

Фармакогенетика гипогликемий и variability гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Н.А. Черникова, Л.Л. Камынина, А.С. Аметов, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Гипогликемии и высокая variability гликемии значительно ухудшают качество гликемического контроля и прогноз пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ), широко используемые вследствие высокой сахароснижающей мощности. Между тем, носительство полиморфных маркеров гена системы цитохрома *CYP2C9* [*rs1799853 CYP2C9*2 C430T Arg144Cys (C>T)* и *rs1057910 CYP2C9*3 A1075C ile359Leu (A>C)*] оказывает влияние на печеночный метаболизм ПСМ и частоту развития гипогликемий. При этом наиболее точная регистрация гипогликемий достигается при проведении профессионального непрерывного мониторинга гликемии (НМГ).

Цель. Исследовать связь между развитием гипогликемий, зарегистрированных при проведении профессионального НМГ, тяжелых гипогликемий на дому и носительством гетеро-/гомозиготных вариантов полиморфных маркеров гена системы цитохрома *CYP2C9* (*rs1799853* и *rs1057910*) у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ.

Материалы и методы. В исследование «случай-контроль» включены 110 пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, у которых методом PCR-RT оценено носительство полиморфных маркеров гена *CYP2C9* и выполнено профессиональное НМГ (система iPro2, Medtronic), регистрирующее время нахождения в диапазоне гипогликемии TIR-HYPO, уровень минимальной НМГ-гипогликемии MinGl, НМГ-показатели variability гликемии. Данные о тяжелых гипогликемиях на дому сообщены при визитах. Рассчитано отношение шансов (ОШ) развития метаболических нарушений при носительстве полиморфных маркеров в сравнении с неизменными аллелями гена *CYP2C9*.

Результаты. Показано, что у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, носительство полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* ассоциируется с повышением variability гликемии и частоты развития НМГ-гипогликемий (отмечается снижение MinGl, увеличение TIR-HYPO, числа перепадов уровня НМГ-гликемии >4 ммоль/л/ч), а также развития тяжелых гипогликемий на дому ($p<0,05$). Так, ОШ при носительстве полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* в сравнении с неизменным генотипом составило соответственно: при развитии НМГ-гипогликемий – 7,78 (3,02–20,01) и 5,80 (0,23–145,87); перепадов гликемии >4 ммоль/л – 5,76 (2,29–14,43) и 4,44 (1,43–13,76); MinGl<3,9 ммоль/л – 4,39 (1,79–10,75) и 6,26 (1,84–21,30); CV>40% (vs<30%) – 3,63 (1,04–12,62) и 15,22 (0,59–393,94); $p<0,05$.

Заключение. В реальной клинической практике включению ПСМ в схему сахароснижающей терапии СД 2 должна предшествовать оценка носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C9* для выявления пациентов, имеющих повышенный риск развития гипогликемий и повышения variability гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, генетика, фармакогенетика, полиморфный маркер, *CYP2C9*, гипогликемия, variability гликемии, CGM (непрерывное мониторирование гликемии).

Для цитирования: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. и др. Фармакогенетика гипогликемий и variability гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2020; 92 (10): 54–62.

DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000530

The pharmacogenetics of hypoglycemia and the glycemic variability at the patients with type 2 diabetes mellitus

N.A. Chernikova, L.L. Kamynina, A.S. Ametov, D.A. Sychev, E.A. Grishina, K.A. Ryzhikova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim. To investigate the link between the hypoglycemia (registered accurately by the professional Continuous Glucose Monitoring – CGM; severe hypoglycemia at home) and the hetero-/homozygote carriage of single nucleotide polymorphisms (SNP) of cytochrome system's gene *CYP2C9* (*rs1799853 CYP2C9*2* and *rs1057910 CYP2C9*3*) at the patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) used sulphonylurea (SU).

Materials and methods. In Study "Case-Control" 120 T2DM-SU-patients genotyped by SNPs of gene *CYP2C9* (using PCR-RT) had been done the professional CGM (System iPro2, Medtronic) recorded Time in Range of Hypoglycemia (TIR-HYPO), level of Minimal CGM-hypoglycemia (MinGl) and standard CGM-parameters of Glycemic Variability. Severe hypoglycemia at home was recorded from visit to visit. The odds ratio (OR) of metabolic disturbances had been assessed for carriage SNPs in comparison with wide alleles.

Results. The Study established that carriage of SNPs *rs1799853* and *rs1057910* gene *CYP2C9* at T2DM-SU-patients associated with rising of Glycemic Variability and frequency of CGM-hypoglycemia (MinGl decreasing, increasing of TIR-HYPO and number of Glycemia Excursion >4 mmol/L/h), as well as increasing severe hypoglycemia at home ($p<0.05$). Thus, OR at the carriage of *rs1799853* and *rs1057910* respectively equaled: for CGM-hypoglycemia – 7.78 (3.02–20.01) and 5.80 (0.23–145.87); number of Glycemia Excursion >4 mmol/L/h – 5.76 (2.29–14.43) and 4.44 (1.43–13.76); MinGl<3.9 mmol/L – 4.39 (1.79–10.75) and 6.26 (1.84–21.30); CV>40% (vs<30%) – 3.63 (1.04–12.62) and 15.22 (0.59–393.94); $p<0.05$.

Conclusion. At the real clinical practice the assessment of carriage of SNPs of gene *CYP2C9* before inclusion of SU to glucose-lowering scheme of T2DM-therapy it necessary to carry out for the detecting patients with a higher risk of hypoglycemia and rising of Glycemic Variability.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, genetics, pharmacogenetics, SNP (single nucleotide polymorphism), *CYP2C9*, hypoglycemia, glycemic variability, CGM (Continuous Glucose Monitoring).

For citation: Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S., et al. The pharmacogenetics of hypoglycemia and the glycemic variability at the patients with type 2 diabetes mellitus. Therapeutic Archive. 2020; 92 (10): 54–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000530

ДИ – доверительный интервал
 НМГ – непрерывное мониторирование гликемии
 ОШ – отношение шансов
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СКГ – самоконтроль гликемии
 CV – коэффициент вариации гликемии
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и в XXI в. обозначен как первоочередная медико-социальная проблема, метаболические последствия которой ассоциируются с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности. Установлено, что определяющим в запуске патофизиологических звеньев СД 2 является высокая вариабельность гликемии, характеризующаяся значительным перепадом уровня гликемии и колебанием гликемии в широком диапазоне с чередованием гипер- и гипогликемических значений. При этом именно находке в диапазоне гипогликемии придается более тесная связь с развитием сердечно-сосудистых осложнений [1]. Установлена наиболее тесная связь развития нераспознанных гипогликемий у пациентов с СД 2 с приемом препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [2]. Однако согласно общемировой тенденции, несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных сахароснижающих препаратов инкретинового и глифлозинового ряда, именно ПСМ остаются базовыми препаратами вследствие доступности, невысокой стоимости и бесспорной эффективности, достигаемой нефизиологическим путем [3]. Между тем использование ПСМ ассоциируется с развитием ряда нежелательных метаболических явлений – набором массы тела, повышением вариабельности гликемии, развитием гипогликемий. Так, набор массы тела при использовании ПСМ определяется как активацией патофизиологического каскада, так и защитным переждением, опосредованным страхом перед развитием гипогликемий. Гипогликемия при приеме ПСМ клинически характеризуется нарушением ритма сердца, развитием фибрилляции предсердий, повышением сердечной вариабельности, дисрегуляцией барорефлекторной чувствительности [4].

Установлено, что фармакологический ответ на прием ПСМ определяется не только состоянием инсулярного аппарата пациента с СД 2, но и носительством полиморфных маркеров генов, ответственных за метаболизм ПСМ. С учетом печеночного метаболизма ПСМ ключевое значение придается системе цитохрома P450 [5]. В качестве основного рассматривается локализованный на коротком плече хромосомы 10 ген *CYP2C9* (цитохром P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9), ответственный за интенсивность метаболизма ПСМ. При этом носительство полиморфных маркеров 2* [*rs1799853* (*2) *C/T* 94942290 *Arg144Cys*] и 3* [*rs1057910* (*3) *A/C* 94981296 *Missense Ile359Leu*] является фактором, спо-

собствующим замедлению метаболизма и, соответственно, более интенсивному сахароснижающему действию ПСМ, потенциально ассоциированному с более высоким риском развития гипогликемий [6]. Между тем, А. Holstein и соавт. [7] подчеркивают, что ограниченные данные проведенных небольших исследований с гетерогенным подтверждением эпизодов гипогликемий не позволяют очертить точные ассоциации между носительством полиморфных маркеров гена *CYP2C9* и риском развития гипогликемий.

В настоящее время гликемический профиль может быть воспроизведен как при проведении самоконтроля гликемии (СКГ) при помощи портативных глюкометров [8], так и при использовании систем непрерывного мониторирования гликемии (НМГ), позволяющих выполнить профессиональное мониторирование гликемии с точной инструментальной регистрацией эпизодов гипо-, гипергликемий и высокоточной оценкой параметров вариабельности гликемии.

Представляет несомненный интерес оценка фармакогенетики гипогликемий и вариабельности гликемии, зарегистрированной при проведении НМГ, у пациентов с СД 2 в зависимости от носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C9* в гетеро- и гомозиготных аллельных вариантах.

Цель исследования – определить у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, связь между развитием гипогликемий, зарегистрированных при проведении профессионального НМГ, и носительством полиморфных маркеров гена *CYP2C9* (1/2*, 2*/2*, 1/3*, 3*/3*).

Материалы и методы

В исследование включены 110 пациентов с СД 2, курируемых в ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (г. Москва), – 72 женщины, 38 мужчин. Клинико-фармакогенетическая характеристика пациентов, представленная в табл. 1, свидетельствует о сопоставимости основных фармакометаболических параметров в группах пациентов, перенесших гипогликемические состояния и в их отсутствие (за исключением более низкого среднего уровня триглицеридов при развитии гипогликемий). Исследование утверждено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Протокол №14 от 12.12.2017). У всех пациентов получено информированное согласие.

Лабораторные показатели (биохимические, параметры липидограммы, С-реактивный белок) определены с помощью биохимического анализатора BioChem FC-200 (High Technology, США). Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определен методом иммуноингибирования на анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария).

НМГ проведен в режиме профессионального мониторирования, предполагающего ретроспективную оценку уровня гликемии, остающегося «закрытым» от пациента в период проведения НМГ. Мониторирование гликемического профиля осуществлялось в течение 5 дней и выполнено с

Сведения об авторах:

Черникова Наталья Альбертовна – доц. каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0002-0562-8396

Аметов Александр Сергеевич – зав. каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Гришина Елена Анатольевна – зам. дир. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, вед. науч. сотр. отд. молекулярно-биологических исследований. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Рыжикова Кристина Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины. ORCID: 0000-0003-3505-8520

Контактная информация:

Камынина Людмила Леонидовна – врач-эндокринолог, каф. эндокринологии. Тел.: +7(926)253-82-41; e-mail: petrology@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1217-545X

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД 2, принявших участие в исследовании

Показатель	Общая группа n=110	ГИПО(+) n=38	ГИПО(-) n=72	p ГИПО(+) vs ГИПО(-)
Возраст, лет	64,8±8,3	65,4±7,8	63,7±9,1	0,3182
Длительность установления диагноза СД 2, годы	10,0±0,7	10,1±1,5	10,0±2,1	0,8743
Индекс массы тела, кг/м ²	32,4±5,4	32,3±5,5	32,5±5,1	0,8967
Текущая сахароснижающая терапия:				
Инсулинотерапия, n	0	0	0	1,0
Глибенкламид/глимепирид/гликлазид, n	41/39/30	15/16/11	26/23/19	0,9637
Средняя доза, мг:				
Глибенкламид	5,2±1,2	5,1±0,6	5,3±1,5	0,5610
Глимепирид	3,6±0,6	3,5±0,8	3,7±0,6	0,1854
Гликлазид	72±16	72±19	74±15	0,5670
HbA _{1c} , %	8,4±1,4	8,4±1,4	8,4±1,5	0,9074
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,3	5,3±1,2	5,7±1,5	0,1170
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,4	1,7±1,1	2,3±1,7	0,0332
СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	81,2±18,0	83,3±18,3	77,3±17,0	0,0979
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	132,6±13,8	132,4±14,7	133,2±12,1	0,7677

использованием системы мониторинга глюкозы iPro2 (ММТ-7745, Medtronic, США).

Генотипирование полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*, ответственного за биотрансформацию ПСМ, выполнено с использованием метода PCR-RT – аллель-специфичной гибридизации в формате полимеразной цепной реакции в реальном времени. Рассчитан относительный риск носительства полиморфных маркеров в исследовании «случай» (какое-либо метаболическое нарушение) и «контроль» (нормальные значения данного показателя) с помощью генетического калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль».

Статистическая обработка массива данных проведена методом параметрической статистики с помощью программы Statistica 19.0 for Windows. В группах «случай» и «контроль» рассчитана величина χ^2 , позволившая оценить влияние приема конкретных представителей ПСМ на метаболические показатели групп. Различия рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке результатов генотипирования установлено, что распределение полиморфного маркера 1/1(CC), 1/2*(CT) и 2*/2*(TT) *rs1799853* гена *CYP2C9* не соответствует закону Харди–Вайнберга, вследствие этого используется общая модель наследования. Распределение полиморфного маркера 1/1(AA), 1/3*(AC) и 3*/3*(CC) *rs1057910* подчиняется закону Харди–Вайнберга. При проведении метаболической стратификации установлено, что во всех рассматриваемых случаях в группах «случай» и «контроль» распределение ПСМ (глибенкламид/глимепирид/гликлазид) сопоставимо ($\chi^2 < 5,99$, $p > 0,05$) и не оказывало влияние на взаимозависимость носительства полиморфных маркеров и значений метаболических показателей.

Представлены корреляции между развитием гипогликемии и носительством полиморфных маркеров гена *CYP2C9*. Показано, что носительство каждого из полиморфизмов оказывает влияние на печеночный метаболизм ПСМ и, соответственно, вносит фармакогенетический вклад в эффективность сахароснижающей терапии СД 2. Превалирующим

является вклад полиморфного маркера *rs1799853* в сравнении с *rs1057910*. Установлено, что носительство *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9* статистически достоверно значительно увеличивает риск развития гипогликемии у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ. Основные результаты исследования «случай-контроль» представлены в табл. 2. Стратификация основных показателей, характеризующих развитие гипогликемий, и вариабельности гликемии в зависимости от носительства полиморфных маркеров визуализирована на рисунке.

Обнаружено, что интегральный показатель НМГ – средний уровень гликемии – не является статистически значимо зависимым от носительства полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*.

Носительство полиморфных маркеров оказало определяющее влияние на параметры вариабельности гликемии. Так, носительство полиморфного маркера *rs1799853* увеличивало отношение шансов (ОШ) повышения коэффициента вариации гликемии (CV) в 9,2 и 14,1 раза соответственно при носительстве гетеро- и гомозиготного вариантов в сравнении с пациентами, не имеющими полиморфных маркеров. При использовании доминантной модели показано статистически достоверное влияние носительства полиморфизма *rs1057910* (ОШ 15,22). Показатель вариабельности гликемии SD повышался у носителей гетеро- и гомозиготного вариантов полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910*, в большей степени у носителей объединенных полиморфизмов в сравнении с не имеющими их ($p = 0,084$); см. рисунок, а.

Показано, что носительство полиморфных маркеров оказывало влияние на время нахождения в диапазоне гипогликемий. Так, при развитии гипогликемий полиморфные маркеры *CYP2C9 rs1799853* и *rs1057910* встречались соответственно в 5,3 и 5,6 раза чаще. При этом ОШ развития гипогликемий отмечено повышенным в 59,6 и 145,1 раза в случае носительства гетеро- и гомозиготного вариантов *rs1799853* в сравнении с отсутствием полиморфных маркеров. Установлено, что носительство гетерозиготного варианта, и в большей степени – гомозиготного, повышает частоту нахождения в диапазоне гипогликемий в 2,7 и 3,9 соответственно. Вклад другого полиморфного маркера *rs1057910* в повышение времени

Таблица 2. ОШ повышения variability гликемии у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, в зависимости от носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C9*

Генотип	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
					Значение	95% ДИ
Случай – развитие НМГ-гипогликемий (n=38)						
Контроль – отсутствие эпизодов НМГ-гипогликемий (n=72)						
<i>rs1799853 CYP2C9*2 C430T Arg144cys (C>T)</i>						
Аллель С	0,632	0,931	31,12	3,0 E-8	0,13	0,06–0,28
Аллель Т	0,368	0,069			7,82	3,53–17,29
Генотип СС	0,474	0,875	22,93	1,0 E-5	0,13	0,05–0,33
Генотип СТ	0,316	0,111			3,69	1,35–10,08
Генотип ТТ	0,211	0,014	20,63	6,0 E-6	18,93	2,27–158,09
Генотип СС	0,474	0,875			0,13	0,01–0,44
Генотип СТ+ТТ	0,526	0,125	7,78	3,02–20,01		
<i>rs1057910 CYP2C9*3 A1075C ile359Leu (A>C)</i>						
Аллель А	0,842	0,972	12,49	4,0 E-4	0,15	0,05–0,49
Аллель С	0,158	0,028			6,56	2,04–21,14
Генотип АА	0,711	0,944	11,89	0,003	0,14	0,04–0,49
Генотип АС	0,263	0,056			6,07	1,76–20,99
Генотип СС	0,026	0,000	11,56	7,0 E-4	5,80	0,23–145,87
Генотип АА	0,711	0,944			0,14	0,04–0,49
Генотип АС+СС	0,289	0,056	5,80	0,23–145,87		
Случай – перепады гликемии >4 ммоль/л/ч (n=33)						
Контроль – перепады гликемии ≤4 ммоль/л/ч (n=77)						
<i>rs1799853 CYP2C9*2 C430T Arg144cys (C>T)</i>						
Генотип СС	0,485	0,844	15,76	4,0 E-4	0,17	0,07–0,44
Генотип СТ	0,333	0,117			3,78	1,38–10,31
Генотип ТТ	0,182	0,039	15,36	9,0 E-5	5,48	1,28–23,47
Генотип СС	0,485	0,844			0,17	0,07–0,44
Генотип СТ+ТТ	0,515	0,166	5,76	2,29–14,43		

нахождения в диапазоне гипогликемий следует рассматривать как существенный, что подтверждено повышением ОШ до 6,07 и 5,80 соответственно при носительстве его гетеро- и гомозиготного вариантов. Частота нахождения в диапазоне гипогликемий повышается в 1,7 раза у носителей гетерозиготного варианта. При оценке объединенных вариантов носительства полиморфных маркеров гена *CYP2P7* (носительство какого-либо полиморфного маркера или их сочетания) увеличивает время нахождения в диапазоне гипогликемии в 4,5 раза (см. рисунок, б).

Показатель MAGE, «золотой стандарт» оценки variability гликемии, не входит в протокол оценки параметров НМГ, однако перепад уровня гликемии >4 ммоль/л/ч ассоциируется с повышением MAGE. Носительство обоих полиморфизмов ассоциировано с увеличением количества и глубины перепадов гликемии. Так, у тех пациентов, у которых при проведении НМГ зарегистрированы превышающие 4 ммоль/л перепады гликемии, носительство гетерозиготного и гомозиготного аллельных вариантов полиморфизма *rs1799853* отмечено в 2,8 и 4,7 раза чаще в сравнении с контролем. ОШ их развития составило 3,78 и 5,48 соответственно в сравнении с ОШ 0,17 у гомозигот по неизменному аллелю. Ассоциация носительства полиморфного маркера *rs1057910* с высокой variability также подтверждается его статистически достоверным вкладом в развитие перепадов гликемии. Так, носительство гомозиготного аллельного варианта по неизменному аллелю обладает протективным действием, в то время как у носителей гетерозиготного варианта данного полиморфизма ОШ достигает 5,6.

Повышение variability гликемии ассоциировано с развитием гипогликемий и носительством рассматриваемых генетических полиморфизмов. Так, ОШ развития гипогликемии повышается у носителей гетерозиготного варианта *rs1799853*, составляя 2,53, и возрастает еще в 3 раза у носителей гомозиготного варианта. Носительство гетерозиготного варианта *rs1057910* гена *CYP2C9* статистически достоверно значимо ассоциировано с наступлением случая «развитие гипогликемий».

Стратификация случаев «средний уровень минимальной гликемии по данным НМГ» в зависимости от носительства генетических полиморфизмов гена *CYP2C9* подтвердило его лавинообразное снижение у носителей генетических полиморфизмов, более выраженное в гомозиготном варианте. С точки зрения клинициста, следует отметить нахождение среднего уровня гликемии в диапазоне <4 ммоль/л у носителей полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9* (см. рисунок, в).

Случай «уровень максимальной гликемии >12 ммоль/л», ассоциированный с развитием глюкозо- и липотоксичности, у принимающих ПСМ пациентов с СД 2, определялся носительством полиморфного маркера *rs1799853*, ОШ повышения гликемии статистически достоверно значимо достигло 3,00.

Корреляция показателей НМГ у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, не имеющих полиморфных маркеров *rs1799853*, *rs1057910* гена *CYP2C9*, и у их носителей, представлена в табл. 3. Парное сравнение значений коэффициента корреляции Пирсона для параметров НМГ свидетель-

Таблица 2. ОШ повышения variability гликемии у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, в зависимости от носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C9* (Окончание)

	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	<i>n</i> =33	<i>n</i> =77			Значение	95% ДИ
<i>rs1057910 CYP2C9*3 A1075C ile359Leu (A>C)</i>						
Генотип АА	0,727	0,922	9,28	0,01	0,23	0,07–0,70
Генотип АС	0,273	0,065			5,40	1,65–17,69
Генотип СС	0,000	0,013			0,76	0,03–19,17
Генотип АА	0,727	0,922	7,44	0,006	0,23	0,07–0,70
Генотип АС+СС	0,273	0,078			4,44	1,43–13,76
Случай – минимальная гликемия (НМГ) > 4 ммоль/л (<i>n</i>=40) Контроль – минимальная гликемия (НМГ) < 4 ммоль/л (<i>n</i>=70)						
<i>rs1799853 CYP2C9*2 C430T Arg144cys (C>T)</i>						
Генотип СС	0,550	0,843	12,64	0,002	0,23	0,09–0,56
Генотип СТ	0,275	0,129			2,57	0,96–6,89
Генотип ТТ	0,175	0,029			7,21	1,42–36,65
Генотип СС	0,550	0,843	11,25	8,0 E-4	0,23	0,09–0,56
Генотип СТ+ТТ	0,450	0,157			4,39	1,79–10,75
<i>rs1057910 CYP2C9*3 A1075C ile359Leu (A>C)</i>						
Генотип АА	0,725	0,943	12,75	0,002	0,16	0,05–0,54
Генотип АС	0,275	0,043			8,47	2,20–32,64
Генотип СС	0,000	0,014			0,57	0,02–14,38
Генотип АА	0,725	0,943	10,26	0,001	0,16	0,05–0,54
Генотип АС+СС	0,275	0,057			6,26	1,84–21,30
Случай – коэффициент вариации $\geq 40,0\%$ (<i>n</i>=13) Контроль – коэффициент вариации <30,0 (<i>n</i>=68)						
<i>rs1799853 CYP2C9*2 C430T Arg144cys (C>T)</i>						
Генотип СС	0,538	0,809	4,80	0,09	0,28	0,08–0,96
Генотип СТ	0,308	0,147			2,58	0,66–10,00
Генотип ТТ	0,154	0,044			3,94	0,59–26,34
Генотип СС	0,538	0,809	4,44	0,04	0,28	0,08–0,96
Генотип СТ+ТТ	0,462	0,191			3,63	1,04–12,62
<i>rs1057910 CYP2C9*3 A1075C ile359Leu (A>C)</i>						
Аллель А	0,923	0,941	0,12	0,73	0,75	0,15–3,75
Аллель С	0,077	0,059			1,33	0,27–6,67
Генотип АА	0,786	0,882			0,73	0,14–3,94
Генотип АС	0,143	0,118	0,13	0,72	1,36	0,25–7,30
Генотип СС	0,000	0,000			5,07	0,10–261,00
Генотип АА	0,786	0,882	0,93	0,03	0,07	0,00–0,70
Генотип АС+СС	0,154	0,118			15,22	0,59–393,94

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

стует об ассоциации носительства измененных аллелей с повышением variability гликемии и развитием гипогликемий.

Обсуждение

СД 2 является мультифакторным заболеванием, генетически детерминированным ~70 генами-кандидатами, и при этом эффективность фармакологического ответа также опосредована фармакогенетически. Между тем, совершенствование персонализированной терапии СД 2 предполагает необходимость учета вклада фармакогенетики в эффективность фармакологического ответа. Так, современной тенденцией фармакогенетического поиска является оценка генов-кандидатов эффективного ответа, предваряющая вывод сахароснижающих препаратов на фармацевтический

рынок [9, 10]. При этом выявление предсказуемости фармакогенетического ответа в первую очередь актуально для многочисленных пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, так как их фармакоэкономические преимущества потенциально сочетаются с нежелательными последствиями гипогликемий и высокой variability гликемии [11].

Интерес к системе цитохрома CYP450 возник 40 лет назад, когда установили, что носительство полиморфных маркеров гена *CYP2C9*, определяющего окислительный потенциал фермента *CYP2C9*, способно оказывать влияние на персонализированный выбор дозы антикоагулянта варфарина, имеющего узкий терапевтический интервал [12]. Дальнейшие исследования направлены на выявление полиморфизмов генов системы цитохрома *in vitro*, *in vivo*, а также уточнение распределения носительства полиморфных маркеров в различных этнических популяциях – общепопуляционного, среди здоровых

Таблица 3. Корреляции параметров НМГ, уровня HbA_{1c} и развития эпизодов тяжелой гипогликемии на дому у пациентов с СА 2 в зависимости от носительства объединенных полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*

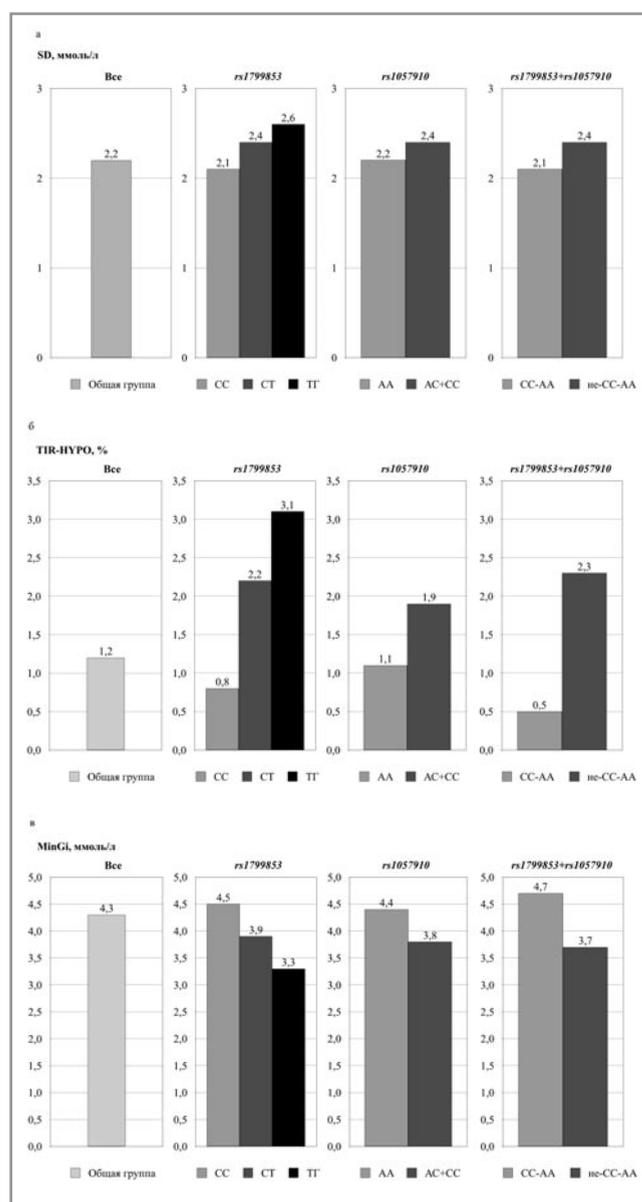
Параметры	Параметры НМГ, ммоль/л							HbA _{1c} , %	Тяжелые гипогликемии на дому
	TIR-NORMO (4–10)	TIR-HYPO ≤3,9	SD	Перепад >4	Средняя гликемия	Минимальная гликемия	Максимальная гликемия		
Отсутствие носительства полиморфных маркеров гена <i>CYP2C9</i>									
TIR-HYPER ≥10 ммоль/л	-0,980	-0,074	0,137	0,147	0,557	0,431	0,506	-0,338	-0,190
TIR-NORMO (4–10 ммоль/л)		-0,090	-0,204	-0,207	-0,535	-0,333	-0,515	0,092	0,123
TIR-HYPO ≤3,9 ммоль/л			0,442	0,316	-0,083	-0,523	0,034	0,271	0,388
SD, ммоль/л				0,392	0,231	-0,359	0,327	0,329	0,131
Перепад >4 ммоль/л/ч					0,255	-0,273	0,551	0,563	0,034
Средняя гликемия, ммоль/л						0,552	0,796	0,162	-0,198
Минимальная гликемия, ммоль/л							0,256	-0,280	0,593
Максимальная гликемия, ммоль/л								-0,171	-0,338
HbA _{1c} , %									-0,104
Носительство полиморфных маркеров гена <i>CYP2C9</i>									
TIR-HYPER ≥10 ммоль/л	-0,994	0,162	0,366	0,353	0,527	0,006	0,654	0,087	0,130
TIR-NORMO (4–10 ммоль/л)		-0,230	-0,383	-0,365	-0,529	0,009	-0,655	-0,091	-0,110
TIR-HYPO ≤3,9 ммоль/л			0,453	0,280	0,070	-0,489	0,224	-0,047	0,109
SD, ммоль/л				0,428	0,154	-0,628	0,398	0,017	0,188
Перепад >4 ммоль/л/ч					0,507	-0,272	0,575	-0,045	0,113
Средняя гликемия, ммоль/л						0,231	0,813	0,214	0,040
Минимальная гликемия, ммоль/л							-0,001	0,113	-0,141
Максимальная гликемия, ммоль/л								0,179	0,184
HbA _{1c} , %									0,042

Примечание. TIR HYPER≥10, TIR NORM (4–10), TIR HYPO≤3,9 – время нахождения в интервале гипергликемии, нормогликемии и гипогликемии соответственно, выраженное в процентах.

волонтеров, а также среди пациентов, у которых терапия заболевания предполагает прием препаратов, метаболизирующихся при помощи системы цитохрома. Фармакогенетический подход к системе цитохрома CYP450 в диабетологии инициирован влиянием носительства полиморфных маркеров на метаболизм и клиническую эффективность представителя I поколения ПСМ толбуамаида [13] и впоследствии оказался сфокусированным на печеночном метилгидроксилровании других представителей ПСМ II и III поколения.

В настоящее время генетическая база PharmVar (Pharmacogene Variation Consortium) представляет 4 семейства си-

стемы цитохрома, при этом ген *CYP2C9* (цитохром P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9) имеет 61 гаплотип, большинство из них имеет несколько субаллелей, носительство которых может проявляться или же не проявляться клинически [14]. Установлено, что в печени и кишечнике человека максимально экспрессируется матричная РНК *CYP2C9* [15]. Между тем, фармакодинамические и фармакокинетические механизмы действия ПСМ предполагают наличие фармакогенетической связи с носительством двух полиморфных маркеров – *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*, оказывающих влияние на печеночный метаболизм



Стандартное отклонение SD (а), время пребывания в диапазоне гипогликемии TIR-HYPO (б), минимальная гликемия MinGl (в) у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, в зависимости от носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C9*.

ПСМ, замедляя его и тем самым пролонгируя и усиливая сахароснижающее действие секретагогов [16]. Таким образом, носительство полиморфных маркеров, влияющих на печеночный метаболизм, ассоциируется с более мощным действием ПСМ. ПСМ-опосредованная секреция инсулина в свою очередь в случае уменьшения квоты углеводов в питании, отсутствии своевременного снижения дозы или переключения на более мягкий препарат ПСМ смещает значение гликемии в область гипогликемии [17].

При приеме ПСМ развитие эпизодов гипогликемии, с одной стороны, сопровождается повышением вариальности гликемии, увеличивающей частоту присоединения осложнений СД 2 [18], а с другой – характеризуется развитием гипогликемий, прямо опосредующих развитие сердечно-сосудистых осложнений [19].

Ранее показана связь между развитием гипогликемий и повышением вариальности гликемии [20]. Однако проблемами остаются регистрация и документальное подтверждение нахождения в диапазоне гипогликемии как в режиме *on-line*, так и *off-line* [21]. Поэтому в представленном исследовании показатели вариальности гликемии и параметры, связанные с развитием гипогликемий, зарегистрированы при проведении НМГ в режиме профессионального мониторинга гликемии, и это предоставило возможность ретроспективной оценки реального многодневного гликемического профиля на фоне приема ПСМ. В качестве меры вариальности гликемии дополнительно оценили коэффициент вариации CV. Критерием хорошего качества гликемического контроля является консенсусное значение $CV < 36\%$ [22]. Нами оценена частота развития тяжелых гипогликемий на дому, зарегистрированных при проведении СКГ в последующий после проведения профессионального НМГ 5-летний период.

Изучены НМГ-параметры вариальности гликемии и корреляции между ними у носителей полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*, что позволило детально описать вклад фармакогенетического аспекта использования ПСМ в управлении СД 2. В соответствии с результатами исследования подтверждены ПСМ-зависимое развитие гипогликемических состояний и повышение вариальности гликемии в зависимости от носительства полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9* при оценке:

- 1) ОШ риска повышения вариальности гликемии;
- 2) стратификации показателей вариальности гликемии;
- 3) коррелятивных зависимостей между показателями вариальности гликемии.

Установлено, что время нахождения в диапазоне гипогликемии TIR-HYPO минимально при отсутствии носителя какого-либо полиморфного маркера ($0,5 \pm 2,5\%$ в сравнении с $2,3 \pm 3,0\%$, $p=0,0012$). Так, носительство полиморфного маркера *rs1799853* увеличивало время нахождения в интервале гипогликемии с $0,8 \pm 2,5$ до $2,2 \pm 3,4\%$ ($p=0,0434$) у гомозигот и $3,1 \pm 3,0\%$ ($p=0,0103$) у гетерозигот соответственно. При этом ОШ повышения показателя TIR-HYPO у носителей гетерозиготного и гомозиготного вариантов данного полиморфного маркера повышено в 3,7 и 18,9 раза соответственно. Носительство полиморфного маркера *rs1057910* также ассоциировалось с тенденцией к увеличению TIR-HYPO (с $1,1 \pm 2,9$ до $1,9 \pm 2,2\%$, $p=0,2881$), при этом ОШ развития гипогликемических состояний увеличилось в 5,8 раза.

Носительство полиморфизмов статистически достоверно значимо ассоциировалось со снижением уровня минимальной гликемии [с $4,5 \pm 1,2$ до $3,9 \pm 1,3$ ммоль/л у гетерозигот ($p=0,0496$) и до $3,3 \pm 0,7$ ммоль/л у гомозигот по данному полиморфному маркеру ($p=0,0034$)]. Выявлено прогрессивное повышение ОШ нахождения минимального НМГ-значения гликемии в области гипогликемии у гетерозигот и гомозигот *rs1799853*, а также у носителей полиморфного маркера *rs1057910*.

Высокая вариальность гликемии определялась как быстрым подъемом к пикам постпрандиальной гипергликемии, так и стремительным спуском в область гипогликемии. У пациентов, принимающих ПСМ, диагностируется увеличение времени нахождения в диапазоне гипогликемии вследствие более мощного действия сахароснижающего препарата у носителей полиморфизмов в сочетании с высокой гипергликемией в случае защитного переадаптации, опосредованного страхом развития гипогликемий [23]. В протоколе НМГ содержатся данные о величине показателя SD, являющегося мерой вариальности гликемии. Перепады глике-

мии >4 ммоль/л/ч, косвенно свидетельствующие о высокой вариабельности гликемии, вызывающей негативные метаболические последствия, также связаны с носительством обоих полиморфных маркеров, и при этом более выражены у гомозигот по *rs179985* в сравнении с гетерозиготами.

Между тем, при оценке коэффициента вариации CV плохой гликемический контроль ассоциировался с носительством гетеро- и гомозиготных вариантов полиморфных маркеров *rs1799853*, увеличивая ОШ при этом в 3,63 (1,04–12,62) раза, а также *rs1057910* [ОШ возрастает в 15,22 (0,59–393,94) раза]. Представлена клинико-генетическая оценка носительства полиморфных маркеров для заведомо хорошего и заведомо плохого гликемического контроля, так как в настоящее время дискуссия о значении отрезной точки еще не завершена. Так, в исследовании А. Gómez и соавт. [24] установлена стратификация хорошего гликемического контроля (CV $<34\%$), что является более жестким в сравнении с требованием, представленном в Консенсусном докладе по непрерывному мониторингованию гликемии, согласно которому в качестве отрезной точки рассматривалось значение 36% [22].

При анализе коррелятивных зависимостей между показателями вариабельности гликемии, ассоциированными с развитием гипогликемий, у пациентов, не имеющих полиморфных аллелей *rs1799853* и *rs1057910*, и их носителями обращает внимание следующее. У носителей полиморфных маркеров и в их отсутствие выявлена положительная коррелятивная связь средней силы между временем нахождения в диапазоне гипогликемии TIR-HYPO и SD, а также отрицательная средней силы – с уровнем минимальной гликемии. Однако у носителей полиморфных маркеров данные коррелятивные связи характеризовались большей силой. Развитие тяжелых гипогликемий на дому ассоциировано с увеличением показателя TIR-HYPO и снижением минимального уровня гликемии при проведении НМГ. Сила коррелятивных связей при этом характеризовалась меньшей мощностью у носителей полиморфных маркеров, что объясняется субъективной оценкой «привычных» гипогликемий и искусственным защитным переопределением.

Следует отметить, что в последнее время появились публикации, представляющие *post hoc*-анализ проведенных ранее фармакогенетических исследований у пациентов с СД 2. Так, в исследовании Go-DARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside Study) участвовали 1770 пациентов с СД 2, принимавших ПСМ в течение 1994–2010 гг., среди них провели фармакогенетическое тестирование. Гипогликемии регистрировались на основе электронных карт базы Scottish Ambulance Service. При этом развитие тяжелых ПСМ-индуцированных гипогликемий зафиксировано у 69 пациентов (контрольную группу составили не сообщившие о развитии таких гипогликемий 311 пациентов). Между тем важным выводом исследования Go-DARTS стало влияние носительства рассматриваемых полиморфных маркеров *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на развитие тяжелых гипогликемий. Однако вариабельность гликемии в данном исследовании не оценивалась [25]. В другом исследовании, проведенном в трех медицинских академических центрах Бостона SUGAR-MGH (Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans), участвовали 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 2008–2015 гг., им назначена стартовая сахароснижающая терапия глипизидом 5 мг/сут и оценен уровень глюкозы и инсулина в течение 4 ч. Гипогликемии регистрировались в ходе данного теста при развитии нейрогликемических симптомов и/или снижении уровня гликемии $<2,8$ ммоль/л [26]. Стартовая терапия сахароснижающими препаратами всегда сопряжена с уве-

личением риска гипогликемий, независимо от использования ПСМ. В еще одном словенском исследовании оценивалось влияние носительства полиморфизма *CYP2C9* у 156 пациентов с СД 2, принимающих глипизид, проведена регистрация гипогликемий ($<3,9$ ммоль/л) по данным 3-месячного контроля СКГ. Результатом исследования стало выявление тренда к увеличению числа гипогликемий у носителей полиморфных маркеров. Однако эпизодический СКГ как метод регистрации гипогликемий не позволил выявить статистически достоверно значимые клинико-фармакогенетические корреляции и оценить вариабельность гликемии [27]. В соответствии с этим представленные в статье результаты являются максимально статистически достоверно значимыми, так как уникальный дизайн исследования предполагал проведение фармакогенетического типирования у пациентов с длительностью установления диагноза СД 2 более 1 года (что исключало развитие гипогликемий, ассоциированных со стартом сахароснижающей терапии), которым выполнено НМГ в профессиональном режиме, позволившее инструментально зарегистрировать развитие эпизодов гипогликемий и провести комплексную оценку вариабельности гликемии, исключив модифицирующий фактор влияния пациента на результаты НМГ, наблюдающийся при проведении НМГ в режиме *on-line*.

Таким образом, несмотря на появление инновационных сахароснижающих препаратов, использование ПСМ остается «базовой» терапевтической опцией, и предсказуемость их фармакологического действия становится чрезвычайно актуальной [28]. Носительство полиморфных маркеров следует учитывать при выборе ПСМ для управления СД 2 [29]. В соответствии с результатами исследования с целью персонализации управления СД 2 необходимо проведение НМГ и генотипирования при выявлении «необъяснимых» гипогликемий или широкой амплитуды гликемии и высокой вариабельности гликемии в пределах гипер- и гипогликемических диапазонов у пациентов, уже принимающих ПСМ.

Заключение

Вариабельность гликемии и развитие гипогликемий у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, опосредована носительством полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*, определяющих фармакогенетический ответ ПСМ.

Носительство полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9* в гетеро- или гомозиготном варианте у пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, статистически достоверно значимо ассоциировано с более высокой вариабельностью гликемии (зарегистрированной при проведении профессионального мониторингования гликемии) и более высоким риском развития гипогликемии – снижением минимального уровня гликемии, времени нахождения в гипогликемическом диапазоне, перепадами уровня гликемии >4 ммоль/л/ч, развитием тяжелых гипогликемий на дому.

У пациентов с СД 2, принимающих ПСМ, необходимы выявление носительства полиморфных маркеров *rs1799853* и *rs1057910* гена *CYP2C9*, опосредующих фармакогенетический ответ на прием ПСМ, а также периодическое проведение профессионального мониторингования, позволяющего оценить вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий, влияющих на развитие макрососудистых осложнений СД 2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lo SC, Yang YS, Kornelius E, et al. Early cardiovascular risk and all-cause mortality following an incident of severe hypoglycaemia: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1878-85. doi: 10.1111/dom.13746
- Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2017;40(5):663-70. doi: 10.2337/dc16-1972
- Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2693. doi: 10.1136/bmj.k2693
- Rao AD, Bonyhay I, Dankwa J, et al. Baroreflex Sensitivity Impairment During Hypoglycemia: Implications for Cardiovascular Control. *Diabetes.* 2016;65(1):209-15. doi: 10.2337/db15-0871
- Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1147-56. doi: 10.2147/DDDT.S149069
- Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. doi: 10.1002/dmrr.3109
- Holstein A, Beil W, Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs – impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(12):1549-63. doi: 10.1517/17425255.2012.722619
- Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):24-7. [Ametov AS, Chernikova NA. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):24-7 (In Russ.)].
- Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты генетики, нутригенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2015;87(8):124-31 [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Type 2 diabetes mellitus: Clinical aspects of genetics, nutrigenetics, and pharmacogenetics. *Therapeutic Archive.* 2015;87(8):124-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015878124-131
- Скураговская Д.А., Вульф М.А., Кириенкова Е.В. и др. Роль полиморфизма Leu260Phe гена рецептора к инкретину GLP-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа при ожирении. *Сахарный диабет.* 2019;22(3):217-24 [Skuratovskaia DA, Vulf MA, Kirienkova EV, et al. The role of LEU260PHE polymorphism of the receptor gene to GLP-1 incretin in the pathogenesis of diabetes type 2 diabetes with obesity. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(3):217-24 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9974
- Бирюкова Е.В. Препараты сульфонилмочевины: эффективное лечение сахарного диабета типа 2. *Эффективная фармакотерапия: Эндокринология.* 2015;43(5):14-9. [Biryukova Ye.V. Sulfonylureas: efficient treatment of type 2 diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy: Endocrinology.* 2015;43(5):14-9 (In Russ.)].
- Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-450C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol.* 1992;5(1):54-9. doi: 10.1021/tx00025a009
- Back DJ, Orme ML. Genetic factors influencing the metabolism of tolbutamide. *Pharmacol Ther.* 1989;44(2):147-55. doi: 10.1016/0163-7258(89)90064-8
- Botton MR, Lu X, Zhao G, et al. Structural variation at the CYP2C locus: Characterization of deletion and duplication alleles. *Hum Mutat.* 2019;40(11):e37-e51. doi: 10.1002/humu.23855
- Läpple F, von Richter O, Fromm MF, et al. Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics.* 2003;13(9):565-75. doi: 10.1097/00008571-200309000-00005
- Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2014;37(3):876-86. doi: 10.2337/dc13-1276
- Ren Q, Xiao D, Han X, et al. Genetic and Clinical Predictive Factors of Sulfonylurea Failure in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(9):586-93. doi: 10.1089/dia.2015.0427
- Климонтов В.В., Мьякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет.* 2014;17(2):76-82 [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus.* 2014;17(2):76-82 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014276-82
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. и др. Управление сердечно-сосудистым риском у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клин. медицина.* 2018;96(8):696-701 [Pashentseva AV, Verbovoy AF, Galkin RA, et al. Management of cardiovascular risk at patients with a diabetes mellitus type 2. *Clinical Medicine.* 2018;96(8):696-701 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-696-701
- Sattar N, Preiss D. Research digest: hypoglycaemia and glucose variability. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):938. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30374-1
- Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, et al. Impact of CGM on the Management of Hypoglycemia Problems: Overview and Secondary Analysis of the HypoDE Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):636-44. doi: 10.1177/1932296819831695
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-40. doi: 10.2337/dc17-1600
- Jangam SR, Hayter G, Dunn TC. Individuals with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Trade Increased Hyperglycemia for Decreased Hypoglycemia When Glycemic Variability is not Improved. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):395-402. doi: 10.1007/s13300-017-0340-x
- Gómez AM, Muñoz OM, Marin A, et al. Different Indexes of Glycemic Variability as Identifiers of Patients with Risk of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(5):1007-15. doi: 10.1177/1932296818758105
- Zhou K, Donnelly L, Burch L, et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):52-6. doi: 10.1038/clpt.2009.176
- Chen L, Li JH, Kaur V, et al. The presence of two reduced function variants in CYP2C9 influences the acute response to glipizide. *Diabet Med.* 2019 Nov 10. doi: 10.1111/dme.14176
- Klen J, Dolžan V, Janež A. CYP2C9, KCNJ11 and ABC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):421-8. doi: 10.1007/s00228-014-1641-x
- Groop L, Storm P, Rosengren A. Can genetics improve precision of therapy in diabetes? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(9):440-3. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.005
- Mosikian A, Dolgorukova A, Zalevskaya A. Possible approaches to CYP2C9-guided prescription of sulfonylureas in Russia. *Pharmacogenomics.* 2016;17(18):2115-26. doi: 10.2217/pgs-2016-0121

Поступила 27.10.2019