

# Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области

Бондарь И.А.<sup>1</sup>, Филипенко М.Л.<sup>2,3</sup>, Шабельникова О.Ю.<sup>1,4</sup>, Соколова Е.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск (ректор – д.м.н., профессор И.О. Маринкин)

<sup>2</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск (директор – академик РАН В.В. Власов)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск (ректор – д.ф.-м.н., профессор М.П. Федорук)

<sup>4</sup>ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск (главный врач – А.В. Юданов)

**Цель.** Препараты сульфонилмочевины (СМ) до настоящего времени широко используются в повседневной клинической практике в лечении больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), однако существует значительная вариабельность эффекта препаратов этой группы, которая может быть обусловлена психологическими, социальными, биологическими и генетическими факторами. Целью данного исследования было изучение ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным ответом на терапию препаратами СМ в Новосибирской области.

**Материалы и методы.** Обследовано 326 больных СД2 в Новосибирской области. В зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа – пациенты, имеющие целевой  $HbA_{1c}$  на фоне монотерапии препаратами СМ ( $n=53$ ). Вторая группа – пациенты, не достигшие целевого уровня  $HbA_{1c}$  на максимальной дозе СМ ( $n=273$ ). Определение аллелей и генотипов проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.

**Результаты.** Больные СД2 с хорошим ответом на терапию препаратами СМ по сравнению с группой больных с плохим ответом на СМ были старше ( $65,8 \pm 9,1$  лет против  $61,6 \pm 7,9$  лет,  $p < 0,01$ ), имели более позднее начало СД2 ( $59,7 \pm 9,2$  лет против  $48,3 \pm 9,3$  лет,  $p < 0,01$ ), меньшую длительность СД2 ( $6,1 \pm 4,8$  лет против  $13,2 \pm 7,3$  лет,  $p < 0,01$ ) и менее выраженную инсулинорезистентность: инсулин натощак  $9,7 \pm 6,9$  мкЕД/мл против  $13,6 \pm 12,7$  мкЕД/мл ( $p < 0,05$ ), индекс НОМА-IR  $3,1 \pm 2,2$  против  $6,2 \pm 6,0$  ( $p < 0,01$ ), триглицериды  $1,76 \pm 0,83$  ммоль/л против  $2,42 \pm 1,97$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Частота аллеля риска Т полиморфного локуса rs5219 гена *KCNJ11* в группе больных с хорошим ответом на СМ составила 0,38, в группе с плохим ответом на СМ – 0,38 ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,89$ ). Частота аллеля риска G полиморфного локуса rs757110 гена *ABCC8* в группе больных с хорошим ответом на СМ составила 0,40, в группе с плохим ответом на СМ – 0,37 ( $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,56$ ).

**Заключение.** Проведенное нами исследование показало, что больные СД2 с плохим ответом на терапию препаратами СМ имеют большую длительность диабета, молодой возраст дебюта СД2 и более выраженную инсулинорезистентность по сравнению с пациентами с хорошим ответом на терапию СМ. Ассоциации полиморфных локусов генов *KCNJ11* (rs5219) и *ABCC8* (rs757110) с долгосрочным ответом на препараты СМ в Новосибирской области выявлено не было.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; фармакогенетика; препараты сульфонилмочевины; *KCNJ11* (rs5219); *ABCC8* (rs757110)

## Lack of association between *KCNJ11* (rs5219) and *ABCC8* (rs757110) polymorphisms and sulphonylurea treatment response in type 2 diabetes patients in Novosibirsk region

Bondar' I.A.<sup>1</sup>, Filipenko M.L.<sup>2,3</sup>, Shabel'nikova O.Yu.<sup>1,4</sup>, Sokolova E.A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, National Research, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup>Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim.** Sulphonylureas (SU) are widely used in everyday clinical practice in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). There is a considerable variability in SU effects, which may be caused by psychological, social, biological and genetic factors. The aim

of the study was to investigate the association between rs5219 *KCNJ11* gene and rs757110 *ABCC8* gene polymorphism and long-term response to SU-drugs of second and third generation in the Novosibirsk region.

**Materials and Methods.** 326 patients with type 2 diabetes in the Novosibirsk region were examined. Patients were divided into 2 groups, depending on HbA<sub>1c</sub> level. The first group included patients with target HbA<sub>1c</sub> levels on SU monotherapy. The second group included patients who did not reach target HbA<sub>1c</sub> levels on the highest dose of SU. Genotyping of *KCNJ11* (rs5219) and *ABCC8* (rs757110) was performed by TaqMan real-time PCR (ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia).

**Results.** Patients with type 2 diabetes with a good response to SU-therapy compared to the group of patients with a poor response to SU-therapy were older (65.8±9.1 years vs. 61.6±7.9 years,  $p<0.01$ ), had later onset of type 2 diabetes (59.7±9.2 years vs. 48.3±9.3 years,  $p<0.01$ ), shorter duration of type 2 diabetes (6.1±4.8 years vs. 13.2±7.3 years,  $p<0.01$ ) and weak insulin resistance: fasting insulin 9.7±6.9 mU/ml vs. 13.6±12.7 mU/ml ( $p<0.05$ ), HOMA-IR 3.1±2.2 vs. 6.2±6.0 ( $p<0.01$ ), triglycerides 1.76±0.83 mmol/l vs. 2.42±1.97 mmol/l ( $p<0.01$ ). Statistically significant differences between *KCNJ11* (rs5219) and *ABCC8* (rs757110) genotypes and response to SU-therapy was not found. The frequency of risk allele T polymorphism rs5219 *KCNJ11* gene in patients with a good response to SU was 0.38 and in the patients with a poor response to SU -0.38 ( $\chi^2=0.02$ ,  $p=0.89$ ). The frequency of the risk allele G polymorphism rs757110 *ABCC8* gene in patients with a good response to SU was 0.40 and in the patients with poor response to SU -0.37 ( $\chi^2=0.34$ ,  $p=0.56$ ).

**Conclusion.** Patients with type 2 diabetes, who showed poor response to SU-therapy had a longer duration of diabetes, earlier diabetes onset, stronger insulin resistance compared to patients with a good response to SU-therapy. No correlation between rs5219 *KCNJ11* gene and rs757110 *ABCC8* gene polymorphism and long-term response to SU-therapy in T2DM patients in the Novosibirsk region was found.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; pharmacogenomics; insulin resistance; sulfonylureas; *KCNJ11* (rs5219); *ABCC8* (rs757110)

DOI: 10.14341/DM2015142-47

Сахарный диабет 2 типа (СД2) встречается более чем у 5% населения развитых стран [1]. В современных алгоритмах лечения СД2 препараты сульфонилмочевины (СМ) занимают лидирующие позиции в качестве терапии второй линии в дополнение к метформину при недостаточной эффективности последнего, либо, как альтернативный вариант, даже в качестве первой линии терапии, согласно последним рекомендациям IDF (Международная федерация диабета) 2012 г. [2, 3]. Наиболее распространенными побочными эффектами этой группы препаратов является гипогликемия и увеличение массы тела [4, 5, 6]. Известно, что существует значительная вариабельность эффекта препаратов СМ у разных пациентов с СД2. Эта изменчивость может быть обусловлена небиологическими (психологические, социальные), биологическими факторами (нарушение функции печени, почек), может быть связана с фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственных средств или с фармакогенетическими факторами. Фармакогенетика изучает генетические факторы, которые влияют на эффективность и развитие побочных явлений различных препаратов. Хорошо известно, что препараты СМ могут оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной секреторной способности  $\beta$ -клетки. Препараты СМ вызывают глюкозо-стимулированную секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны  $\beta$ -клетки (SUR1), которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов плазматических мембран ( $K_{ATP}$ ) [7, 8]. Как показали исследования последних лет, SUR1 – субъединица  $K_{ATP}$ -канала  $\beta$ -клетки – связывает с высокой константой сродства препараты СМ, однако эта константа различна для разных препаратов СМ. Самой слабой константой обладает препарат 1 генерации – толбутамид, самой высокой –

глибенкламид, по-видимому, этим фактом и объясняются различия в сахароснижающей активности препаратов, поскольку, чем выше сродство препарата к рецептору, тем длиннее его ингибирующее влияние на  $K_{ATP}$ -канал и тем сильнее будет стимулироваться секреция инсулина за счет поступления в  $\beta$ -клетки ионов  $Ca^{++}$ , что чревато развитием гипогликемических состояний. Рецептор SUR1 кодируется геном *ABCC8*, белок Kir6.2  $K_{ATP}$ -канала кодируется геном *KCNJ11*. Мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* были установлены при неонатальном СД [9]. Прорыв фармакогенетических исследований показал, что препараты СМ могут исправить дефект, вызванный мутацией в генах *KCNJ11* или *ABCC8*. Было показано, что при неонатальном СД (ранее данный тип диабета относили к СД1) перевод с долгосрочной инсулинотерапии на СМ сопровождался стойкой компенсацией углеводного обмена [10, 11]. Ассоциация полиморфных локусов *KCNJ11* (E23K) и *ABCC8* (S1369A и др.) активно исследовалась в последние два десятилетия [12, 13, 14]. Florez и соавт. показали в 2004 г., что у европейцев, азиатов и афро-американцев между E23K (*KCNJ11*) и S1369A (*ABCC8*) сильное неравновесие по сцеплению ( $r^2>0,98$ ) [15]. По оценкам авторов, необходимо более 120 000 пар пациент/контроль, чтобы выявить, какой из этих двух полиморфных локусов ассоциирован сильнее. Согласно нашим оценкам, неравновесие по сцеплению этих двух локусов у жителей Сибири меньше ( $r^2=0,56$ , данные в печати), что делает целесообразным выбор обеих полиморфных замен для дальнейших фармакогенетических исследований при СД2 у жителей Сибири.

## Цель

Изучение ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным от-

ветом на терапию препаратами СМ в Новосибирской области.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное обследование 2000 больных СД2 на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) в районах Новосибирской области. Из 2000 обследованных с СД2 была сформирована группа из 326 больных (76 мужчин и 250 женщин), получавших препараты СМ. Все пациенты с момента постановки диагноза и до включения в исследование получали монотерапию препаратами СМ. Другие сахароснижающие препараты у данной группы больных ранее не использовались. Исключались пациенты с СД1, гестационным диабетом, другими типами диабета, при наличии СД2 исключались больные с низким уровнем инсулина натощак, с раком, сердечной недостаточностью функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), сопутствующим лечением кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизмом, наркоманией, деменцией или серьезными психическими расстройствами. Всем 326 больным исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе BIO-RADD10, проводили общеклиническое обследование. В зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа – больные, имеющие целевой HbA<sub>1c</sub> на фоне монотерапии препаратами СМ (<7,0%). Вторая группа – пациенты, не достигшие целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на максимальной дозе СМ. В исследование не включали больных СД2 с первично плохим ответом на терапию СМ в течение первого года от начала заболевания, пациентов, у которых целевые показатели не были достигнуты из-за недостаточной дозы препаратов СМ и получающих СМ в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Средний возраст в сформированных группах составил 61,9±8,0 лет (в группе 1 – 65,8±9,1 лет, в группе 2 – 61,6±7,9 лет, p<0,01). Длительность СД2 варьировала от 1 года до 47 лет и в среднем составила 12,3±7,7 лет (в группе 1 – 6,1±4,8 лет, в группе 2 – 13,2±7,3 лет, p<0,01). Полная клиничко-лабораторная характеристика обследованных больных приведена в таблице 1.

Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и rs757110(S1369A) гена *ABCC8* проводили в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; 0,05% Tween-20; 0,2 мМ dNTP; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Амплификация проводилась с помощью амплификатора

Таблица 1

Клиничко-лабораторная характеристика обследованных больных			
Параметр	Группа 1 n=53	Группа 2 n=273	p
М/Ж	14/39	62/211	>0,05
Возраст, лет	65,8±9,1	61,6±7,9	<0,01 *
Длительность СД, годы	6,1±4,8	13,2±7,3	<0,01 *
Возраст дебюта СД, лет	59,7±9,2	48,3±9,3	<0,01 *
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,4±5,8	33,2±6,8	>0,05
Препарат СМ:			
Гликовидон, %	3,8	2,7	χ <sup>2</sup> =4,41, p=0,22
Глибенкламид, %	35,9	41,4	
Гликлазид МВ, %	52,8	38,7	
Глимепирид, %	7,5	17,1	
HbA <sub>1c</sub> , %	6,5±0,6	10,2±1,8	<0,01 *
Инсулин натощак, мкЕД/мл	9,7±6,9	13,6±12,7	<0,05 *
Индекс НОМА-IR	3,1±2,2	6,2±6,0	<0,01 *
Индекс НОМА-FB	36,4±34,1	33,0±31,4	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	85,2±18,2	85,9±31,1	>0,05
СКФ, мл/мин × 1,73 м <sup>2</sup>	69,7±17,3	72,4±21,5	>0,05
Холестерин общий, ммоль/л	5,7±1,3	6,1±1,5	<0,05 *
Триглицериды, ммоль/л	1,76±0,83	2,42±1,97	<0,01 *
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,30	1,35±0,33	>0,05
АЛТ, ЕД/л	27,4±21,2	24,9±16,9	>0,05

\* – t-критерий Стьюдента, статистически значимое различие, p<0,05

CFX384 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при T<sub>отж</sub> = 62°C для rs5219 и T<sub>отж</sub>=60°C для rs757110 в течение 40 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа полиморфного локуса rs5219 использовали следующие олигонуклеотиды:

5'-ATACGTGCTGACACGCCTG-3';

5'-TGCCTTTCTTGGACACAAAGC-3';

5'-R6G-ACCCTGCCGAGCCCA-BHQ-3';

5'-FAM-ACCCTGCCAAGCCCA-BHQ-3';

Для rs757110:

5'-CTACGACAGCTCCCTGAAGC-3';

5'-TGACTGCGAAGCCATCC-3';

5'-FAM-CCCTCATCTCCCCTGGACA-BHQ-3';

5'-R6G-CCCTCATCGCCCCTGG-BHQ-3'.

### Статистический анализ

Использовали стандартный описательный и сравнительный анализ. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), при асимметричном – в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей [25; 75]. Для сравнения частоты аллелей между группами использовали χ<sup>2</sup>. Для оценки межгрупповых различий проводился дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера.

Таблица 2

Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs757110 (S1369A) гена *ABCC8* и rs5219 (E23K) гена *KCNJ11* с ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области

Гены и полиморфизм	Генотип аллель	Все больные, n=326	Группа 1, n=53	Группа 2, n=273	p
<i>KCNJ11</i> rs5219 (E23K)	C/C	126 (38,6%)	18 (34,0%)	108 (39,6%)	$\chi^2=0,34$ , df=1 p=0,56
	C/T	158 (48,5%)	28 (52,8%)	130 (47,6%)	
	T/T	42 (12,9%)	7 (13,2%)	35 (12,8%)	
	C	0,67	0,60	0,63	
	T	0,33	0,40	0,37	
<i>ABCC8</i> rs757110 (S1369A)	T/T	120 (36,8%)	18 (34,0%)	108 (39,6%)	$\chi^2=0,02$ , df=1 p=0,89
	T/G	162 (49,7%)	30 (56,6%)	132 (48,3%)	
	G/G	44 (13,5%)	5 (9,4%)	39 (14,3%)	
	T	0,66	0,62	0,62	
	G	0,34	0,38	0,38	
	G	0,33	0,40	0,37	

Для статистической обработки использован пакет статистики Genetics программного обеспечения R-project ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) и программа Statistica 6.0.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52, от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

## Результаты исследования

При анализе клинических данных было отмечено, что больные СД2 с хорошим ответом на терапию препаратами СМ по сравнению с группой больных с плохим ответом на СМ были старше (65,8±9,1 лет против 61,6±7,9 лет, p<0,01), имели более позднее начало СД2 (59,7±9,2 лет против 48,3±9,3 лет, p<0,01), меньшую длительность СД2 (6,1±4,8 лет против 13,2±7,3 лет, p<0,01) и не имели гендерных различий, различий по ИМТ,

виду препаратов СМ (табл. 1). Выявлено, что пациенты с плохим ответом на СМ отличались от группы больных СД2 с хорошим ответом на СМ более выраженной инсулинорезистентностью: инсулин натощак 13,6±12,7 мкЕД/мл против 9,7±6,9 мкЕД/мл (p<0,05), индекс НОМА-IR 6,2±6,0 против 3,1±2,2 (p<0,01), триглицериды 2,42±1,97 ммоль/л против 1,76±0,83 ммоль/л (p<0,01). Статистически значимых различий по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) получено не было (см. табл. 1).

Определены генотипы полиморфных локусов rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и rs757110 (S1369A) гена *ABCC8* в зависимости от ответа на терапию СМ (табл. 2).

Распределение генотипов обоих полиморфных локусов статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга. Статистически значимых различий генотипов полиморфных локусов rs5219 (E23K) гена *KCNJ11* и rs757110 (S1369A) гена *ABCC8* с ответом на терапию препаратами СМ получено не было (см. табл. 2).

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от генотипов полиморфных маркеров rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и rs757110 (S1369A) гена *ABCC8*

Параметр	Генотип <i>ABCC8</i> rs757110 (S1369A)			P
	T/T n=120	T/G n=162	G/G n=44	
Возраст, лет	61,1±7,5	61,9±8,1	64,2±8,7	0,39
Длительность СД, лет	11,9±7,3	12,2±8,2	13,4±7,3	0,41
Возраст дебюта СД2, лет	49,1±9,8	49,6±11,2	50,9±10,3	0,23
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,4±6,5	33,0±6,3	31,7±5,9	0,64
Базальный инсулин, мкЕД/мл	9,3±5,9	11,3±10,2	14,8±9,8	0,15
НОМА-IR	4,1±3,0	4,1±4,0	5,9±5,7	0,60
НОМА-FB	34,8±23,5	49,9±37,3	74,5±34,1	0,13
	Генотип <i>KCNJ11</i> rs5219 (E23K)			P
	C/C n=126	C/T n=158	T/T n=42	
Возраст, лет	61,7±7,2	61,3±8,1	64,8±9,3	0,07
Длительность СД, лет	12,8±7,7	11,6±7,9	13,2±7,6	0,32
Возраст дебюта СД2, лет	48,9±10,3	49,7±10,5	51,5±11,5	0,21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7±6,5	32,7±6,3	31,8±5,7	0,46
Базальный инсулин, мкЕД/мл	9,1±6,1	12,1±10,9	12,0±6,3	0,05
НОМА-IR	3,8±2,7	4,6±5,2	4,4±2,7	0,17
НОМА-FB	33,8±23,2	52,1±37,4	65,6±37,6	0,08

Частота аллеля риска G полиморфного rs757110 (S1369A) гена *ABCC8*, ассоциированного с худшим ответом на терапию препаратами СМ, в обеих группах была одинаковой и составила 0,38 ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,89$ ). Частота аллеля риска T полиморфного локуса rs5219(E23K) гена *KCNJ11*, также ассоциированного с худшим ответом на терапию препаратами СМ, в группе больных с хорошим ответом на СМ составила 0,40 в группе с плохим ответом на СМ 0,37 ( $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,56$ ) (см. табл. 2).

Не обнаружено статистически значимых различий клинических и лабораторных параметров между генотипами полиморфных маркеров rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и rs757110 (S1369A) гена *ABCC8* у больных СД2 (табл. 3).

## Обсуждение

Наши данные согласуются с исследованием UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в котором была проанализирована группа из 363 пациентов, получавших в качестве терапии первой линии производные СМ. В данном исследовании оценивали результат двух измерений глюкозы плазмы натощак в течение первого года лечения, уровень HbA<sub>1c</sub> не анализировали. Авторы не обнаружили статистически значимых ассоциаций между полиморфными локусами генов *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110 (S1369A) и ответом на терапию СМ, а также клиническими характеристиками больных СД2. Так как в ходе исследования UKPDS проводили титрацию дозы СМ, то это, возможно, также повлияло на отсутствие ассоциации полиморфных локусов генов *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110 (S1369A) с эффектом препаратов СМ на гликемический контроль [16]. Недавно опубликованное исследование Klen J и др. также не выявило влияния полиморфных локусов генов *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110 (S1369A) на уровень HbA<sub>1c</sub>, дозу препаратов СМ и клинические характеристики у обследованных 156 больных СД2 [17].

Тем не менее, ряд исследователей установили, что наличие аллеля риска T полиморфного локуса *KCNJ11* rs5219(E23K) и аллеля риска G полиморфного локуса *ABCC8* rs757110 (S1369A) ассоциировано с худшим ответом на терапию препаратами СМ у больных СД2. Самое крупное исследование, которое выявило данную ассоциацию, было проведено в Китае. В исследование был включен 661 пациент. Полиморфные маркеры генов *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110 (S1369A) были связаны с уменьшением глюкозы плазмы натощак. Ассоциация полиморфного маркера гена *ABCC8* rs757110

(S1369A) с ответом на терапию СМ была воспроизведена в независимой когорте из 607 пациентов. В комбинированном анализе обеих групп, субъекты с генотипом T/T гена *ABCC8* имели значительно большее снижение глюкозы плазмы натощак ( $P<0,001$ ) и 2-часовой глюкозы в плазме ( $P<0,003$ ), и только пограничное снижение HbA<sub>1c</sub> (1,7 против 1,0 СД2 4%,  $p=0,06$ ), по сравнению с пациентами с G/G генотипом [18, 19].

На европейской популяции Яворский М. с соавт. выявили ассоциацию между *KCNJ11* rs5219(E23K) и эффективностью гликлазида. В исследование был включен 101 пациент, получавший гликлазид после отсутствия эффекта от монотерапии метформином. В доминирующей модели носители аллеля 23Lys (аллель C) имели большее снижение HbA<sub>1c</sub> после 6 месяцев терапии препаратами СМ по сравнению с носителями генотипа 23Glu/23Glu (генотип T/T) (1,04±0,10 против 0,79±0,12%,  $p=0,036$ ) [20]. Другое исследование, выполненное в группе 525 итальянских больных СД2, показало, что носители аллеля 23Lys (аллель C) значительно реже имели вторичную резистентность к СМ. В этом исследовании отсутствие эффекта от сахароснижающей терапии оценивали по уровню гликемии натощак при лечении препаратами СМ в качестве препарата первой линии и метформина в качестве препарата второй линии, при отсутствии эффекта от монотерапии СМ [21].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что больные СД2 с плохим ответом на терапию препаратами СМ имеют большую длительность диабета, более молодой возраст дебюта заболевания и более выраженную инсулинорезистентность по сравнению с пациентами с хорошим ответом на СМ. Нами не было выявлено ассоциации полиморфных локусов генов *KCNJ11* rs5219(E23K) и *ABCC8* rs757110 (S1369A) с долгосрочным ответом на препараты СМ в Новосибирской области, однако делать однозначный вывод, что такая ассоциация отсутствует, преждевременно. Необходимо продолжить исследования в данном направлении с увеличением размера выборки, анализом вида препаратов СМ и динамическим наблюдением за показателями эффективности сахароснижающей терапии.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.*

*Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.*

## Список литературы

1. OECD. Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing; 2012.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577–1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0
3. International Diabetes Federation treatment algorithm for people with type 2 diabetes. 2012. Available from: [http://www.idf.org/Global\\_guideline/](http://www.idf.org/Global_guideline/)
4. Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10 Suppl 1:1–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00884.x.

5. Best JD, Drury PL, Davis TM, et al. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort. *Diabetes care*. 2012;35(5):1165–1170. doi: 10.2337/dc11-1307
6. Drury PL, Cundy T. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2012;367(2):182. doi: 10.1056/NEJMc1205238#SA2
7. Shyng S-L, Nichols C. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex. *The Journal of general physiology*. 1997;110(6):655–664.
8. Ashcroft F, Gribble F. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999;42(8):903–919.
9. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2009;10 Suppl 12:33–42. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x
10. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(5):467–477.
11. Lang VY, Fatehi M, Light PE. Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012;22(3):206–214. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835001e7
12. Qiu L, Na R, Xu R, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PloS one*. 2014;9(4):e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961
13. Gong B, Yu J, Li H, et al. The effect of KCNJ11 polymorphism on the risk of type 2 diabetes: a global meta-analysis based on 49 case-control studies. *DNA and cell biology*. 2012;31(5):801–810. doi: 10.1089/dna.2011.1445
14. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genetics and molecular research: GMR*. 2013;12(3):2990–3002. doi: 10.4238/2013.August.20.1
15. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*. 2004;53(5):1360–1368
16. Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, et al. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(3):206–212.
17. Klen J, Dolzan V, Janez A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(4):421–428. doi: 10.1007/s00228-014-1641-x
18. Feng Y, Mao G, Ren X, et al. Ser1369Ala Variant in Sulfonylurea Receptor Gene ABCC8 Is Associated With Antidiabetic Efficacy of Gliclazide in Chinese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes care*. 2008;31(10):1939–1944. doi: 10.2337/dc07-2248
19. Zhang H, Liu X, Kuang H, et al. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(1):58–61. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.021
20. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *European journal of internal medicine*. 2012;23(3):245–249. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.018
21. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, et al. The E23K Variant of KCNJ11 Encoding the Pancreatic  $\beta$ -Cell Adenosine 5'-Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Subunit Kir6.2 Is Associated with an Increased Risk of Secondary Failure to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2334–2339. doi: 10.1210/jc.2005-2323

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО Новосибирский Государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Филипенко Максим Леонидович

к.б.н., руководитель лаборатории «Фармакогеномика» ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

Шабельникова Олеся Юрьевна

к.м.н., руководитель областного эндокринологического центра ГБУЗ НСО Новосибирская областная клиническая больница, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Новосибирский Государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

**E-mail: odc@oblmed.nsk.ru**

Соколова Екатерина Алексеевна

инженер лаборатории фармакогеномики ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация