

34. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M., eds. *Manual of Medical Microbiology. Private Medical Microbiology and Etiologic Diagnosis of Infections. [Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infektsiy]*. Moscow: OOO Tekan; 2010. (in Russian)
35. Köser C.U., Veerapen-Pierce R.N., Summers D.K., Archer J.A. Role of mutations in dihydrofolate reductase DfrA (Rv2763c) and thymidylate synthase ThyA (Rv2764c) in Mycobacterium tuberculosis drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(10): 4522—3.
36. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2014.
37. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004; 36(2): 159—97.
38. Vatsis K.P., Martell K.J., Weber W.W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88(14): 6333—7.
39. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility. *Soz. Praventivmed.* 1993; 38 Suppl 2: S125—7.
40. Rao K.V., Mitchison D.A., Nair N.G., Prema K., Tripathy S.P. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid. *Br. Med. J.* 1970; 3(5721): 495—7.
41. Fretland A.J., Devanaboyina U.S., Doll M.A., Zhao S., Xiao G.H., Hein D.W. Metabolic activation of 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in Syrian hamsters congenic at the N-acetyltransferase 2 (NAT2) locus. *Toxicol. Sci.* 2003; 74(2): 253—9.
42. Zang Y., Zhao S., Doll M.A., States J.C., Hein D.W. Functional characterization of the A411T (L137F) and G364A (D122N) genetic polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet. Genomics.* 2007; 17(1): 37—45.
43. Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L., Keung A.C., Bulpitt A.E., Jelliffe R.W. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* 1997; 41(12): 2670—9.
44. Mutaykhan Zh. *Tolerability of TB Drugs and the Individual Characteristics of Their Metabolism in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Latent Chronic Viral Hepatitis and Digestive Diseases*: Diss. Novosibirsk; 2007. (in Russian)
45. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends Genet.* 2003; 19(11): 660—6.
46. Warren R.M., Streicher E.M., Gey van Pittius N.C., Marais B.J., van der Spuy G.D., Victor T.C. et al. The clinical relevance of Mycobacterial pharmacogenetics. *Tuberculosis (Edinb).* 2009; 89(3): 199—202.
47. Ramamoorthy A., Liu Y., Philips S., Desta Z., Lin H., Goswami C. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41(10): 1763—8.
48. Kwara A., Cao L., Yang H., Poethke P., Kurpewski J., Tashima K.T. et al. Factors associated with variability in rifampin plasma pharmacokinetics and the relationship between rifampin concentrations and induction of efavirenz. *Pharmacotherapy.* 2014; 34(3): 265—71.
49. Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drug-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(3): 311—21.
50. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Chang S.C., Chiang C.H. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2003; 37 (4): 924—30.
51. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I., Fukuda T., Yokota S., Maekura R. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000; 4(3): 256—61.
52. Du H., Chen X., Fang Y., Yan O., Xu H., Li L. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(5): 3591—6.
53. Makarova S.I. *Polymorphism of Arylamine N-acetyltransferase and Its Relationship with Some Widespread Diseases*: Diss. Novosibirsk; 2001. (in Russian)
54. Sukhanov D.S., Ivanov A.K. *Hepatoprotective Therapy of Medicinal Liver Lesions in the Tuberculosis of Respiratory System. Information-methodical Letter [Gepatoprotektornaya terapiya lekarstvennykh porazheniy pecheni pri tuberkuleze organov dykhaniya: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo]*. St. Petersburg: Izdatel'stvo «Taktik-Studio»; 2010. (in Russian)
55. Sokolova G.B. *Individualized Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis (experimental clinical research)*: Diss. Moscow; 2000. (in Russian)
56. Nikolaev V.P. *Liver Damage Caused by Isoniazid and Their Prevention (clinical-experimental study)*: Diss. Moscow: 1987. (in Russian)

Поступила 16.04.15
Принята в печать 29.09.15

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.379-008.64-085.349-036.8

Аметов А.С.¹, Камынина Л.Л.¹, Ахмедова З.Г.²

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ (WNT-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПУТЬ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TCF7L2)

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», 125993, г.Москва, Россия;

²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, 370012, г.Баку, Азербайджан

♦ В статье рассмотрена генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 2-го типа, его микрососудистых осложнений и выраженности ответа при проведении инкретиновой терапии в зависимости от носительства полиморфизма гена TCF7L2, вовлеченного в Wnt-сигнальный путь и инкретиновую ось.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ген TCF7L2; β-катенин; полиморфный маркер; ингибиторы ДПП-4.

Для цитирования: Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2). *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(1): 47—51. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51.

Для корреспонденции: Камынина Людмила Леонидовна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог.
E-mail: petrology@yandex.ru

Ametov A.S.¹, Kamynina L.L.¹, Akhmedova Z.G.²

THE CLINICAL ASPECTS OF EFFECTIVENESS OF INCRETIN THERAPY (WNT-PATHOGENIC PATH AND POLYMORPHISM OF GENE TCF7L2)

¹The Russian medical academy of post-graduate education of Minzdrav of Russia, 123995, Moscow, Russia

²The A. Aliev Azerbaijan state institute of post-graduate training of physicians, 370012, Baku, Republic of Azerbaijan

♦ The article considers genetic susceptibility to development of diabetes mellitus type II, its micro-vascular complications and intensity of response under application of incretin therapy depending on carriage of polymorphism of gene TCF7L2 involved into WNT-path and incretin axis.

Key words: diabetes mellitus type II; gene *TCF7L2*; β -catenin; polymorphic marker; inhibitors of dipeptidyl-peptidase 4.

Citation: Ametov A.S., Kamynina L.L., Akhmedova Z.G. The clinical aspects of effectiveness of incretin therapy (WNT-pathogenic path and polymorphism of gene *TCF7L2*). Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2016; 22(1): 47—51. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51.

For correspondence: Lyudmila Kamynina, MD, PhD. E-mail: petrology@yandex.ru;

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 24.02.15

Accepted 23.06.15

Использование инкретиновой терапии позиционируется международными и российскими консенсусами как эффективный метод в большинстве клинических групп пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Спектр использования глиптинов варьирует от стартового их назначения в виде монотерапии или двойной комбинации с метформином до комбинации с инсулином. Актуальной проблемой диабетологии становится поиск предикторов наиболее эффективного ответа при включении инкретинов в схему сахароснижающей терапии. СД2 является примером полигенного заболевания, при этом синтропные гены с СД2 оказываются одновременно вовлеченными и в генетику ожирения. В структуре сахарного диабета частота полигенного варианта СД2 составляет 79% [1]. При проведении популяционных и геномных GWAS-исследований были выявлены гены-кандидаты развития СД2, при этом носительство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *TCF7L2* рассматривается как ассоциированное с риском развития СД2. Установлено, что в европейской популяции носительство полиморфизма данного гена повышает риск развития СД2 в полтора раза [2]. Продукт гена *TCF7L2* оказывает влияние на нормальное функционирование инкретиновой системы посредством участия в Wnt-сигнальном пути. Данная ассоциация может оказывать влияние как на эффективность инкретиновой терапии, так и на индивидуальный ответ в зависимости от результатов генетического тестирования.

Ген *TCF7L2*, ответственный за секрецию и процессинг инсулина, локализован на хромосоме 10q25.3. В отсутствие стимуляции лигандами Wnt продукт гена (белок TCF7L2) действует как ядерный транскрипционный рецептор таргетных генов для Wnt, образуя комплекс с транскрипционными корепрессорами Groucho и C-терминальным связывающим белком CtBP-1. Установлено, что корепрессоры Groucho и CtBP-1 обладают способностью к рекрутированию ядерных корепрессоров гистонацетилаз, которые являются промоутерами Wnt-генов. При этом β -катенин изменяет транскрипционный фактор TCF7L2, активируя неактивные в его отсутствие гены. В настоящее время известно о существовании нескольких полиморфизмов гена *TCF7L2*, патофизиологическая роль которых продолжает уточняться. Установлено, что наибольшей ассоциацией с СД2 обладают полиморфизмы по референсным сиквенсам *rs12255372* и *rs7903146*, расположенные в интронах, соседствующих с экзоном 5. Важно отметить, что эти же два SNP ответственны за развитие инкретинового эффекта, опосредуемого β -клетками, а также подавление процесса глюконеогенеза в печени [3, 4].

Wnt-сигнальный путь и фактор транскрипции *TCF7L2*

Название Wnt происходит от комбинации названия двух генов — *Wg* (wingless) и *Int*, которые исследовались биологами при изучении эмбриогенеза. Wnt-путь

ответствен за передачу сигнала с поверхности клетки в ее ядро. Различают канонический Wnt-путь, определяемый концентрацией белка β -катенина, и два неканонических сигнальных пути (Wnt/ Ca^{2+} -сигнальный путь и путь клеточной поляризации PCP), не связанные с концентрацией β -катенина. Wnt-путь играет важную роль в эмбриогенезе и в процессе дифференцировки клеток. Данный путь также активируется при развитии онкологических процессов.

Канонический путь предполагает связывание гликопротеинов Wnt, аналогов факторов роста размером ~40 Да, с рецептором Frizzled (Fz), связанным с G-белком-месенджером. Важно отметить, что около рецептора Frizzled располагается липопротеиновый корецептор LRP5/6, активируемый липопротеинами низкой плотности. При этом два рецептора рецепторного комплекса имеют общий трансмембранный домен. Активация рецептора вызывает высвобождение и образование β -катенина. Установлено, что фосфорилированная молекула β -катенина способствует трансдукции сигнала путем «распада» внуриклеточного комплекса, состоящего из актина, белка APC (adenomatous polyposis coli) и протеинкиназы GSK-3 β . Целевой является транслокация β -катенина в ядро, где он образует комплекс с факторами транскрипции LEF/TCF и обуславливает активацию транскрипции генов-мишеней (рис.1). При этом фосфорилирование β -катенина в каноническом Wnt-пути происходит в положении Ser33, а в ГПП-1-опосредованном пути — Ser675 под действием протеинкиназы A [5].

Установлено, что ген *TCF7L2* характеризуется тканеспецифическим действием, оказывая прямое влияние не только на β -клетки поджелудочной железы (регуляцию секреции инсулина, экспрессию глюкагона и выживаемость островковых клеток). Мишенью для действия гена является также головной мозг, где данный ген определяет выраженность аноректогенного эффекта, опосредованного ГПП-1, и влияет на центральный механизм регуляции глюкозы. В печени ген вовлечен в регуляцию обмена липопротеинов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов, процесс глюконеогенеза и опосредует развитие состояния инсулинорезистентности. Ген *TCF7L2* регулирует экспрессию гена глюкагона в желудочно-кишечном тракте и головном мозге, а также липогенез в жировой ткани [6].

У пациентов с СД2 повышается экспрессия транскрипции целевых генов для двучастного фактора (TCF/LEF// β -катенин). При этом для распада комплекса, определяющего последующее фосфорилирование β -катенина, имеет значение состояние рецептора к липопротеидам низкой плотности, образуемым в избыточном количестве в рамках диабетической дислипидемии [7].

В исследованиях, проведенных в последние годы, раскрываются новые аспекты Wnt-пути, связанные с пересечением этого пути с другими важными патогенетическими путями, прежде всего с инкретинами ГПП-1, ГИП и их рецепторами. Следовательно, Wnt-путь может

«пересекаться» с инкретиновой осью и модулировать ее действие (рис. 2) [5]. Так, при истощении TCF7L2 отмечается снижение экспрессии рецепторов к инкретиновым гормонам ГПП-1 и ГИП в островковых клетках поджелудочной железы [8].

Полиморфизм гена *TCF7L2* при СД2 и его осложнениях

Генетические исследования, проведенные в различных этнических подгруппах, выявили ассоциацию СД2 с двумя наиболее изученными полиморфизмами гена *TCF7L2* — *rs7903146* и *rs12255372*. Необходимо отметить, что у пациентов с СД2 преимущественно нарушена секреция ГПП-1 в сравнении с ГИП.

Оценка влияния полиморфизма гена *TCF7L2* на процесс секреции инсулина подтверждается повышением частоты носительства мутантных полиморфизмов *GG/GT rs7903146* и *CC/CT rs12255372* с низким титром GADA антигенов у пациентов с LADA диабетом (данные когорты исследования NIRAD5 (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study)) и у пациентов с СД2 [9].

Пациенты с СД2 разных этнических групп демонстрируют различную силу ассоциации между СД2 и носительством полиморфизма гена *TCF7L2* [10]. При этом ассоциация является наиболее значимой у представителей белой расы. Как правило, риск развития СД2 и его микрососудистых осложнений оказывается максимальным у индивидуумов, имеющих генетическую предрасположенность к носительству данного полиморфизма в сравнении с другими генами. При этом статистический анализ подтверждает, что присоединение микрососудистых осложнений прежде всего опосредовано генетической предрасположенностью к СД2.

Установлено, что в русской популяции с развитием СД2 достоверно значимо ассоциируется носительство полиморфизма SNP *rs7903146* гена *TCF7L2*, в то время как четко прослеживаемая тенденция к ассоциации с *rs12255372* не оказалась статистически достоверной. Относительный риск носительства мутантного аллеля *T rs7903146* составил 1,5(1,21—1,25), у гетерозигот по мутантному аллелю *TT* — 2,48(1,60—3,84). У носителей полиморфизмов *rs7903146* в русской популяции в качестве достоверно значимых были оценены различия метаболических характеристик углеводного обмена — уровня базального инсулина, постнагрузочных значений (через 2 ч) гликемии и инсулинемии, исследованных в ходе перорального глюкозотолерантного теста, а также значений НОМА-β не только у пациентов с СД2, но и у лиц без нарушения углеводного обмена [11].

Диабетическая нефропатия. Диагностика генетической предрасположенности актуальна с позиций выявления групп риска и своевременного проведения соответствующих профилактических мероприятий. Эффект носительства полиморфизмов гена *TCF7L2* определяется не только его вкладом в развитие СД2, но также участи-

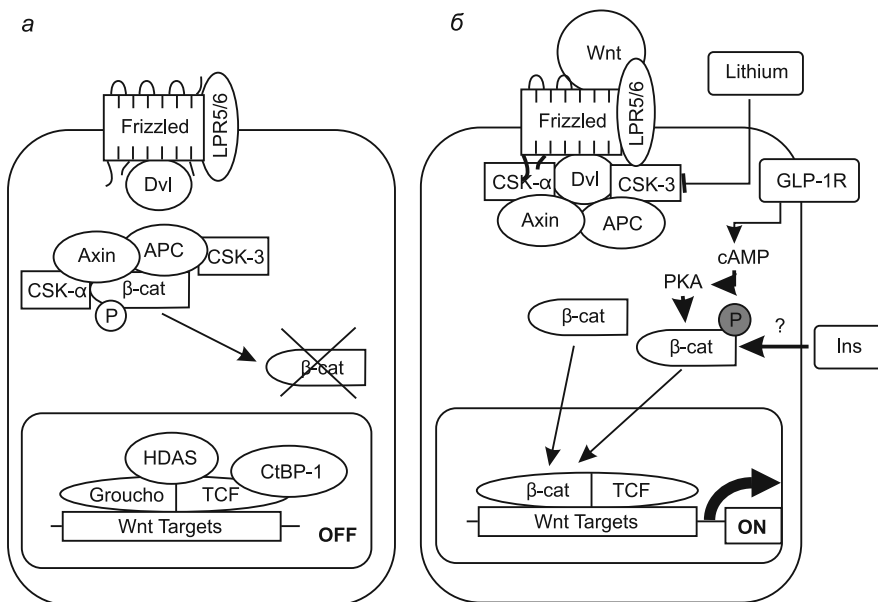


Рис. 1. Канонический Wnt-путь (а) и его пересечение с путем ГПП-1 (б).

β-cat — β-катенин; Wnt — белок Wnt; Wnt-target — Wnt-таргетные гены; Frizzled и LPR5/6 — Frizzled и липопротеиновый рецепторы; P — фосфорилирование; Dvl — белок Dishevelled; CSK-3 — киназа гликогенсинтаза 3; CSK-α — киназа гликогенсинтаза α; HDAS — гистондеацетилаза; CtBP-1 — С-терминальный связывающий белок; Axin — аксин; PKA — протеинкиназа А; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; Lithium — литий (ингибитор CSK-3); Ins — инсулин; GLP-1R — рецептор ГПП-1; Groucho — белок Groucho; TCF — Т-клеточный транскрипционный фактор.

Адаптировано согласно Y.Chiang и соавт. [3].

ем в процессе почечного эмбриогенеза и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Носительство мутантного аллеля ассоциируется с более выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации [12].

Необходимо отметить, что терминальная стадия ХПН у больных с СД2 характеризуется более частым (в 1,57 раза) носительством полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* в сравнении с контрольной группой пациентов с ХБП и нормогликемией. Установлено, что у гомозигот по мутантному аллелю *TT* отношение риска соответствует 2,81 (2,08—3,79). При этом «неблагоприятный» генотип предрасполагает к развитию ХБП в большей степени в случае установления диагноза СД2 в более молодом возрасте, а также у лиц среднего возраста [13].

Риск развития ХБП у 435 больных СД2 россий-

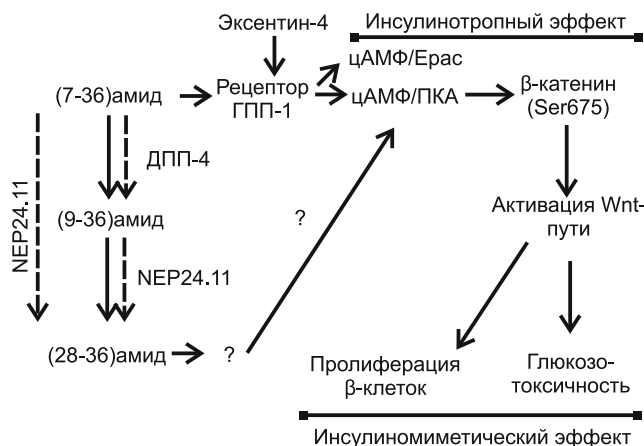


Рис. 2. Инсулинотропный и инкретиномиметический эффекты ГПП-1 и продуктов гидролиза в β-клетках поджелудочной железы.

Адаптировано согласно X. Xiong и соавт. [5].

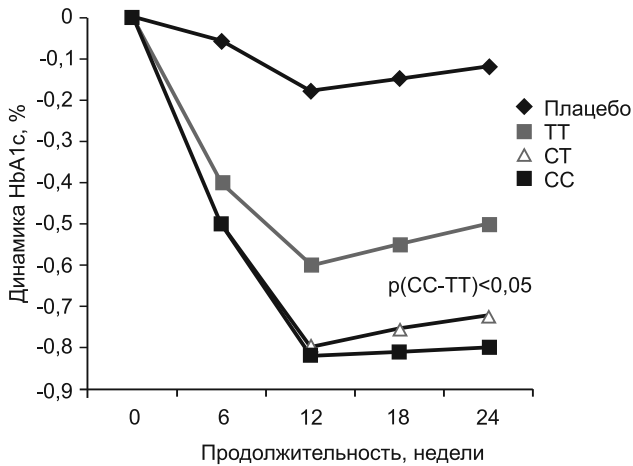


Рис. 3. Эффективность ингибитора ДПП-4 линаглиптина в зависимости от носительства полиморфизмов CC, CT и TT rs7903146 гена *TCF7L2*.

Адаптировано согласно Н. Zimdahl и соавт. [16].

ской популяции протестирован в зависимости от носительства полиморфизма генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*. Установлено повышение частоты носительства аллеля риска *T rs12255372* гена *TCF7L2* у пациентов с ХБП. Так, относительный риск развития ХБП у гомозигот по аллелю риска *TT* составил 3,03(1,07—8,58) согласно рецессивной модели наследования ($p=0,03$). При сочетании данного генотипа с носительством полиморфизма *AA rs5219* гена *KCNJ11*, отвечающего за секрецию инсулина и кодирующего субъединицу белка Kir6.2 АТФ-зависимого калиевого канала, частота развития ХБП повышается с 33 до 67% [14].

Диабетическая ретинопатия также ассоциируется с носительством аллеля риска *T rs7903146* гена *TCF7L2*. Однако полученные данные в большинстве случаев следует рассматривать как противоречивые. Установлено,

что носительство полиморфизмов гена *TCF7L2* не оказывает прямого влияния на аппарат глаза. Кроме того, в половине случаев диабетическая ретинопатия сочетается с диабетической нефропатией, для которой ассоциация с носительством полиморфизма рассматриваемого гена является статистически значимой. Поэтому после проведения поправок на СД2 связь с диабетической ретинопатией закономерно «ослабевает».

Генетические предикторы ответа на инкретиновую терапию

В настоящее время фармакогенетические исследования являются наиболее перспективным направлением диабетологии, так как предварительное генетическое тестирование позволяет выявить группу пациентов-респондеров и предписать оптимальную индивидуализированную сахароснижающую терапию. В настоящее время клиническая фармакогенетика включает генетические исследования, направленные на поиск максимального генетического ответа при проведении инкретиновой терапии у больных СД2. Классическим примером является генетическое тестирование носительства SNP гена *TCF7L2* и ассоциация его с максимально эффективным терапевтическим ответом на инкретиновую терапию. Патогенетической основой является рассматриваемое в данной статье пересечение патогенетического Wnt-пути и сигналинга инкретиновых гормонов.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста у здоровых добровольцев установлено, что носительство аллеля риска *T rs7903146* гена *TCF7L2* характеризуется достоверно значимым снижением показателей секреции инсулина β -клетками и процента уменьшения инкретинового эффекта, чувствительность к инсулину при этом не изменяется. Показано, что носительство рассматриваемых полиморфизмов обусловлено не снижением концентрации ГПП-1 или ГИП, а уменьшением интенсивности процесса секреции инсулина в ответ на инкретиновые стимулы [15].

Пионерской клинической работой стало исследование Н. Zimdahl и соавт. [16], которые оценивали эффективность ингибитора ДПП-4 линаглиптина в течение 6 мес наблюдения в зависимости от носительства полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2*. Установлено достоверно значимое улучшение качества гликемического контроля при приеме глиптина в сравнении с группой плацебо. Максимальная эффективность ингибитора ДПП-4 отмечена у гомозигот по нормальному варианту *CC*, минимальная - у гомозигот по мутантному варианту *TT* (снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c составило -0,8 и -0,5% соответственно; $p < 0,05$) (рис. 3).

В настоящее время придается значение изучению влияния полиморфизма гена *TCF7L2* на динамику негликемических параметров при проведении сахароснижающей терапии. Установлено, что гомозиготы по мутантному аллелю имеют более выраженный риск развития СД2 и

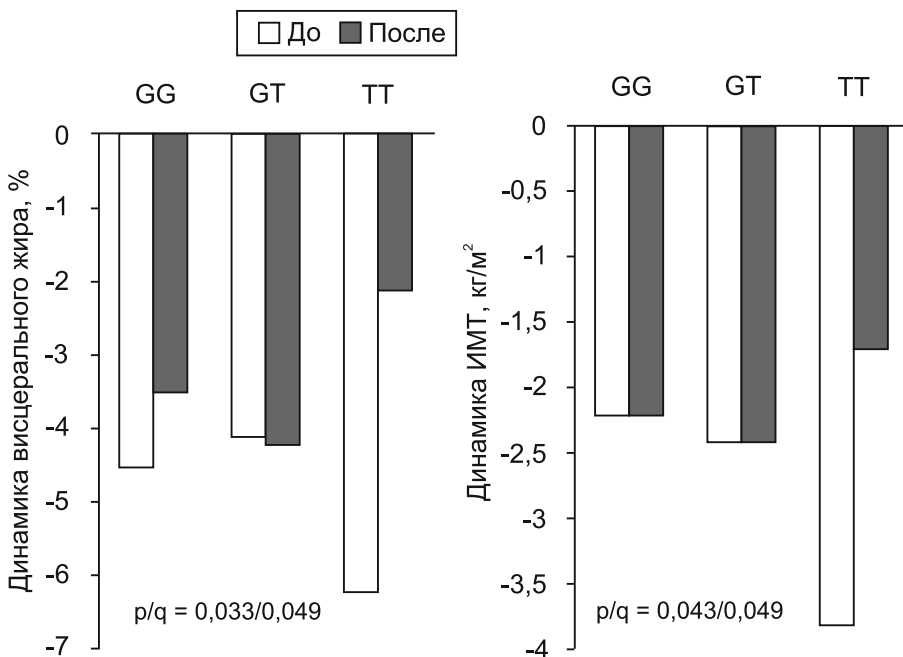


Рис. 4. Динамика массы тела и объема жирового депо на фоне приема ингибитора ДПП-4 линаглиптина в зависимости от носительства полиморфизмов GG, GT и TT rs12255372 гена *TCF7L2*.

Адаптировано согласно J. Mattei и соавт. [17].

его осложнений на фоне более быстрого набора массы тела. Однако ответ при похудении на фоне низкокалорийной гипокалорийной диеты в этом случае оказывается более выраженным. Так, в исследовании J. Mattei и соавт. [17] показано, что у гомозигот по мутантному аллелю *TT rs12255372* с ожирением без нарушения углеводного обмена наблюдалась максимально выраженная динамика снижения объема жировой ткани, депо висцерального жира, массы тела и индекса массы тела (рис. 4). Данное обстоятельство следует учитывать при снижении массы тела у пациентов с СД2 и ожирением. Между тем патогенетическая связь, оценивающая влияние количества нутритивного жира на снижение массы тела при гипокалорийном питании окончательно еще не изучена.

Важная роль гена *TCF7L2* в регуляции количества жировой ткани обусловлена сочетанием следующих механизмов действия [17]:

- ♦ участие в Wnt-сигнальном пути, ингибирующем процесс адипогенеза,
- ♦ экспрессия гена в жировой ткани (в зависимости от генотипа и типа диеты),
- ♦ ассоциация с гормонами голода и насыщения, которые оказывают влияние на снижение массы тела,
- ♦ ускорение транскрипции проглюкагона, индуцирующего синтез ГПП-1, регулирующего, в свою очередь, секрецию инсулина и глюкагона, аппетит и потребление пищи.

Выводы

Полиморфизм гена *TCF7L2* у пациентов с СД2 определяет дисфункцию β-клеток, проявляющуюся преимущественным нарушением секреции инсулина, и является генетической основой множественных патофизиологических дефектов развития заболевания и его осложнений.

Высокая генетическая ассоциация гена *TCF7L2* с развитием СД2 обусловлена пересечением Wnt-пути и инкретиновой оси, что обуславливает влияние полиморфизма гена *TCF7L2* на интенсивность клеточных сигналов ГПП-1 и экспрессию его рецепторов.

Клиническое фено- и генотипирование позволяет выявить пациентов, являющихся потенциальными респондерами при приеме ингибиторов ДПП-4.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1—10, 12—13, 15—17 см. References)

11. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., Ходырев Д.С., Шамхалова М.Ш. и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2. *Клиническая практика*. 2014; 14: 4—11.
14. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*. *Сахарный диабет*. 2014; 3: 23—30.

REFERENCES

1. Tuomi T., Santoro N., Caprio S., Cai M., Weng J., Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014; 383(9922): 1084—94.
2. Kato N. Insights into the genetic basis of type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig*. 2013; 4(3): 233—44.
3. Chiang Y.T., Ip W., Jin T. The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front. Physiol*. 2012; 3: 273.
4. Ip W., Shao W., Chiang Y.T., Jin T. The Wnt signaling pathway effector *TCF7L2* is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2012; 303(9): E1166—76.
5. Xiong X., Shao W., Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic β-cells: the involvement of the Wnt signaling pathway effector β-catenin. *Islets*. 2012; 4(6): 359—65.
6. Nobrega M.A. *TCF7L2* and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas. *Diabetes*. 2013; 62(3): 706—8.
7. Howard E.W., Been L.F., Lerner M., Brackett D., Lightfoot S., Bullen E.C. et al. Carriers of a novel frame-shift insertion in *WNT16a* possess elevated pancreatic expression of *TCF7L2*. *BMC Genet*. 2013; 14: 28.
8. Shu L., Matveyenko A.V., Kerr-Conte J., Cho J.H., McIntosh C.H., Maedler K. Decreased *TCF7L2* protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum. Mol. Genet*. 2009; 18(13): 2388—99.
9. Zampetti S., Spoletini M., Petrone A., Capizzi M., Arpi M.L., Tiberti C. et al. Association of *TCF7L2* gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med*. 2010; 27(6): 701—4.
10. Peng S., Zhu Y., Lü B., Xu F., Li X., Lai M. *TCF7L2* gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121174 subjects. *Mutagenesis*. 2013; 28(1): 25—37.
11. Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., Lavrikova E.Yu., Khodyrev D.S., Shamkhalova M.Sh. et al. Association of the polymorphisms of the *TCF7L2* genes with type 2 diabetes. *Klinicheskaya praktika*. 2014; 14: 4—11. (in Russian)
12. Franceschini N., Shara N.M., Wang H., Voruganti V.S., Laston S., Haack K. et al. The association of genetic variants of type 2 diabetes with kidney function. *Kidney Int*. 2012; 82(2): 220—5.
13. Buraczynska M., Zukowski P., Ksiazek P., Kuczmaszewska A., Janicka J., Zaluska W. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphism and clinical phenotype in end-stage renal disease patients. *Mol. Biol. Rep*. 2014; 41(6): 4063—8.
14. Zheleznyakova A.V., Lebedeva N.O., Vikulova O.K., Nosikov V.V., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* genes as compound effect of risk genotypes combination. *Sakharnyy diabet*. 2014; 3: 23—30. (in Russian)
15. Villareal D.T., Robertson H., Bell G.I., Patterson B.W., Tran H., Wice B. et al. *TCF7L2* variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes*. 2010; 59(2): 479—85.
16. Zimdahl H., Ittrich C., Graefe-Mody U., Boehm B.O., Mark M., Worerle H.J. et al. Influence of *TCF7L2* gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869—75.
17. Mattei J., Qi Q., Hu F.B., Sacks F.M., Qi L. *TCF7L2* genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012; 96(5): 1129—36.

Поступила 24.02.15
Принята в печать 23.06.15