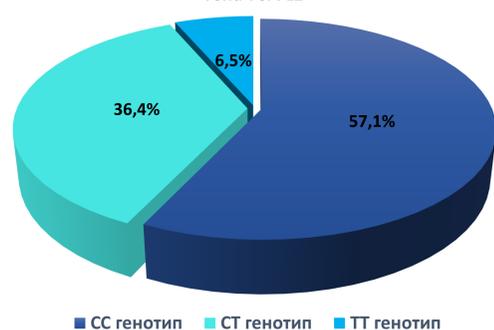


Рисунок 1.

Анализ изменений в показателях ИМТ и углеводного метаболизма в группах пациентов с различными аллельными вариантами гена TCF7L2 на фоне приема метформина в соизмеримых дозах показал, что носительство полиморфизма rs7903146 не оказывало существенного влияния на уровень основных изучаемых показателей ($p>0,05$).

Так, по результатам шестимесячного лечения ИМТ в группе больных с «диким» типом гена TCF7L2 составил 31,2 [29,2;34,4] vs 30,3 [29,1;31,6] кг/м² в группе носителей минорного аллеля T ($p=0,54$), уровень глюкозы крови натощак в группе с генотипом CC составил 6,3 [5,8;6,8] vs 6,4 [5,9;7,0] ммоль/л ($p=0,31$) и уровень HbA1c – 6,5 [5,7; 6,7] vs 6,4 [5,6;6,5]% в группах пациентов с «диким» и полиморфными генотипами TCF7L2 соответственно ($p=0,8$).

Коррекция дозы препарата в зависимости от носительства полиморфизма в гене TCF7L2



Рисунок 2. □ ≤ 2000 мг/сут □ > 2000 мг/сут ■ Комбинация ПСП

Генотипы
CC
CT и TT

Наличие полиморфного маркера rs7903146 в гене TCF7L2 статистически значимо не сказалось на числе пациентов, достигших целевого уровня (ЦУ) HbA1c через 6 месяцев монотерапии метформинном ($p>0,05$).

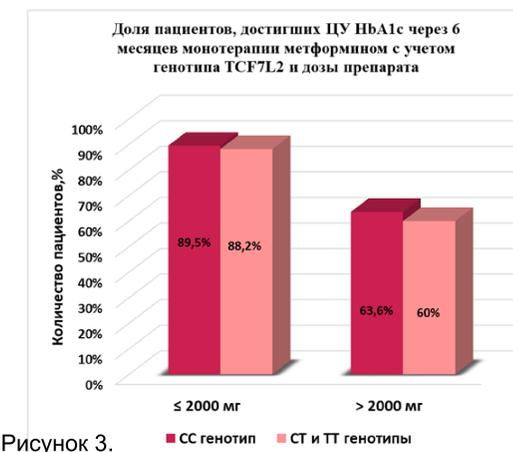


Рисунок 3.

Сводные данные по достижению ЦУ HbA1c на фоне монотерапии метформинном по итогам работы с учетом дозы препарата и носительства полиморфизма rs7903146 представлены на рис.3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, терапевтическая эффективность метформина оказалась сопоставима в группе носителей полиморфных генотипов и в группе пациентов с референсным генотипом CC по изучаемому полиморфному локусу. Носительство минорного аллеля T не оказывает значимого влияния на индивидуальную восприимчивость к препарату у больных с ожирением и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. При детекции полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 метформин с успехом может применяться в качестве стартовой сахароснижающей фармакотерапии у данной когорты пациентов.

КОНТАКТЫ.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Кафедра эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова
kafendocrin@inbox.ru