Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

И.А. Бондарь¹, М.Л. Филипенко², О.Ю. Шабельникова³, Е.А. Соколова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Резюме

В последнее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение вариабельности ответа при лечении сахарного диабета 2 типа (СД2), которые делают возможной персонализированную медицину. Однако имеющихся данных недостаточно для принятия решения о выборе сахароснижающих препаратов при СД2, в связи с чем продолжается поиск фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию. Цель исследования – изучить взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных СД2 при различных клинических фенотипах. **Материал и методы.** Проведено поперечное клиническое и фармакогенетическое исследование 1271 пациента с СД2, получавших монотерапию сульфонилмочевинной (СМ) или в комбинации с метформином, которые были распределены на три клинических фенотипа: с инсулиновой недостаточностью (инсулинопенический фенотип), с ожирением и умеренной инсулинорезистентностью (классический фенотип) и с выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный фенотип). Хорошим ответом на терапию СМ считали содержание гликированного гемоглобина менее 7 %. **Результаты.** Пациенты с хорошим ответом на терапию СМ по сравнению с больными с его отсутствием при классическом фенотипе отличались меньшей длительностью диабета (соответственно $5,68 \pm 5,22$ и $9,12 \pm 6,10$ года, $p < 0,001$) и более поздним возрастом установления диагноза СД2 (соответственно $54,05 \pm 7,18$ и $49,37 \pm 7,65$ года, $p < 0,001$), при инсулинорезистентном фенотипе – более старшим возрастом выявления СД2 (соответственно $54,35 \pm 7,91$ и $50,10 \pm 7,51$ года, $p = 0,001$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не обнаружено статистически значимой ассоциации генотипа структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с эффективностью СМ при различных клинических фенотипах. Наличие генотипа Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) было ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (отношение шансов 1,85, 95%-й доверительный интервал 1,05–3,25, $p = 0,041$). **Заключение.** У больных СД2 предикторами хорошего ответа на терапию СМ при классическом фенотипе являлись поздний возраст установления диагноза СД2, меньшая длительность СД2 и наличие генотипа Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219); при инсулинорезистентном фенотипе более поздний возраст установления диагноза СД2; при инсулинопеническом фенотипе не выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фармакогенетика, сульфонилмочевина, *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН Л.В. Щербаковой за помощь в проведении статистического анализа.

Автор для переписки: Шабельникова О.Ю., e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Для цитирования: Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):96–105. doi: 10.18699/SSMJ20240212

Relationship between the efficacy of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes

I.A. Bondar¹, M.L. Filipenko², O.Yu. Shabel'nikova³, E.A. Sokolova²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of Siberian Branch of the RAS

630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 8

³ Novosibirsk Regional Clinical Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirowicha-Danchenko st., 130

Abstract

Recently, a large number of studies have been conducted to investigate the variability of response in the treatment of diabetes mellitus (T2DM), which make personalized medicine possible. However, the available data are insufficient to decide on the choice of sugar-lowering drugs in T2DM. The search for phenotypic and clinical factors of pharmacogenetic response to therapy continues. Aim of the study was to investigate the relationship between the effectiveness of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in T2DM patients with clinical phenotypes. **Material and methods.** A cross-sectional clinical and pharmacogenetic study of 1271 patients with T2DM receiving sulfonylurea monotherapy (SU) or in combination with metformin and divided into three clinical phenotypes: with insulin deficiency (insulinopenic phenotype), with obesity and moderate insulin resistance (classical phenotype) and with severe insulin resistance (insulin-resistant phenotype) was performed. A glycosylated hemoglobin content of less than 7% was considered as a good response to SU therapy. **Results.** Patients with a good response to SU therapy with a classic phenotype had a longer duration of diabetes compared to patients with absence of good response (5.68 ± 5.22 vs 9.12 ± 6.10 years, respectively, $p < 0.001$) and a later age at diagnosis of T2DM (54.05 ± 7.18 vs 49.37 ± 7.65 years, respectively, $p < 0.001$); patients with an insulin-resistant phenotype had T2DM established at an older age (54.35 ± 7.91 vs 50.10 ± 7.51 years, respectively, $p = 0.001$). Logistic regression analysis did not reveal a statistically significant association of the genotype of the structural variant of the *ABCC8* gene (rs757110) with the effectiveness of SU in clinical phenotypes. The T/T genotype of the *KCNJ11* gene (rs5219) was associated with a better response to SU therapy only in the group of T2DM patients with the classic phenotype (odds ratio 1.85, 95% confidence interval 1.05–3.25, $p = 0.041$). **Conclusions.** In patients with type 2 diabetes, predictors of a good response to SU with a classic phenotype were a later age of T2DM diagnosis, a shorter duration of diabetes, and the presence of the T/T genotype of the structural variant of the *KCNJ11* gene (rs5219); with an insulin-resistant phenotype, a later age of T2DM diagnosis; with the insulinopenic phenotype no clinical and genetic predictors of the SU effectiveness were identified.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pharmacogenetics, sulfonylurea, *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research, grant number 13-04-00520.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the professional mathematician of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences Liliya Valeryevna Shcherbakova for her assistance in conducting statistical analysis.

Correspondence author: Shabel'nikova O.Yu., e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Citation: Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Relationship between the efficacy of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):96–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240212

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) встречается у 1 из 10 взрослых, и, по данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 г. в мире зарегистрировано 537 млн больных СД2 [1]. В России в 2022 г. общая численность пациентов с СД составила 4 962 762 (3,31 % населения), из них СД2 зарегистрирован у 92,33 % (4,58 млн) [2]. В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями в лечении СД2 препараты сульфонилмочевины (СМ) рассматриваются в качестве терапии второй и третьей линии [3, 4], однако, по данным Федерального регистра пациентов с СД, в РФ на начало 2023 г. в структуре сахароснижающей терапии на их долю приходилось 43,2 % всех назначений [2]. Данный класс сахароснижающих препаратов обладает выраженным гипогликемическим эффектом, но их использование сопряжено с более высоким риском гипогликемии и увеличением массы тела [5, 6]. Гипогликемический эффект сахароснижающих препаратов существенно различается у разных людей, а идентификация предикторов ответа имеет важное значение для персонализации лечения как в дебюте заболевания, так и на различных этапах интенсификации терапии [7]. Для изучения variability ответа при лечении СД2 большие надежды возлагаются на фармакогенетические исследования, которые делают возможной персонализированную медицину, позволяя индивидуализировать лекарственную терапию на основе генетической и геномной информации пациента [8, 9]. Препараты СМ вызывают глюкозостимулированную секрецию инсулина за счет связывания с рецепторами СМ (SUR1), интегрированными в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов, и блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы [10], поэтому фармакогенетические исследования СМ были сосредоточены на генетических вариантах, влияющих на АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы, кодируемые генами *KCNJ11* и *ABCC8* [11]. В настоящее время получены разнородные данные о наличии ассоциации структурных вариантов генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) с ответом на терапию СМ у больных СД2 в различных популяциях. Лишь несколько фармакогенетических исследований были проведены на конкретных группах пациентов с СД2 (например, больных с почечной недостаточностью или пожилых), в то время как анализ подгрупп больных СД2 в зависимости от клинического фенотипа не изучен [7].

Целью работы послужило исследование взаимосвязи эффективности терапии препаратами СМ со структурными вариантами генов *ABCC8*

(rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных СД2 при различных клинических фенотипах.

Материал и методы

Проведено поперечное клиническое и фармакогенетическое исследование. Из 4022 больных СД2, обследованных на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО «ГНОКБ») (главный врач А.В. Юданов) в период с 2013 по 2017 г. и подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе, в соответствии с критериями включения и исключения отобрано 2805 больных. Из них была сформирована группа из 1271 человека (317 мужчин и 954 женщины), получавших препараты СМ как в монотерапии, так и в комбинации с метформином (МФ) с момента постановки диагноза и до включения в исследование. Другие сахароснижающие препараты у данной группы пациентов ранее не использовались. Средний возраст обследованных составил $61,9 \pm 8,0$ года. Длительность СД2 варьировала от 1 года до 47 лет ($12,3 \pm 7,7$ года). Критерии исключения: СД1; гестационный диабет; другие типы диабета; возраст старше 70 лет; наличие рака, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); лечение кортикостероидами или эстрогенами; алкоголизм; наркомания; деменция или серьезные психические расстройства. У всех больных исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе D10 (Bio-Rad Laboratories, США). Для оценки функциональной способности β -клеток проводили исследование уровня инсулина и С-пептида методом усиленной хемилюминесценции на иммуноферментном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) наборами DRG-C-peptide и DRG-insulin (DRG International, Германия). Индекс инсулинорезистентности в гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

При индексе НОМА $> 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными. Исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НСО ГНОКБ (зав. лабораторией Н.А. Крупникова). В зависимости от уровня инсулина, С-пептида, индексов НОМА-IR пациенты были распределены на три клинических фенотипа: инсулинопенический ($n = 142$) – с инсулиновой

недостаточностью (содержание С-пептида ниже референсных значений и индекс НОМА-IR менее 2,77), классический ($n = 974$) – с ожирением и умеренной инсулинорезистентностью (содержание С-пептида в пределах референсных значений и индекс НОМА-IR более 2,77) и инсулинорезистентный ($n = 155$) – с выраженной инсулинорезистентностью (содержание С-пептида выше референсных значений и индекс НОМА-IR более 2,77). Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Хорошим ответом на терапию СМ считали уровень HbA1c менее 7 %.

Выделение ДНК и типирование полиморфных локусов rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и

rs757110(S1369A) гена *ABCC8* выполняли 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 MgCl₂; 0,05 % Tween-20; 0,2 мМ dNTP; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мк М-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:

Таблица 1. Характеристика больных СД2 при различных фенотипах

Table 1. Characteristics of T2DM patients with different phenotypes

Параметр	Инсулинопенический фенотип, $n = 142$	Классический фенотип, $n = 974$	Инсулинорезистентный фенотип, $n = 155$	p
Возраст, лет	57,75 ± 7,48	58,94 ± 6,74	57,97 ± 7,00	0,002
Длительность СД2, лет	8,81 ± 6,45	8,07 ± 6,64	5,40 ± 5,25	< 0,001
Возраст дебюта СД2, лет	48,92 ± 7,92	50,90 ± 8,36	52,66 ± 8,03	< 0,001
Отягощенная по СД2 наследственность, n (%)	142 (44,1)	930 (43,3)	137 (40,9)	0,165
ИМТ, кг/м ²	31,10 ± 6,28	33,66 ± 6,02	37,19 ± 7,42	< 0,001
САД, мм рт. ст	146,47 ± 22,17	149,03 ± 21,53	150,36 ± 21,03	0,058
ДАД, мм рт. ст	88,34 ± 12,74	90,07 ± 11,86	92,01 ± 12,55	< 0,001
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	9,56 ± 3,29	8,71 ± 2,98	8,15 ± 2,82	< 0,001
Содержание постпрандиальной глюкозы, ммоль/л	11,79 ± 3,25	10,88 ± 3,02	10,12 ± 2,68	< 0,001
Содержание HbA1c, %	9,69 ± 2,24	8,93 ± 2,18	8,49 ± 1,98	< 0,001
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,85 ± 1,37	5,85 ± 1,56	6,00 ± 1,47	0,267
Содержание триглицеридов, ммоль/л	2,26 ± 1,74	2,24 ± 1,72	2,27 ± 1,68	0,956
Содержание ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 1,34	3,22 ± 0,99	3,38 ± 1,08	0,011
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,38	1,19 ± 0,36	1,21 ± 0,35	0,579
Содержание креатинина, мкмоль/л	81,31 ± 17,39	80,69 ± 16,11	85,20 ± 15,70	< 0,001
СКФ, мл/мин*1,73м ²	76,11 ± 16,52	75,20 ± 16,68	73,07 ± 17,06	0,046
Содержание альбумина в моче, мг/л	34,97 ± 83,19	37,87 ± 111,91	39,80 ± 125,46	0,852
Активность АлАТ, ЕД/л	25,43 ± 23,22	24,66 ± 19,96	25,71 ± 20,09	0,590
Активность АсАТ, ЕД/л	24,10 ± 21,64	23,12 ± 15,00	23,27 ± 13,49	0,582
НОМА-IR	1,72 ± 1,20	2,78 ± 0,71	8,8 ± 4,4	< 0,001
НОМА-В	28,41 ± 27,44	54,52 ± 41,27	103,36 ± 37,86	< 0,001
Содержание С-пептида, нмоль/л	189,52 ± 66,76	605,46 ± 203,98	1340,0 ± 332,22	< 0,001
Содержание инсулина, мкМЕ/л	12,11 ± 14,03	10,45 ± 16,47	20,11 ± 10,98	< 0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НОМА-В – индекс функции β-клеток.

начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при $T_{отж} = 62$ °C для rs5219 и $T_{отж} = 60$ °C для rs757110 в течение 40 с (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'-TGA CTGCGAAGCCATCC-3';
5'-FAM-CCCTCATCTCCCCTGGACA-BHQ-3';
5'-R6G-CCCTCATCGCCCCTGG-BHQ-3'.

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения частоты аллелей между группами использовали критерий χ^2 . Для оценки межгрупповых различий проводился дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Наличие взаимосвязи с хорошим ответом на терапию выявляли с помощью логистического регрессионного анализа как в общей группе, так и в зависимости от клинического фенотипа. Соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол его проведения одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Частота назначения препаратов СМ у обследованных больных СД2 в качестве терапии первой линии (как изолированно, так и в комбинации с МФ) при различных клинических фенотипах достоверно не различалась: в группе инсулинопенического фенотипа их получали 27,3 %, при классическом фенотипе 28,6 % и при инсулинорезистентном фенотипе 25,1 % пациентов ($p = 0,927$). Длительность терапии препаратами СМ составила $6,27 \pm 5,46$ года, наибольшая была при классическом фенотипе $6,51 \pm 5,48$ года (при

инсулинопеническом – $5,98 \pm 5,78$ года, при инсулинорезистентном – $5,05 \pm 4,87$ года, $p < 0,001$).

Анализ клинико-лабораторных параметров показал, что при инсулинопеническом фенотипе группа с хорошим ответом на терапию СМ достоверно отличалась от группы с плохим ответом на СМ только более старшим возрастом на момент обследования (соответственно $62,00 \pm 6,95$ и $57,08 \pm 7,06$ года, $p = 0,047$). При классическом фенотипе хороший ответ на терапию СМ был при меньшей длительности диабета (соответственно $5,68 \pm 5,22$ и $9,12 \pm 6,10$ года, $p < 0,001$) и у больных с более поздним возрастом установления диагноза СД2 (соответственно $54,05 \pm 7,18$ и $49,37 \pm 7,65$ года, $p < 0,001$). При инсулинорезистентном фенотипе хороший ответ на СМ выявлен при более старшем возрасте на момент обследования (соответственно $60,50 \pm 6,72$ и $56,72 \pm 6,82$ года, $p = 0,001$) и более позднем возрасте на момент выявления СД2 (соответственно $54,35 \pm 7,91$ и $50,10 \pm 7,51$ года, $p = 0,001$). Достоверных различий по частоте гипогликемий при различных клинических фенотипах на фоне приема препаратов СМ не обнаружено (4,6 % в месяц при инсулинопеническом, 6,7 % в месяц при классическом и 5,6 % в месяц при инсулинорезистентном фенотипе, $p = 0,897$).

Таким образом, основными предикторами хорошего ответа на терапию СМ при инсулинорезистентном фенотипе являлся более поздний возраст установления диагноза СД2, а при классическом фенотипе дополнительным фактором была меньшая длительность диабета.

Ассоциацию структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с ответом на терапию СМ изучили у 1062 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 187 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 875 больных СД2. Распределение генотипов структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,54$). Частота аллеля G гена *ABCC8* (rs757110) у обследованных больных как в общей группе, так и в группе с плохим и хорошим ответом на СМ составила 0,39 ($p = 0,601$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не выявлено статистически значимой ассоциации генотипа структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с типом ответа на СМ (отношение шансов (OR) 1,08, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,78–1,48, $p = 0,65$) (табл. 2).

Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов структурного варианта *ABCC8* (rs757110) при различных фе-

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма ABCC8 (rs757110)

Table 2. Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % on ABCC8 (rs757110) genotypes of sulfonylurea therapy

Группа пациентов	Генотип ABCC8 (rs757110)			OR (95 % CI)	p
	G/G	T/G	T/T		
Все обследованные	157 (0,15)	519 (0,49)	386 (0,36)	–	–
Пациенты с плохим ответом на СМ	131 (0,15)	425 (0,49)	319 (0,36)	–	–
Пациенты с хорошим ответом на СМ	26 (0,14)	94 (0,50)	67 (0,36)	1,08 [0,78–1,48]	0,65
Монотерапия СМ	6 (0,11)	32 (0,57)	18 (0,32)	1,47 [0,85–2,54]	0,17
Комбинированная терапия МФ+СМ	20 (0,15)	62 (0,47)	49 (0,37)	0,94 [0,64–1,38]	0,75

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

нотипах не выявил ассоциации генотипов ABCC8 (rs757110) с эффективностью терапии СМ при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипе (табл. 3).

Ассоциация структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) с ответом на терапию СМ была изучена у 857 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 129 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 728. Распределение генотипов структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,46$). Частота аллеля Т гена KCNJ11 (rs5219) в общей группе составила 0,36, в группе с плохим ответом на СМ – 0,36, в группе с хорошим ответом – 0,40 ($p = 0,809$). По данным логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая ассоциация генотипа Т/Т гена KCNJ11 (rs5219) с лучшей эффективностью СМ (табл. 4).

Исследование зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) подтвердило лучшую эффективность терапии СМ при генотипе Т/Т только при классическом фенотипе, ассоциации при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипе не обнаружено (OR = 0,84, 95 % ДИ 0,42–1,68, $p = 0,61$) (табл. 5).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило, что наличие генотипа Т/Т гена KCNJ11 (rs5219) ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (OR = 1,85, 95 % ДИ 1,05–3,25, $p = 0,041$), а наличие генотипа С/С и С/Т гена KCNJ11 (rs5219) является предиктором плохого ответа на терапию СМ при классическом фенотипе.

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма ABCC8 (rs757110) при различных клинических фенотипах

Table 3. Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7% during sulfonylurea therapy on ABCC8 (rs757110) genotypes for various clinical phenotypes

Фенотип	Генотип ABCC8 (rs757110)			OR (95 % CI)	p
	T/T	T/G	G/G		
Инсулинопенический, n = 128:	52	66	20	0,88 [0,29–2,73]	0,83
с хорошим ответом, n = 7	3	3	1		
с плохим ответом, n = 121	49	63	19		
Классический, n = 812:	288	405	119	1,03 [0,79–1,34]	0,83
с хорошим ответом, n = 147	50	76	21		
с плохим ответом, n = 665	238	329	98		
Инсулинорезистентный 3, n = 122:	48	54	20	0,82 [0,46–1,45]	0,48
с хорошим ответом, n = 33	14	15	4		
с плохим ответом, n = 89	34	39	16		

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Таблица 4. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма KCNJ11 (rs5219)**Table 4.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % during sulfonylurea therapy on KCNJ11 (rs5219) genotypes

Группа пациентов	Генотип KCNJ11 (rs5219)			OR (95 % CI)	p
	C/C	C/T	T/T		
Все обследованные	342 (0,4)	407 (0,47)	108 (0,13)	–	–
Пациенты с плохим ответом на СМ	292 (0,4)	352 (0,48)	84 (0,12)	–	–
Все пациенты с хорошим ответом на СМ	50 (0,39)	55 (0,43)	24 (0,19)	1,78 [1,07–2,95]	0,032
Монотерапия СМ	18 (0,38)	22 (0,46)	8 (0,17)	1,42 [0,64–3,14]	0,41
Комбинированная терапия МФ+СМ	32 (0,4)	33 (0,41)	16 (0,2)	1,85 [1,02–3,34]	0,05

Примечание. Использована доминантная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень транс-аминаз и креатинина.

Обсуждение

В настоящее время накоплены противоречивые данные об ассоциации структурных вариантов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с эффективностью терапии СМ, что обусловлено различиями подходов к ее оценке и включенных в исследование пациентов. Большая часть исследователей проводили анализ в группе больных с впервые выявленным СД, при этом ряд авторов оценивали ответ на терапию СМ по динамике уровня HbA1c через 6 мес. от начала терапии, другие определяли снижение доли содержания глюкозы плазмы натощак на 57-й день и HbA1c после восьми недель терапии СМ, третьи учитывали развитие симптоматической гипогликемии, которая требовала введения глюкозы [12–15]. J. Song et al. проанализировали 17 исследований, изучавших ас-

социацию структурных вариантов генов *KCNJ11*, *ABCC8* и *TCF7L2* с эффективностью терапии СМ, и лишь в 13 из них была выявлена связь между вариантами генов *KCNJ11* (rs5219), *ABCC8* (rs757110 и rs1799854) и *TCF7L2* (rs7903146) с ответом на терапию СМ. В одной из первых работ установлено, что структурные варианты генов *KCNJ11* и *ABCC8* ассоциированы с более высоким риском развития вторичной неэффективности терапии при использовании глибенкламида у 525 больных СД2 [12]. Позднее китайские исследователи изучали влияние структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219) на лечение гликлазидом МВ у 108 пациентов с впервые выявленным СД2, не принимавших ранее сахароснижающих препаратов. Им назначали гликлазид МВ и на 2, 4, 8, 12 и 16 неделях проводили контрольные обследования, включавшие определения содержания

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма KCNJ11 (rs5219) при различных клинических фенотипах**Table 5.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % during sulfonylurea therapy on KCNJ11 (rs5219) genotypes for various clinical phenotypes

Фенотип	Генотип KCNJ11 (rs5219)			OR (95 % CI)	p
	C/C	C/T	T/T		
Фенотип 1, n = 105: с хорошим ответом, n = 4 с плохим ответом, n = 01	45 1 44	55 2 53	15 1 14	1,77 [0,42–7,47]	0,44
Фенотип 2, n = 657: с хорошим ответом, n = 101 с плохим ответом, n = 556	265 38 227	311 44 267	81 19 62	1,85 [1,05–3,25]	0,041
Фенотип 3, n = 95: с хорошим ответом, n = 71 с плохим ответом, n = 24	35 11 24	47 9 38	13 4 9	0,84 [0,42–1,68]	0,61

Примечание. Использована доминантная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень транс-аминаз и креатинина.

глюкозы, инсулина натощак и после перорального введения 75 г глюкозы. При первичном обследовании пациенты с генотипом Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) имели более высокий уровень глюкозы в крови и меньшую концентрацию инсулина в сыворотке после назначения глюкозы, чем больные с генотипами С/С и С/Т ($p < 0,05$). Во время лечения наличие генотипа Т/Т было ассоциировано с более низким уровнем глюкозы натощак и с большей вероятностью достижения целевого уровня глюкозы натощак ($p = 0,028$), чем носительство аллеля С. Пациенты с генотипом Т/Т имели более выраженные изменения острого инсулинового ответа ($p = 0,049$) и индекса массы тела ($p = 0,003$); у больных с генотипом С/Т была меньше дисперсия уровня инсулина натощак ($p = 0,049$) и функции β -клеток по модели НОМА ($p = 0,021$), чем лиц с генотипом Т/Т. Таким образом, также как и в проведенном нами исследовании, установлено, что генотип Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с более выраженным сахароснижающим эффектом СМ [13].

Однако исследования, проведенные на лицах европеоидной расы, не выявили ассоциации структурных вариантов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с ответом на терапию СМ, которые оценивали по динамике уровня HbA1c [14–16]. В ранее опубликованной нами работе, выполненной на меньшей выборке пациентов ($n = 326$), независимо от длительности СД и его клинического фенотипа не установлено взаимосвязи между ответом на терапию СМ и генотипами генов *KCNJ11* (rs5219) и *ABCC8* (rs757110) [17]. В более поздних работах, изучавших частоту гипогликемии, на фоне терапии СМ и ее предикторов у пациентов с СД2 М. Karaglani et al. впервые был применен фармакоэпигенетический подход, в котором изучалась корреляция метилирования промоторов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с частотой легких гипогликемических событий, индуцированных СМ, а также генотипом *KCNJ11* (rs5219). В исследование был включен 171 пациент с СД2, которым проводилась терапия СМ, из них у 88 регистрировалась гипогликемия и 83 больных никогда не испытывали гипогликемий. Метилирование *KCNJ11* обнаружено у 19 (21,6 %) лиц с гипогликемией и у 23 (27,7 %) пациентов без гипогликемии ($p = 0,353$), метилирование *ABCC8* – у 6/83 (7,2 %) больных без гипогликемии, не выявлено метилирования у пациентов с гипогликемией ($p = 0,012$). Метилирование по крайней мере в одном промоторе (*KCNJ11* или *ABCC8*) было значимо связано с отсутствием гипогликемий ($p = 0,030$). Авторами сделан вывод, что метилирование *ABCC8*, но не *KCNJ11*, связано с гипогликемиями у пациентов с СД2, принимающих СМ, а полиморфизм

KCNJ11 (rs5219) в ассоциации с метилированием ДНК любого из двух генов может иметь защитную роль против гипогликемии, индуцированной СМ [18]. В другом проспективном обсервационном исследовании частоту гипогликемий у пациентов с СД2 анализировали на фоне терапии максимальными дозами СМ и МФ более 1 года. Гипогликемия определялась как наличие симптомов или уровень глюкозы в крови $< 3,9$ ммоль/л. Из 401 пациента у 120 (29,9 %) регистрировались гипогликемии, вызванные СМ, в течение 12 месяцев наблюдения. Структурные варианты генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CDKALI* (rs7756992) и *KCNQ1* (rs2237892) не были связаны с гипогликемией, индуцированной СМ ($p > 0,05$). Единственным предиктором их развития была предшествующая госпитализация по причине тяжелой гипогликемии (OR = 16,44; 95 % ДИ 1,74–154,33, $p = 0,014$) [19].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению влияния фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию сахароснижающими препаратами, и в настоящее время крупные базы данных пациентов с СД2, включающие генетические параметры, дополняются фенотипическими характеристиками пациентов. В 2019 г. проведен анализ у 495 пациентов с СД2, проживающих в Мексике, с информацией о возрасте, поле, этническом происхождении, ИМТ, длительности СД, содержании HbA1c. Исследовали уровень HbA1c исходно и через 3 месяца, включали пациентов независимо от длительности СД2 с исходной концентрацией HbA1c более 7 %, эффективность оценивали по снижению уровня HbA1c до целевого после назначения сахароснижающих препаратов (МФ, СМ, их комбинацию, реже (в 7,2 % случаев) – другие сахароснижающие препараты). Установлено, что к фенотипическим особенностям пациентов с плохим ответом на сахароснижающую терапию были более молодой возраст диагностики диабета и большая длительность СД2, а генетический анализ выявил связь генотипов G/T гена *ABCC8* (rs757110) и генотипа T/C гена *KCNJ11* (rs5219) с более низким уровнем HbA1c через 3 месяца от начала терапии. Далее авторы разработали на основе байесовской сети и многофакторного анализа прогностическую модель с уровнем среднего коэффициента прогнозирования 0,7, в результате которого к дополнительным факторам риска формирования плохого ответа на сахароснижающую терапию кроме более молодого возраста диагностики диабета, большей длительности СД2, наличия генотипов G/G и T/T гена *ABCC8* (rs757110) и генотипов

С/С и Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) были отнесены более высокие масса тела и ИМТ [20].

В то же время ни в одном из исследований не проводился анализ ассоциации структурных вариантов генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах СД2, выделенных на основе уровня С-пептида и индекса НОМА-IR. В нашей работе впервые установлено, что наличие аллеля Т и генотипа Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) связано с лучшим ответом на терапию СМ только при классическом фенотипе СД2, который характеризовался сохраненной функцией β-клеток и умеренной инсулинорезистентностью, и не выявлено ассоциации при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипах. Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что количество и уровень доказательств текущих результатов исследований недостаточны для принятия решения о выборе сахароснижающих препаратов при СД2, а генетическая гетерогенность из-за этнического происхождения может объяснять, почему связи между структурными вариантами генов и терапевтическим ответом различаются в разных популяциях. Более того, изучение влияния фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию сахароснижающими препаратами являются важным шагом в персонализации терапии.

Заключение

Исследование на популяции больных СД2, проживающих в Новосибирской области, выявило, что ответ на терапию СМ различается при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипах и не имеет общих для трех фенотипов клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ. Предикторами хорошего ответа на терапию СМ при классическом фенотипе являлись более поздний возраст установления диагноза диабета, меньшая длительность диабета и наличие генотипа Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219), при инсулинорезистентном фенотипе – более поздний возраст установления диагноза СД2, при инсулинопеническом фенотипе не выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ.

Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas – 10th-edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических по-

казателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сax. диабет.* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104–123. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13035

3. Introduction: standards of medical care in diabetes–2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S1–S2. doi: 10.2337/dc21-Sint

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., ... Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сax. диабет.* 2021;24(1S):1–148. doi: 10.14341/DM12802

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., ... Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–148. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12802

5. Best J.D., Drury P.L., Davis T.M., Taskinen M.R., Kesäniemi Y.A., Scott R., Pardy C., Voysey M., Keech A.C.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study Investigators. 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 P.L., Cundy T. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(2):182. doi: 10.1056/NEJMc1205238#SA2

7. Redondo M.J., Hagopian W.A., Oram R., Steck A.K., Vehik K., Weedon M., Balasubramanyam A., Dabelea D. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020;63(10):2040–2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7

8. Gloyn A.L., Drucker D.J. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):891–900. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30052-4

9. Klonoff D.C., Florez J.C., German M., Fleming A. The need for precision medicine to be applied to diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020;14(6):1122–1128. doi: 10.1177/1932296819894295

10. Florez J.C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1

11. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., Maffioli P., Bigliocca M., Mella R., Corliano F., Fra G.P., Barto-

- li E., Derosa G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015;11(4):840–848. doi: 10.5114/aoms.2015.53304
12. Sesti G., Laratta E., Cardellini M., Andreozzi F., del Guerra S., Irace C., Gnasso A., Grupillo M., Lauro R., Hribal M.L., Perticone F., Marchetti P. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2334–2339. doi: 10.1210/jc.2005-2323
13. Li Q., Chen M., Zhang R., Jiang F., Wang J., Zhou J., Bao Y., Hu C., Jia W. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014;41(10):748–754. doi: 10.1111/1440-1681.12280
14. Nikolac N., Simundic A.M., Katalinic D., Topic E., Cipak A., Zjajac Rotkvic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch. Med. Res.* 2009;40(5):387–392. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.006
15. Klen J., Dolžan V., Janež A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70(4):421–428. doi: 10.1007/s00228-014-1641-x
16. Fokoun C., Serrier H., Rabier H., Goutelle S., Tod M., Bourguignon L. Pharmacogenetic-guided glimepiride therapy in type-2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness study. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(5):559–565. doi: 10.1038/s41397-021-00232-w
17. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области. *Сах. диабет.* 2015;18(1):42–47. doi: 10.14341/DM2015142-47
- Bondar I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Lack of association between *KCNJ11* (rs5219) and *ABCC8* (rs757110) polymorphisms and sulphonylurea treatment response in type 2 diabetes patients in Novosibirsk region. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):42–47. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2015142-47
18. Karaglani M., Ragia G., Panagopoulou M., Balgkouranidou I., Nena E., Kolios G., Papanas N., Manolopoulos V.G., Chatzaki E. Search for pharmacogenetic correlations in type 2 diabetes under sulphonylurea treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019;127(4):226–233. doi: 10.1055/s-0043-121265
19. Loganadan N.K., Huri H.Z., Vethakkan S.R., Hussein Z. Pharmacogenetics of sulfonylurea-induced hypoglycemia in Type 2 diabetes patients: the SUCLIN-GEN study. *Pharmacogenomics.* 2021;22(16):1057–1068. doi: 10.2217/pgs-2021-0059
20. Sanchez-Ibarra H.E., Reyes-Cortes L.M., Jiang X.L., Luna-Aguirre C.M., Aguirre-Trevino D., Morales-Alvarado I.A., Leon-Cachon R.B., Lavallo-Gonzalez F., Morcos F., Barrera-Saldaña H.A. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Pharmacol.* 2018;9:320. doi: 10.3389/fphar.2018.00320

Сведения об авторах:

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4641-3874, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru
Филипенко Максим Леонидович, д.б.н., ORCID: 0000-0002-8950-5368, e-mail: mlfilipenko@gmail.com
Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru
Соколова Екатерина Алексеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2652-6644, e-mail: sokolovaea2608@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Bondar', doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4641-3874, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru
Maxim L. Filipenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8950-5368, e-mail: mlfilipenko@gmail.com
Olesya Yu. Shabel'nikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru
Ekaterina A. Sokolova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2652-6644, e-mail: sokolovaea2608@gmail.com

Поступила в редакцию 26.09.2023
Принята к публикации 19.12.2023

Received 26.09.2023
Accepted 19.12.2023