

# Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов

**Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В.**

*ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург*

**Резюме.** В обзоре представлена накопленная на настоящий момент научная информация о значении и принципах действия основных пероральных сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета, и роли полиморфных вариантов в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2, исходно признанных ответственными за предрасположенность к заболеванию сахарным диабетом, в индивидуальном ответе на терапию пероральными сахароснижающими препаратами. Приведён обзор функций кодируемых указанными генами белков, охарактеризованы основные полиморфные варианты, представлены основные опубликованные научные исследования и обозначены направления для дальнейших научных изысканий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; пероральные сахароснижающие препараты; KCNJ11; ABCC8; TCF7L2; полиморфизм

## Для цитирования:

Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 9–14. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10002

## The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs

Shorokhova P.B., Zagorodnikova K.A., Baranov V.L., Vorokhobina N.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Federation, Saint-Petersburg

**Abstract.** In review accumulated present scientific information about the value and principles of action of main oral hypoglycemic drugs in treatment of diabetes mellitus (DM), and the role of polymorphic variants in the genes KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2, recognized source responsible for the predisposition to the DM, individual response to treatment with oral hypoglycemic agents. Reviewed the functions of proteins encoded by these genes, main polymorphic variants, indicated directions for further scientific research.

**Keywords:** diabetes mellitus; oral hypoglycemic agents; KCNJ11; ABCC8; TCF7L2; polymorphism

## For citations:

Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV. The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:9–14. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10002

## Введение

Согласно данным Международной диабетической ассоциации (IDF), численность больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн человек. При этом сохраняются тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне СД: так прогнозируется увеличение численности больных на 48 % к 2045 году, что составит около 629 млн человек. В то же время до 4 млн всех смертей в мире на конец 2017 г. были обусловлены СД и его осложнениями. На долю сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) приходится 85–95 % всех случаев заболевания [1]. СД 2 типа представляет собой постоянно прогрессирующее гетерогенное заболевание. Понятие гетерогенности СД включает в себя различные патофизиологические причины, вызвавшие развитие заболевания, клинические проявления данной патологии, первичные генетические дефекты, обуславливающие

метаболические нарушения, а также значительную межиндивидуальную вариабельность клинического ответа на терапевтическое вмешательство [2].

Общим принципом инициации терапии СД 2 типа является изменение образа жизни. В то же время, учитывая зачастую позднюю диагностику заболевания и его осложнений, хроническое прогрессирующее течение, сочетание феномена инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) назначается уже в дебюте заболевания [3]. При этом особо подчёркивается индивидуальный подход к лечению пациента как на старте терапии, так и на любом этапе лечения. При выборе препарата учитывают ряд факторов, таких как ожидаемая сахароснижающая активность, риск гипогликемических состояний, масса тела и возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, сосудистых осложнений и длительность диабета. Приоритет должен быть отдан средствам

с минимальным риском гипогликемии. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам 1-й линии рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. При этом эффективным считается снижение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) более чем на 0,5 % за 6 мес. лечения [4, 5].

К препаратам 1-й линии для старта терапии СД 2 типа относятся метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) [6]. Метформин заслуженно относится к препаратам 1-й линии при лечении СД и является наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности при монотерапии. Он рекомендован в качестве стартовой терапии всеми ведущими профессиональными сообществами диабетологов [7, 8]. Доказано, что основной сахароснижающий эффект метформина обусловлен снижением периферической инсулинорезистентности, что в свою очередь приводит к улучшению утилизации глюкозы в печени, жировой ткани и мышцах, а также подавлению глюконеогенеза в печени и замедлению кишечной абсорбции глюкозы [9–11]. *Prager R и соавт.* показали, что добавление метформина к малым концентрациям инсулина, не оказывающим самостоятельного эффекта на внутриклеточный транспорт глюкозы, значительно повышает её утилизацию клетками. В тоже время метформин не влияет на этот процесс при полном отсутствии инсулина, что свидетельствует о том, что инсулин и метформин в процессе утилизации глюкозы являются синергистами. Метформин усиливает действие инсулина в инсулинозависимых тканях. Инсулин же в свою очередь повышает эффективность метформина даже в низких концентрациях [13].

Начиная с 2011 г. группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов определила возможности применения препаратов из группы идПП-4 и аГПП-1 в дебюте СД 2 типа в качестве монотерапии. В то же время, в алгоритме Американской ассоциации клиницистов эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов инкретины отнесены к препаратам 1-й линии в тех случаях, когда имеется высокий риск гипогликемии [14]. Таким образом, вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности идПП-4 и аГПП-1 наряду с метформином внесены в национальные и международные рекомендации как препараты для старта терапии СД 2 типа [15]. аГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК внутриклеточных транспортёров глюкозы — глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы. Инкретины стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывают положительное влияние на  $\beta$ -клетки, подавляя их апоптоз, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников стимулирую

их гипертрофию и пролиферацию, что сопровождается увеличением массы  $\beta$ -клеток. Важен также механизм снижения секреции глюкагона как за счёт прямого воздействия на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, так и за счёт увеличения синтеза соматостатина, что в свою очередь приводит к снижению выделения глюкозы из печени; замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита. Однако наиболее значимым является инсулинотропный эффект инкретиновых гормонов. Причём ГПП-1 повышает секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии и не влияет на неё при низком или нормальном уровне глюкозы крови, то есть не вызывает гипогликемии [16–18]. Таким образом, основным действием ГПП-1 является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, однако ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой дегидратации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы — дипептидилпептидазы 4 типа. Понимание роли ДПП-4 послужило основанием для создания новой группы препаратов — ингибиторов данного фермента с целью увеличения времени действия ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 — группа препаратов инкретинового ряда для перорального применения. Не вызывают гипогликемии и увеличения массы тела. Предпочтительно назначение большим с избытком массы тела или ожирением, лицам пожилого возраста с высоким риском гипогликемий [19, 20].

К альтернативным препаратам для старта терапии СД 2 типа предлагают относить препараты сульфонилмочевины (СМ), глиниды (меглитиниды), тиазолидиндионы (глитазоны), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Ограничением применения препаратов СМ является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела. Назначение препаратов данной группы оправдано при отсутствии избыточной массы тела и ожирении, что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента; а также при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов с низким риском гипогликемии [6]. Результаты исследования *Weyer C. и соавт.* показали, что у лиц с прогрессией нарушений углеводного обмена выявлена корреляция прогрессии нарушений гликемии с уровнем инсулиновой секреции. На основании этого был сделан вывод о нарастании гликемии и снижении плазменного уровня инсулина у лиц с прогрессированием заболевания [21]. Основой механизма действия производных сульфонилмочевины является их способность связываться со специфическими рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов  $\beta$ -клеток. Это так называемые SUR субъединицы. Сам канал представляет собой октамерный комплекс, расположенный в липидной мембране  $\beta$ -клетки. Снаружи комплекса располагаются четыре регуляторные субъединицы рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1s), которые окружают четыре внутренних ректифицирующих Kir6.2 субъединицы.

Белки субъединиц SUR1 и SUR-X взаимодействуют друг с другом и контролируют через Kir6.2 открытие и закрытие калиевых каналов. АТФ-зависимые калиевые каналы играют центральную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Секреция инсулина инициируется закрытием этих каналов и ингибированием их открытия. Препараты производных сульфонилмочевины связываются с SUR рецепторами на мембране  $\beta$ -клетки и оказывают свой инсулинотропный эффект посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, благодаря диссоциации SUR и Kir6.2 субъединиц, что, в свою очередь, приводит к деполяризации клеток. Вслед за этим открываются  $Ca^{2+}$ -каналы;  $Ca^{2+}$  входит внутрь клетки, вызывая высвобождение инсулина. Таким образом обеспечивается панкреатическое действие препаратов СМ. Выраженность и продолжительность этого действия зависит от степени родства препарата с рецепторами, скорости связывания с ними, а также скорости диссоциации. У разных препаратов СМ отмечаются значительные отличия описанных выше свойств, что определяет значительные отличия их фармакодинамических показателей [22, 23].

Несмотря на то, что в арсенале врача-эндокринолога появляется всё больше новых классов сахароснижающих препаратов, около половины пациентов не достигают целевых уровней гликированного гемоглобина. В настоящее время многие исследования, посвящённые изучению влияния полиморфизма некоторых генов на фармакокинетику и фармакодинамику гипогликемизирующих препаратов, доказывают, что именно этими генетическими особенностями может объясняться значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на лекарственный препарат.

Наиболее изучены к настоящему моменту гены, участвующие в метаболизме и распределении лекарственных препаратов. Большая часть фармакогенетических исследований посвящена определению влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов, определяющих именно фармакокинетические процессы, так как они более предсказуемы, чем фармакодинамические. Это гены изоферментов цитохрома P450, УДФ-глюкуронилтрансфераз, органических анионных и катионных транспортёров. В то же время очевидно, что особенностями только фармакокинетических процессов нельзя в полной мере объяснить индивидуальную изменчивость клинического ответа на лекарство. Фармакодинамические процессы менее предсказуемы, более индивидуальны по отношению к различным лекарственным препаратам. Не вызывает сомнений тот факт, что полиморфизм молекул-мишеней может оказывать значительное влияние на эффект от лекарственного средства [24–26].

Механизм действия любых пероральных антидиабетических препаратов всегда подразумевает сохранённую секрецию эндогенного инсулина. В связи с этим активно изучается полиморфизм таких

генов-кандидатов, вовлечённых в процесс синтеза и секреции инсулина, как гены KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2. К настоящему времени накоплена информация о мутациях вышеуказанных генов, кодирующих точки приложения антидиабетических средств и, как следствие, влияющих на фармакодинамику ПССП.

**Гены KCNJ11/ABCC8.** Указанные гены расположены на коротком плече 11 хромосомы (11p15.1.) и кодируют субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов, играющих ключевую роль в процессах секреции инсулина: геном KCNJ11 кодируются Kir6.2 субъединицы, а геном ABCC8 — Sur1 субъединицы [27, 28]. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций в гене ABCC8 и 25 мутаций в гене KCNJ11 [29]. Инактивирующие мутации этих генов приводят к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, что влечёт за собой избыточное поступление  $Ca^{2+}$  в клетку и гиперсекрецию инсулина [30, 31]. Гетерозиготная активирующая мутация в KCNJ11 гене является наиболее частой причиной неонатального СД [32]. Полиморфный маркер С67Т в экзоне 1 гена KCNJ11 rs 5219 обусловлен заменой цитозина на тимин, что ведёт к изменению структуры белка — аминокислота лизин в позиции 23 замещается на глутамин (E23K). Эта мутация в гене изменяет функцию белка Kir6.2, индуцируя спонтанную гиперполяризацию панкреатических  $\beta$ -клеток. Это приводит к увеличению пороговой концентрации АТФ, необходимой для высвобождения инсулина, и секреция инсулина снижается [33, 34].

Ген ABCC8 кодирует рецептор к сульфонилмочевине Sur1, который представляет собой белок, относящийся к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортёров, и также может быть ответственен за развитие СД 2 типа. Установлено более 10 мутаций этого гена, которые могут быть ассоциированы с гиперинсулинемией. Доказана связь между риском развития СД 2 типа и носительством полиморфного локуса S1369A (rs 757110) в экзоне 33 (замены аминокислоты серин на аланин в положении 1369) гена ABCC8 [35]. Ряд авторов продемонстрировали сцеплённость наследования полиморфных вариантов KCNJ11 и ABCC8, ответственных за наследование СД [36]. Частота встречаемости минорных аллелей обсуждаемых генов в Европейской популяции составляет от 27 до 34 %, по данным различных авторов, что делает эти полиморфизмы значимыми и для популяции пациентов в России.

Многочисленные исследования показали, что изменения генов, кодирующих субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов Kir6.2 (KCNJ11) и SUR1 (ABCC8), являющуюся рецептором к сульфонилмочевине, могут обуславливать значительную вариабельность индивидуального фармакологического ответа на лекарственное средство. Большинство фармакогенетических исследований метформина посвяще-

но исследованию влияния полиморфизма генов его трансмембранных переносчиков — транспортёров органических катионов. В то же время исследования в области влияния мутаций в генах, участвующих в процессах синтеза и секреции инсулина весьма ограничены. В исследованиях, посвящённых профилактике сахарного диабета (DPP — Diabetes prevention program), были подтверждены гипотезы о нарушении секреции инсулина при носительстве минорных аллелей генов KCNJ11 E23K и гена ABCC8 A1369S, а также отсутствии профилактического эффекта метформина у носителей аллели лизина — ОР составил 0,89 (при 95 % ДИ от 0,66 до 1,19) для гетерозигот Е/К; 0,95 (при 95 % ДИ 0,54–1,67) для гомозигот К/К по сравнению с плацебо. Е/Е гомозиготы продемонстрировали выраженный протективный эффект метформина, ОР составил 0,55 (при 95 % ДИ 0,42–0,71),  $p < 0,0001$  по сравнению с плацебо [33].

Гораздо шире изучалось влияние полиморфизмов E23K и S1369A на фармакологический эффект препаратов сульфонилмочевины (СМ). Но несмотря на довольно обширные исследования в данной области, полученные к настоящему моменту сведения весьма противоречивы. Так, в ряде исследований не было выявлено значимого влияния полиморфных маркёров на терапевтический ответ или же риск развития гипогликемии при назначении препаратов данной группы [37–40]. В исследовании, проведённом *Javorsky и соавт.*, было показано более выраженное снижение уровня  $HbA_{1c}$  при назначении гликлазида ( $\Delta HbA_{1c}$  ЕК + КК vs. ЕЕ  $1,15 \pm 0,09$  vs.  $0,80 \pm 0,13$ ,  $p = 0,036$ ), но не глимепирида или глибенкламида. Ряд исследователей демонстрирует статистически значимые изменения уровня глюкозы и инсулина в крови натощак у пациентов — носителей минорной аллели лизина гена KCNJ11 [41]. С другой стороны, имеются данные о недостаточной эффективности терапии препаратами группы СМ при носительстве полиморфизма E23K [42–44]. В работах, изучавших влияние мутаций в гене ABCC8, показано, что гомозиготы GG, в отличие от носителей аллеля риска Т, демонстрировали значимое снижение  $HbA_{1c}$  и уровня глюкозы плазмы как натощак, так и постпрандиально [45, 46].

Практически отсутствуют исследования, посвящённые оценке влияния полиморфизма генов KCNJ11 и ABCC8 на эффективность терапии иДПП-4. *Jamaluddin J.L. и соавт.* показали, что ответ на терапию ситаглиптином, видаглиптином и линаглиптином зависит от носительства полиморфизма rs 2285676 гена KCNJ11. При этом учитывался также уровень триглицеридов крови и диастолического артериального давления [47].

**Ген TCF7L2** локализован на длинном плече хромосомы 10 (10q25.3). Данный ген кодирует транскрипционный фактор Wnt — сигнального пути, представляющего собой сеть белков, которые передают сигналы с поверхности клетки в ядерную ДНК, осуществляя

регуляцию экспрессии генов. Исследования последних лет демонстрируют пересечение Wnt — сигнального пути с инкретиновой осью, то есть его способность модулировать действие инкретиновых гормонов. Ген TCF7L2 рассматривается в качестве основного регулятора синтеза и процессинга инсулина, оказывает влияние на функциональную активность и пролиферацию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [48, 49]. Полиморфные локусы этого гена rs 7903146, идентифицированные в интроне 3 и rs 12255372, идентифицированные в интроне 4 показали сильную ассоциацию с СД 2 типа в разных этнических группах [50]. Распространённость мутации в популяциях европейского типа составляет 32 %. Носительство аллеля риска Т rs 7903146 ассоциируется с нарушением глюкозозависимой секреции инсулина, снижением инкретинового эффекта, повышением уровня проинсулина и соотношения проинсулин — инсулин [51].

В исследовании *Srinivasan и соавт.* 608 добровольцев без СД были генотипированы по полиморфизму rs 7903146 гена TCF7L2. При оценке острого ответа на метформин в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у гомозигот по аллелю риска Т (ТТ — генотип) было выявлено более выраженное снижение уровня глюкозы между посещениями ( $\beta = -1,61$ ,  $p = 0,047$ ) после введения метформина. Т-аллель также ассоциировалась с более высокими базальными уровнями глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) при первом посещении ( $\beta = 1,52$ ,  $p = 0,02$  и  $\beta = 0,96$ ,  $p = 0,002$  для общего и активного ГПП-1, соответственно) и во всех точках ПГТТ после приёма метформина [52]. *Махрова И.А. и соавт.* показали, что у детей с ожирением и метаболическим синдромом и генотипом С/Т гена TCF7L2 применение метформина эффективно способствует снижению массы тела и нормализации углеводного обмена [53]. С другой стороны, в исследовании Go-DARTS было показано наличие взаимосвязи между аллельными вариантами гена TCF7L2 и сахароснижающим эффектом препаратов сульфонилмочевины, но не метформина [54]. Наконец, в работе *Zimdahl H.* было показано, что гомозиготы СС более чувствительны к терапии линаглиптином, чем гомозиготы по мутантнорму аллелю ТТ ( $\Delta HbA_{1c}$  составило 0,8 и 0,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день бесспорно имеются убедительные данные о том, что гены-кандидаты, ответственные за процессы синтеза и секреции инсулина, вносят свой вклад в особенности индивидуального ответа на терапевтическое воздействие. Полиморфные маркёры генов, ассоциированные с развитием сахарного диабета 2 типа, оказывают влияние на эффекты пероральной сахароснижающей терапии как основные, так и побочные. Но несмотря на большое количество информации, связанной с

оценкой эффективности и безопасности гипогликемизирующей терапии в зависимости от индивидуальных генетических особенностей пациента, она по-прежнему не позволяет сделать однозначных выводов. Результаты многих исследований противоречат друг другу, или же отмечаемые тенденции не достигают уровня статистической значимости, для целого ряда широко применяющихся ПСПП ассоциации ответа с генами секреции инсулина не изучены. Этот факт свидетельствует о востребовании дальнейших исследова-

ний фармакогенетики ПССП, которые позволят уточнить наиболее значимые факторы, и учитывать их при прогнозировании индивидуального ответа на фармакотерапию. Не вызывает сомнений тот факт, что более полное представление об индивидуальной реакции организма на лекарственное воздействие даст комплексная оценка генетически детерминированных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики пероральных сахароснижающих препаратов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Шорохова Полина Борисовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: poliamina@gmail.com

аспирант, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Shorokhova Polina

Corresponding author

e-mail: poliamina@gmail.com

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

### Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Zagorodnikova Ksenia

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, Head of Central Research Laboratory North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

### Баранов Виталий Леонидович

д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Baranov Vitaly

DM, professor, Department of endocrinology named after acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

### Ворохобина Наталья Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-9574-105X

SPIN-код: 4062-6409

д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Vorokhobina Natalya

ORCID ID: 0000-0002-9574-105X

SPIN code: 4062-6409

DM, professor, Head of Department of endocrinology named after acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

## Литература / References

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 2017; 8th edition: 7–11.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Ametov AS. *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).]
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773–795. DOI: 10.2337/db09-9028
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – № 4. – С. 6–17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6–17. (In Russ).]
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017. Сахарный диабет. – 2017; – 20(1S). – С.1–112. [Standards of specialized diabetes care. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–112. (In Russ).]

6. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. – С. 531–556. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Endokrinologiya*. Ed by I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Pp. 531–556. (In Russ).]
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;31:1–11.
8. Inzucchi SE, 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 Aug;38(8):e128–129. DOI: 10.2337/dc15-0812
9. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Mar;122(6):253–270. DOI: 10.1042/CS20110386
10. Bailey C. J., Wilcock C., Scarpello J. H. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1552–1553. DOI: 10.1007/s00125-008-1053-5
11. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014 Jun 26;510(7506):542–546. DOI: 10.1038/nature13270
12. Prager R, Sherntaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1986;12(6):346–350.

13. Bailey CJ. The current drug treatment landscape for diabetes and perspectives for the future. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Aug;98(2):170–184. DOI: 10.1002/cpt.144
14. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540–559. DOI: 10.4158/EP.15.6.540
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет.* – 2011. – №1. – С. 95–105. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Consensus statement by a panel of experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) on initiation and intensification of hypoglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;1:95–105. (In Russ).]
16. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2131–2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
17. Kim W, Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008 Dec;60(4):470–512. DOI: 10.1124/pr.108.006004
18. Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of the islet cell mass. *Medscape Diabet Endocrinol.* 2004;6(2):134–138.
19. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in Type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008 Feb;34 Suppl 2:S65–72. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)73397-4
20. Nauck MA. Incretin-based therapies for Type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011 Jan;124 (1 Suppl):S3–18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.002
21. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(6):787–94. DOI: 10.1172/JCI17231
22. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo.* Ed by Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
23. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд. / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [*Racional'naya farmakoterapiya zabolevaniy ehndokrinnoy sistemy i narushenij obmena veshchestv.* 2-e izd. Ed by I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).]
24. Серединин С.Б. *Лекции по фармакогенетике.* – М.: Издательство МИА; 2004. – С. 12–48. [Seredinin SB. *Lekcii po farmakogenetike.* Moscow: MIA Publishers; 2004. pp. 12–48. (In Russ).]
25. Сычев Д.А. *Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов.* – М.: 2011. – С. 8–15. [Sychev DA. *Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretaciya rezul'tatov.* Moscow: 2011. pp. 8–15. (In Russ).]
26. *Клиническая фармакогенетика: учебное пособие* / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [*Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie.* Ed by V.G. Kukesa, N.P. Bochkova. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).]
27. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate – sensitive potassium channels. *Endocr Rev.* 1999 Apr;20(2):101–135. DOI: 10.1210/edrv.20.2.0361
28. Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003 Feb;81(2):133–176.
29. Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat.* 2009 Feb;30(2):170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
30. James C, Kapoor RR, Ismail D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009 May;46(5):289–299. DOI: 10.1136/jmg.2008.064337
31. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet.* 1996 Nov;5(11):1809–1812.
32. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 29;350(18):1838–1849. DOI: 10.1056/NEJMoa032922
33. Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, et al. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2007 Feb;56(2):531–536. DOI: 10.2337/db06-0966
34. Lang VY, Fatehi M, Light PE. Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Mar;22(3):206–214. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832835001e7
35. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes.* 2012 Jan;61(1):241–249. DOI: 10.2337/db11-0371
36. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:257–291. DOI: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110436
37. 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). *Diabet Med.* 2001 Mar;18(3):206–212.
38. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, et al. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009 Jul;40(5):387–392. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.06.006
39. Ragia G, Tavridou A, Petridis I, et al. Association of KCNJ11E23K gene polymorphism with hypoglycemia in sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct;98(1):119–124. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.04.017
40. Sato R, Watanabe H, Genma R, et al. ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): influence on severe hypoglycemia due to sulfonylureas. *Pharmacogenomics.* 2010 Dec;11(12):1743–1750. DOI: 10.22217/pgs.10.135
41. Li Q, Chen M, Zhang R, et al. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Oct;41(10):748–754. DOI: 10.1111/1440-1681
42. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2334–2339. DOI: 10.1210/jc.2005-2323
43. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, et al. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009 May;41(5):387–390. DOI: 10.1055/s-0029-1192019
44. El-Sisi AE, Hegazy SK, Metwally SS, et al. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonylurea in egyptian patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Aug;2(4):155–164. DOI: 10.1177/2042018811415985
45. 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 Oct;31(10):1939–1944. DOI: 10.2337/dc07-2248
46. Zhang H, Liu X, Kuang H, et al. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jul;77(1):58–61. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.10.021
47. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2016 Jun;17(8):867–881. DOI: 10.2217/pgs-2016-0010
48. Chiang YT, Ip W, Jin T. The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front Physiol.* 2012 Jul 12;3:273. DOI: 10.3389/fphys.2012.00273
49. Xiong X, Shao W, Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic β-cells: the involvement of the Wnt signaling pathway effector β-catenin. *Islets.* 2012 Nov-Dec;4(6):359–365. DOI: 10.4161/isl.23345
50. Peng S, Zhu Y, L B, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated metaanalysis involving 121174 subjects. *Mutagenesis.* 2013 Jan;28(1):25–37. DOI: 10.1093/mutage/ges048
51. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia.* 2008; 51: 597–601.
52. Srinivasan S, Kaur V, Chamarthi B, et al. TCF7L2 Genetic Variation Augments Incretin Resistance and Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH). *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):554–561. DOI: 10.2337/dc17-1386
53. Махрова И.А., Глотов О.С., Глебова М.А. и др. Эффективность применения метформина при ожирении и метаболическом синдроме у детей и подростков в зависимости от полиморфизма гена TCF7L2 // *Медицинская генетика.* – 2012. – 4(118). – С. 29–35. [Makchrova IA, Glotov OS, Glebova MA. Efficiency of metformin treatment for obesity and metabolic syndrome in children and adolescents depends of TCF7L2 genotype. *Medicinskaya genetika.* 2012; 4(118): 29–35. (In Russ).]
54. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):2178–2182. DOI: 10.2337/db07-0440
55. Zimdahl H, Itrrich C, Graefe-Mody U, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia.* 2014 Sep;57(9):1869–1875. DOI: 10.1007/s00125-014-3276-y