



Изучение ассоциации полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития сахарного диабета 2-го типа

Сорокина Е.Ю.¹ • Погожева А.В.¹ • Пескова Е.В.¹ • Макурина О.Н.¹ • Батурин А.К.¹

Сорокина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹

✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Пескова Елена Васильевна – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹

Макурина Ольга Николаевна – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹

Батурин Александр Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹

Актуальность. Сахарный диабет (СД) 2-го типа составляет 90–95% всех случаев СД, как правило, развивается у людей старше 40 лет, страдающих ожирением, отличается высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью от осложнений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск развития СД 2-го типа определяется совместным действием генетических и средовых факторов. Идентифицированы гены, ассоциированные с СД 2-го типа, к ним относится ген АТФ-зависимого калиевого канала (*KCNJ11*), распространенность полиморфизма которого имеет региональные особенности. **Цель** – изучение ассоциации полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона. **Материал и методы.** Обследованы 1050 человек, из них 311 мужчин и 739 женщин. СД 2-го типа имели 139 человек (17 мужчин и 122 женщины). Генотипирование полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам дезоксирибонуклеиновой кислоты. **Результаты.** Анализ частоты встречаемости полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* показал, что 14,2% обследованных имели генотип ТТ, 44,8% – генотип СТ, 41,1% – нормальный (дикий)

генотип СС. Распространенность мутантного аллеля Т составляла 36,6%, аллеля С – 63,4%. Частота встречаемости мутантного аллеля Т статистически значимо не отличалась у обследованных с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) от обследованных с индексом массы тела < 30 кг/м² (38,8% против 35,7%), отношение шансов (ОШ) 1,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,907–1,439; $p=0,26$. Вместе с тем величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг мышечной массы тела, была достоверно ниже у мужчин, имеющих полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе. Частота встречаемости аллеля Т и генотипа ТТ у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения. Выявлена ассоциация генотипа ТТ с риском развития СД 2-го типа (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43; $p=0,04$). **Заключение.** У жителей Московского региона полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11* (аллель риска Т) вносит свой вклад (наиболее выраженный и статистически значимый при гомозиготном носительстве аллеля Т) в риск развития СД 2-го типа.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11*

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация



Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа представляют собой серьезную угрозу для жизни и здоровья населения во всем мире. По данным Международной группы по изучению ожирения (International Obesity Task Force – IOTF), около одного миллиарда взрослых имеют избыточную массу тела, а 475 миллионов из них страдают ожирением [1, 2].

На долю СД 2-го типа приходится 90–95% всех случаев СД. Заболевание развивается, как правило, у людей старше 40 лет, страдающих ожирением. СД 2-го типа характеризуется хронической гипергликемией, вызванной сочетанием инсулинорезистентности с недостаточной компенсаторной секрецией инсулина, и отличается высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью от осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых. Риск его развития определяется совместным действием генетических и средовых факторов. Резкое увеличение заболеваемости СД 2-го типа, наблюдаемое на протяжении последних десятилетий, связывают с изменением характера питания и физической активности. При этом данные внешние факторы могут реализоваться преимущественно на фоне генетических [3–5].

Идентифицированы гены, ассоциированные с ожирением и СД 2-го типа [6–10]. В частности, известно, что секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы регулирует аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый калиевый канал посредством влияния на метаболизм глюкозы на уровне мембран клеток. Ген АТФ-зависимого калиевого канала подсемейства J, член 11, официальный символ *KCNJ11*, кодирует синтез белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц, которые образуют этот канал. При гипергликемии и высокой концентрации АТФ внутри β -клеток канал закрыт, и калий не выходит из клетки. За счет этого создается мембранный потенциал, способствующий открытию кальцийзависимых каналов, и ионы кальция (необходимые для секреции гранул, содержащих инсулин) проникают в клетку [11].

Именно поэтому мутации в гене *KCNJ11* могут привести к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала. Наиболее изучен полиморфный маркер этого гена rs5219, в котором происходит замена цитозина на тимин в позиции 67, приводящая к замене глутаминовой кислоты в позиции 23 аминокислотной последовательности белка на лизин [12–15]. Была показана ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа у европейцев

и американцев европейского происхождения [16, 17]. Вместе с тем во Франции и Швейцарии статистически значимой ассоциации с СД 2-го типа выявлено не было [18].

В японской популяции продемонстрирована более выраженная ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа, чем в европейских странах [19]. Другими авторами в исследовании по типу «случай – контроль» показано наличие связи полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей арабских государств. У жителей Японии и Южной Кореи обнаружена связь также и с риском развития артериальной гипертензии [20–23].

В эпидемиологических исследованиях установлено, что полиморфизм rs5219 гена *KCNJ11* – один из наиболее значимых факторов для развития СД 2-го типа в китайской популяции [24–26]. Однако в других работах это не подтверждено [27]. Результаты популяционных исследований, проведенных в Гонконге, выявили статистически значимую ассоциацию полиморфизма rs5219 с повышенным содержанием глюкозы в крови и преддиабетическим состоянием, но не выявили связи с риском развития СД 2-го типа [28].

В целом ряде исследований, в том числе в мексиканских популяциях, а также у жителей Северной Индии и Ганы статистически значимой связи с риском развития СД 2-го типа обнаружено не было [29–31]. Но в индоевропейской этнической группе связь полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с этой патологией оказалась статистически достоверной [32].

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона.

Материал и методы

Всего были обследованы 1050 взрослых человек европеоидной расы в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 311 мужчин и 739 женщин. Среди всех пациентов 64% имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². При этом 139 человек (17 мужчин и 122 женщины, средний возраст 57,1 ± 0,45 года) страдали СД 2-го типа (диагноз верифицирован в медицинских организациях по месту жительства). Из них 3,6% имели избыточную массу тела, а 96,4% – абдоминальное ожирение разной степени тяжести. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа составлял 7,9 ± 0,23 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 7,04 ± 0,26%.

**Таблица 1.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с расчетом отношения шансов для аллеля Т у обследуемых в зависимости от величины индекса массы тела

Группа обследованных	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		ОШ (95% ДИ), аллель риска Т	Значение <i>p</i>
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
Все обследованные (<i>n</i> = 1050)	41	44,8	14,2	63,4	36,6		
ИМТ < 30 кг/м ²	40,5	47,7	11,8	64,3	35,7	1,14 (0,907–1,439)	0,26
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	38	46,5	15,5	61,4	38,8		
Мужчины (<i>n</i> = 311)	37,6	48,9	13,5	62,1	37,9		
ИМТ < 30 кг/м ²	37,4	50,6	12	62,6	37,4	1,04 (0,619–1,73)	0,89
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	39,5	44,7	15,8	61,8	38,2		
Женщины (<i>n</i> = 739)	42,3	43,6	14,5	63,9	36,1		
ИМТ < 30 кг/м ²	42,6	45,8	11,6	65,5	34,5	1,2 (0,92–1,581)	0,17
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	37,6	46,9	15,5	61,1	38,9		

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела

Для оценки ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с ожирением и СД 2-го типа из всех обследованных были сформированы группы для проведения анализа по типу «случай – контроль». Оценку ассоциации с ожирением изучали у 672 человек с ИМТ ≥ 30 кг/м² (случай) и 378 человек с ИМТ < 30 кг/м² (контроль), связь с СД 2-го типа – у 139 человек, страдающих СД 2-го типа, группа сравнения (контроль) составила 140 человек.

Обследование пациентов проводили согласно разработанной в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» программе «Нутритест-ИП 3» (РАМН).

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного, белкового и углеводного обменов, определяли с использованием анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме. Определение состава тела (содержания воды, абсолютной и относительной массы мышечной и жировой ткани) проводили при помощи программного обеспечения Looking'Body анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея). Исследование энерготрат в состоянии покоя осуществляли методом непрямой калориметрии с использованием портативного метабографа VO2000 (MedGraphics, США).

При идентификации генетического полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из крови

стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, и с последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции epMotion 5075 (Eppendorf, Германия). Генотипирование проводили путем аллель-специфичной амплификации (амплификатор CFX96 Real Time System, компания BIO-RAD, США) с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона (χ^2) выполняли с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия). Рассчитывали отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

Данные исследования полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* показали, что 14,2% обследованных имели генотип ТТ, 44,8% – генотип СТ, 41% – генотип СС.

**Таблица 2.** Антропометрические и метаболические показатели пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*

Показатель	Генотип		
	СС	СТ	ТТ
Все обследованные			
ИМТ, кг/м ²	28,8±0,44	28,3±0,37	28,2±0,59
жировая масса, %	32,7±0,94	34,2±0,81	34,1±1,25
площадь висцерального жира, см ²	91,8±2,04	97,6±2,31	93,4±3,12
энерготраты в покое, ккал	1527,4±35,9	1444,4±28,8	1757,5±41,3
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	57,1±1,98	48,4±2,61*	58,4±1,35
Мужчины			
ИМТ, кг/м ²	24,4±0,47	25,5±0,58	24,3±0,75
жировая масса, %	29,7±1,03	30,5±0,39	30,5±3,13
площадь висцерального жира, см ²	86,2±3,07	89,1±3,21	82,2±4,35
энерготраты в покое, ккал	1923,2±65,7	1976,6±68,2	1870,0±53,5
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	69,9±1,93	52,8±1,7**	46,8±1,82**
Женщины			
ИМТ, кг/м ²	29,6±0,52	29,3±0,46	29,0±0,73
жировая масса, %	33,7±0,63	35,5±0,73	35,4±1,21
площадь висцерального жира, см ²	93,7±2,15	100,7±2,96	97,2±4,23
энерготраты в покое, ккал	1394,2±37,2	1249,5±49,3	1720,6±40,3
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	52,8±4,02	46,8±3,22	63,0±4,46

ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение

Достоверность отличий от показателя группы обследуемых с диким генотипом СС: *p < 0,01; **p < 0,00

Частота встречаемости аллеля Т составляла 36,6%, аллеля С – 63,4% (табл. 1). Гендерных различий по величине этих показателей выявлено не было (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,76–1,12, p = 0,41).

Частота встречаемости аллеля Т соответствовала величине этого показателя в европейских (37–52%) [8, 12, 20] и арабских популяциях (29–32%) [21], а также у жителей Японии, Индии, Китая (34–40%) [15, 16, 19]. При этом частота встречаемости аллеля Т статистически значимо не различалась у обследованных с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и у людей с ИМТ < 30 кг/м²: ОШ 1,14, 95% ДИ 0,907–1,439, p = 0,26. При анализе результатов исследования у мужчин и женщин также не было получено статистически значимой разницы по этому показателю в зависимости от ИМТ (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,619–1,73, p = 0,89

и ОШ 1,2, 95% ДИ 0,92–1,581, p = 0,17 соответственно).

Анализ данных антропометрических исследований свидетельствовал об отсутствии статистически значимых отличий между носителями различных генотипов полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* по ассоциации с величиной ИМТ и жировой массы не только в обследуемой группе в целом, но и отдельно у мужчин и женщин (табл. 2).

Результаты исследования состояния энергетического обмена у обследованных пациентов показали: величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг массы скелетной мускулатуры, была достоверно ниже у мужчин, имеющих генотип ТТ полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе, а также в целом по группе у людей с генотипом СТ.

**Таблица 3.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма *rs5219* с расчетом отношения шансов для аллеля Т и генотипов ТТ и СС у обследуемых с сахарным диабетом 2-го типа ($n = 139$) в сравнении с контролем ($n = 140$)

Группа обследованных	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		ОШ (95% ДИ), аллель риска Т $p = 0,12$	ОШ (95% ДИ), отношение генотипов ТТ и СС $p = 0,04$
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
Все обследованные							
группа сравнения	35,3	54	10,7	62,2	37,8	1,37 (0,917–2,045) $p = 0,12$	2,35* (1,018–5,435) $p = 0,04$
пациенты с СД 2-го типа	32,9	43,4	23,7	54,6	45,4		
Мужчины							
группа сравнения	40,4	50	9,6	65,4	34,6	1,51 (0,548–4,164) $p = 0,42$	2,1 (0,157–28,02) $p = 0,56$
пациенты с СД 2-го типа	22,2	66,7	11,1	54,6	45,4		
Женщины							
группа сравнения	32,2	56,3	11,5	60,4	39,6	1,27 (0,806–2,006) $p = 0,3$	2,07 (0,795–5,38) $p = 0,13$
пациенты с СД 2-го типа	34,3	40,3	25,4	55,6	44,4		

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет

* Ассоциация генотипа ТТ с СД 2-го типа статистически значима, $p = 0,04$

Что касается результатов биохимических исследований, у обследованных пациентов с различными генотипами полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* не было каких-либо статистически значимых различий по параметру содержания в сыворотке крови показателей метаболизма (уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевины).

Как видно из табл. 3, частота встречаемости аллеля Т у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения, на 7,6%, однако это увеличение не было статистически значимым. Не наблюдалось также существенной разницы по частоте встречаемости аллеля Т (45,4 и 44,4% соответственно) между мужчинами и женщинами с этим заболеванием, но ОШ для аллеля Т было выше у мужчин.

Вместе с тем генотип ТТ у пациентов с СД 2-го типа выявлялся на 13% чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43, $p = 0,04$).

Заключение

Результаты исследования полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* у жителей Московского региона продемонстрировали частоту встречаемости

аллеля Т, равную 36,6%, что соответствует величине этого показателя в европейских (37–52%) [8, 12, 20] и арабских популяциях (29–32%) [21], а также у жителей Японии, Индии, Китая (34–40%) [15, 16, 19]. При этом у пациентов с СД 2-го типа генотип ТТ полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* выявлялся на 13% чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43, $p = 0,04$).

Ассоциации полиморфизма этого гена с ожирением в наших исследованиях отмечено не было, как и не обнаружено различий в содержании в сыворотке крови показателей метаболизма (уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевины) в зависимости от генотипа полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*. В случае концентрации глюкозы в сыворотке крови отсутствие этой зависимости, возможно, было связано с приемом больными СД 2-го типа лекарственной сахароснижающей терапией.

Таким образом, полученные данные (на примере Московского региона) свидетельствуют о том, что генетический вариант *rs5219* гена *KCNJ11* (аллель риска Т) вносит свой вклад (наиболее выраженный и статистически значимый при гомозиготном носительстве аллеля Т) в формирование риска СД 2-го типа у жителей Российской Федерации. ☺



Литература

- International Obesity Task Force. Obesity the global epidemic [Internet]. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–50. doi: 10.1056/NEJMr0906948.
- Vimalaswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e7. doi: 10.1017/S1462399410001389.
- Wang CP, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):77–84. doi: 10.1900/RDS.2007.4.77.
- Батури́н А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2011;80(3):13–7.
- Батури́н А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение Trp64Arg полиморфизма гена β3-адренорецепторов у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2012;81(2):23–7.
- Батури́н А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания. *Вопросы питания*. 2012;81(6):4–11.
- Батури́н А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3), у населения России. *Вопросы питания*. 2014;83(2):35–41.
- Насибулина Э.С., Борисова А.В., Ахметов И.И. Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью. *Вопросы питания*. 2013;82(5):23–8.
- Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):157–63. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
- Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882.
- Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–23. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
- Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, Qu Y. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961.
- Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2990–3002. doi: 10.4238/2013.August.20.1.
- Cejková P, Novota P, Cerná M, Kolostová K, Nováková D, Kucera P, Novák J, Anđel M, Weber P, Zdráský E. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(5):173–5.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220–32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869.
- Cauchi S, Neale KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
- Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009;58(7):1690–9. doi: 10.2337/db08-1494.
- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, Al-Saud NA, Al-daghri N, Mohammad S, Meyer BF. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):137–40. doi: 10.1002/dmrr.777.
- Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi WY, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009;10:33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33.
- Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007;24(2):178–86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
- Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, Kunika K, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Tanahashi T, Itakura M. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52(10):781–93. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
- Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, Qin W, Hou X, Wang C, Bao Y, Xiang K, Jia W. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643.
- Wang F, Han XY, Ren Q, Zhang XY, Han LC, Luo YY, Zhou XH, Ji LN. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2477–82.
- Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z, Yu L, Zhang Z, Xu H, He L. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet*. 2009;54(7):433–5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.
- Wen J, Rönn T, Olsson A, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, Ling C, Hu R. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS One*. 2010;5(2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.
- Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Fong CH, Ong KL, Law LS, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. The KCNJ11 E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28598. doi: 10.1371/journal.pone.0028598.
- Danquah I, Othmer T, Frank LK, Bedu-Ado G, Schulze MB, Mockenhaupt FP. The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study. *BMC Med Genet*. 2013;14:96. doi: 10.1186/1471-2350-14-96.
- Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, Riba L, Rodríguez-Torres M, Guerra-García MT, Guillén-Pineda LE, Choudhry S, Del Bosque-Plata L, Canizales-Quinteros S, Pérez-Ortiz G, Escobedo-Aguirre F, Parra A, Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314–21. doi: 10.2337/db11-0550.



31. Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, Kumar S, Aggarwal A, Rao VR, Sachdeva MP. A validation study of type 2 diabetes-related variants of the TCF7L2, HHEX, KCNJ11, and ADIPOQ genes in one endogamous ethnic group of north India. *Ann Hum Genet.* 2010;74(4):361–8. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00580.x.

32. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, Kumar MV, Prakash S, Dwivedi OP, Ghosh S, Yajnik CS, Tandon N, Bharadwaj D, Chan-

dak GR. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes.* 2010;59(8):2068–74. doi: 10.2337/db09-1386.

References

1. International Obesity Task Force. Obesity the global epidemic [Internet]. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
3. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2339–50. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
4. Vimalaswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e7. doi: 10.1017/S1462399410001389.
5. Wang CP, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):77–84. doi: 10.1900/RDS.2007.4.77.
6. Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. Izuchenie polimorfizma rs9939609 gena FTO u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2011;80(3):13–7 (in Russian).
7. Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. Izuchenie Trp64Arg polimorfizma gena β 3-adrenoretseptorov u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [The Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene study in persons with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2012;81(2):23–7 (in Russian).
8. Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Tutel'yan VA. Geneticheskie podkhody k personalizatsii pitaniya [Genetic approaches to nutrition personalization]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2012;81(6):4–11 (in Russian).
9. Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Peskova EV, Makurina ON, Tutel'yan VA. Regional'nye osobennosti polimorfizma genov, assotsirovannykh s ozhireniem (rs9939609 gena FTO i Trp64Arg gena ADRB3), u nasele-niya Rossii [Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2014;83(2):35–41 (in Russian).
10. Nasibulina ES, Borisova AV, Akhmetov II. Izuchenie assotsiatsii polimorfizma Ala54Thr gena FABP2 s riskom razvitiya ozhireniya, zhirovoy massoy tela i fizicheskoy aktivnost'y [Study on association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2013;82(5):23–8 (in Russian).
11. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(3):157–63. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
12. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(9):e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882.
13. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2013;4(4):114–23. doi: 10.4239/wjcd.v4.i4.114.
14. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, Qu Y. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(4):e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961.
15. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):2990–3002. doi: 10.4238/2013.August.20.1.
16. Cejková P, Novota P, Cerná M, Kolostová K, Nováková D, Kucera P, Novák J, Andel M, Weber P, Zdráský E. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha).* 2007;53(5):173–5.
17. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altschuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220–32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869.
18. Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet.* 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
19. Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2009;58(7):1690–9. doi: 10.2337/db08-1494.
20. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, Al-Saud NA, Al-daghri N, Mohammad S, Meyer BF. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):137–40. doi: 10.1002/dmrr.777.
21. Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi WY, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33.
22. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007;24(2):178–86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
23. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, Kunika K, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Tanahashi T, Itakura M. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2007;52(10):781–93. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
24. Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, Qin W, Hou X, Wang C, Bao Y, Xiang K, Jia W. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One.* 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643.
25. Wang F, Han XY, Ren Q, Zhang XY, Han LC, Luo YY, Zhou XH, Ji LN. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(20):2477–82.
26. Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z, Yu L, Zhang Z, Xu H, He L. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet.* 2009;54(7):433–5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.



27. Wen J, Rönn T, Olsson A, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, Ling C, Hu R. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS One*. 2010;5(2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.
28. Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Fong CH, Ong KL, Law LS, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. The KCNJ11 E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28598. doi: 10.1371/journal.pone.0028598.
29. Danquah I, Othmer T, Frank LK, Bedu-Ado G, Schulze MB, Mockenhaupt FP. The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study. *BMC Med Genet*. 2013;14:96. doi: 10.1186/1471-2350-14-96.
30. Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, Riba L, Rodríguez-Torres M, Guerra-García MT, Guillén-Pineda LE, Choudhry S, Del Bosque-Plata L, Canizales-Quinteros S, Pérez-Ortiz G, Escobedo-Aguirre F, Parra A, Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314–21. doi: 10.2337/db11-0550.
31. Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, Kumar S, Aggarwal A, Rao VR, Sachdeva MP. A validation study of type 2 diabetes-related variants of the TCF7L2, HHEX, KCNJ11, and ADIPOQ genes in one endogamous ethnic group of north India. *Ann Hum Genet*. 2010;74(4):361–8. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00580.x.
32. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, Kumar MV, Prakash S, Dwivedi OP, Ghosh S, Yajnik CS, Tandon N, Bharadwaj D, Chandak GR. Impact of common variants of PPAR γ , KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010;59(8):2068–74. doi: 10.2337/db09-1386.

Evaluation of an association between rs5219 polymorphism of *KCNJ11* gene and the risk of type 2 diabetes mellitus

Sorokina E.Yu.¹ • Pogosheva A.V.¹ • Peskova E.V.¹ • Makurina O.N.¹ • Baturin A.K.¹

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents from 90 to 95% of all diabetes and usually occurs in obese individuals above 40 years of age, is highly prevalent, associated with high morbidity and mortality from complications involving, first of all, the cardiovascular system. The risk of T2DM is determined by combined effects of genetic and environmental factors. Genes associated with T2DM have been identified, including the gene of ATP-dependent potassium channel (*KCNJ11*); the prevalence of its polymorphisms may have some regional characteristics. **Aim:** To study an association between *rs5219 KCNJ11* gene polymorphisms and the risk of T2DM in the population of the Moscow Region. **Materials and methods:** The study involved 1050 subjects, including 311 men and 739 women, 139 of whom (17 men and 122 women) had T2DM. Genotyping of *rs5219 KCNJ11* gene polymorphisms was performed with the use of allele-specific amplification, the real-time detection and TaqMan-probes complementary to the DNA polymorphism sites. **Results:** The analysis of *rs5219 KCNJ11* polymorphism frequencies showed that 14.2% of patients had TT genotype, 44.8 – CT genotype, and 41.1% – normal (wild) CC genotype.

The prevalence of the mutant T allele was 36.6%, that of the C allele – 63.4%. The frequency of the mutant T allele in patients with obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) was not significantly different from that in patients without obesity (body mass index < 30 kg/m²) (38.8% and 35.7%, respectively, odds ratio (OR) 1.14, 95% confidence interval (CI) 0.907–1.439, $p=0.26$). At the same time, energy expenditure at rest per kg of lean body mass was significantly lower in men who have *rs5219 KCNJ11* gene polymorphism, both in homo- and heterozygotes. The frequency of the T allele and TT genotype in diabetic patients was higher than in the control group. An association between TT genotype and the risk of T2DM was found (OR 2.35, CI 1.018–5.43, $p=0.04$). **Conclusion:** In the population of the Moscow Region, gene polymorphism *rs5219 KCNJ11* contributes to the risk of developing T2DM which is most obvious and statistically significant in homozygotes.

Key words: obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, *rs5219* polymorphism, *KCNJ11* gene

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421

Sorokina Elena Yu. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases¹

Pogosheva Alla V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases¹

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.
E-mail: allapogosheva@yandex.ru

Peskova Elena V. – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases¹

Makurina Olga N. – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases¹

Baturin Aleksandr K. – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation