



«Коморбидная патология СД 2 типа и ХОБЛ: фармакогенетика и потенциальные возможности инкретин- направленной фармакотерапии в свете COVID-19»

к.б.н., доцент кафедры общей и клинической
фармакологии

ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

Сорокина Ю.А.

Количество людей с СД (20-79 лет) в мире и регионах в 2015 и 2040 гг.

Северная Америка и
Карибский бассейн

2015 44,3 млн
2040 60,5 млн

Европа

2015 59,8 млн
2040 71,1 млн

Ближний Восток и
Северная Африка

2015 35,4 млн
2040 72,1 млн

Западная часть
Тихого океана

2015 153,2 млн
2040 214,8 млн

Южная и Центральная
Америка

2015 29,6 млн
2040 48,8 млн

Африка

2015 14,2 млн
2040 34,2 млн

Юго-Восточная
Азия

2015 78,3 млн
2040 140,2 млн

В мире

2015 415 млн
2040 642 млн

Принципы фармакотерапии.

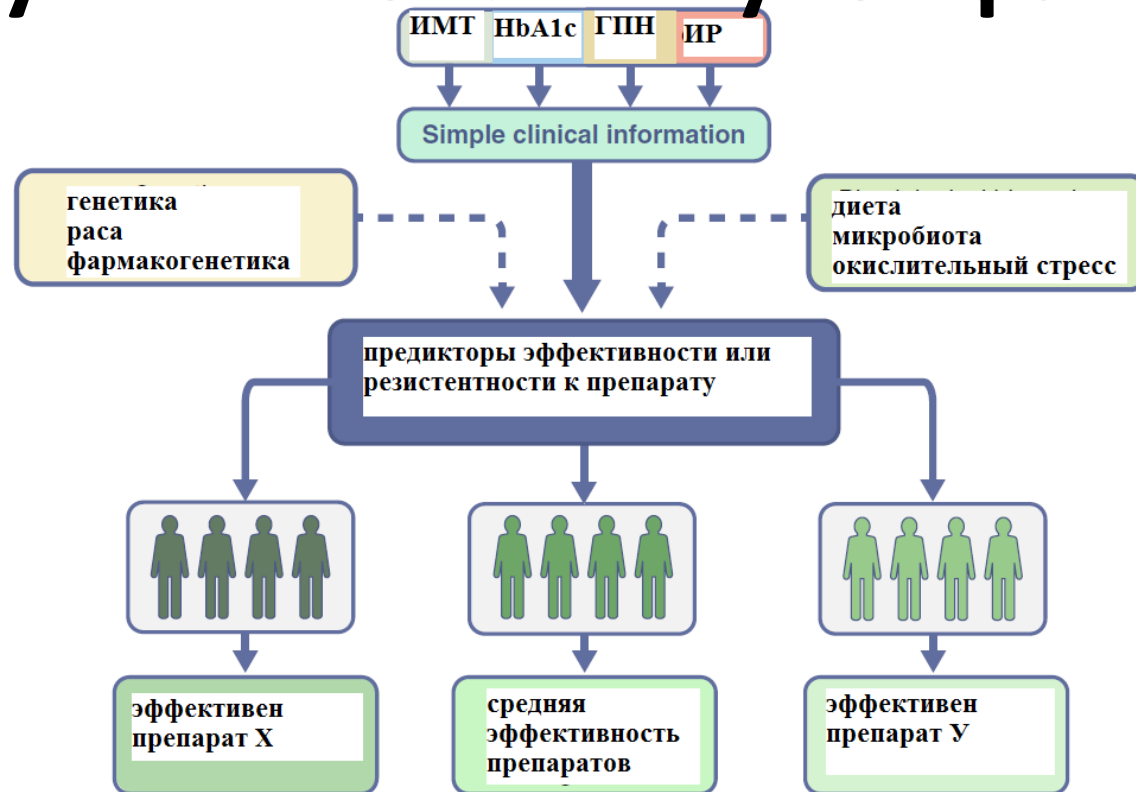
Настоящее:

- Патогенетический подход
- Учёт коморбидности
- Максимальная
эффективность
- Максимальная безопасность

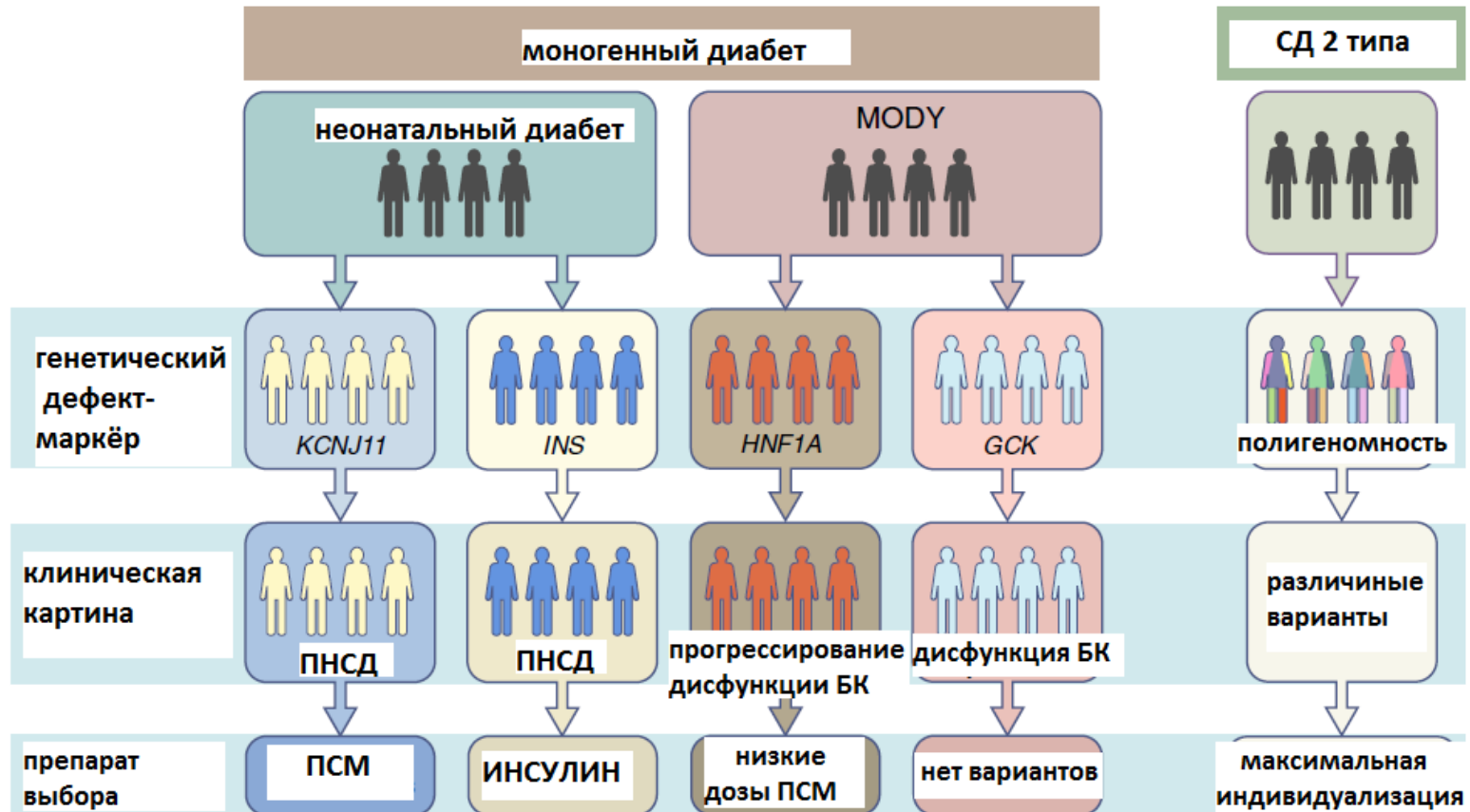
Принципы фармакотерапии

Будущее

Мультиплексный учет факторов



Полигенность СД 2 типа



Способ прогнозирования эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа

Патент на изобретение RU №2626670 С2, 2017

Сорокина Ю.А.,

Занозина О.В.,

Ловцова Л. В.,

Серопян М. Ю.

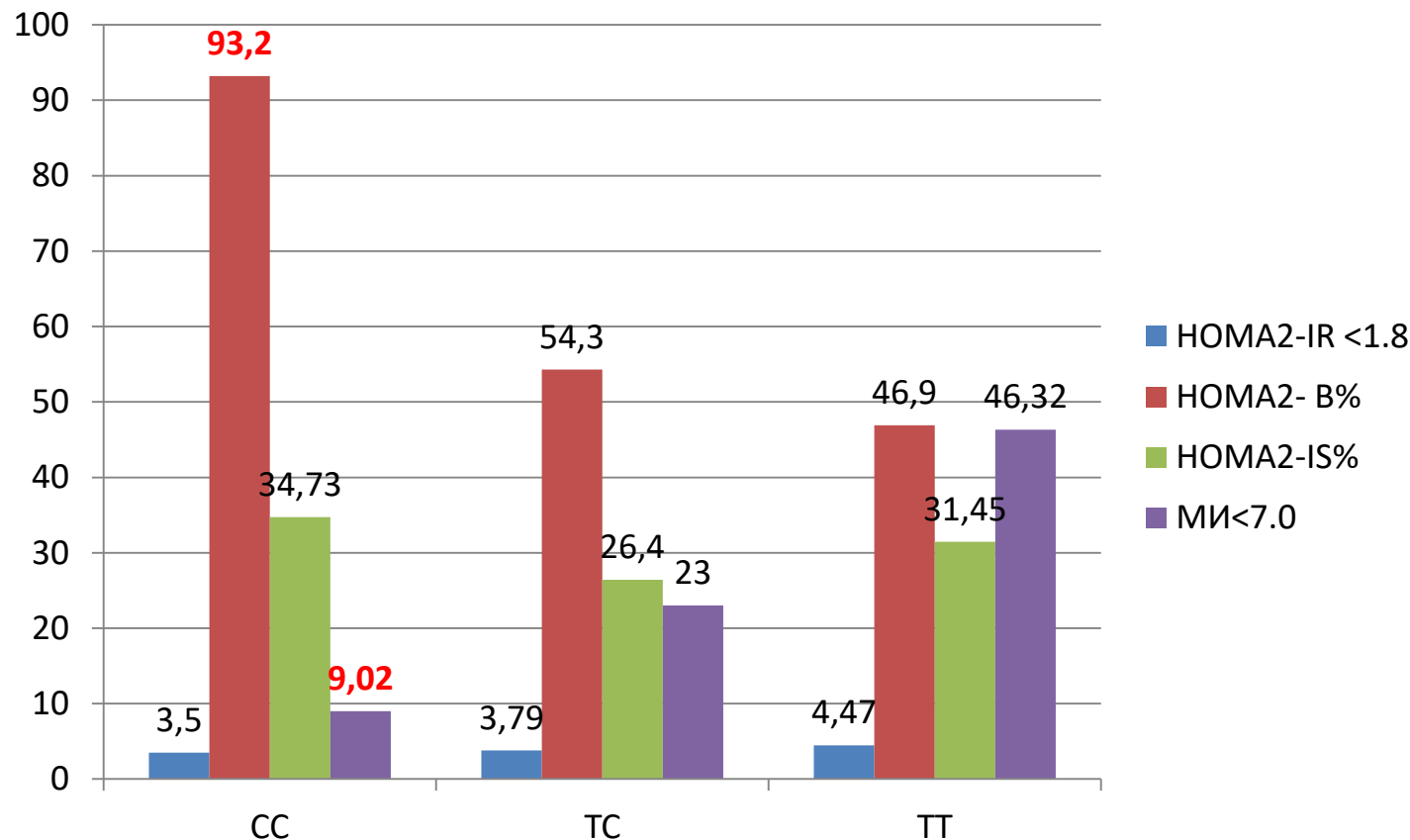
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ		(19) RU (11) 2 626 670 (13) С2
		(51) МПК G01N 33/50 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ		
(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ		
(21)(22) Заявка: 2015151884, 03.12.2015	(72) Автор(ы): Сорокина Юлия Андреевна (RU), Занозина Ольга Владимировна (RU), Ловцова Любовь Валерьевна (RU), Серопян Марина Юрьевна (RU)	
(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 03.12.2015	(73) Патентообладатель(и): федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России) (RU)	
Дата регистрации: 31.07.2017	(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2533286 С1, 20.11.2014. ЛАВРЕНКО А.В. и др. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR-γ2. Терапевтический архив. 2012; 84(9): 35-40. СОРОКИНА Ю.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной (см. прод.)	
Приоритет(ы): (22) Дата подачи заявки: 03.12.2015		
(43) Дата публикации заявки: 08.06.2017 Бюл. № 16		
(45) Опубликовано: 31.07.2017 Бюл. № 22		
Адрес для переписки: 603950, г. Нижний Новгород, ГСП 470, ул. Алексеевская, 1, ФГБОУ ВО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России, отдел интеллектуальной собственности, Е.К. Павловой		
(54) Способ прогнозирования эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа		

RU 2 626 670 С2

6 6 7 0 С 2

(57) Формула изобретения

Индексы ИР в зависимости от гаплотипа rs 2070744 в прогрессе СД 2 типа



$$MI = \frac{[TG \text{ натощак (ммоль/л)} \times GL \text{ натощак (ммоль/л)}]}{ХС \text{ ЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)}}$$

МИ –метаболический индекс, патент патент на изобретение

№ 2493566 Ройтберг Григорий Ефимович (RU), Ушакова Татьяна Игоревна (RU), Дорош Жанна Валентиновна (RU), Шархун Ольга Олеговна (RU), Трубино Елена Анатольевна (RU)

Перспективы

- Максимальная персонализация фармакотерапии СД 2 типа для избегания стратегии лечения «до провала».
- Выявление наличия того или иного аллеля данного полиморфного гена предоставит возможность спрогнозировать динамику достижения целевых показателей при применении метформина в дебюте заболевания
- Динамическое наблюдение когорт пациентов определенного генотипа позволит составить «портрет пациента»

Перспективы

- нарастающая инсулинорезистентность являются важным компонентом СД 2 типа и обязательной целью для фармакологической коррекции даже несмотря на удовлетворительный контроль гликемии и достижение целевых значений.
- Перспективным направлением для персонализации фармакотерапии станет изучение подходов к коррекции инсулинорезистентности в том числе, с учетом генетического полиморфизма

Коморбидность: ХОБЛ и СД 2

- Первоначальное звено в развитии коморбидного состояния при СД 2 типа и ХОБЛ вероятно не имеет критического значения, ввиду того, что каждое состояние сможет спровоцировать одно другое . Как показано несколькими исследователями, ХОБЛ и СД2 могут иметь общие патогенетические пути, такие, как:
- -гипергликемия (гипергликемия при СД вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, а применение кортикостероидов и гипоксия при ХОБЛ приводят к нарушению углеводного обмена)
- -окислительный стресс (ввиду хронического воспаления (ИЛ6, ФНО, СРБ) при ХОБЛ и глюко-липотоксичности при СД)
- Системное воспаление
- -инсулинорезистентность (повышение ИМТ и хроническое воспаление) Недостаток энергии не обеспечивает иммунный ответ!
- лептинорезистентность.
- Нарушенная функция внешнего дыхания

[Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. Pharmacol Ther. 2019;198:160-188. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.02.013]

Коморбидность: ХОБЛ и СД 2

- ХОБЛ при СД 2 18,7% по сравнению с 10% в общей популяции
[Yin H.L., Yin S.Q., Lin Q.Y., Xu Y., Xu H.W., Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96 e6836.]
 - Эндотелиальная синтаза оксида азота
 - Лептиновый рецептор
 - Симпатическая система
 - Адренорецепторы
 - Неадекватная эффективность препаратов, применяемых при бронхо-обструктивных патологиях и сахарном диабете 2 типа достигает 40%. А при сочетании этих двух патологий эффекты от назначенной фармакотерапии могут быть непредсказуемы.
- [Spear, B.B., Heath-Chiozzi, M., & Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *TRENDS in Molecular Medicine*, 7(5), 201-204]

Мутация рецептора лептина LEPR Arg223Gln

AA	AG или GG
Высокая чувствительность к лептину, меньше склонность к перееданию	Регуляция чувства насыщения хуже. Фактор риска избыточной массы тела за счет снижения чувствительности к лептину по сравнению с вариантом A/A

Неблагоприятный аллель G связан с нарушением липидного обмена и НАЖБП у больных с СД2

Высокий уровень лептина, инсулина и ТГ при низком уровне ЛПВП [Lu, Hongyun & Sun, Jiazhong & Sun, Liao & Shu, Xiaochun & No, Nobody & Xie, Danhong. (2008). Polymorphism of human leptin receptor gene is associated with type 2 diabetic patients complicated with non-alcoholic fatty liver disease in China. Journal of gastroenterology and hepatology. 24. 228-32. 10.1111/j.1440-1746.2008.05544.x.]

Данный факт может стать маркером для персонификации фармакотерапии у данных пациентов – снижение лептинорезистентности

Лептин и ХОБЛ

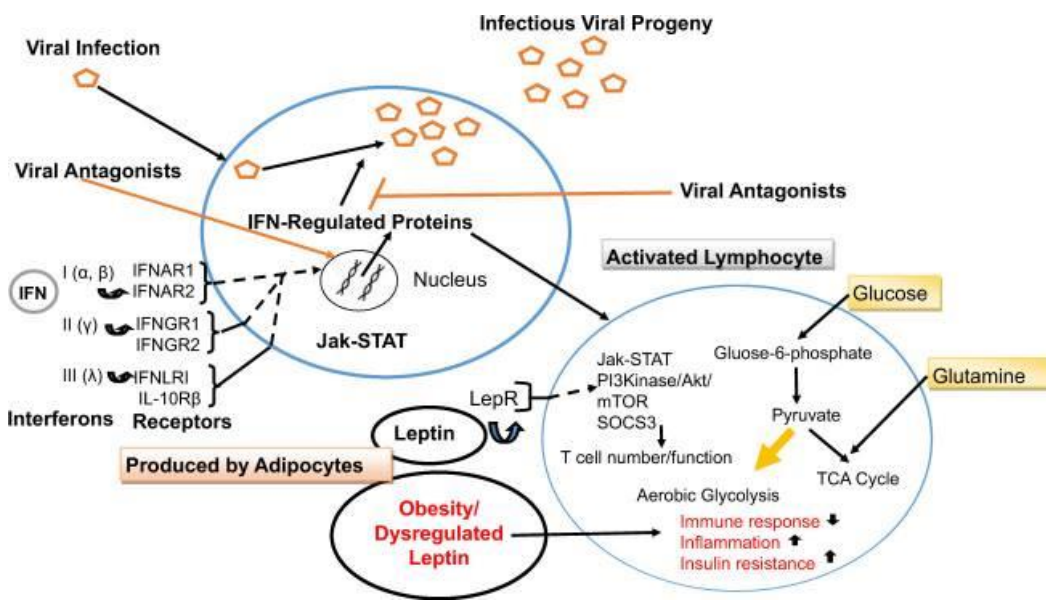
- Возрастает интерес к функционированию рецепторов к лептину именно в легочной ткани. Лептин осуществляет свою биологическую функцию путем связывания с рецептором лептина, присутствующим во многих тканях, в том числе и в легочном эпителии
- Лептин главным образом секретируется адипоцитами, но также экспрессируется в альвеолярных макрофагах и эпителии легочной ткани
- лептин индуцирует цитокиновую продукцию моноцитов / макрофагов и увеличивает цитотоксичность естественных киллеров.
- Лептин может играть роль в системном воспалении при ХОБЛ. При обострении воспаления уровень лептина в сыворотке крови повышен, что аналогично изменениям провоспалительных цитокинов. Установлено, что бронхиальная экспрессия лептина увеличивается при ХОБЛ, а легочный эпителий содержит активный рецептор лептина.
- ОНП в гене рецептора лептина (*LEPR*) были связаны со снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ФОВ1) у больных ХОБЛ
- ОНП гена рецептора к лептину *LEPR* Arg223Gln (rs1137101) ассоциирован с изменённой чувствительностью к лептину, как на фоне недостатка, так и избытка гормона.

[Bram van den Borst , Nicole Y.P. Souren b,c,d,i, Ruth J.F. Loos et al Genetics of maximally attained lung function: A role for leptin? Respiratory Medicine (2012) 106, 235e242doi:10.1016/j.rmed.2011.08.001]

Лептин и ковид 2019?

- Хронически повышенный уровень лептина на фоне ЛР снижает защитную функцию легких
- При ЛР и ожирении лептин провоцирует «цитокиновый шторм» пропорционально секреции (масса адипоцитов в т.ч.)
- Активируется ось «лептиновый рецептор – mTOR»
- При повышенной концентрации лептина в альвеолярной жидкости на фоне СД смертность от респираторного дистресс – синдрома в разы

ВЫШЕ



Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? Int J Obes (Lond). 2020 Sep;44(9):1810-1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647360; PMCID: PMC7347260.

ADRB2 Gln27Glu (rs1042714)

Функции гена: кодирует адренергический рецептор имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа. Участвует в контроле гомеостаза глюкозы, ингибирует выброс гистамина тучными клетками, усиливает выбросы инсулина в кровь и активирует гликогенолиз

Полиморфизм При варианте 27Glu уровень продукции адренорецептора повышен, повышена чувствительность к бета-агонистам, может наблюдаться гиперинсулинемия.

SNP	Генотип нукл. (аминокисл.)	Фенотип	Динамика маркеров
ADRB2 rs1042714	CG или GG (Gln/Glu или Glu/Glu) 63%	Ожирение Диабет	↑ ИМТ ↑ Абдоминальный жир ↑ Триглицериды ↑ Инсулин ↑ Глюкоза
	CC (Gln/Gln) 37%	нет	без изменений

27 Glu/Glu, Gln/Glu
CG или GG
(Gln/Glu или Glu/Glu)

Люди с таким генотипом менее эффективно могут преобразовывать излишки жиров в энергию. Женщины с таким вариантом имеют в 2,5 раза больший риск ожирения и повышенный уровень инсулина при превышении углеводов в рационе более чем на 49% по сравнению с женщинами с такой же диетой и альтернативным генотипом полиморфизма. **Снижение потребления углеводов** дает хороший эффект и приводит к нормализации липидного профиля. И женщины, и мужчины с таким генотипом труднее

27 Gln/Gln
CC
(Gln/Gln)

Пациенты с таким генотипом имеют нормальные показатели конверсии жиров в энергию. Даже употребление относительно большого количества углеводов не приводит к значительному изменению веса. Мужчины с регулярной физической нагрузкой и таким генотипом имеют пониженные показатели ИМТ. У пациентов с таким генотипом в целом быстрее регистрируются изменения веса и показателей метаболизма липидов в ответ на изменения в диете и аэробную нагрузку.

ADRB2 Arg16Gly (rs1042713)

Функции гена: кодирует адренергический рецептор имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа. Участвует в контроле гомеостаза глюкозы, ингибирует выброс гистамина тучными клетками, усиливает выбросы инсулина в кровь и активирует гликогенолиз

Полиморфизм влияет на механизм функциональной десенситизации рецептора. Генотипы GG и GA - больший риск метаболического синдрома

SNP	Генотип нукл. (аминокисл.)	Фенотип	Динамика маркеров
ADRB2 rs1042713	GG или GA (Arg/Gly или Gly/Gly) 86%	Ожирение	↑ ИМТ ↑ Содержание жира
	AA (Arg/Arg) 14%	нет	без изменений

16 Arg/Gly, Gly/Gly GG или GA (Arg/Gly или Gly/Gly)	16 Arg/Arg AA (Arg/Arg)
Пациенты с таким генотипом менее эффективно преобразуют жиры в энергию в ответ на физиологические нагрузки, в частности аэробные. Поэтому они хуже сбрасывают лишний вес и имеют больший риск набрать вес обратно.	Пациенты с таким генотипом имеют благоприятный прогноз для снижения избыточного веса как с использованием низкокалорийных диет, так и при аэробных физических нагрузках. Показатели метаболизма жиров нормальные. Достигнутые в ходе тренировок и диеты показатели веса легко поддерживаются на необходимом уровне.

Материалы и методы

- 195 пациентов с ХОБЛ и СД2
- генотипирование по 4 ОНП генов (LEPR Gln223Arg (rs1137101), ADRB2 Arg16Gly (rs1042713), Gln27Glu (rs1042714), eNOS3 C786T (rs 2070744)).

Неблагоприятные сочетания

- ПО ADRB2 + eNOS = гиперинсулинемия, ожирение и повышенный тонус бронхов, низкая эффективность монотерапии метформином

30 из 195

- ПО ADRB2 + LEPR = гиперинсулинемия, ожирение и лептинорезистентность

16 из 195

- LEPR+eNOS лептинорезистентность, низкая эффективность монотерапии метформином

20 из 195

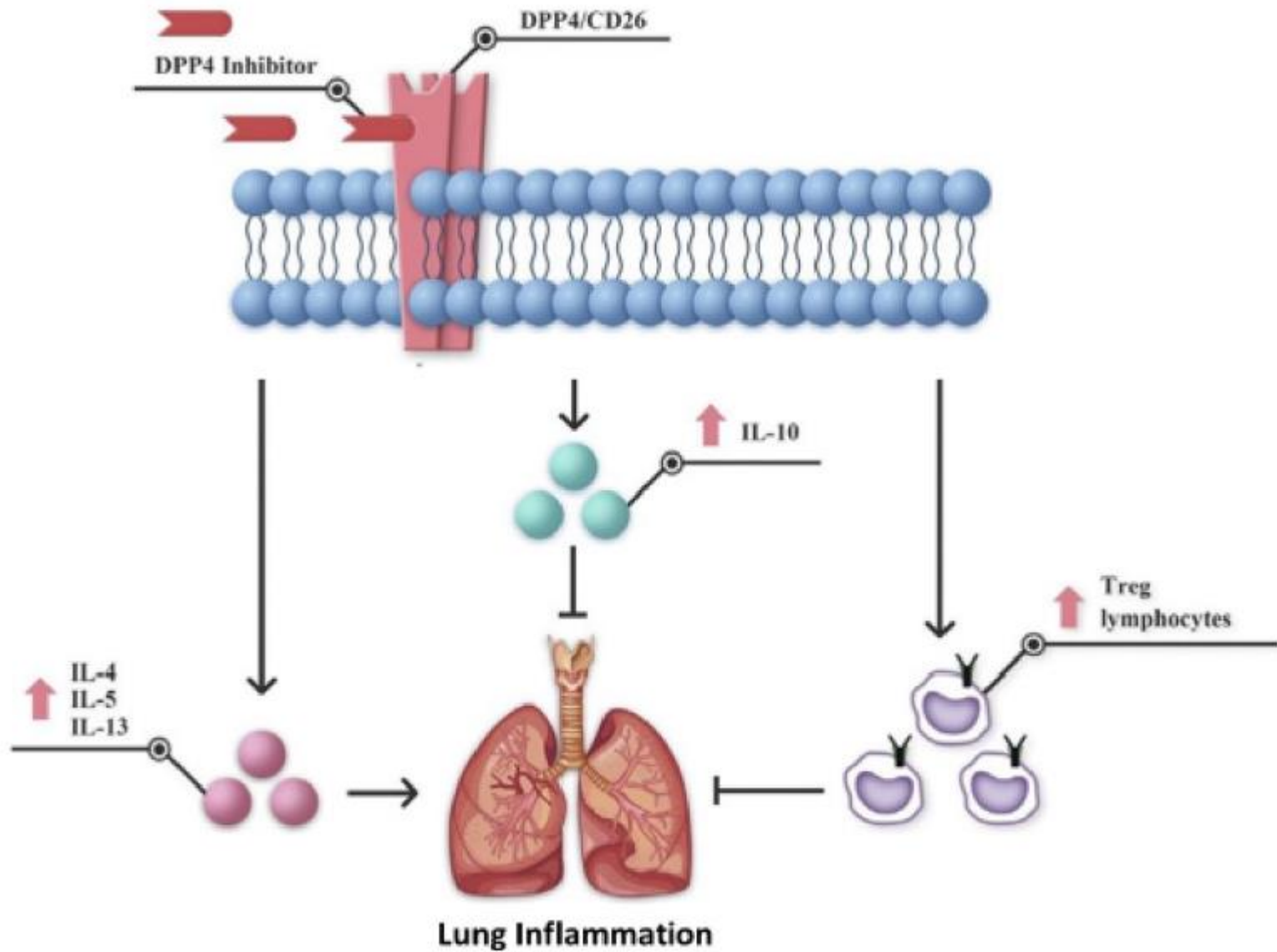
- ПО ADRB2 + LEPR+eNOS гиперинсулинемия, ожирение, лептинорезистентность, низкая эффективность монотерапии метформином

Что может метформин при СД2 и ХОБЛ

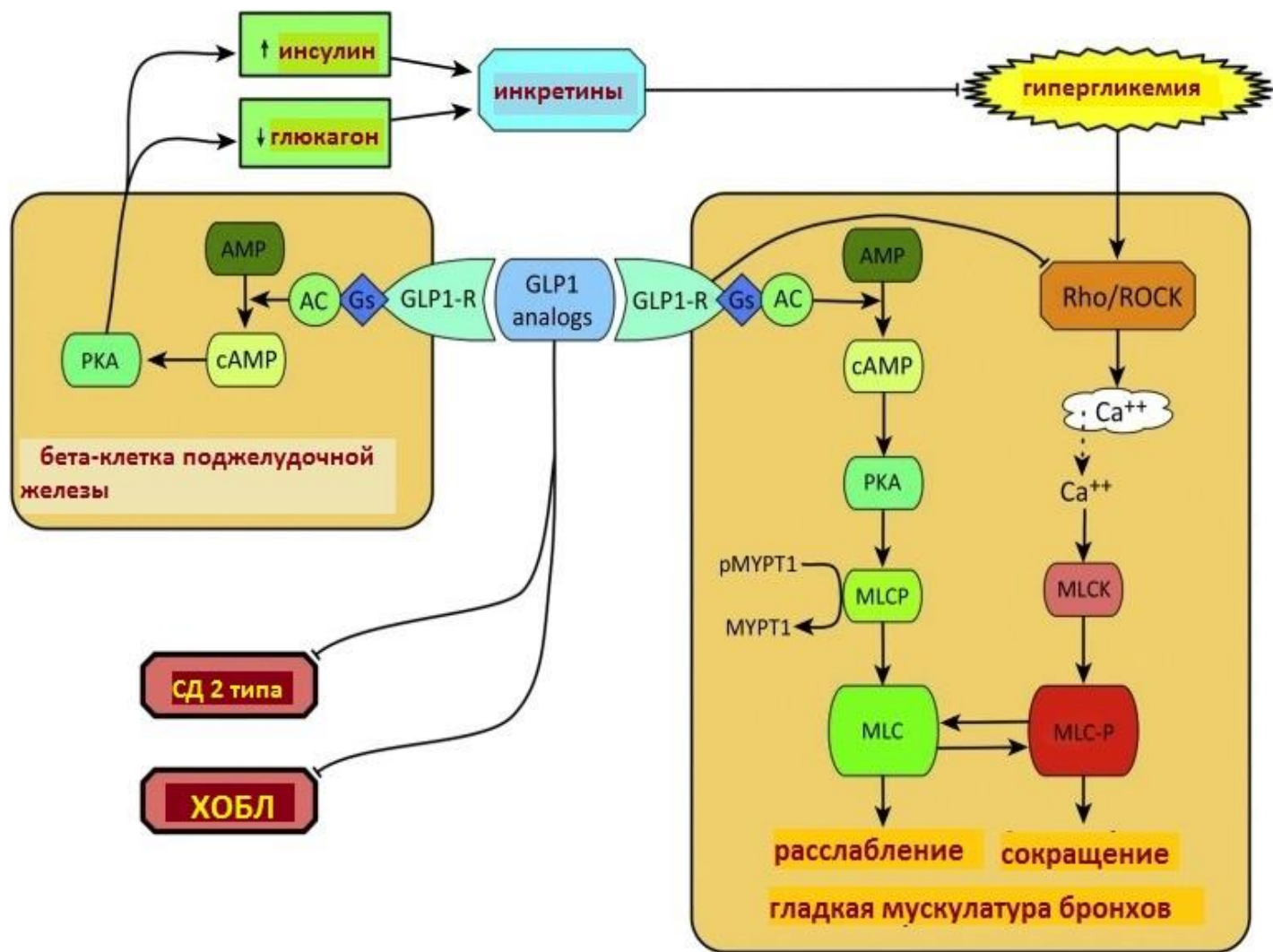
- Метформин может уменьшить ток глюкозы через эпителий легкого, снижая тем самым гликирование белков бронхиального дерева и легких
- снижение содержания воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, уменьшение воспалительного ответа макрофагов и повышение продукции противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4 и ИЛ-10 [Cameron A.R. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status / Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. et al. // Circ Res. – 2016. – v. 119(5). – P. 652–665. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445.]
- метформин улучшает баланс между парасимпатической и симпатической нервной системой и их влияния на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Этим можно объяснить вегетостабилизирующее действие метформина [Yasar Z. Benefit of Metformin in COPD: An Effect on Autonomic Nervous System? / Yasar Z., Erdem F., Talay F. // COPD. – 2015. – v. 12(3). – P. 344-345. doi: 10.3109/15412555.2014.949003]

Что может инкретин – направленная терапия при СД 2 и ХОБЛ

- Глиптины способны снизить уровень ИЛ6,ФНО, TGF- β и повысить ИЛ10 (пульмопротекция) [Telikani Z, Sheikh V, Zamani A et al (2020) Effect of sitagliptin on serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus. Koomesh 22:71–77]
- ГПП- 1 снижают NF- κ B [Huang J, Yi H, Zhao C, Zhang Y, Zhu L, Liu B, He P, Zhou M. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) signaling ameliorates dysfunctional immunity in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Oct 9;13:3191-3202. doi: 10.2147/COPD.S175145. PMID: 30349227; PMCID: PMC6186765.] [Glucagon-like peptide 1: a potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. / Nguyen, D.V. [et al.] // Pharmacol Ther. 2017 Dec;180:139-143. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.012.]



Pantanetti P, Cangelosi G, Ambrosio G. Potential role of incretins in diabetes and COVID-19 infection: a hypothesis worth exploring. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):779-782.
doi:10.1007/s11739-020-02389-x



Trends in Pharmacological Sciences

Последние данные COVID -2019 и инкретин – направленная терапия

- Высокая смертность среди СД (2.3% vs 7.3%
Китайский Центр по Диабету, 30,5% - В
Италии [Pantanetti P, Cangelosi G, Ambrosio G. Potential role of incretins in
diabetes and COVID-19 infection: a hypothesis worth exploring. *Intern Emerg Med.*
2020;15(5):779-782. doi:10.1007/s11739-020-02389-x]
- Чрезвычайно повышенный риск при
имеющийся ХОБЛ и СД 2 [Bassendine, MF, Bridge,
SH, McCaughan, GW, Gorrell, MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl
peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *Journal of Diabetes.* 2020; 12: 649–
658. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>]

Последние данные COVID -2019 и инкретин – направленная терапия

- Наиболее распространенная коморбидность среди «тяжелых пациентов»: гипертензия и СД (ОШ 2,36) и СД и ХОБЛ (ОШ 2,46) [Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-95.]
- Риск повышен при мужском поле [Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101623.]

Коронавирусная инфекция и ДПП-4 (CD26)

- 1. Экспрессия ДПП-4 повышена при СД 2-го типа.
- 2. ДПП-4 широко распространена в организме (миокард, легкие, сосудистый эпителий)
- 3. Тропность вируса к ДПП-4 зависит от первоисточника (насекомомоядный\травоядный)
- 4. В 2012 г. коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) использовал ДПП-4 в качестве «ключа» для проникновения в клетку
- 5. Ген ДПП-4 –первый определенный ген, связанный с АПФ
- 6. При компьютерном моделировании SARS-CoV-2 использует АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в клетку, содержания которого повышено при СД 2-го типа, а также на фоне применения ингибиторов РААС

1305553/Gal/PPT/0220/0

1) N. Vankadari & J. A. Wilce (2020) Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26, Emerging Microbes & Infections DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565. 2) Wang, N., Shi, X., Jiang, L. *et al.* Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4 (2013). DOI:10.1038/cr.2013.923) Rimesh Pal, Anil Bhansali. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The conundrum. March 29, 2020 DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132 4) Lei Fang et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet 2020, DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8 5) Romaní-Pérez M. et al. Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats. Endocrinology. 2015; 156: 3559-35696) G. P. Fadini et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2

Colour Legend

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
	No clinically significant interaction expected

- Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020

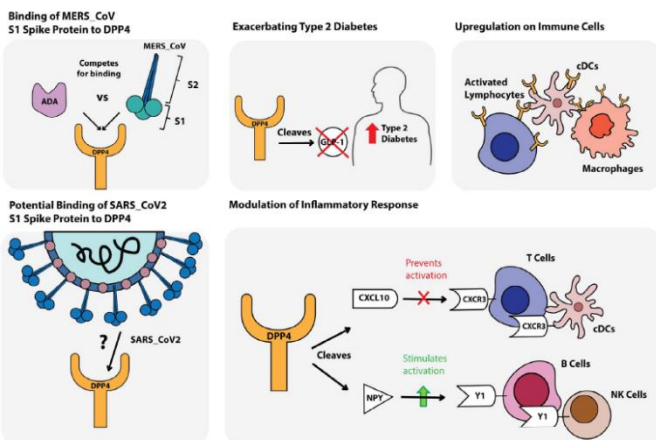
Page 9 of 27

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID 19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

[illegible]

Последние данные COVID -2019 и инкретин – направленная терапия

- Глиптины (иДПП-4) могут выступать в качестве «щита» при вероятном проникновении вируса, а также предотвращать «цитокиновый шторм» и проявлять кардио и нефропротекцию
- Гипотеза? Имеет ли значение полиморфизм генов ДПП-4 для репликации



[Bassendine, MF, Bridge, SH, McCaughan, GW, Gorrell, MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? Journal of Diabetes. 2020; 12: 649–658. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>]

**“Количество ничто перед
качеством”**



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Сосуд не расплесканный

Рерих Николай Константинович