

УДК 616.379-008.64-082-056.76

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89542

ПАСЕЧКО Н.В., ОЛЕЩУК О.М., ЛОЙ Г.Я.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІЇ МЕТФОРМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – повільно прогресуюче полігенне захворювання, що характеризується порушенням обміну речовин у результаті неефективності дії інсуліну в організмі. Метою лікування ЦД 2-го типу є мінімізація віддалених мікро- та макросудинних ускладнень шляхом покращання глікемічного контролю. Метформін залишається препаратом першої лінії для лікування ЦД 2-го типу і є одним із лікарських засобів, що найчастіше призначають пацієнтам у світі. Проте не у всіх випадках лікування метформіном є ефективним. У частини хворих при застосуванні метформіну рівень глюкози залишається високим, виникають серйозні побічні реакції. Така мінливість терапевтичної відповіді на метформін зумовлена поліморфізмом у генах, що кодують рецептори, транспортери і ферменти, відповідальні за його фармакокінетику. Наприклад, генетичні варіанти *solute carrier transporters* (SLC22A1–3, SLC47A1 і SLC47A2) значною мірою впливають на глікемічний контроль при лікуванні метформіном.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; метформін; поліморфізм генів

Цукровий діабет (ЦД) – група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників [2]. ЦД посідає третє місце серед причин смертності у світі. Захворюваність на ЦД зростає в геометричній прогресії [2]. Якщо на початку 80-х років минулого століття число хворих на ЦД становило близько 30 млн [3], то на сьогодні це вже понад 415 млн а до 2040 року очікується понад 642 млн [15]. «Неінфекційна епідемія XXI століття» – саме так назвала ВООЗ це захворювання [1].

ЦД 2-го типу характеризується порушенням вуглеводного обміну, що спричинене інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або дефектом секреції інсуліну та інсулінорезистентністю [10]. Соціальна значущість цього типу ЦД полягає у високому ризику розвитку у хворих тяжких хронічних мікро- та макросудинних ускладнень [30]. Оскільки час від виникнення ЦД 2-го типу до його виявлення здебільшого становить від 5 до 10 років, то вже на момент установлення діагнозу до 50 % хворих мають ті або інші діабетичні ускладнення: ретинопатію – 35 %, полінейропатію – 12 %, протеїнурію – 2 % хворих [53].

Число хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу переважно в населення віком від 40 до 59 років. У розвинутих країнах кількість хворих становить у середньому 2–4 % від загальної популяції. З віком частота цього типу ЦД зростає, досягаючи в осіб віком понад 65 років 7–8 %. Істинна захворюваність населення на цей тип хвороби набагато вища. Так, близько 193 млн випадків цього захворювання залишаються недіагностованими, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих і осіб із прихованим діабетом становить 1 : 2,5 : 3 [3].

Незважаючи на значний арсенал цукрознижуючих лікарських засобів, компенсація ЦД 2-го типу досягається лише в половини хворих [4]. Доцільність призначення адекватної патогенетично обґрунтованої гіпоглікемічної терапії підтверджена її впливом на прогностично значущий показник глікованого гемоглобіну (HbA1c). У цьому ж дослідженні доведено важливість глікемічного контролю, показано сприятливий ефект раннього інтенсивного контролю глюкози крові для вперше діагностованих хворих на ЦД 2-го типу [5–7]. Установлено, що досягнення цільових рівнів HbA1c асоціюється з максимально позитивним клінічним ефектом терапії [8, 13].

Загальновизнаним є те, що при призначенні стартової терапії ЦД 2-го типу найкращим є вибір препаратів, що не виснажують функцію бета-клітин, сприяють зниженню маси тіла, мають мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії [11]. Метформін залишається препаратом вибору з точки зору ефективності та безпеки для монотерапії ЦД 2-го типу. Метформін, як і в попередні роки, у новому алгоритмі терапії ЦД 2-го типу Американської діабетичної асоціації зразка 2016 року залишається препаратом першої лінії для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу [12]. На сьогодні метформін є одним із препаратів, що найчастіше приписують пацієнтам у світі. Його призначають як монотерапію, так і в комбінації з іншими антидіабетичними агентами, включаючи препарати сульфонілсечовини, інгібітори альфа-глюкозидази, інсулін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 [57].

Метформін не викликає гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Його призначають пацієнтам із надмірною масою тіла або ожирінням. Препарат має додаткові позитивні ефекти, окрім цукрознижувачого, а саме: анорексичний, кардіопротекторний, гіполіпідемічний та ін. [11].

Фармакодинаміка і фармакокінетика метформіну

Метформін належить до групи протидіабетичних гіпоглікемічних препаратів для перорального прийому, клас А10ВА02.

Гіпоглікемічний ефект препарату реалізується трьома основними шляхами:

- зниження вироблення глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- підвищення чутливості до інсуліну в м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захвату й утилізації глюкози;
- сповільнення всмоктування глюкози в кишечнику [15].

Отож, механізм гіпоглікемічного впливу багатокomпонентний, тому доцільним є з'ясування особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки препарату.

Метформін транспортується через мембрану різними ізоформами органічних катіонних транспортерів (ОСТ) [15].

Всмоктування препарату через апікальну мембрану клітин кишечника відбувається за допомогою плазматичного мембранного моноамінного транспортера (PMAT), що кодується геном SLC2A4, і катіонного транспортера ОСТ3, кодованого SLC22A3-геном. Через базолатеральну мембрану ентероцита за допомогою ОСТ1 (ген SLC22A1) метформін потрапляє в кровотік [16–18]. Метформін не зв'язується з протеїнами, що і зумовлює великий обсяг його розподілення [56].

Через портальну вену препарат проникає в печінку, де за участю тих же транспортерів ОСТ1 і ОСТ3 надходить у гепатоцит [16–18].

У гепатоцитах метформін не метаболізується і виводиться в незміненому вигляді за допомогою транспортерів MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, ген SLC47A1) [16–18].

Циркулюючий у крові метформін також захватується нирками (ренальними епітеліальними клітинами) за допомогою ОСТ2 (SLC22A2-ген). Після фільтрації частина препарату реабсорбується в проксимальних і дистальних ниркових каналцях за допомогою ОСТ1 (SLC22A1-ген) і PMAT, що кодується SLC2A4-геном. Транспортери MATE1 і MATE2-K беруть участь в елімінації препарату із сечею [18, 22, 23].

Метформін збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT) [14].

Метформін знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Препарат сприяє зниженню системної гіперінсулінемії, зменшуючи периферичну інсулінорезистентність, всмоктування глюкози в кишечнику [55].

Препарат стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу [14], але не призводить до гіпоглікемії навіть у завищених дозах, за винятком випадків тривалого голодування [61].

Метформін взаємодіє із мітохондріальним дихальним ланцюгом за рахунок збільшення рівня аденозинмонофосфату (АМФ)/аденозинтрифосфату, що забезпечує активацію АМФ-кінази [19, 20]. Метформін-індукована активація АМФ-кінази призводить до транскрипційного інгібування печінкового глюконеогенезу [21]. Крім того, активація АМФ-кінази в печінці стимулює окислення жирних кислот із пригніченням синтезу холестерину та тригліцеридів [57].

Периферичні ефекти метформіну полягають у стимуляції окислення жирних кислот і захваті глюкози в скелетних м'язах за рахунок збільшення активності GLUT4 (кодується геном SLC2A4), а також системного підвищення чутливості до інсуліну [57]. Крім скелетних м'язів, метформін зменшує рівень глюкози і в травному тракті, еритроцитах, жировій тканині [62].

Деякі дослідження доводять, що метформін збільшує спорідненість інсуліну до його тканинних рецепторів шляхом збільшення їх кількості [62].

Крім своєї безпосередньої цукрознижувачої дії, метформін сприяє зменшенню рівня ліпідів, інсуліну, цитокінів, маси тіла, серцево-судинних та онкологічних ризиків, підвищує фібринолітичну активність крові. Його ефективність доведена і в лікуванні синдрому полікістозних яєчників [55].

Ураховуючи підвищений ризик розвитку раку в пацієнтів із ЦД 2-го типу, вивчено пригнічуючий вплив метформіну на пухлини і доведено його роль у профілактиці злоякісних новоутворень [58]. Демографічні дослідження показали, що метформін значно зменшує розвиток неоплазії при різних типах раку (з урахуванням раку молочної залози та передміхурової залози) [59].

Низький ризик розвитку гіпоглікемії та лактат-ацидозу, а також легка аноректична дія дозволяють використати препарат для лікування хворих з абдомінальним ожирінням і синдромом інсулінорезистентності [55]. Дані багатьох досліджень підтвердили, що пацієнтам, які отримують метформін, значно легше зберегти масу тіла або навіть схуднути [54]. Наказом МОЗ України від

27.04.2006 р. № 254 затверджено протокол надання медичної допомоги дітям з ендокринними захворюваннями, де хворим на ожиріння рекомендується фармакотерапія метформіном [56].

Метформін як монотерапія, так і в комбінації із іншими пероральними цукрознижуючими препаратами або інсуліном рекомендується пацієнтам із ЦД 2-го типу та надмірною масою тіла чи ожирінням [15].

У британському дослідженні UKPDS продемонстровано високу цукрознижуючу активність метформіну в добових дозах 2000–2550 мг. За умов використання таких доз забезпечується максимальна профілактика розвитку хронічних діабетичних ускладнень. У цьому ж дослідженні продемонстровано безпечність застосування наведених вище доз препаратів [61].

Препарат має високий профіль безпечності. Разом із тим відносно часто (у 20–25 % хворих) на початку застосування метформіну можливе виникнення побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті: нудоти, блювання, абдомінального дискомфорту, метеоризму, проносів [60]. Переносимість препарату становить 80 %, абсолютна непереносимість — 5 % [55].

Приймають метформін під час їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини, що поряд із титруванням дози дозволяє уникнути небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту [60].

Фармакогенетичні особливості фармакотерапії ЦД 2-го типу

ЦД 2-го типу — мультифакторне захворювання з великою кількістю генетичних варіацій, що не тільки визначають ризик розвитку захворювання та інтенсивність його прогресування, але й є предикторами індивідуальної відповіді на терапію гіпоглікемічними лікарськими засобами [24–28].

Клінічно доведено, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують ідентичну цукрознижуючу терапію, відрізняються показники глікемічного контролю, комплайенс до ліків, частота побічних ефектів. Це значною мірою пов'язано з поліморфізмом певних генів-кандидатів, що беруть участь у всмоктуванні, транспортуванні, розподіленні, метаболізмі та сигнальному каскаді пероральних гіпоглікемічних засобів [29].

Основним із завдань фармакогенетики є вивчення алейних варіантів генів, що визначають особливості індивідуальних фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик організму з метою індивідуалізації фармакотерапії. Більшість ліків, потрапляючи в організм, піддаються біотрансформації — серії метаболічних реакцій, після чого виводяться з організму. Реакції біотрансформації контролюються спеціальними ферментними системами. Спадкові зміни активності цих ензимів обумовлюють індивідуальну реакцію організму на активну субстанцію препарату, наслідком чого можуть бути небажані побічні реакції або відсутність терапевтичного ефекту [18].

Фармакогенетика демонструє значення генетичної інформації індивідуума як важливого фактора для визначення лікувальної стратегії та стала важливим інструментом в досягненні «персоніфікованої медицини» [15].

Парадигмою сучасної фармакогенетики є положення про те, що основною формою спадкової відмінності між людьми є так званий однонуклеотидний поліморфізм (SNP — single nucleotide polymorphism) [31]. Суть SNP полягає в тому, що в певних місцях дволанцюгової нитки ДНК знаходяться нуклеотиди, що можуть мати варіанти. Наприклад, у певному місці може бути цитозин і комплементарний йому гуанін, і в цьому ж місці може бути тимін і аденін [18].

Методика, що спрямована на вивчення впливу даних однонуклеотидних поліморфізмів на фенотипові ознаки, — це технологія повногеномних асоціативних досліджень (Genom Wide Association Studies — GWAS). Метою цих досліджень є визначення зчеплення (асоціації) однонуклеотидних замінів (SNP) з тою чи іншою фенотиповою ознакою або захворюванням. Результати GWAS дозволили ідентифікувати SNP, асоційовані з особливостями метаболізму й ефективності багатьох препаратів [18].

На сьогодні прийнята концепція індивідуалізації цукрознижуючої терапії, тобто підбору схеми лікування з огляду на відомості про конкретного пацієнта, його супутній анамнез, особливості перебігу й ризику розвитку діабетичних ускладнень. Індивідуальний підхід до хворого і, відповідно, визначення індивідуального цільового рівня HbA1c лежать в основі вибору стратегії цукрознижуючої фармакотерапії діабету [32].

Фармакогенетика метформіну

Роль генетичних факторів у прогнозуванні варіанта відповіді на метформін була предметом численних досліджень, що довели зв'язок між геномними варіантами транспортерів метформіну, його фармакокінетикою та терапевтичним ефектом [57].

За останні кілька років значний прогрес був досягнутий у розумінні впливу загальних генетичних поліморфізмів у генах транспортерів на модуляцію фармакокінетики метформіну. Значна робота була проведена із SLC22A family [62], що містить такі гени:

- Solute carrier family 22 member 1 (SLC22A1);
- Solute carrier family 22 member 2 (SLC22A2);
- Solute carrier family 22 member 3 (SLC22A3);
- Solute carrier family 47 member 1 (SLC47A1);
- Solute carrier family 47 member 2 (SLC47A2).

Solute carrier family 22 member 1

Solute carrier family 22 member 1 (SLC22A1) ген кодує OCT1, що експресується в гепатоцитах і здійснює електрогенний транспорт ліків [33].

OCT1 допомагає в транспортуванні метформіну в гепатоцити і його подальшій активності. Вважається, що високополіморфний ген SLC22A1 впливає на терапевтичний успіх лікування метформіном [15]. Це пов'язано із тим, що надходження метформіну в гепатоцит є одним із найважливіших моментів у регуляції рівня глікемії, оскільки від цього залежить здатність препарату спричинити регуляцію, а саме пригнічувати глюконеогенез у печінці (Hundal et al., 2000; Stumvoll et al., 1995; Wang et al., 2002).

У дослідженні, що проводилось у Південній Індії, встановлено, що rs622342 варіант гена SLC22A1 асоціюється із високою ефективністю метформіну. Крім того, у пацієнтів із ЦД 2-го типу, гомозиготних за А-алеллю гена SLC22A1 rs622342, виявився в 5,6 раза ефективніший результат при лікуванні метформіном, ніж у носіїв С-алелі [34].

У популяційному когортному дослідженні, проведеному в Нідерландах, також визначено, що SNP у точці rs622342 гена SLC22A1 асоціюється із добрим цукрознижуючим ефектом метформіну, а в носіїв С-алелі рівень HbA1c знижується повільніше, ніж у хворих, гомозиготних за А-алеллю [38].

Недавнє дослідження, проведене в китайській популяції, показало, що в пацієнтів із ЦД 2-го типу з АА-генотипом SLC22A1 rs594709 гена спостерігається найбільш виражене зниження рівня глюкози в плазмі при монотерапії метформіном [35].

Вчені (Shu Y. et al., 2008) досліджували ефект втрати функції поліморфізму в таких варіантах гена SLC22A1, як rs12208357 (R61C), rs34130495 (G401S), rs72552763 (420del), rs34059508 (G465R). Низька ефективність метформіну в тесті толерантності до глюкози при цих видах поліморфізму змусила науковців достроково завершити дослідження [36].

Однак у іншому дослідженні (GoDARTs), де вивчалися 2 поширені варіанти SLC22A1 гена — R61C (rs12208357) і 420del (rs72552763), зв'язку між монотерапією метформіном і його низькою ефективністю не доведено [37].

Solute carrier family 22 member 2

Solute carrier family 22 member 2 (SLC22A2) ген кодує OCT2. OCT2 є переносником ліків і експресується в клітинах ниркових каналців, тому він є відповідальним за елімінацію [39, 40].

Втрата функції мутації в гені SLC22A2 сильно впливає на фармакокінетику метформіну. У кількох дослідженнях вказується на те, що ген SLC22A2 є високополіморфним за своєю природою [40–43]. Zolk et al. [44] виявили, що такий варіант гена SLC22A2, як 808G > T (270Ala > Ser), сприяє зниженню біотрансформації ліків.

Вивчення rs316019 (A270S) варіанта гена показало його асоціацію із зниженим нирковим кліренсом метформіну [35], тоді як інше дослідження свідчить про міцну кореляцію rs316019 із підвищенням ниркового кліренсу метформіну [39].

Song et al. [46] вивчали вплив rs201919874 (T199I) і rs145450955 (T201M) на фармакокінетику метформіну в здорових осіб і дослідили, що обидва варіанти були значною мірою пов'язані зі збільшенням концентрації метформіну в плазмі та зниженням ниркового кліренсу.

У недавньому рандомізованому когортному дослідженні пацієнтів із ЦД 2-го типу, що тривало впродовж року, продемонстровано, що ефективність метформіну асоційована із rs316019 (808G > T) варіантом SLC22A2 гена [47].

Solute carrier family 22 member 3

Solute carrier family 22 member 3 (SLC22A3) ген кодує OCT3, що експресується в печінці, нирках і плаценті. У публічній базі даних SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) зареєстровано п'ять несинонімічних варіантів (ssj0008476, rs8187717, rs8187725, rs12212246, rs9365165) гена SLC22A3 людини [42]. Проте порівняно з OCT1 і OCT2 зв'язок варіантів OCT3 із терапією метформіном дуже мало вивчений [15].

У фармакологічному дослідженні Chen et al. [48] вивчали роль ssj0008476 (T44M), rs8187725 (T400I) і V423F. У результаті науковці дійшли до висновку, що ці варіанти OCT3 значною мірою пов'язані зі зміненою відповіддю на дію метформіну.

Solute carrier family 47 member 1

Solute carrier family 47 member 1 (SLC47A1) ген кодує multidrug toxin extrusion receptor 1 (MATE1), що експресується на апікальній ділянці клітин проксимальних і дистальних ниркових каналців і служить як електро-нейтральний обмінник органічного катіона H⁺. Оскільки генетичні поліморфізми в SLC47A1 пов'язані з порушенням функцій транспорту та екскреції, вони можуть мати значний вплив на фармакокінетику метформіну. Тому важливо ідентифікувати їх у різних етнічних популяціях та взаємозв'язок із терапевтичною відповіддю [15].

Вивчення інтронного варіанта rs2289669 (G > A) SLC47A1 гена продемонструвало добре зниження рівня HbA1c у пацієнтів, які використовували метформін [49].

У той же час у дослідженні DPP (Diabetes Prevention Programme) виявлено, що наявність варіанта rs8065082 (C > T) гена SLC47A1 асоціюється з вищими шансами профілактики діабету в осіб, які отримували метформін [50]. У дослідженні Xiao et al. доведено, що в носіїв алелі А із rs594709 ефективність препарату вища [35]. У китайській популяції варіант rs2289669 (G > A) гена SLC47A1 асоціюється з ефективністю метформіну, що спричинено затримкою його екскреції [51].

Solute carrier family 47 member 2

Solute carrier family 47 member 2 (SLC47A2) кодує multidrug toxin extrusion receptor 2 (MATE2), що експресується в апікальній мембрані клітин проксимальних каналців. Він сприяє виділенню метформіну з клітин ниркових каналців у сечу [15].

Choi et al. [52] охарактеризували варіанти SLC47A2 щодо їх асоціації з метформіном. Встановлено сильну негативну кореляційну залежність між застосуванням препарату та рівнем HbA1c за наявності гомозиготних варіантів rs12943590 (130G > A) гена MATE2-K.

Висновок

Незважаючи на те, що протягом останніх років арсенал лікарських засобів для лікування ЦД 2-го типу поповнився великою кількістю нових препаратів, метформін залишається препаратом першої лінії згідно з усіма світовими рекомендаціями. Це пояснюється його ефективністю, високим профілем безпеки в більшості пацієнтів.

Однак відмічається частина хворих, у яких при застосуванні метформіну рівень глюкози залишається високим, виникають серйозні побічні реакції, що вимагає негайної відміни препарату та додаткової фармакокорекції. Обґрунтуванням відсутності ефективності та зниження безпечності препарату в таких випадках є поліморфізм генів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів в організмі. На сьогодні вже чітко встановлено, що за фармакокінетику метформіну відповідають 5 генів-кандидатів, а їх варіації визначають ефективність препарату. На нашу думку, здатність до проникнення метформіну в гепатоцит є одним із найважливіших моментів, оскільки це забезпечує зниження глюконеогенезу в печінці під впливом препарату (Hundal et al., 2000; Stumvoll et al., 1995; Wang et al., 2002). За це відповідає OСТ1 [63], що кодується геном SLC22A1.

Таким чином, вивчення поліморфізму генів, що відповідають за дію метформіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема SLC22A1, є важливим інструментом персоналізації ефективної та безпечної фармакотерапії.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Паньків В.І. *Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу // Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2013. — № 5. — С. 107-112.
2. Kharroubi A.T. *Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World journal of diabetes.* — 2015. — № 6. — P. 850.
3. Паньків В.І. *Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику // Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2013. — № 7. — С. 95-104.
4. Маньковский Б.Н. *Терапия сахарного диабета 2 типа: нереализованные потребности и новые возможности // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* — 2014. — № 4. — С. 37-41.
5. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel, D.R. Matthews // New England Journal of Medicine.* — 2008. — Vol. 15. — P. 1577-1589.
6. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // The Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.
7. *UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes // Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 87-92.
8. Маньковский Б.Н., Кондрацкая И.Н., Панченко А.В. *Гиполипидемическая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* — 2014. — № 6. — С. 59-63.
9. *Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».* — URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html
10. *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу, затверджений Міністерством охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118.* — URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf
11. *Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Diabetes care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 731-737.
12. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016 // Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — P. 1-112. — URL: http://diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1.toc. — DOI: 10.2337/diaclin.34.1.00.
13. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study // BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — C. 405-412.
14. Коваленко Н.В. *14. Компендиум — лекарственные препараты [Электронный ресурс] / Н.В. Коваленко // МОРИОН.* — 2015. — URL: <http://compendium.com.ua/info/169554/gljukofazh>
15. *Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus // World J Diabetes.* — 2016. — Vol. 7. — P. 302-315.
16. *Gloyn A.L., McCarthy M.I. Genetics in Diabetes: Type 2 Diabetes and Related Traits / Gloyn A.L., McCarthy M.* — 2014. — 192 p. — (Karger Medical and Scientific Publishers).
17. *DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J. Drug transporters in drug efficacy and toxicity // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2012. — Vol. 52. — C. 249-273.
18. *Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокишарова Е.О. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов // Сахарный диабет.* — 2015. — № 18. — С. 28-34.
19. *Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain // Biochem. J.* — 2000. — Vol. 348(3). — P. 607-614. [PMID: 10839993]
20. *Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1167-1174. [PMID: 11602624, DOI: 10.1172/JCI113505]
21. *Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin. Sci. (Lond.).* — 2012. — Vol. 122. — P. 253-270. [PMID: 22117616, DOI: 10.1042/CS20110386]
22. *Otsuka M., Matsumoto T., Morimoto R. et al. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations // Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 17923-17928. [PMID: 16330770, DOI: 10.1073/pnas.0506483102]
23. *Masuda S., Terada T., Yonezawa A. et al. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2 // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2127-2135. [PMID: 16807400, DOI: 10.1681/ASN.2006030205]
24. *Saxena M., Srivastava N., Banerjee M. Genetic association of adiponectin gene polymorphisms (+45T/G and +10211T/G) with type 2 diabetes in North Indians // Diabetes Metab. Syndr.* — 2012. — Vol. 6. — P. 65-69. [PMID: 23153972, DOI: 10.1016/j.dsx.2012.08.008]
25. *Gautam S., Pirabu L., Agrawal C.G., Banerjee M. CD36 gene variants and their association with type 2 diabetes in an Indian population // Diabetes Technol. Ther.* — 2013. — 15. — P. 680-687. [PMID: 23844572, DOI: 10.1089/dia.2012.0326]

26. Saxena M., Srivastava N., Banerjee M. Association of IL-6, TNF-6 and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — 40. — P. 6271-6279. [PMID: 24057184, DOI: 10.1007/s11033-013-2739-4]
27. Vats P., Chandra H., Banerjee M. Glutathione S-transferase and catalase gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus // *Dieses Mol. Med.* — 2013. — 1. — P. 46-53. [DOI: 10.5455/dmm.20131027101207]
28. Vats P., Sagar N., Singh T.P., Banerjee M. Association of Superoxide dismutases (SOD1 and SOD2) and Glutathione peroxidase 1 (GPx1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus // *Free Radic. Res.* — 2015. — 49. — P. 17-24. [PMID: 25283363, DOI: 10.3109/10715762.2014.971782]
29. Mannino G.C., Sesti G. Individualized therapy for type 2 diabetes: clinical implications of pharmacogenetic data // *Mol. Diagn. Ther.* — 2012. — 16. — P. 285-302. [PMID: 23018631]
30. Garduco-Diaz S.D., Khokhar S. Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28, № 1. — P. 6-24.
31. Nachman M.W. Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans // *Trends in genetics.* — 2001. — Vol. 17(9). — P. 481-485.
32. Паньків В.І. Індивідуальний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу: коли, кому і які альтернативні варіанти, окрім метформіну // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2013. — № 8. — С. 36-39.
33. Jacobs C., Pearce B., Du Plessis M., Hoosain N., Benjedou M. Genetic polymorphisms and haplotypes of the organic cation transporter 1 gene (SLC22A1) in the Xhosa population of South Africa // *Genet. Mol. Biol.* — 2014. — 37. — P. 350-359. [PMID: 25071399, DOI: 10.1590/S1415-47572014005000002]
34. Umamaheswaran G., Praveen R.G., Damodaran S.E., Das A.K., Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients // *Clin. Exp. Med.* — 2015. — 15. — P. 511-517. [PMID: 25492374, DOI: 10.1007/s10238-014-0322-5]
35. Xiao D., Guo Y., Li X., Yin J.Y., Zheng W., Qiu X.W., Xiao L., Liu R.R., Wang S.Y., Gong W.J., Zhou H.H., Liu Z.Q. The Impacts of SLC22A1 rs594709 and SLC47A1 rs2289669 Polymorphisms on Metformin Therapeutic Efficacy in Chinese Type 2 Diabetes Patients // *Int. J. Endocrinol.* — 2016. — 2016. — 4350712. [PMID: 26977146, DOI: 10.1155/2016/4350712]
36. Shu Y., Brown C., Castro R.A., Shi R.J., Lin E.T., Owen R.P., Sheardown S.A., Yue L., Burchard E.G., Brett C.M., Giacomini K.M. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 83. — P. 273-280. [PMID: 17609683, DOI: 10.1038/sj.cpt.6100275]
37. Zhou K., Donnelly L.A., Kimber C.H., Donnan P.T., Doney A.S., Leese G., Hattersley A.T., McCarthy M.I., Morris A.D., Palmer C.N., Pearson E.R. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study // *Diabetes.* — 2009. — 58. — P. 1434-1439. [PMID: 19336679, DOI: 10.2337/db08-0896]
38. Becker M.L., Visser L.E., van Schaik R.H. et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus // *Pharmacogenomics J.* — 2009. — 9(4). — P. 242-247. [DOI: 10.1038/tpj.2009.15]
39. Motohashi H., Sakurai Y., Saito H., Masuda S., Urakami Y., Goto M., Fukatsu A., Ogawa O., Inui K. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13. — P. 866-874. [PMID: 11912245]
40. Wang Z.J., Yin O.Q., Tomlinson B., Chow M.S. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2008. — 18. — P. 637-645. [PMID: 18551044, DOI: 10.1097/FPC.0b013e328302cd41]
41. Leabman M.K., Huang C.C., Kawamoto M., Johns S.J., Stryke D., Ferrin T.E., DeYoung J., Taylor T., Clark A.G., Herskowitz I., Giacomini K.M. Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function // *Pharmacogenetics.* — 2002. — 12. — P. 395-405. [PMID: 12142729, DOI: 10.1097/00008571-200207000-00007]
42. Ogasawara K., Terada T., Motohashi H., Asaka J., Aoki M., Katsura T., Kamba T., Ogawa O., Inui K. Analysis of regulatory polymorphisms in organic ion transporter genes (SLC22A) in the kidney // *J. Hum. Genet.* — 2008. — 53. — P. 607-614. [PMID: 18414781, DOI: 10.1007/s10038-008-0288-9]
43. Takane H., Shikata E., Otsubo K., Higuchi S., Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action // *Pharmacogenomics.* — 2008. — 9. — P. 415-422. [PMID: 18384255, DOI: 10.2217/14622416.9.4.415]
44. Zolk O., Solbach T.F., Kunig J., Fromm M.F. Functional characterization of the human organic cation transporter 2 variant p.270Ala & gt // *Ser. Drug. Metab. Dispos.* — 2009. — 37. — P. 1312-1318. [PMID: 19251820, DOI: 10.1124/dmd.108.023762]
45. Chen Y., Li S., Brown C., Cheatham S., Castro R.A., Leabman M.K., Urban T.J., Chen L., Yee S.W., Choi J.H., Huang Y., Brett C.M., Burchard E.G., Giacomini K.M. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2009. — 19. — P. 497-504. [PMID: 19483665, DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832cc7e9]
46. Song I.S., Shin H.J., Shim E.J., Jung I.S., Kim W.Y., Shon J.H., Shin J.G. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 84. — P. 559-562. [PMID: 18401339, DOI: 10.1038/clpt.2008.61]
47. Hou W., Zhang D., Lu W., Zheng T., Wan L., Li Q., Bao Y., Liu F., Jia W. Polymorphism of organic cation transporter 2 improves glucose-lowering effect of metformin via influencing its pharmacokinetics in Chinese type 2 diabetic patients // *Mol. Diagn. Ther.* — 2015. — 19. — P. 25-33. [PMID: 25573751, DOI: 10.1007/s40291-014-0126-z]
48. Chen L., Pawlikowski B., Schlessinger A., More S.S., Stryke D., Johns S.J., Portman M.A., Chen E., Ferrin T.E., Sali A., Giacomini K.M. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2010. — 20. — P. 687-699. [PMID: 20859243, DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833fe789]
49. Becker M.L., Visser L.E., van Schaik R.H., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study // *Diabetes.* — 2009. — 58. — P. 745-749. [PMID: 19228809, DOI: 10.2337/db08-1028]

50. Jablonski K.A., McAteer J.B., de Bakker P.I., Franks P.W., Pollin T.I., Hanson R.L., Saxena R., Fowler S., Shuldiner A.R., Knowler W.C., Altshuler D., Florez J.C. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program // *Diabetes*. — 2010. — 59. — P. 2672-2681. [PMID: 20682687, DOI: 10.2337/db10-0543]

51. He R., Zhang D., Lu W., Zheng T., Wan L., Liu F., Jia W. SLC47A1 gene rs2289669 G > A; A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2015. — 109. — P. 57-63. [PMID: 26004431, DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.003]

52. Choi J.H., Yee S.W., Ramirez A.H., Morrissey K.M., Jang G.H., Joski P.J., Mefford J.A., Hesselton S.E., Schlessinger A., Jenkins G., Castro R.A., Johns S.J., Stryke D., Sali A., Ferrin T.E., Witte J.S., Kwok P.Y., Roden D.M., Wilke R.A., McCarty C.A., Davis R.L., Giacomini K.M. A common 5'-UTR variant in MATE2-K is associated with poor response to metformin // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 90. — P. 674-684. [PMID: 21956618, DOI: 10.1038/clpt.2011.165]

53. Raman R., Gupta A., Krishna S. et al. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) // *J. Diabetes Complications*. — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 123-128.

54. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — 333. — P. 541-549. [PubMed]

55. Пасечко Н.В. Ефективність використання метформіну у хворих з ожирінням та гіперінсулінізмом на стадії предіабету // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2012. — № 2. — С. 83-86.

56. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 (зі змін і доп., прийнятими наказом МОЗ України від 03.02.2009 № 55) [Електронний документ]. — URL: <http://www.moz.gov.ua>

57. Gong L. et al. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Pharmacogenetics and genomics*. — 2012. — Vol. 22. — P. 820.

58. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and cancer: licence to heal? // *Expert Opin. Investig Drugs*. — 2010. — 19. — P. 913-917. [PubMed]

59. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergstral R.M., Gapstur S.M., Habel L.A. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care*. — 2010. — 33. — P. 1674-1685. [PMC free article] [PubMed]

60. Катеренчук В.І. Сучасна терапія цукрового діабету типу 2 // *Внутренняя медицина*. — 2009. — № 4. — С. 16.

61. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.

62. Nies A.T., Koepsell H., Damme K., Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2011. — 201. — P. 105-167. [PubMed]

63. Shikata E. et al. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin // *Journal of human genetics*. — 2007. — 52. — 2. — P. 117-122.

Отримано 17.12.2016 ■

Пасечко Н.В., Олещук А.М., Лой Г.Я.

ВГУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. Сахарный диабет (СД) 2-го типа — медленно прогрессирующее полигенное заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ в результате неэффективности действия инсулина в организме. Целью лечения СД 2-го типа является минимизация отдаленных микро- и макрососудистых осложнений путем улучшения гликемического контроля. Метформин остается препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа и является одним из лекарственных средств, которые чаще всего назначают пациентам в мире. Однако не во всех случаях лечение метформином является эффективным. У части больных

при применении метформина уровень глюкозы остается высоким, возникают серьезные побочные реакции. Такая изменчивость терапевтического ответа на метформин обусловлена полиморфизмом в генах, кодирующих рецепторы, транспортеры и ферменты, ответственные за его фармакокинетику, например генетические варианты solute carrier transporters (SLC22A1–3, SLC47A1 и SLC47A2) в значительной степени влияют на гликемический контроль при лечении метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; метформин; полиморфизм генов

N.V. Pasechko, O.M. Oleshchuk, G.Ya. Loi

SHEI «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ternopil, Ukraine

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF METFORMIN ACTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a slowly-progressive polygenic metabolic disorder resulting from ineffective insulin cascading in the body. The goals of the treatment strategies for T2DM are to minimize long-term micro- and macrovascular complications by achieving an optimized glycemic control. Metformin is a first-line therapy for type 2 diabetes mellitus, and is one of the most commonly prescribed drugs worldwide. However, the glycemic response to metformin is quite vari-

able. Some patients still have a high glucose level while receiving metformin as well as have serious side effects. Inter-individual variability in response to metformin is due to polymorphisms in genes encoding drug receptors, transporters, and metabolizing enzymes for example, genetic variants in solute carrier transporters (SLC22A1-3, SLC47A1 and SLC47A2) actively involved in glycemic management of metformin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; metformin; gene polymorphism