

Фармакогенетика терапии статинами и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа

© Лебедева Н.О.², Викулова О.К.^{1,2}, Никитин А.Г.³, Шамхалова М.Ш.¹, Шестакова М.В.^{1,2}, Дедов И.И.¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва

Цель. Оценить выраженность индивидуального ответа на терапию статинами и показатели функции эндотелия (ФЭ) в зависимости от полиморфизма потенциальных генов-кандидатов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Протокол исследования завершили 97 пациентов с СД2, с впервые назначенной терапией статинами. До начала терапии и через 12 мес лечения определялись показатели липидного спектра и проводилась проба с реактивной гиперемией с измерением постокклюзионного прироста амплитуды сигнала (ПАС). Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов.

Результаты. Были выявлены следующие достоверные различия в зависимости от распределения генотипов: 1) большее снижение ХС и ЛПНП у носителей Pro/Pro гена PPARG2 по сравнению с Pro/Ala и Ala/Ala: процент снижения ХС: -20,74% против -4,6% и -5,61%, $p=0,04$; процент снижения ЛПНП: -26,00% против -6,11% и -7,32%; $p=0,029$; большее снижение ХС и ТГ при генотипе E4/E4 гена APOE по сравнению с носителями других генотипов: процент снижения ХС: -46,25% для E4/E4 против +33,33% для E4/E2, +5,73% для E3/E2, +11,80% для E3/E4, -10,92% для E3/E3, $p=0,01$; ТГ: -56,52% против +24,43%, +19,63%, +8,05%, -20,0% соответственно, $p=0,04$; 2) прирост ПАС у носителей GG маркера G(308)A гена TNF- α по сравнению со снижением у носителей GA: динамика ПАС +8,16% против -0,93%, $p=0,04$; аналогичные изменения ПАС у носителей GA по сравнению с GG маркера G(238)A: +44% против -4,4%, $p=0,004$.

Заключение. Выраженность гиполлипидемического эффекта и динамика эндотелиальной функции на терапии статинами генетически детерминированы и ассоциированы с полиморфизмом генов (Pro12Ala гена PPARG2, E2/E3/E4 гена APOE), G(308)A и G(238)A гена TNF- α), модулирующих ключевые факторы развития и прогрессирования сосудистых осложнений при СД – липидный обмен, инсулинорезистентность и процессы воспаления. Данная панель генетических маркеров в перспективе может быть использована для персонализации терапии статинами на основе индивидуального генотипирования пациентов.

Ключевые слова: статины; функция эндотелия; СД2; полиморфные маркеры; гены PPARG2; APOE; TNF- α

Pharmacogenetics of statin therapy and the endothelial function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus

Nadezhda O. Lebedeva², Olga K. Vikulova^{1,2}, Aleksey G. Nikitin³, Minara S. Shamkhalova¹, Marina V. Shestakova^{1,2}, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Federal Research Clinical Center for specialized types of health care and medical technologies, Moscow, Russia

Aim. To investigate the association of variation in lipid-lowering response and endothelial function (EF) parameters after atorvastatin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with genetic markers of atherosclerosis.

Methods. We included 97 patients with T2DM who were prescribed atorvastatin. Fasting lipid profiles and EF parameters were assessed before and after 12 months of statin therapy. For EF evaluation, we performed pulse-wave analysis during reactive hyperaemia. The genotypes for polymorphic markers were identified by real-time polymerase chain reaction with TaqMan probes. The statistical analysis included Wilcoxon, Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results. With statin therapy, PPARG2Pro/Pro patients had significantly lower TC and LDL-C levels than PPARG2 Pro/Ala and PPARG2 Ala/Ala patients (TC: 20.74% vs. 4.6% and 5.61%; $p=0.04$ and LDL-C: 26.00% vs. 6.11% and 7.32%; $p=0.029$). Patients with APOEE4/E4 had significantly lower TC and TG levels than other APOE patients (TC: -46.25% for E4/

E4 vs. +33.33% for E4/E2, +5.73% for E3/E2, +11.80% for E3/E4, -10.92% for E3/E3, $p = 0,01$; TG: -56.52% for E4/E4 vs. +24.43% for E4/E2, +19.63% for E3/E2, +8.05% for E3/E4, -20.00% for E3/E3, $p = 0.04$). The patients with GG for TNF α G(238)A and GA for TNF α G(308)A had significantly greater amplitude of post-occlusive wave increase (Apw) than patients with GA for TNF α G(238)A and GG for TNF G(308)A (+8.16 % vs. -0.93%, $p = 0,04$; +44% vs. -4.4%, $p = 0.004$, respectively).

Conclusion. PPARG2Pro12Ala and APOEE2/E3/E4 polymorphism contributed to the between-patient variability in the response to statin therapy in patients with T2DM. Significant associations of the TNF α gene polymorphism with EF in patients with T2DM suggest an important role of inflammation in the pathogenesis of MVD.

Key words: statins; endothelial function; T2D; polymorphic markers; genes PPARG2; APOE; TNF- α

Атеросклеротическое поражение артерий у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) может длительно протекать бессимптомно, что часто ведет к поздней диагностике сердечно-сосудистой патологии (ССП) и высокой смертности данной категории пациентов [1]. В ряде исследований показано, что нарушение функции эндотелия (ФЭ) лежит в основе развития атеросклероза и является одним из самых ранних маркеров ССП [1, 2, 3], а улучшение ФЭ – одним из ключевых показателей эффективности органопротективной терапии [2]. По данным крупных проспективных контролируемых исследований, терапия статинами признана доказанным средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД [3]. Однако эффективность лекарственных средств может значительно варьировать, так, по данным литературы [4], резистентность к гиполипидемической терапии достигает 75%. Предполагается, что значительный вклад, определяющий индивидуальную вариабельность ответа на лекарственные средства, вносят генетические факторы [4–6]. В этой связи направление фармакогенетики – раздела медицинской генетики и фармакологии, изучающего характер реакций организма на лекарственные средства в зависимости от генетически детерминированных факторов, – приобретает высокую актуальность [5]. Поскольку развитие ССП при СД имеет многофакторный генез, обусловленный нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью [7–9], для исследования генетических маркеров ССП используется полигенный подход, основанный на изучении полиморфных маркеров генов-кандидатов развития атеросклероза.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Цель

Оценить вариабельность индивидуального ответа на терапию статинами и показатели ФЭ в зависимости от полиморфизма потенциальных генов-кандидатов развития атеросклероза при СД2.

Материалы и методы

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Проведено исследование эффективности терапии статинами в малых и средних терапевтических дозах у пациентов с СД2 (длительность ≥ 1 года) и дислипидемией (холестерин (ХС) $>4,5$ ммоль/л и/или липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $>2,6$ ммоль/л), с впервые назначенной терапией статинами.

До начала терапии и через 12 мес. лечения определялись показатели липидного профиля (ХС, ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)) и ФЭ, которая оценивалась методом дигитальной тонометрии.

С целью исключения возможного влияния на результаты исследования других факторов нарушения ФЭ значимые виды терапии, а именно: сахароснижающая терапия (ССТ) и терапия ингибиторами АПФ (иАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) не менялись на протяжении всего периода исследования; при развитии потребности в интенсификации данных видов терапии в период наблюдения пациенты исключались из исследования. С целью оценить чувствительность к статинам *per se* и предупредить влияние активности высоких доз на достижение терапевтического эффекта применялось назначение статинов в малой и средней терапевтической дозе (10–20 мг). Критерии не включения в исследование: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}, %) $\geq 10,0\%$ и стандартные противопоказания к терапии статинами. В исследование было включено 122 пациента, 25 человек выбыли из исследования (9 человек прекратили прием препарата вне связи с меди-

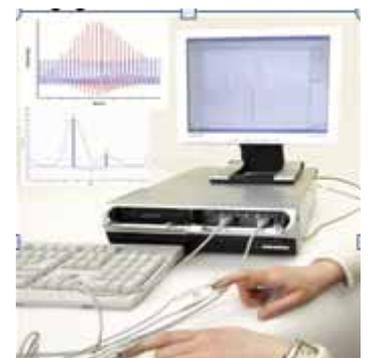


Рис. 2. Прибор «Ангиоскан».

Таблица 1

Полиморфные маркеры исследуемых генов [7]

Ген	rs – регуляторная область гена	Полиморфный маркер	Функциональная значимость
PPARG2	1801, 282	Pro12Ala	Ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2, – кодирует ядерный рецептор γ , активация PPAR γ индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза. Эти эффекты вызывают увеличение массы подкожного жира и снижение плазменного уровня ЖК, что, в свою очередь, повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает гликемический контроль
APOE	429358, 7412	E2/E3/E4	Транспорт холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания
TNF- α	1800629	G(308)A	Кодирует воспалительный цитокин α , полиморфизмы данного гена ассоциированы с ожирением и инсулинорезистентностью
TNF- α	361525	G(238)A	
SLCO1B1	4149056	Val174Ala, *5	Кодирует АТФ-связывающие белки-транслокаторы лекарственных средств
ACE	4646994	I/D	Кодирует ангиотензинпревращающий фермент, катализирующий расщепление ангиотензина I до ангиотензина II
LIPC	1800588	C514T	Является основным ферментом обмена ЛПВП, участвует в обратном транспорте ХС, синтезе ЛПНП и клиренсе постпрандиальных липидов

цинскими показаниями, 11 человек не смогли приехать на динамический контроль, у 2 человек развилась миалгия на фоне приема статинов, у 1 отмечалось повышение печеночных трансаминаз более 2,5 норм), таким образом, завершили протокол исследования 97 пациентов.

Исследование одобрено протоколом ЛЭК ФГБУ ЭНЦ № 7 от 12.11.12. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Специальные методы исследования

Дигитальная тонометрия: исследование включало оценку контурного анализа пульсовой волны (измерение индекса отражения – RI, % и индекса ригидности – SI, м/с) и проведение стандартной пробы с реактивной гиперемией с измерением постокклюзионного прироста амплитуды сигнала (ПАС) на приборе «АнгиоСкан-01» (ООО «Ангиоскан-Электроникс», Москва) (рис. 2). Анализ динамики пульсовой волны при окклюзионной пробе с расчетом процента прироста ПАС позволяет косвенно оценить ФЭ сосудов [1].

Исследование генетических маркеров: выделение ДНК проводили из цельной венозной крови на автоматической станции QIAcube, с помощью наборов QIAamp DNA BloodMiniKit, США. Генотипирование выполнено методом ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов с детекцией генотипов с помощью флуоресценции «по конечной точке» на термоциклере ABI StepOnePlus (Applied Biosystems, программное обеспечение SDS версии 2.2, прикладной пакет программ GenotypingAnalysis-Software, Applied Biosystems, США). Полиморфные маркеры исследуемых генов: рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма (PPARG2),

фактора некроза опухоли альфа (TNF α), аполипопротеина E (APOE), печеночной липазы (LIPC), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), полипептида, транспортирующего органические анионы (SLCO1B1), представлены в табл. 1.

Статистический анализ

Расчеты были выполнены с использованием непараметрических методов статистики, посредством SPSS Statistics, v.10.0 (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей [25%; 75%] и процента соотношения в группе.

Статистическую значимость различий показателей до и через 12 месяцев терапии оценивали с помощью

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов до начала терапии статинами, n=97

Клинические параметры	Значение
Пол (мужчины/женщины), %	23/77
ИМТ, кг/м ²	32,0 [28; 33,7]
Возраст, лет	64 [55; 69]
Продолжительность СД2, лет	9 [7,5; 13]
Статус курения, %	13,8
НЬА _{1с} , %	8,2 [7,1; 10,0]
Наследственность по ССП, %	35
Наличие артериальной гипертензии (АГ), %	84,5
Длительность АГ, лет	7 [3; 15]
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. (САД)	146 [130; 150]
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. (ДАД)	85 [75; 90]
Терапия препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), %	86,9

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра и HbA_{1c} до и через 12 мес терапии, n=97

Клинические параметры	Исходно	Через 12 мес терапии	p
HbA _{1c} , %	8,2 [7,1; 10,0]	8,0 [6,9; 10,0]	н/д
ХС, ммоль/л	5,88 [4,60; 6,30]	5,25 [4,55; 6,30]	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,78 [2,80; 4,00]	3,09 [2,80; 2,58]	н/д
ТГ, ммоль/л	2,12 [1,60; 3,50]	1,63 [1,60; 1,18]	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,88; 1,30]	1,16 [0,88; 0,88]	н/д

Примечание: н/д – недостоверно

Таблица 4

Исходные показатели липидного профиля до начала терапии в зависимости от генотипа исследуемых генов

Генотип	Уровни липидов, ммоль/л			p
	ХС	ЛПНП	ТГ	
PPARG2				
Pro/Pro	5,75 [4,71; 6,81]	4,00 [2,9; 4,02]	2,16 [1,85; 2,77]	н/д
Pro/Ala	6,42 [5,66; 7,08]	4,25 [2,76; 4,59]	1,70 [1,65; 3,45]	
Ala/Ala	6,06 [4,7; 6,5]	4,28 [2,81; 4,40]	2,56 [1,80; 2,90]	
APOE				
E4/E4	4,94 [4,80; 6,3]	4,02 [3,08; 4,55]	2,10 [1,70; 2,80]	н/д
E4/E2	4,50 [4,6; 6,6]	4,21 [2,86; 4,57]	2,15 [1,75; 2,79]	
E3/E2	4,85 [4,71; 6,80]	3,75 [2,80; 4,60]	2,00 [1,65; 2,56]	
E3/E4	5,51 [4,07; 5,84]	3,25 [2,08; 4,23]	2,13 [1,75; 2,75]	
E3/E3	6,14 [5,68; 6,89]	3,90 [3,23; 4,49]	2,07 [1,66; 2,80]	
E2/E2	–	–	–	
TNF-α (308)				
GG	6,08 [5,39; 6,89]	3,98 [3,23; 4,28]	2,18 [1,55; 2,54]	н/д
GA	5,58 [4,43; 5,88]	3,17 [2,19; 3,78]	2,19 [1,78; 2,52]	
AA	–	–	–	
TNF-α (238)				
GG	6,00 [4,7; 6,51]	3,78 [3,30; 4,3]	1,98 [1,85; 2,85]	н/д
GA	6,03 [4,69; 6,80]	3,88 [3,31; 3,98]	2,56 [2,21; 2,61]	
AA	–	–	–	
SLCO1B1				
Val/Val	5,89 [4,8; 6,0]	3,88 [3,13; 4,35]	2,01 [1,57; 2,65]	н/д
Val/Ala	5,87 [4,5; 6,5]	4,05 [2,81; 4,56]	1,80 [1,7; 2,66]	
Ala/Ala	4,97 [4,5; 6,6]	3,57 [2,7; 4,60]	1,91 [1,60; 2,69]	
ACE				
I/I	4,98 [4,5; 6,1]	3,47 [2,4; 4,1]	1,93 [1,49; 2,66]	н/д
I/D	5,18 [4,66; 6,7]	3,55 [2,6; 4,1]	2,04 [1,50; 2,46]	
D/D	4,75 [4,5; 6,6]	3,35 [2,3; 3,9]	2,0 [1,60; 2,3]	
LIPC				
CC	6,05 [5,16; 6,86]	3,67 [3,06; 4,38]	2,50 [1,51; 3,45]	н/д
CT	5,51 [4,5; 6,8]	3,25 [2,19; 4,02]	1,87 [1,45; 2,52]	
TT	6,43 [4,6; 6,3]	3,78 [3,01; 4,45]	2,06 [1,59; 2,60]	

Данные представлены: Me [25 перцентиль; 75 перцентиль], %; н/д – недостоверно, p > 0,05

парного критерия Вилкоксона, а в группах в зависимости от распределения по генотипу – с помощью критериев Манна-Уитни (для двух вариантов генотипа) и Краскела-Уоллиса (для трех вариантов генотипа), p < 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика группы до начала терапии представлена в табл. 2.

Исходно показатели липидного спектра крови соответствовали типичным при СД2 атерогенным нарушениям, через 12 мес терапии статинами отмечалось снижение уровней ХС, ЛПНП и ТГ, достигавшее статистической значимости для ХС и ТГ. Статистически достоверных различий по уровню HbA_{1c} и ИМТ выявлено не было. Динамика показателей липидного спектра и HbA_{1c} до и через 12 мес терапии представлена в таблице 3.

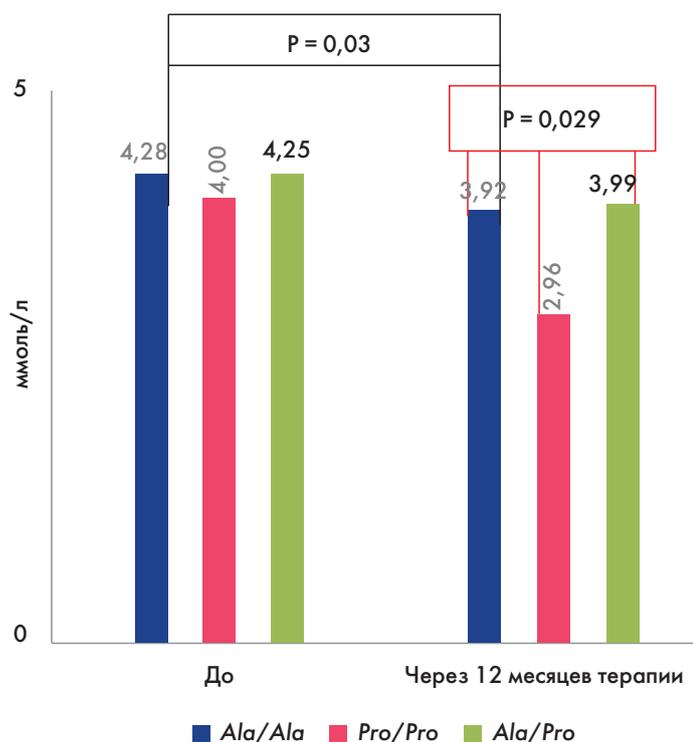


Рис. 3. Динамика уровня ЛПНП на терапии статинами в зависимости от полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2.

Анализ липидного обмена

Исходно пациенты с различными вариантами генотипа исследуемых генов были сопоставимы по показателям липидного обмена и параметрам ФЭ, а также основным клиническим показателям: полу, возрасту, ИМТ, длительности СД2, уровню HbA_{1c}. Базальные зна-

чения уровня ХС, ЛПНП и ТГ до начала терапии в зависимости от распределения генотипов в группе (n=97) представлены в таблице 4.

Через 12 мес терапии были выявлены статистически значимые различия в проценте снижения уровня липидов в зависимости от генотипов 2 полиморфных маркеров изученных нами генов: Pro12Ala гена PPARG2 и E2/E3/E4 гена APOE. Выявлено достоверно большее снижение ХС и ЛПНП у носителей генотипа Pro/Pro гена PPARG2 по сравнению с носителями Pro/Ala и Ala/Ala: процент снижения ХС: -20,74% против -4,6% и -5,61% соответственно, p=0,04; процент снижения ЛПНП: -26,00% против -6,11% и -7,32% соответственно, p=0,029 (рис. 3).

У пациентов с генотипом E4/E4 гена APOE отмечалось статистически значимое снижение уровней ХС и ТГ по сравнению с повышением или отсутствием значимой динамики данных показателей у пациентов с другими вариантами генотипа. ХС: -46,25% для E4/E4 против +33,33% для E4/E2, +5,73% для E3/E2, +11,80% для E3/E4, -10,92% для E3/E3 соответственно, p=0,01; ТГ: -56,52% для E4/E4 против +24,43% для E4/E2, +19,63% для E3/E2, +8,05% для E3/E4, -20,00% для E3/E3 соответственно, p=0,04 (рис. 4).

Статистически значимых различий выраженности гиполипидемического эффекта в зависимости от генотипа других генов: TNF-α, APOE, LIPC, SLCO1B1, ACE, в нашем исследовании не получено.

Анализ показателей функции эндотелия

Анализ графика окклюзионной пробы с расчетом процента прироста ПАС после окклюзии позволяет косвенно оценить ФЭ сосудов. В норме наблюдается увели-

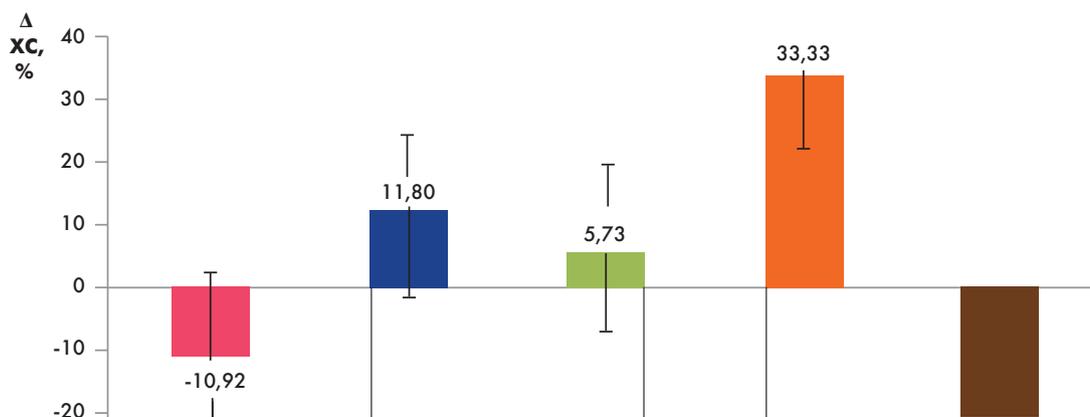


Рис. 4. Динамика уровня ХС на терапии статинами в зависимости от полиморфизма E2/E3/E4 гена APOE.

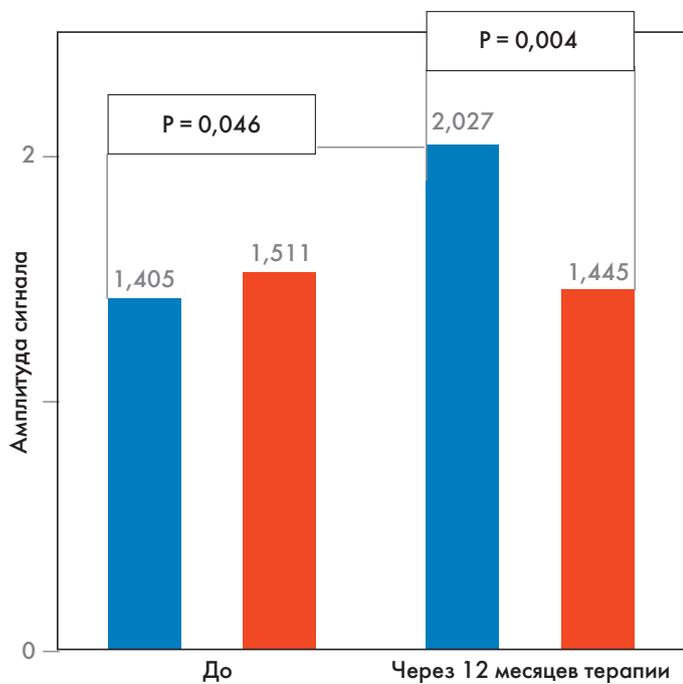


Рис. 5. Улучшение ФЭ на терапии статинами в зависимости от полиморфизма $G(308)A$ гена $TNF\alpha$.

чение ПАС после окклюзии на 25% (рис. 2) [1]. Прирост ПАС менее 25% и/или снижение ПАС от исходного расценивается как нарушение ФЭ.

Исходно до начала терапии статинами уровень ПАС в группе составил 1,480 [1,149; 1,626], через 12 мес терапии – 1,543 [1,149; 1,408], таким образом, отмечалось улучшение данного показателя без достижения статистической значимости по группе в целом. При этом были выявлены статистически значимые различия в показателях ФЭ в зависимости от генотипа 2 изученных нами маркеров гена $TNF-\alpha$: 1) прирост ПАС у носителей генотипа GG маркера $G(238)A$ по сравнению со снижением ПАС у носителей генотипа GA : +8,16% против -0,93% соответственно, $p=0,04$ (рис. 5); 2) прирост ПАС у носителей генотипа GA маркера $G(308)A$ по сравнению со снижением ПАС у носителей генотипа GA : +44% против -4,4% соответственно, $p=0,004$.

Распределение аллелей и генотипов других генов ($PPARG2$, $APOE$, $LIPC$, $SLCO1B1$, ACE) не оказывало значимого влияния на динамику показателей ФЭ, по данным нашего исследования.

Обсуждение

Данные работ по изучению фармакогенетики лекарственных средств неоднозначны. В литературе обсуждаются данные о фармакогенетических особенностях эффективности терапии антикоагулянтами и антидепрессантами [4, 5, 10]. В отношении статинов работы преимущественно посвящены изучению генетических маркеров развития побочных эффектов (миалгии и рабдомиолиза) [4, 5, 10, 11].

Показано, что развитие ССП при СД достоверно ассоциируется с полиморфизмом генов, кодирующих

продукцию вазоактивных факторов эндотелия, модулирующих нарушения липидного обмена, процессы воспаления и инсулинорезистентности [7–9]. Так, в популяциях с высокой частотой встречаемости аллеля $e4$ полиморфного маркера $E2/E3/E4$ гена $APOE$ отмечается большая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 12, 13]. В настоящее время аллель $e4$ позиционируется в качестве маркера дислипидемии и фактора риска развития ССП [7, 12]. В нашем исследовании получена ассоциация варибельности гипополипидемического эффекта статинов в зависимости от полиморфизма $E2/E3/E4$ гена $APOE$. Носители аллеля $e4$ (аллеля риска ССП) более чувствительны к терапии статинами [12]. Таким образом, носительство аллеля риска может влиять не только на более выраженное развитие данной патологии, но и определять более высокую чувствительность к патогенетической терапии.

Наиболее известным геном, ответственным за продукцию вазоактивных факторов эндотелия, является ACE (полиморфизм – вставка/отсутствие вставки (I/D , $insertion/deletion$)). Связь этого полиморфного маркера с развитием атеросклероза имеет четкие патогенетические механизмы, т.к. повышение уровня ACE (при генотипе DD) приводит к гиперпродукции ангиотензина II – мощного вазоактивного и ростстимулирующего фактора, являющегося медиатором прогрессирования ССП при СД2 [14]. По данным наших предыдущих работ [7], показана ассоциация маркера I/D гена ACE с развитием диабетической нефропатии при СД1, но не с риском хронической болезни почек при СД2. Возможно, вклад данного маркера в развитие сосудистых осложнений при СД2 не столь значим вследствие большей многофакторности поражения при данном типе заболевания. Также имеются сведения об ассоциации полиморфного маркера I/D гена ACE с нарушением ФЭ: у носителей генотипа DD выявлены достоверно большие толщина интима-медиа и распространенность атеросклероза по сравнению с пациентами с генотипами II и ID [15]. Однако зависимости динамики показателей ФЭ от распределения генотипов маркера I/D гена ACE на терапии статинами у пациентов с СД2 в нашем исследовании выявлено не было.

Ген $TNF-\alpha$ кодирует один из самых мощных цитокинов, индуцирующих процессы воспаления органов и тканей, в т.ч. сосудистой стенки. Показана ассоциация полиморфизма данного гена с инсулинорезистентностью и ожирением [7], – состояниями, тесно связанными с активацией воспаления и атеросклероза. Установлено, что полиморфный маркер гена, характеризующийся заменой гуанина на аденозин в положении 308 или 238, ведет к повышению концентрации провоспалительного цитокина $TNF-\alpha$ в крови [11]. По данным нашей работы, выявлена ассоциация полиморфизмов $G(238A)$ и $G(308A)$ гена $TNF-\alpha$ с улучшением ФЭ на терапии статинами у больных СД2.

Ген $PPAR\gamma$ кодирует ядерный рецептор γ , активация которого индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза, что, в свою

очередь, повышает чувствительность тканей к инсулину. Полиморфизм гена *PPARG2 Pro12Ala*, ведущий к снижению синтеза белка данного рецептора, показал достоверную ассоциацию с развитием ожирения и СД2 [7]. Установлено, что мутации в гене *PPARG* являются причиной *PPAR γ* лиганд-резистентного синдрома, который проявляется комплексом инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертензии, увеличения массы тела и нарушения гомеостаза глюкозы. Пациенты с генотипом *AlaAla* предрасположены к большему набору веса [16]. По данным нашего исследования, у носителей генотипа *Pro/Pro* отмечалось большее и статистически значимое снижение уровней ХС и ЛПНП на терапии статинами по сравнению с отсутствием значимой динамики у пациентов с генотипами *Pro/Ala* и *Ala/Ala*. Аналогичные данные о большей гиполипидемической эффективности статинов при генотипе *ProPro* гена *PPARG2* показаны в работе 2014 года González et al. [16].

Заключение

Выраженность гиполипидемического эффекта (процент снижения ХС, ЛПНП и ТГ) и динамика эндотелиальной функции на терапии статинами ассоции-

руются с полиморфизмом генов (*Pro12Ala* гена *PPARG2*, *E2/E3/E4* гена *APOE*), *G(308)A* и *G(238)A* гена *TNF- α*), модулирующих ключевые факторы развития сосудистых осложнений при СД – транспорт холестерина и липидный обмен, инсулинорезистентность и процессы воспаления. Данная панель генетических маркеров в перспективе может быть использована для персонализации терапии статинами на основе индивидуального генотипирования пациентов.

Дополнительная информация

Информация о финансировании

Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: И.И. Дедов, М.В. Шестакова и М.Ш. Шамхалова – концепция и дизайн исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи; Н.О. Лебедева, О.К. Викулова и А.Г. Никитин – анализ и интерпретация полученных данных; Н.О. Лебедева и О.К. Викулова – написание текста статьи.

Список литературы

References

1. Baskova I, Pavlova I and Parfenov A. Analysis of the effects of medicinal leech on arterial function in elderly volunteers by means of photoplethysmography with Angioscan-01. *Human Physiology*. 2014;40(2):214-219. doi: 10.1134/S0362119714020029
2. Викулова О.К., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицина Н.П., и др. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Кардиология. – 2008. – №11 - С.47-52. [Vikulova OK, Yarek-Martynova IY, Trubitsina NP, et al. Parameters of Vasomotor Function of Endothelium and Elasticity of Arterial Wall During Therapy With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Ramiprilin Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2008;(11):47-52. (In Russ).]
3. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сахарный диабет. – 2001. – Т.4. – №2. – С.41-47. [Dobordzhginidze LM, Gratsianskiy NA. Rol' statinov v korrektsii diabeticheskoy dislipidemii. *Diabetes mellitus*. 2001;4(2):41-47. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5662
4. Valanti E, Tsompanidis A, Sanoudou D. Pharmacogenomics in the development and characterization of atheroprotective drugs. *Methods Mol Biol*. 2014;1175:259-300. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8_11.
5. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015;(2):20–24. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2015;(2):20–24. (In Russ).]
6. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. // Вестник РАМН. – 2012. – Т. 67. – №12. – С. 4-12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(12):4-12. (InRuss).] doi: 10.15690/vramn.v67i12.474
7. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., и др. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 // Сахарный диабет. - 2014. - Т. 17. - №3. - С. 23-30. [Zheleznyakova AV, Lebedeva NO, Vikulova OK, Nosikov VV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 genes as compound effect of risk genotypes combination. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):23-30. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2014323-30
8. Shestakova M, Vikulova O, Gorashko N, et al. The relationship between genetic and haemodynamic factors in diabetic nephropathy (DN): Case-control study in type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;74(2):41-50. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.013
9. Викулова О.К. Клинико-лабораторные и генетические факторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Дисс.... канд. мед. наук. - Москва; 2003. [Vikulova OK. *Kliniko-laboratornye i geneticheskie faktory razvitiya i progressirovaniya diabeticheskoy nefropatii u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa* [dissertation] Moscow; 2003. (InRuss).]
10. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057-1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
11. Rodrigues AC, Sobrino B, Genvigir FD, et al. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clin Chim Acta*. 2013;417:8-11. doi: 10.1016/j.cca.2012.11.028.
12. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:154. doi: 10.3389/fnagi.2014.00154
13. Koopal C, van der Graaf Y, Asselbergs FW, et al. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(2):265-269. doi: 10.1038/ijo.2014.105
14. AlBacha JdA, Houry M, Mouawad C, et al. High Incidence of ACE/PAI-1 in Association to a Spectrum of Other Polymorphic Cardiovascular Genes Involving PBMCs Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Hypercholesterolemic Patients: Reversibility with a Combination of ACE Inhibitor and Statin. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127266. doi: 10.1371/journal.pone.0127266
15. Guney AI, Ergec D, Kirac D, et al. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. *Genet Mol Res*. 2013;12(4):6895-6906. doi: 10.4238/2013.December.19.8
16. Miramontes González JP, Cieza Borrella C, Mayoral R, et al. PPAR gamma pro12Ala polymorphism and type 2 diabetes: a study in a Spanish cohort. *Journal of Genetics Study*. 2014;2(1):1. doi: 10.7243/2054-1112-2-1

Информация об авторах [Authors Info]

Лебедева Надежда Олеговна, аспирант [**Nadezhda O. Lebedeva**, MD]; адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow 119992, Russia]; Phone: 8-985-455-33-27; eLibrary SPIN: 3946-9120; ORCID: 0000-0002-1888-5770; E-mail: nadezda.lebedeva@yandex.ru.

Викулова Ольга Константиновна, к.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, assistant professor]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: 0000-0003-0571-8882. Никитин Алексей Георгиевич, к.б.н. [Aleksey G. Nikitin, PhD]; eLibrary SPIN: 3367-0680; ORCID: 0000-0001-9762-3383. Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4942-5481; ORCID: 0000-0002-3433-0142. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 7584-7015; ORCID: 0000-0003-3893-9972. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5873-2280; ORCID: 0000-0002-8175-7886.

Цитировать:

Лебедева Н.О., Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Дедов И.И. Фармакогенетика терапии статинами и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 204-211. doi: 10.14341/DM200342-7

To cite this article:

Lebedeva NO, Vikulova OK, Nikitin AG, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Dedov II. Pharmacogenetics of statin therapy and the endothelial function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(3):204-211. doi: 10.14341/DM200342-7