

# Результаты исследования ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию метформином у больных сахарным диабетом 2-го типа

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

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия; <sup>4</sup>ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск, Россия

**Обоснование.** В последние годы активно изучаются генетические аспекты, влияющие на эффективность терапии метформином (МФ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию МФ у больных СД2 в Новосибирской области и провести метаанализ ранее опубликованных данных.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное обследование 460 больных СД2 (97 мужчин и 363 женщины), получавших МФ как в монотерапии, так и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (СМ). В зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> пациенты были распределены на группы: 209 больных, имеющих целевой HbA<sub>1c</sub> на фоне терапии МФ, и 251 больной, не достигшие целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на максимальной дозе МФ. Определение аллелей и генотипов проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan-зондов в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

**Результаты.** Частота редкого аллеля С полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* у обследованных лиц составила 0,41 и статистически не различалась между подгруппами монотерапии МФ и комбинированной терапии. 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 монотерапии МФ (OR=0,90; 95% CI 0,65—1,25; *p*=0,54) и комбинированной терапии (OR=1,02; 95% CI 0,72—1,43; *p*=0,92). Однако результаты метаанализа подтверждают ассоциацию аллеля С с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (суммарный OR=1,27; 95% CI 1,10—1,46; *p*=0,0008).

**Заключение.** Полиморфный локус rs11212617 гена *ATM* может влиять на эффективность терапии МФ у пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, метформин, *ATM* (rs11212617).

## Results of studying the association between the rs11212617 polymorphism in the *ATM* gene and response to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

© Irina A. Bondar<sup>1\*</sup>, Olesya Yu. Shabel'nikova<sup>1,4</sup>, Ekaterina A. Sokolova<sup>2,3</sup>, Maxim L. Filipenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; <sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia; <sup>4</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

**Rationale.** The genetic aspects influencing the effectiveness of metformin (MF) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DMT2) have recently been intensively studied.

**Objective** — to study the association between the rs11212617 polymorphism in the *ATM* gene and response to metformin therapy in DMT2 patients in the Novosibirsk region and to conduct a metaanalysis of the previously reported data.

**Material and methods.** 460 DMT2 patients (97 males and 363 females) who received MF, both as a part of monotherapy and in combination with sulfonylurea (SU) drugs, were subjected to cross-sectional examination. Depending on HbA<sub>1c</sub> level, patients were divided into the following groups: patients who have attained the target HbA<sub>1c</sub> level after MF therapy (*n*=209) and those who did not attain the target HbA<sub>1c</sub> level although receiving the maximum dose of MF (*n*=251). Alleles and genotypes were determined by real-time PCR using TaqMan probes at the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (SB RAS).

**Results.** Frequency of the rare C allele of the rs11212617 polymorphism in the *ATM* gene in the examined patients was 0.41 and statistically did not differ between the subgroups who received MF monotherapy and combination therapy. Statistically significant association between the genotype of the rs11212617 polymorphism in the *ATM* gene and the type of response was revealed neither in the total group of patients (OR=0.94, 95% CI 0.73—1.23; *p*=0.67) nor in the MF monotherapy (OR=0.94, 95% CI 0.73—1.23; *p*=0.67) or combination therapy subgroups (OR=1.02, 95% CI 0.72—1.43; *p*=0.92). However, the metaanalysis results verify that the C allele is associated with attainment of the target HbA<sub>1c</sub> level (the total OR=1.27, 95% CI 1.10—1.46; *p*=0.0008).

**Conclusions.** The rs11212617 polymorphism in the *ATM* gene can influence the effectiveness of MF therapy in DMT2 patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, metformin, *ATM* (rs11212617).

В настоящее время препаратом первой линии в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2) является метформин (МФ) [1, 2]. Известно, что у разных пациентов с СД2, эффективность терапии МФ может варьировать. Эта изменчивость может быть обу-

словлена психологическими, социальными факторами, нарушением всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта, изменением метаболизма, распределения и экскреции, которые зависят от функции почек, активности ферментных систем,

взаимодействия с другими лекарственными средствами, приводящими к изменению фармакокинетики и фармакодинамики МФ. Несмотря на клиническое применение МФ на протяжении более 50 лет, механизмы, лежащие в основе его терапевтических эффектов, изучены не полностью. После поступления в клетку МФ накапливается в митохондриальном матриксе. Ключевой мишенью МФ является комплекс I дыхательной цепи митохондрий, в результате ингибирования которого снижается продукция АТФ и повышается уровень АМФ и АДФ. Этот сдвиг энергетического метаболизма клетки детектируется главным энергетическим сенсором клеток АМФ-активируемой протеинкиназой (АМРК). МФ усиливает процессы фосфорилирования, что приводит к увеличению клеточной АМРК с последующим ингибированием протеинкиназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), влияющей на метаболизм и сигналинг ростовых факторов, процессы дифференцировки, старения, апоптоза и аутофагии [3, 4]. Активация АМРК снижает активность ферментов клеточного цикла, глюконеогенез и гликогенолиз, стимулирует анаэробный гликолиз, окисление жирных кислот в печени и кетогенез, подавляет липогенез, синтез холестерина и триглицеридов, подавляет липолиз и липогенез в адипоцитах, стимулирует окисление жирных кислот и захват глюкозы в скелетных мышцах через повышение биосинтеза переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, модулирует секрецию инсулина бета-клетками [5]. Предполагается, что снижение экспрессии и активности АМРК ассоциировано с ожирением, метаболическим синдромом, нарушением углеводного обмена, раком, ишемией миокарда [2, 5]. В последние годы активно изучаются генетические аспекты, влияющие на эффективность терапии МФ. Наибольший интерес представляет изучение влияния МФ на АМРК, которая является продуктом экспрессии гена атаксии-телеангиэктазии *ATM* [6]. По данным литературы [7], редкий аллель С полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* связан с хорошим ответом на МФ.

Цель — изучить ассоциацию полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию МФ у больных СД2 в Новосибирской области и провести метаанализ ранее опубликованных данных.

## Материал и методы

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

Из 2000 обследованных была сформирована группа из 460 человек (97 мужчин и 363 женщины), получавших терапию МФ как в монотерапии, так и

в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (СМ). Критериями исключения являлись: СД1, другие типы сахарного диабета, инсулинотерапия при СД2, наличие онкологических заболеваний, сердечной недостаточности 3—4-й степени функционального класса NYHA, печеночная недостаточность (более 7 баллов по Чайлд—Пью), снижение СКФ менее 45 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства.

В исследование включались только пациенты, подписавшие информированное согласие (с 2012 по 2015 г.).

Всем 460 больным провели полное клиническое обследование, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) иммуно-турбодиметрическим методом на анализаторе BIO-RAD D10 (США). 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 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 24 мМ сульфата аммония; 3,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; 0,05% Tween-20; 300 нМ каждого праймера; по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ 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 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа полиморфного локуса rs11212617 использовали следующие олигонуклеотиды: прямой праймер 5'-GATCTACATATACC AATTACAAAGG-3', обратный праймер 5'-GGATAA CATATAGTTGGGTCTTG-3', зонд на аллель "А" 5'-FAM-CAGAGAATGTCAGAGCGG-BHQ-3', зонд на аллель "С" 5'-R6G-CAGAGACTGTCAGA GCGG-BHQ-3'.

Оценку ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию МФ у больных СД2 в Новосибирской области проводили по уровню HbA<sub>1c</sub>. Пациенты, имевшие целевые параметры HbA<sub>1c</sub>, в соответствии с алгоритмами оказания специализированной медицинской помощи больным СД (2015) составили группу с хорошим ответом на МФ. Пациенты, не достигшие целевых значений HbA<sub>1c</sub>, составили группу с плохим ответом на МФ.

В зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> пациенты были распределены на группы: больные, имеющие целе-

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, м/ж	29/128	17/68	
Возраст, годы	60,4±8,9	57,5±8,1*	0,0002
Длительность СД, годы	5,1±5,1	7,2±6,0*	0,00005
Возраст дебюта СД, годы	55,4±9,6	50,2±8,6*	<0,00001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,2±6,2	34,2±7,1	0,21
HbA <sub>1c</sub> , %	6,7±0,4	9,8±1,6*	<0,00001
НОМА-IR	3,4±2,2	3,5±2,7	0,93
СКФ, мл/мин × 1,73 м <sup>2</sup>	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

вой HbA<sub>1c</sub> на фоне терапии МФ (группа с хорошим ответом на МФ как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами СМ), и группа пациентов, не достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на максимальной дозе МФ.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52 от 19.03.13). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

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) с 25-м и 75-м перцентилями [25; 75]. Для сравнения частоты аллелей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . 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](http://www.r-project.org)) и программа Statistica 6.0. Метаанализ, оценка эффекта «архивного ящика» (publication bias) и построение графиков «forestplot» и «funnelplot» были выполнены с помощью пакетов meta и rmeta программного приложения R-project ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Поиск исследований проводили в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) с использованием терминов «rs11212617», «T2DM» и «diabetes mellitus» в различных комбинациях среди опубликованных до 12 мая 2016 г. включительно. Критерии включения: 1) дизайн исследования «случай—контроль», 2) оценка ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7%, 3) изложение результатов на английском языке, 4) наличие всей информации, необходимой для вычисления OR. В метаанализ помимо наших результатов были включены результа-

ты двух исследований Y. Zhou [8, 11] и N. van Leeuwen [9]. Результаты исследования Y. Zhou (2014, RS11212617 is associated with metformin treatment response in type 2 diabetes in Shanghai local Chinese population.), полученные на китайской популяции, нами не включены, так как статьи нет в доступе, а резюме не содержит необходимой информации. Всего в метаанализ включены 5494 пациента с СД2, принимающих МФ.

## Результаты

Средний возраст обследованных составил 58,8±8,6 года, длительность СД2 — 6,2±5,7 года, уровень HbA<sub>1c</sub> 8,4±1,9%, ИМТ 34,8±6,7 кг/м<sup>2</sup>. В зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> пациенты были распределены на группы: группа (n=209) с целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> на фоне терапии МФ (группа с хорошим ответом на МФ), из них монотерапия МФ была у 110 человек, комбинацию МФ с СМ получали 99 больных; и группа пациентов (n=251), не достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на максимальной дозе МФ (группа с плохим ответом на МФ), из них монотерапия МФ была у 58 человек, комбинацию МФ с СМ получали 193 человека.

При анализе клинических данных пациенты группы с плохим ответом на МФ по сравнению с группой с хорошим ответом на МФ были моложе (57,5±8,1 года против 60,4±8,9 года;  $p<0,05$ ), имели большую длительность заболевания (7,2±6,0 года против 5,1±5,1 года;  $p<0,05$ ), более высокий уровень HbA<sub>1c</sub> (9,8±1,6% против 6,7±0,4%;  $p<0,05$ ), более молодой возраст начала заболевания (50,2±8,6 года против 55,4±9,6 года;  $p<0,05$ ) и статистически значимо не различались по ИМТ, степени инсулинорезистентности, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровню трансаминаз (табл. 1).

Распределение генотипов полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* статистически не отклонялось от равновесия Харди—Вайнберга ( $p=0,21$ ). Частота редкого аллеля С полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* у обследованных больных составила 0,41;

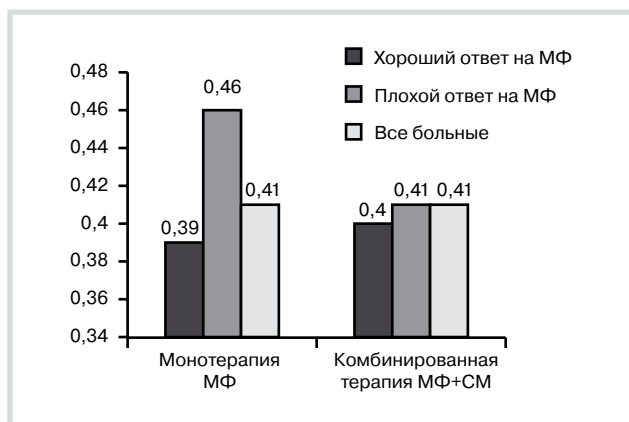


Рис. 1. Частота редкого аллеля С полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* в группах с различным ответом на терапию метформинном.

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 таковой в группе с хорошим ответом (рис. 1).

Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого  $HbA_{1c} < 7\%$  при терапии МФ от генотипов полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* не выявил статистически значимой ассоциации генотипа полиморфного локуса rs11212617 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).

Нами был проведен метаанализ результатов нашего исследования с ранее опубликованными. Всего в метаанализ включены 5494 пациента с СД2, принимающих МФ (табл. 3).

По результатам метаанализа, редкий аллель С является фактором хорошего ответа на терапию МФ (суммарный  $OR = 1,27$ ; 95% CI 1,10—1,46;  $p = 0,0008$ ; уровень гетерогенности  $p = 0,02$ , модель случайных эффектов). Нами не обнаружено предвзятости в пу-

бликации результатов другими исследователями в соответствии с корреляционным анализом (Begg's correlation analysis:  $z = -0,45$  и  $p = 0,65$ ) и регрессионным тестом (Egger's test:  $t = -0,47$ ;  $p = 0,66$ ). Дополнительно был проведен метаанализ в каждой из подгрупп: монотерапия МФ и комбинированная терапия. Однако, если для подгруппы с монотерапией МФ были получены схожие результаты [суммарный  $OR = 1,26$ , 95% CI 1,12—1,42;  $p = 0,0001$ , уровень гетерогенности  $p = 0,15$ , модель фиксированных эффектов, Begg's correlation analysis ( $z = 1,32$  и  $p = 0,19$ ), Egger's test ( $t = 0,79$ ;  $p = 0,48$ )], то для группы с комбинированной терапией влияние полиморфного локуса на достижение целевого уровня  $HbA_{1c}$  не выявлено: суммарный  $OR = 1,13$ ; 95% CI 0,98—1,29;  $p = 0,09$ , уровень гетерогенности  $p = 0,75$ , модель фиксированных эффектов, Begg's correlation analysis ( $z = -0,56$  и  $p = 0,57$ ), Egger's test ( $t = -0,37$ ;  $p = 0,73$ ). Результаты метаанализа и анализа предвзятости в публикациях графически изображены на рис. 2.

Нежелательных явлений в ходе проведенного исследования зарегистрировано не было.

### Обсуждение

Первое фармакогенетическое полногеномное ассоциативное исследование МФ было проведено в Шотландии у 1024 больных СД2, участвующих в исследовании GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) [8]. Эффективность терапии МФ оценивали по уровню  $HbA_{1c}$  в течение первых 18 мес от начала терапии. Целевым уровнем являлся  $HbA_{1c} < 7\%$ , что считалось показателем эффективности сахароснижающей терапии. При статистическом анализе 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 С полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* достигали целевого уровня  $HbA_{1c}$  чаще ( $OR = 1,64$ ; 95% CI 1,37—1,99;  $p = 1,9 \times 10^{-7}$ ). Для репликации первоначального результата полногеномного исследования авторы генотипировали этот полиморфный локус в двух независимых группах 1783 шотландских паци-

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  при терапии метформинном от генотипов полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM*

Показатель	Генотип rs11212617 гена <i>ATM</i>			OR (95% CI)	p
	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

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 МФ и уровень креатинина.

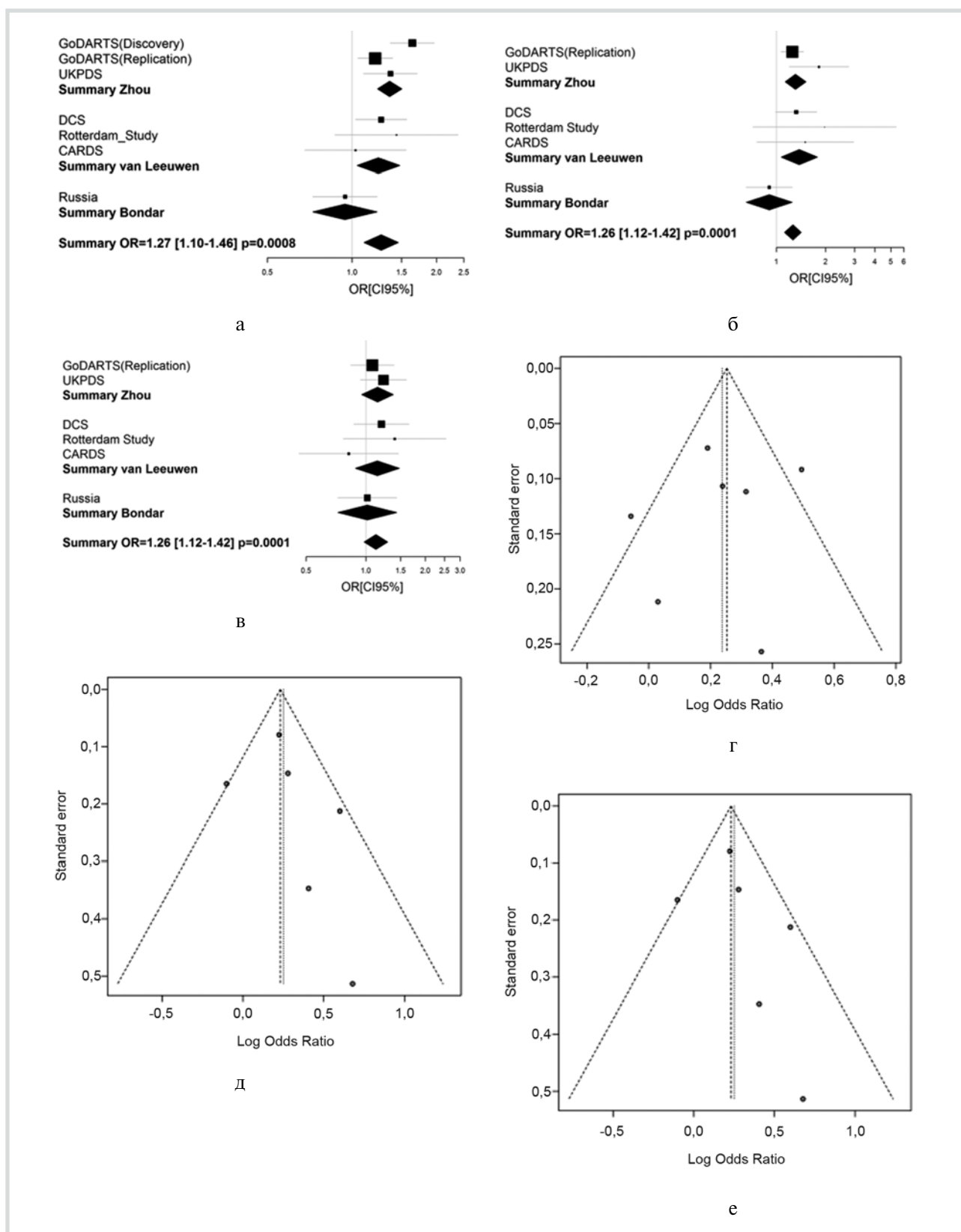


Таблица 3. Метаанализ исследований зависимости достижения целевого  $HbA_{1c} < 7\%$  при терапии МФ от генотипов полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM*

Исследование	Число участни- ков	OR (95% CI)	<i>p</i>
Общая группа			
GoDARTS (Discovery) [11]	1024	1,64 (1,37—1,99)	$1,9 \times 10^{-7}$
GoDARTS (Replication) [11]	1783	1,21 (1,05—1,38)	0,007
UKPDS [11]	1113	1,37 (1,1—1,72)	0,006
Метаанализ [GoDARTS (Discovery)+GoDARTS (Replication)+UKPDS] [11]	3920	1,35 (1,22—1,49)	$2,9 \times 10^{-7}$
DCS [15]	929	1,27 [1,03—1,58]	0,028
Rotterdam Study [15]	182	1,44 (0,87—2,39)	0,15
CARDS [15]	254	1,03 (0,68—1,57)	0,86
Метаанализ (DCS + Rotterdam Study + CARDS) [15]	1365	1,24 (1,04—1,49)	0,016
Метаанализ {GoDARTS (Replication)+ UKPDS+DCS+RotterdamStudy+CARDS} [15]	4443	1,25 (1,13—1,38)	$7,8 \times 10^{-6}$
Россия (собственные данные)	209	0,94 (0,73—1,23)	0,67
Метаанализ [GoDARTS (Discovery) + GoDARTS (Replication) + UKPDS + DCS + Rotterdam Study + CARDS]+Россия (собственные данные)	5494	1,27 (1,10—1,46)	0,0008
Монотерапия МФ			
GoDARTS (Replication) [8]	1460	1,25 (1,07—1,46)	0,005
UKPDS [8]	284	1,82 (1,20—2,78)	0,005
DCS [9]	547	1,32 (0,99—1,78)	0,062
Rotterdam Study [9]	65	1,97 (0,72—5,42)	0,19
CARDS [10]	81	1,50 (0,76—2,95)	0,23
Метаанализ (DCS + Rotterdam Study + CARDS) [10]	693	1,38 (1,07—1,80)	0,015
Метаанализ [GoDARTS (Replication) + UKPDS + DCS + Rotterdam Study + CARDS] [10]	2437	1,33 (1,16—1,50)	$1,4 \times 10^{-5}$
Россия (собственные данные)	110	0,90 (0,65—1,25)	0,54
Метаанализ [GoDARTS (Replication) + UKPDS + DCS + Rotterdam Study + CARDS]+Россия	2547	1,26 (1,12—1,42)	0,0001
Комбинированная терапия (МФ+СМ)			
GoDARTS (Replication) [8]	505	1,08 (0,84—1,40)	0,54
UKPDS [8]	829	1,23 (0,94—1,62)	0,13
DCS [9]	382	1,20 (0,87—1,66)	0,26
Rotterdam Study [9]	117	1,40 (0,77—2,57)	0,27
CARDS [10]	173	0,82 (0,46—1,46)	0,51
Метаанализ (DCS + Rotterdam Study + CARDS) [10]	672	1,15 (0,89—1,48)	0,29
Метаанализ [GoDARTS (Replication) + UKPDS + DCS + Rotterdam Study + CARDS] [10]	2006	1,1590,99—1,340	0,067
Россия (собственные данные)	99	1,02 90,72—1,430	0,92
Метаанализ [GoDARTS (Replication) + UKPDS + DCS + RotterdamStudy + CARDS]+Россия (собственные данные)	2105	1,13 (0,98—1,29)	0,09

ентов с СД2 (другая часть исследования GoDARTS) и 1113 пациентов из исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). В обеих популяциях также была установлена значимая ассоциация с ответом на терапию МФ. Совокупный эффект по достижению цели сахароснижающей терапии МФ был статистически значим на полногеномном уровне ( $OR=1,35$ ; 95% CI 1,22—1,49),  $p=2,9 \times 10^{-7}$ ). Позднее той же группой исследователей были определены генотипы полиморфного локуса rs11212617 еще у трех когорт: DCS, Rotterdam Study и CARDS [8, 9]. Последующий метаанализ в 5 исследованных когортах (первая была исключена во избежание смещения результатов) включал 4443 пациентов с СД2 и

также подтверждал связь редкого аллеля С с достижением целевого уровня  $HbA_{1c}$  ( $OR=1,25$ ; 95% CI 1,13—1,38;  $p=7,8 \times 10^{-6}$ ). Примечательно, что ассоциация аллеля С при делении на группы монотерапии МФ и комбинированной терапии сохраняется только в группе с монотерапией. N. Van Leeuwen и соавт. [10] предположили, что некоторые эффекты терапии МФ (в частности, опосредованные AMPK, могут частично нивелироваться при приеме препаратов СМ. Возможно, данный участок гена контролирует клеточный цикл, а изменения в нем могут приводить к уменьшению фосфорилирования и активации AMPK и соответственно к различному сахароснижающему эффекту МФ.



**Рис. 2.** Графическое изображение результатов метаанализа и анализа предвзятости в публикациях.

а — «forest plot» для ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в общей группе; б — «forest plot» для ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в группе с монотерапией метформином, в — «forest plot» для ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в группе с комбинированной терапией, д — «forest plot» для исследований ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в общей группе, е — «funnel plot» для исследований ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в группе с монотерапией, ф — «funnel plot» для исследований ассоциации rs11212617 с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% в группе с комбинированной терапией.

Другие исследователи, которые изучали влияние полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* на вероятность развития СД2 у лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) в программе профилактики диабета (Diabetes Prevention Program, DPP), с участием представителей пяти американских этнических групп ( $n=988$ ), предположили, что время перехода НТГ в СД2 у лиц, принимающих МФ и различных по генотипу полиморфного локуса rs11212617, может отличаться. Однако никакой существенной разницы обнаружено не было. J. Florez и соавт. [11] полагают, что эффект полиморфного локуса при терапии МФ заметен только при высоких  $HbA_{1c}$ , что возможно только у лиц с уже диагностированным СД2. У участников их исследования СД2 развивался впоследствии, и уровни  $HbA_{1c}$  были невысоки.

Недавно S. Vilvanathan и соавт. [12] у жителей Южной Индии (118 пациентов с СД2 и 112 здоровых лиц) оценивали связь полиморфного локуса rs11212617 с развитием СД2. Однако влияние данно-

го полиморфного локуса на предрасположенность к СД2 отсутствовало: OR=1,09; 95% CI 0,75—1,60.

## Заключение

Выполненное исследование не выявило ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию препаратами МФ у больных СД2 в Новосибирской области. Однако результаты метаанализа собственных данных с ранее опубликованными подтверждают ассоциацию аллеля С с достижением целевого уровня  $HbA_{1c}$  (суммарный OR=1,27; 95% CI 1,10—1,46;  $p=0,0008$ ). Таким образом, полиморфный локус rs11212617 гена *ATM* может влиять на эффективность терапии МФ у пациентов с СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- 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
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (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 II, Shestakova MV. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151s1-112
- 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
- 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
- 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 USA*. 2010;107(50):21830-21835. doi: 10.1073/pnas.0912793107
- 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
- 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/jci140671
- 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
- 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
- vanleeuwen 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 metaanalysis of five cohorts. *Diabetologia*. 2012;55(7):1971-1977. doi: 10.1007/s00125-012-2537-x
- 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
- 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.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

\***Бондарь Ирина Аркадьевна** — д.м.н., проф. [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; адрес: 630091, Россия г. Новосибирск, Красный проспект, д.52 [address: 52 Krasniy prospect, 630091 Novosibirsk, Russian Federation]; тел.: +7(383)3152291; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru, eLibrary SPIN-код: 6633-8947, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4324-2926>.

**Шабельникова Олеся Юрьевна** — к.м.н. [Olesya Y. Shabelnikova, MD, PhD]; e-mail: odc@oblmed.nsk.ru; eLibrary SPIN-код: 5941-4815; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3906-4784>.

**Соколова Екатерина Алексеевна** [Ekaterina A. Sokolova]; e-mail: sokolovaea2608@gmail.com; eLibrary SPIN-код: 2414-1230; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2652-6644>.

**Филипенко Максим Леонидович** — к.б.н. [Maxim L. Filipenko, PhD]; e-mail: mlfilipenko@gmail.com; eLibrary SPIN-код: 4025-0533; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ**

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А., Филипенко М.Л. Результаты исследования ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена *ATM* с ответом на терапию метформином у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 9-16. doi: 10.14341/probl20176319-16

Получена: 29.10.2016. Принята к публикации: 16.01.2017. Опубликована: 25.02.2017.

**TO CITE THIS**

Bondar IA, Shabelnikova OY, Sokolova EA, Filipenko ML. Polymorphic locus rs11212617 of ATM gene association with the response to metformin therapy in type 2 diabetes patients. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):XXX-XXX. doi: 10.14341/probl20176319-16

Received: 29.10.2016. Accepted: 16.01.2017. Published online: 25.02.2017.