ORIGINAL STUDY

Фенотипические и генетические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области

© Бондарь И.А.[1], Шабельникова О.Ю.[1,4], Соколова Е.А.[2,3], Пьянкова О.В.[3], Филипенко М.Л.[2,3]

[1]ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
[2]ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
[3]ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск
[4]ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

Цель. *Изучить фенотипические и генетические особенности больных СД2 с различным ответом на терапию метформином (МФ) в Новосибирской области.*

Материалы и методы. *Из 2000 обследованных в Диамобиле больных СД2 была сформирована группа из 460 человек, целевой HbA_{1c} на фоне терапии МФ был у 209, не имели целевого HbA_{1c} на максимальной дозе МФ 251 человек. Определение аллелей и генотипов проводили с помощью ПЦР с использованием TaqMan зондов в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.*

Результаты. *Больные СД2 с хорошим ответом на терапию МФ по сравнению с группой больных с плохим ответом на МФ были старше (61,1±9,1 лет vs. 57,4±8,4 лет, p=0,001), имели более позднее начало СД2 (54,6±10,1 лет vs. 49,2±8,5 лет, p=0,0001), меньшую длительность СД2 (6,5±5,9 лет vs. 8,2±6,1 лет, p=0,03). Не выявлено статистически значимой ассоциации генотипа полиморфного локуса rs11212617 гена ATM с типом ответа, как в общей группе пациентов (OR=0,94, 95% CI=0,73–1,23, p=0,67), так и в подгруппах пациентов с монотерапией МФ (OR=0,90, 95% CI=0,65–1,25, p=0,54) и комбинированной терапией (OR=1,02, 95% CI=0,72–1,43, p=0,92), однако было установлено влияние возраста пациента на ответ на терапию МФ во всех трех группах: общая (p=0,001), монотерапия МФ (p=0,04), комбинированная терапия (p=0,0009), в группе монотерапии МФ выявлена ассоциация низкой дозы МФ с хорошим ответом (p=0,03), а в группе с комбинированной терапией – мужского пола с хорошим ответом (p=0,003). Наличие генотипа C/C и A/C полиморфного локуса rs11212617 гена ATM по сравнению с генотипом A/A было ассоциировано с более высоким уровнем триглицеридов (2,33 [1,52;4,2] ммоль/л, 2,09 [1,35;3,0] ммоль/л vs. 1,99 [1,49;3,21] ммоль/л, p=0,001), высокой частотой ИБС (13,4%, 13,4% vs. 9.6%, p=0,009) и инфаркта миокарда (ИМ) (7,8% vs. 3,2%, 4%, p=0,001).*

Заключение. *Таким образом, больные СД2 с хорошим ответом на терапию МФ по сравнению с группой больных с плохим ответом на МФ были старше, имели более позднее начало СД2, предикторами хорошего ответа на МФ являлся возраст старше 60 лет, мужской пол, низкая доза МФ. Наличие генотипа C/C полиморфного маркера rs11212617 гена ATM было ассоциировано с более выраженными нарушениями липидного обмена, высокой частотой ИБС и ИМ. Не выявлено ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена ATM с ответом на терапию препаратами МФ в Новосибирской области.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа; метформин; ATM (rs11212617)*

Phenotypic and genetic characteristics of patients with type 2 diabetes with different responses to metformin therapy in Novosibirsk region

I.A. Bondar[1], O.Y. Shabelnikova[1,4], E.A. Sokolova[2,3], O.V. Pyankova[3], M.L. Filipenko[2,3]

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
[2]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia
[3]Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[4]Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, Russia

Aim: *The purpose of this study was to examine the phenotypic and genetic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with different responses to treatment with metformin (MF) in the Novosibirsk region.*

Materials and methods: *We examined 460 patients with T2DM in the Novosibirsk region. Patients were divided into groups according to their HbA_{1c} level: patients who achieved the target HbA_{1c} level during MF therapy (n = 209) and those who did not reach the target HbA_{1c} level (n=251). Genotyping of ATM (rs11212617) was performed using polymerase chain reaction by TaqMan.*

CC BY-NC-SA 4.0
© Russian Association of Endocrinologists, 2016

Received: 28.06.2015. Accepted: 13.01.2016.

***Results**: Patients who achieved the target HbA_{1c} level during MF treatment (good response) were older (61.1±9.1 years vs. 57.4±8.4 years, p=0.001), had later onset of diabetes (54.6 ± 10.1 years vs. 49.2±8.5 years, p = 0.0001) and shorter duration of diabetes (6.5±5.9 years vs. 8.2±6.1 years, p=0.03) compared with those who did not achieve the target HbA_{1c} level. There was no statistically significant association between ATM rs11212617 and achieving the target HbA_{1c} level among all patients [odds ratio (OR)=0.94, 95% confidence interval = (0.73–1.23), p=0.67] or those with MF monotherapy [OR=0.90, (0.65–1.25), p=0.54] or combination therapy [OR=1.02, (0.72–1.43), p=0.92]. There was an effect of age on response to MF therapy in all three groups (all patients: p=0.001, MF monotherapy group: p=0.04, combination therapy group: p=0.0009). In the MF monotherapy group, low dose MF was associated with a good response (p=0.03), and in the combination therapy group, males were more likely to have a good response (p=0.003). Patients with genotype C/C or A/C for ATM (rs11212617) compared with those with genotype A/A were more likely to have high levels of triglycerides [2.33 (1.52–4.2) mmol/l, 2.09 (1.35–3.0) mmol/l and 1.99 (1.49–3.21) mmol/l, respectively, p=0.001], coronary heart disease (CHD) (13.4%, 13.4% and 9.6%, respectively, p=0.009) and myocardial infarction (7.8%, 3.2% and 4.0%, respectively, p=0.001).*
***Conclusion**: Patients with T2DM who had a good response to MF therapy were older, more likely to be male and had a later onset of T2DM. Genotype C/C for ATM rs11212617 was associated with high triglycerides, CHD and myocardial infarction. ATM rs11212617 was not associated with response to MF therapy in the Novosibirsk region.*
***Key words:** type 2 diabetes mellitus, metformin, ATM (rs11212617).*

Впервые метформин (МФ) был использован для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) в 1957 г. и до настоящего времени рекомендуется в качестве терапии первой линии в большинстве национальных и международных рекомендаций [1, 2]. Несмотря на клиническое применение МФ на протяжении более 50 лет, механизмы, лежащие в основе его терапевтических эффектов, до настоящего времени до конца не изучены. Сахароснижающее действие МФ связывают со снижением желудочно-кишечной абсорбции глюкозы, уменьшением продукции глюкозы в печени и улучшением утилизации глюкозы периферическими тканями, за счет улучшения транспорта глюкозы белками-переносчиками GLUT-1 и GLUT-4 [3, 4, 5]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия МФ, обусловлены усилением процессов фосфорилирования, что приводит к увеличению клеточной AMP-активированной протеинкиназы (AMPK), с последующим ингибированием протеинкиназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) [4]. Ингибирование протеинкиназы mTOR влияет на метаболизм и активность ростовых факторов, процессы дифференцировки, старения, апоптоза и аутофагии [6, 7]. Повышение активности AMPK подавляет глюкагон-стимулированную продукцию глюкозы в мышцах и печеночной клетке [8, 9]. AMPK контролирует энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические энзимы [10]. Изучение интегративной роли AMPK как регулятора энергетического метаболизма еще продолжается. В настоящее время установлено, что AMPK участвует во многих физиологических процессах, является регулятором обмена жирных кислот и глюкозы. Активация AMPK стимулирует в печени окисление жирных кислот и кетогенез, синтез холестерина и триглицеридов, в адипоцитах подавляет липолиз и липогенез, в скелетных мышцах стимулирует захват глюкозы через повышение биосинтеза белков-переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, модулирует секрецию инсулина β-клетками [10]. Предполагается, что снижение экспрессии и активности AMPK ассоциировано с развитием ожирения, метаболического синдрома, нарушением углеводного обмена, рака, ишемии миокарда [10, 7]. AMPK является продуктом экспрессии гена атаксии-телеангиэктазии *ATM* [11]. Существует значительная вариабельность гликемии в ответ на терапию МФ. По данным литературы, редкий аллель С полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* связан с хорошим ответом на МФ [12]. В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие предсказать сахароснижающий эффект МФ в зависимости от клинического фенотипа, и достаточно мало проведено фармакогенетических исследований для установления генетических вариантов, ассоциированных с ответом на терапию МФ.

Цель

Изучить фенотипические и генетические особенности больных СД2 с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное обследование 2000 больных СД2 (450 мужчин и 1550 женщин) на базе передвижного диабетологического центра (Диамобиль) в районах Новосибирской области. 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.

Из 2000 обследованных больных СД2 была сформирована группа из 460 человек (97 мужчин и 363 женщин), получавших терапию МФ как в монотерапии, так и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (СМ). Критериями исключения являлись: СД1, другие типы диабета, инсулинотерапия при СД2, наличие онкологических заболеваний, сердечной недостаточности 3–4-го функционального класса в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), печеночная недостаточность (более 7 баллов по Чайлд-Пью), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин×1,73 м^2, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм,

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных

Параметр	Группа с хорошим ответом на МФ, n=209	Группа с плохим ответом на МФ, n=251	P
Пол, муж./жен.	29/128	17/68	
Возраст, лет	60,4±8,9	57,5±8,1*	0,0002
Длительность СД, лет	5,1±5,1	7,2±6,0*	0,00005
Возраст дебюта СД, лет	55,4±9,6	50,2±8,6*	<0,00001
ИМТ, кг/м^2	35,2±6,2	34,2±7,1	0,21
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,6±1,5	10,0±3,2*	<0,00001
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	8,9±1,4	11,2±3,0*	0,009
HbA_{1c}, %	6,7±0,4	9,8±1,6*	<0,00001
Инсулин, мкЕД/мл	10,7±6,6	9,0±6,2	0,56
HOMA-IR	3,4±2,2	3,5±2,7	0,93
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	73,8±11,4	75,4±14,7	0,37
АЛТ, ЕД/л	27,8±22,7	29,8±20,8	0,52
АСТ, ЕД/л	26,7±12,9	26,5±11,5	0,90

наркомания, деменция или серьезные психические расстройства. Всем 460 больным исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе BIO-RAD D10 (США), провели полное клиническое обследование. Средний возраст обследованных составил 58,8±8,6 лет, длительность СД2 – 6,2±5,7 лет, уровень HbA_{1c} 8,4±1,9%, ИМТ 34,8±6,7 кг/м^2. В зависимости от уровня HbA_{1c} пациенты были распределены на группы: больные, имеющие целевой HbA_{1c} на фоне терапии МФ (n=209), из них монотерапия МФ была у 110 человек, комбинацию МФ с СМ получали 99 больных, и группа пациентов, не достигших целевого уровня HbA_{1c} на максимальной дозе МФ (n=251), из них монотерапия МФ была у 58 человек, комбинацию МФ с СМ получали 193 человека. Полная клинико-лабораторная характеристика обследованных больных приведена в таблице 1.

Выделение ДНК и генотипирование полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* 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 мМTris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ $MgCl_2$; 0,05% Tween-20; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМTaqMan-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 CFX384 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3’ при 96°C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при Тотж = 60°C в течение 40 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа полиморфного локуса *rs11212617* использовали следующие олигонуклеотиды:

- прямой праймер 5’-GATCTACATATACCAATTACAAAGG-3’,
- обратный праймер 5’-GGATAACATATAGTTGGGTCTTG-3’,
- зонд на аллель «A» 5’-FAM-CAGAGAATGTCAGAGCGG-BHQ-3’,
- зонд на аллель «C» 5’-R6G-CAGAGACTGTCAGAGCGG-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 процентиля [25; 75]. Для сравнения частоты аллелей между группами использовали χ^2. Для оценки межгрупповых различий проводился дисперсионный анализ (ANOVA) или ранговый анализ Краскела-Уоллиса в зависимости от типа распределения данных. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера. Для статистической обработки использованы пакет статистики Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org) и программа Statistica 6.0.

Результаты

При анализе клинических данных было отмечено, что больные СД2 с хорошим ответом на терапию МФ по сравнению с группой больных с плохим ответом на МФ как в общей группе (табл. 1), так и в подгруппе комбинированной терапии МФ с препаратами СМ были старше (61,1±9,1 лет vs. 57,4±8,4 лет, p=0,001), имели более позднее начало СД2 (54,6±10,1 лет vs. 49,2±8,5 лет, p=0,0001), меньшую длительность СД2 (6,5±5,9 лет vs. 8,2±6,1 лет, p=0,03) и не отличались по полу, ИМТ, уровню инсулина, степени инсулинорезистентности, СКФ и уровню трансаминаз. В группе больных, получавших монотерапию МФ, статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности СД2, возрасту

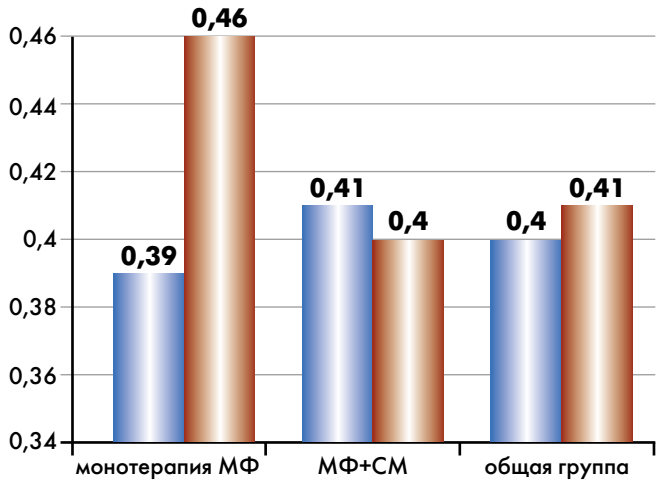

Рис. 1. Частота редкого аллеля С полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* при различном ответе на терапию метформином у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области.

начала СД2, ИМТ, уровню инсулина, СКФ, трансаминаз, степени инсулинорезистентности, в зависимости от ответа на терапию МФ, получено не было.

Распределение генотипов полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга (p=0,21). Частота редкого аллеля С полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* у обследованных больных составила 0,41; в подгруппе больных с плохим ответом на монотерапию МФ достигала 0,46, при хорошем ответе – 0,39 (p>0,05); при комбинированной терапии МФ и СМ и в общей группе больных с плохим ответом на МФ частота аллеля С была одинакова – 0,4 и 0,41 соответственно и не отличалась от группы с хорошим ответом (рис. 1).

По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* с типом ответа, как в общей группе пациентов (OR=0,94, 95% CI=0,73–1,23, p=0,67), так и в подгруппах пациентов с монотерапией МФ (OR=0,90, 95% CI=0,65–1,25, p=0,54) и комбинированной терапией (OR=1,02, 95% CI=0,72–1,43, p=0,92) (табл. 2).

Использована аддитивная модель наследования для вычисления OR для аллеля С в каждой когорте. В регрессию были дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, ежедневная доза метформина и уровень креатинина.

При проведении логистического регрессионного анализа зависимости ответа на МФ от клинических параметров было установлено статистически значимое влияние возраста пациента на ответ на терапию во всех трех группах: общая (p=0,001), монотерапия МФ (p=0,04), комбинированная терапия (p=0,0009), более старший возраст пациента является предиктором хорошего ответа на терапию МФ. Также в группе монотерапии МФ была выявлена ассоциация низкой дозы МФ с хорошим ответом (p=0,03), а в группе с комбинированной терапией – мужского пола с хорошим ответом (p=0,003).

Распределение генотипов полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* статистически значимо не отличалось в группах больных с хорошим и плохим ответом на терапию МФ, сопоставимых по стажу диабета и по длительности терапии МФ (табл. 3).

Анализ выполняли с помощью двустороннего точного теста Фишера в связи с небольшим размером групп носителей генотипов С/С.

В настоящее время известно, что активация AMPK взаимосвязана не только с изменением углеводного обмена, но и с антиатерогенным действием МФ, которое связано со снижением синтеза свободных жирных кислот, холестерина [13], эндогенных антиоксидантных систем, снижением адгезии моноцитов к эндотелию, торможением формирования «пенистых» клеток, уменьшением экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), снижением уровня ингибитора активатора плазминогена, фактора Виллебранда, концентрации фибриногена, повышением фибринолитической активности [14, 15].

При анализе клинических и лабораторных параметров обследованных больных СД2 (n=460) в зависимо-

Таблица 2

Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA_{1c}<7% при терапии метформином от генотипов полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM*

	Генотип *rs11212617* гена *ATM*, n (%)			OR (95% CI)	P value
	AA	AC	CC		
Все обследованные	168 (0,37)	209 (0,45)	83 (0,18)	-	-
Пациенты с плохим ответом на МФ	87 (0,35)	121 (0,48)	43 (0,17)	-	-
Все пациенты с хорошим ответом на МФ	81 (0,39)	88 (0,42)	40 (0,19)	0,94 [0,73–1,23]	0,67
Монотерапия МФ	45 (0,41)	44 (0,40)	21 (0,19)	0,90 [0,65–1,25]	0,54
Комбинированная терапия	36 (0,36)	44 (0,44)	19 (0,19)	1,02 [0,72–1,43]	0,92

Таблица 3

Распределение генотипов полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* при различном ответе на терапию метформином у больных СД2 в Новосибирской области, в зависимости от длительности СД

Длительность СД	Плохой ответ на МФ			Хороший ответ на МФ			P
	A/A	A/C	C/C	A/A	A/C	C/C	
6 месяцев	4	7	0	2	7	1	0,64
1 год	8	5	2	8	9	7	0,37
1–5 лет	23	38	14	38	31	14	0,14

сти от генотипа полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM* было установлено, что наличие генотипа C/C и A/C по сравнению с генотипом A/A было ассоциировано с более высоким уровнем триглицеридов (2,33 [1,52;4,2] ммоль/л, 2,09 [1,35;3,0] ммоль/л vs. 1,99 [1,49;3,21] ммоль/л, p=0,001), высокой частотой ИБС (13,4%, 13,4% vs. 9,6%, p=0,009) и инфаркта миокарда (ИМ) (7,8% vs. 3,2%, 4%, p=0,001) и не было взаимосвязано с длительностью СД2, ИМТ, степенью инсулинорезистентности и уровнем инсулина в общей группе. Для исключения влияния гипергликемии на развитие липидных нарушений и частоты ИБС и ИМ было проведен анализ клинических и лабораторных параметров в группе больных, получавших монотерапию МФ и имевших целевой уровень HbA_{1c} в зависимости от генотипа полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM* (табл. 4).

Не обнаружено статистически значимых различий по возрасту, длительности диабета, возрасту начала СД2, частоте АГ, дозе МФ между генотипами полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM* в группе больных СД2 с хорошим ответом на МФ. Была выявлена тенденция к более высоким параметрам базального инсулина, индекса HOMA-IR, ИМТ, триглицеридам при генотипе C/C, по сравнению с генотипом A/A и A/C. Частота ИБС и инфаркта миокарда была достоверно выше при генотипе C/C (табл. 3). Таким образом, наличие генотипа C/C полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM* было ассоциировано с более выраженными нарушениями липидного обмена, высокой частотой ИБС и инфаркта миокарда и не было взаимосвязано с длительностью СД2, ИМТ, степенью инсулинорезистентности и уровнем инсулина как в общей группе, так и в группе монотерапии МФ.

Обсуждение

Первое фармакогенетическое полногеномное ассоциативное исследование МФ было проведено в Шотландии у 1024 больных СД2, участвовавших в исследовании GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) [11]. Эффективность терапии МФ оценивали по уровню HbA_{1c} в течение первых 18 месяцев от начала терапии. Целевым уровнем являлся HbA_{1c} ниже 7%, что считалось показателем эффективности сахароснижающей терапии. При проведении статистического анализа учитывали исходный уровень HbA_{1c}, его динамику в процессе терапии МФ и клиренс креатинина. Исследователи выявили 14 полиморфизмов в участке, содержащем ген *ATM*. Было установлено, что носители минорного аллеля C полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* достигали целевого уровня HbA_{1c}<7% чаще (OR=1,64, 95% CI=1,37–1,99 $1,9\times10^{-7}$) [16]. Последующий мета-анализ [17], включавший 4443 больных СД2, выявил значимую ассоциацию аллеля C с ответом на терапию МФ (OR=1,35, 95% CI=1,22–1,49, $P=2,9\times10^{-7}$). Примечательно, что ассоциация аллеля C при делении на группы монотерапии МФ и комбинированной терапии сохранялась только в группе монотерапии МФ. Van Leeuwen с соавт. предположили, что, возможно, некоторые эффекты терапии МФ, в частности опосредованные через путь AMPK, могут частично нивелироваться при приеме препаратов СМ [17]. Исследователи сделали вывод, что данный участок гена контролирует клеточный цикл, а изменения в нем могут приводить к уменьшению фосфорилирования и активации AMPK и, соответственно, различному сахароснижающему эффекту МФ [11, 16].

Другими исследователями, которые изучали влияние полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* на вероятность развития СД2 у лиц с избыточным весом и НТГ в Программе профилактики диабета (Diabetes Prevention Program), с участием представителей пяти американских этнических групп (n=988), было выдвинуто предположение, что время перехода НТГ в СД2 у лиц, принимающих МФ и различных по генотипу полиморфного локуса *rs11212617*, может отличаться. Однако никакой суще-

Таблица 4

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных СД2 с хорошим ответом на монотерапию МФ в зависимости от генотипа полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM*

Параметр	Генотип *ATMrs 11212617*			P
	C/C n=30	A/A n=63	A/C n=64	
Возраст, лет	61 [59;72,5]	61 [55;64]	60 [54;64]	0,81
Длительность СД, лет	2 [1;4]	3 [2;4]	3 [1;4]	0,60
ИМТ, кг/м^2	36,8 [31,5;42,6]	34,7 [31,6;39,8]	32/7 [30,9;37,9]	0,65
Доза МФ, мг/сут	1250 [925;2000]	1700 [1000;2000]	1000 [1000;2000]	0,96
АГ, %	95	96	96	0,97
ИБС, %	19,7	9,1	12,2	0,01*
ИМ, %	13,4	3,9	2	<0,001*
ОНМК, %	0	4	6	0,06
Базальный инсулин, мкЕД/мл	13,3 [11,8;14,7]	10,7 [7,4;14,3]	8,9 [5,0;11,1]	0,88
HOMA-IR	4,1 [2,9;4,6]	3,2 [2,1;4,6]	2,2 [1,7;4,4]	0,40
HOMA-FB	76 [38,5;86,3]	35,8 [25,6;77,5]	31,3 [16,6;80]	0,77
HbA_{1c}, %	6,5 [6,1;6,7]	6,4 [6,2;6,7]	6,5 [6,1;6,8]	0,70
Холестерин общий, ммоль/л	6,2 [5,4;6,7]	5,7 [5,3;7,0]	5,2 [4,9;6,1]	0,15
Триглицериды, ммоль/л,	2,3 [1,7;3,2]	1,9 [1,4;2,8]	1,7 [1,2;2,9]	0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,12 [0,83;1,74]	1,28 [1,15;1,42]	1,15 [1,04;1,32]	0,08

ственной разницы не было обнаружено (OR=1,17, 95% CI=0,96–1,42, P=0,13). Florez с соавт. предположили, что эффект полиморфного локуса при терапии МФ заметен только при высоких HbA_{1c}, что возможно только у лиц с уже диагностированным СД2. В их исследовании у участников развивался впоследствии СД2, и уровни HbA_{1c} были невысоки [18].

Недавно Vilvanathan с соавт. на жителях Южной Индии (118 пациентов с СД2 и 112 здоровых) оценивали связь полиморфного локуса *rs11212617* с развитием СД2. Однако влияния данного полиморфного локуса на предрасположенность к СД2 не выявили: OR=1,09, 95% CI=0,75–1,60 [19].

Schiekofer и соавт. обследовали 242 человека без нарушений углеводного обмена в возрасте от 58 до 86 лет с ИБС, подтвержденной результатами коронарографии. Частота минорного аллеля С полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* в обследованной группе составила 0,48, аллеля А 0,52, влияния полиморфного локуса на уровень гликемии натощак они не обнаружили. У носителей частого аллеля А ИБС встречалась чаще (p=0,003), однако в работе отсутствуют данные частоты ИБС в зависимости от гаплотипа. Исследователями выявлена слабая ассоциация генотипа С/С с уровнем ЛПНП и частотой артериальной гипертензии (АГ) [20].

Таким образом, в литературе отсутствуют данные о фенотипических особенностях больных при различном ответе на терапию МФ, проведенные исследования демонстрируют, что, вероятнее всего, полиморфный локус *rs11212617* гена *ATM* ассоциирован с эффективностью терапии МФ у пациентов с СД2, но не влияет на предрасположенность к развитию СД2. Также возможно прямое или опосредованное через прием МФ влияние полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* на развитие ИБС.

Заключение

Проведенное нами исследование впервые показало, что больные СД2 с хорошим ответом на терапию МФ по сравнению с группой больных с плохим ответом на МФ были старше, имели более позднее начало СД2, а предикторами хорошего ответа на МФ являлся возраст старше 60 лет, мужской пол, низкая доза МФ. В данном исследовании не выявлено ассоциации полиморфного локуса *rs11212617* гена *ATM* с ответом на терапию МФ в Новосибирской области, что, возможно, связано с недостаточной мощностью выборки. Нами установлено, что наличие генотипа С/С полиморфного маркера *rs11212617* гена *ATM* было ассоциировано с высокой частотой ИБС и ИМ как в общей группе, так и в подгруппе монотерапии МФ. Причины высокой частоты ИБС, возможно, связаны с более выраженными нарушениями обмена липидов при генотипе С/С, но не исключено влияние и других негенетических факторов. Необходимо продолжить исследования в данном направлении с увеличением мощности выборки 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 явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Бондарь И.А. – анализ полученных данных, написание рукописи; Шабельникова О.Ю. – клиническое обследование больных, формирование базы данных, анализ полученных данных, написание статьи; Филипенко М.Л – контроль качества разработанных систем генотипирования полиморфного локуса *ATM* в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, написание статьи; Соколова Е.А. – выделение ДНК и генотипирование полиморфного локуса *ATM* в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, статистический анализ данных, написание статьи.

Список литературы | References

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
3. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):550-554. doi: 10.1056/NEJM199508313330903
4. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-270. doi: 10.1042/CS20110386
5. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism*. 1993;42(9):1217-1222. doi: 10.1016/0026-0495(93)90284-u
6. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167-1174. doi: 10.1172/JCI13505
7. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(50):21830-21835. doi: 10.1073/pnas.0912793107
8. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab*. 2010;11(6):554-565. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.001
9. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2355-2369. doi: 10.1172/JCI40671
10. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2009;89(3):1025-1078. doi: 10.1152/physrev.00011.2008
11. GoDarts, Group UDPS, Wellcome Trust Case Control C, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2011;43(2):117-120. doi: 10.1038/ng.735

12. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000
13. Ruan H, Lodish HF. Regulation of insulin sensitivity by adipose tissue-derived hormones and inflammatory cytokines. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(3):297-302.
14. Hara T, Fujiwara H, Shoji T, et al. Decreased plasma adiponectin levels in young obese males. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(4):234-238.
15. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2005;257(1):100-109. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01420.x
16. Zhou Y, Guo Y, Ye W, et al. RS11212617 is associated with metformin treatment response in type 2 diabetes in Shanghai local Chinese population. *Int J Clin Pract.* 2014;68(12):1462-1466. doi: 10.1111/ijcp.12534
17. van Leeuwen N, Nijpels G, Becker ML, et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetologia.* 2012;55(7):1971-1977. doi: 10.1007/s00125-012-2537-x
18. Florez JC, Jablonski KA, Taylor A, et al. The C allele of ATM rs11212617 does not associate with metformin response in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1864-1867. doi: 10.2337/dc11-2301
19. Vilvanathan S, Gurusamy U, Mukta V, et al. Allele and genotype frequency of a genetic variant in ataxia telangiectasia mutated gene affecting glycemic response to metformin in South Indian population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):850-854. doi: 10.4103/2230-8210.119944
20. Schiekofer S, Bobak I, Kleber ME, et al. Association between a gene variant near ataxia telangiectasia mutated and coronary artery disease in men. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(1):60-63. doi: 10.1177/1479164113514232

Информация об авторах [Authors Info]

Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н., ассистент [**Olesya Y. Shabelnikova**, MD, PhD, research assistant]. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. [Address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630099 Russian Federation]; eLibrary SPIN: 5941-4815. Email: odc@oblmed.nsk.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 6633-8947. Филипенко Максим Леонидович, к.б.н. [Maksim L. Filipenko, PhD in Biology]; ORCID: 0000-0002-8950-5368; eLibrary SPIN: 4025-0533. Соколова Екатерина Алексеевна [Ekaterina A. Sokolova]. Пьянкова Ольга Владимировна [Olga V. Pyankova].

Цитировать:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А., Пьянкова О.В., Филипенко М.Л. Фенотипические и генетические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №2. — С. 125-131. doi: 10.14341/DM2004146-47

To cite this article:

Bondar IA, Shabelnikova OY, Sokolova EA, Pyankova OV, Filipenko ML. Phenotypic and genetic characteristics of patients with type 2 diabetes with different responses to metformin therapy in Novosibirsk region. *Diabetes Mellius.* 2016;19(2):125-131. doi: 10.14341/DM2004146-47