



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

**POLIMORFISMOS DEL GEN *ABCC8* RELACIONADOS CON LA
EFICACIA DE SULFONILUREA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**TESINA QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
BIOQUÍMICA CLÍNICA**

Presenta: QFB. Alma Beatriz Pérez Sevilla

Tutor: Dr. Juan Arcadio Molina Guarneros

México, D. F.

Junio 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente. M. en C. María de los Ángeles Granados Silvestre (FQ)

Vocal. Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias (HGM)

Secretario. Dra. Diana Barrera Oviedo (FM)

1er. Suplente. Dra. Claudia Huesca Gómez (Instituto Nacional de Cardiología)

2º Suplente. Dra. Katy Sánchez Pozos (FQ)

Asesor del Tema:

Dr. Juan Arcadio Molina Guarneros

Sustentante:

QFB. Alma Beatriz Pérez Sevilla

AGRADECIMIENTOS

- ☺ A Dios por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi vida y lograr otra meta más en mi carrera.
- ☺ A mis padres Emilia Sevilla y Gerardo Pérez por su confianza, por su apoyo incondicional y por la educación que me han brindado, ya que ello ha forjado una mujer de provecho.
- ☺ A mis hermanas Marisol, Lidia y Brenda esperando que les sirva como ejemplo para seguir adelante con sus proyectos de vida.
- ☺ A mi director de Tesis Dr. Molina Guarneros Juan; por abrirme las puertas de su laboratorio y permitirme ser parte del grupo de trabajo.
- ☺ A la M.C. Nidia Rodríguez y a la M. C. Patricia Cuautle por su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente.
- ☺ A todos mis profesores y compañeros de la especialización, que me han apoyado y acompañado en este trabajo.

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Inmunofarmacología, del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, con la colaboración de la M. en C. Nidia Rodríguez Rivera quien realizó la revisión crítica del mismo.

Einstein, Albert: "Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	7
MARCADOR BIOLÓGICO (SUPERVISIÓN DEL TRATAMIENTO).....	9
TRATAMIENTO.....	9
SULFONILUREAS.....	11
MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS SULFONILUREAS.....	14
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN RESPUESTA AL FÁRMACO (FARMACOGNÉTICA).....	17
POLIMORFISMOS DEL GEN <i>ABCC8</i>	18
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	20
METODOLOGÍA.....	21
RESULTADOS.....	22
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	36
CONCLUSIONES.....	40
REFERENCIAS.....	41

RESUMEN

Durante más de 50 años las sulfonilureas han sido de gran importancia en la farmacoterapia para la diabetes mellitus tipo 2 (DMT 2), se unen a los canales de potasio dependientes de ATP en las células β pancreáticas y estimulan la liberación de insulina, disminuyendo la concentración de glucosa en sangre, observándose una disminución de HbA1c (hemoglobina glicosilada) en 1 a 2 %.

En México es uno de los tratamientos iniciales para esta enfermedad y aunque estos agentes hipoglucemiantes son eficaces, en algunos casos no existe una buena respuesta al tratamiento; esto pudiera deberse a factores ambientales y a la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, es decir a factores genéticos. Por lo que el campo de la farmacogenética de las sulfonilureas está investigando la mejora del tratamiento de la DMT 2 a través de la relación entre las variantes del genoma humano (polimorfismos) y la variabilidad en respuesta a sulfonilureas. La mayoría de los estudios farmacogenéticos han tratado de determinar la influencia de los polimorfismos de los genes de las enzimas metabolizadoras de la sulfonilureas. Recientemente los polimorfismos en los genes para el receptor de sulfonilureas y en los genes de riesgo de diabetes como *ABCC8* y *KCNJ11*, se han implicado como determinantes importantes de la farmacodinamia de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El propósito de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica sobre la farmacogenética de las **sulfonilureas** en el entorno de la diabetes mellitus tipo 2, centrada específicamente en los polimorfismos del gen *ABCC8* (exón 16-3 C/T, exón 18, exón 31 y exón 33) blanco de las sulfonilureas. Esta revisión proporciona una información útil para tratar de establecer las bases de una investigación farmacogenética de sulfonilureas de segunda generación.

INTRODUCCIÓN

En México, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT 2) se ha convertido en la segunda causa de mortalidad en los últimos años¹ con niveles crecientes de pacientes y defunciones. Los estados con prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí².

Figura 1.- Prevalencia de DMT2 por diagnóstico médico previo. ENSANUT 2012



La tasa de mortalidad por esta enfermedad con base en las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud, va en aumento de 59.0% en 2004 a 70.8% en 2008. Según la ENSANUT 2012, 6.4 millones de adultos mexicanos fueron diagnosticados con DMT 2, con un aumento en la prevalencia (9.17% de la población adulta vs 7% en la ENSANUT 2006²) y un estimado de 6 millones de enfermos sin diagnosticar. A sí mismo el 70 y 75% de los pacientes diagnosticados se encuentran descontrolados³.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2)

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, se caracteriza por hiperglucemia, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. De acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010 y la ADA 2011^{4,5}. La Diabetes se clasifica por su etiología con fines de diagnóstico y tratamiento en: Diabetes tipo 1 (inmunitaria e idiopática), Diabetes tipo 2, Diabetes tipo MODY y Diabetes gestacional.

La Diabetes tipo 2, es aquella en la que se presenta resistencia a la insulina o una deficiencia en su producción, puede ser absoluta o relativa.

La resistencia a insulina provoca un aumento a la secreción de la insulina para producir una respuesta normal. El hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, son dianas principales de la insulina, no responden adecuadamente a la misma, de manera que el páncreas tiene que producir más cantidad para compensar su efecto. Con el paso del tiempo, las células beta comienzan a fallar y se producen defectos en la secreción de insulina, produciéndose una intolerancia a la glucosa que tiene como consecuencia la hiperglucemia y la aparición de la DMT2 ^{4,5}.

Los pacientes suelen ser mayores de 30 años cuando se les diagnóstico, son obesos y presentan relativamente pocos síntomas clásicos. Esto indica que la DMT2 aumenta progresivamente y paralelamente al envejecimiento de la población por el déficit en las células beta, sin embargo en los últimos años cada vez es más frecuente que aparezca en sujetos jóvenes, y en niños.

Los síntomas principales de la DMT2 son, emisión excesiva de orina (poliuria), aumento anormal de la necesidad de comer (polifagia), incremento de la sed (polidipsia), y pérdida de peso sin razón aparente.

El diagnóstico se establece, cuando existe una glucemia plasmática en ayuno de ≥ 126 mg/dL; una glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dL; o bien una glucemia ≥ 200 mg/dL a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua ⁴.

Las complicaciones de DMT2 difieren entre países según su grado de desarrollo e industrialización, en los países desarrollados las más frecuentes son la retinopatía, las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica) y la nefropatía; mientras en los países menos desarrollados presenta gran importancia la isquemia periférica, con infecciones en el pié, gangrena y amputación de miembros inferiores⁶.

Los factores ambientales que desencadenan esta enfermedad son: el sobrepeso, sedentarismo, ≥ 45 años de edad, las mujeres con antecedentes de productos macrosómicos (>4 kg) y/o con antecedentes obstétricos de diabetes gestacional, mujeres con antecedente de ovarios poliquísticos; asimismo, se considera dentro de este grupo a las personas con hipertensión arterial ($\geq 140/90$), dislipidemias (colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) ≤ 40 mg/dl, triglicéridos ≥ 250 mg/dl), a los y las pacientes con enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, o insuficiencia arterial de miembros inferiores) y con antecedentes de enfermedades psiquiátricas con uso de antipsicóticos⁴.

Los factores genéticos que conllevan a la diabetes son muy importantes aunque estos no estén muy bien definidos ya que la DMT2 es una enfermedad de carácter poligénico (alteraciones genéticas múltiples).

MARCADOR BIOLÓGICO (SUPERVISIÓN DEL TRATAMIENTO)

La concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un importante marcador biológico para la supervisión de los pacientes diabéticos en tratamiento. Los niveles de HbA1c reflejan el promedio de las concentraciones de glucosa plasmática durante los 3 meses anteriores y se emplea como una medida indirecta de la calidad del control en el que se encuentra un sujeto con DMT2⁷. Los lineamientos internacionales recomiendan niveles menores a 7% de HbA1c como un buen control glucémico debido a que niveles debajo de esta cifra han demostrado atenuar las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la DMT2⁸

TRATAMIENTO

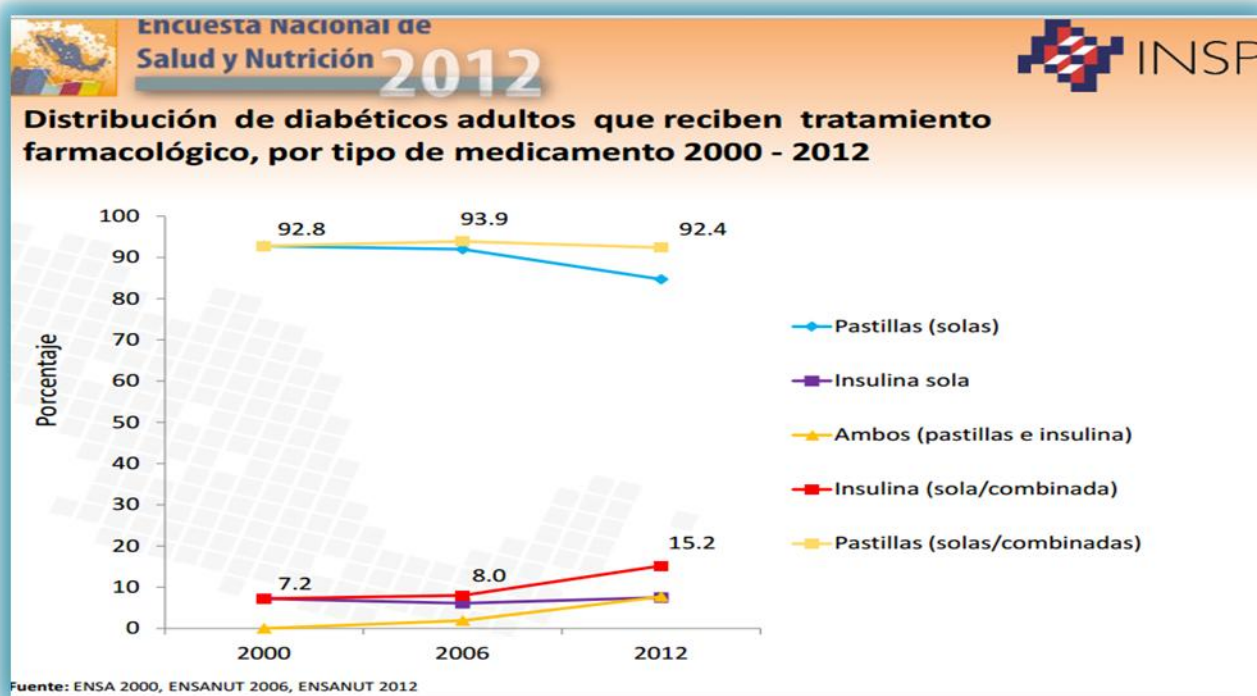
El tratamiento de pacientes con DMT2 consiste en un plan de alimentación, control de peso y actividad física apoyado en un programa farmacológico bien estructurado. El tratamiento farmacológico inicial consiste en el uso de hipoglucemiantes orales. Existen 5 grupos principales de fármacos que se utilizan para el control de la DMT2⁹.

Tabla 1.- Clasificación de hipoglucemiantes orales. (Modificado de Zárate et. al. 2010)

Antidiabéticos comunes de acuerdo con su mecanismo de acción			
Insulina	Secretatogos	Sulfonilureas	Tolbutamida, Clorporamida, Glibenclamida, Glipizida
		Glinidas	Nateglinida, Repaglinida
	Sensibilizadores	Biguanidas	Metformina, Buformina, Fenformina
		Tiazolidinedionas	Pioglitazona, Rosiglitazona
Otros	Inhibidores de α -glucosidasa	Acarbosa, miglitol	

En México el tratamiento más frecuente que reciben los pacientes con DMT 2 es por vía oral. La ENSANUT 2012 reportó del total encuestados que el 85.6% refirió recibir tratamiento farmacológico; de esta cifra, 84.7% reportó recibir tratamiento con hipoglucemiantes orales, 8.0% hipoglucemiantes e insulina y 7.5% solamente insulina².

Figura 2.-Tratamiento farmacológico que reciben los pacientes con DMT2 en México. (ENSANUT 2012)

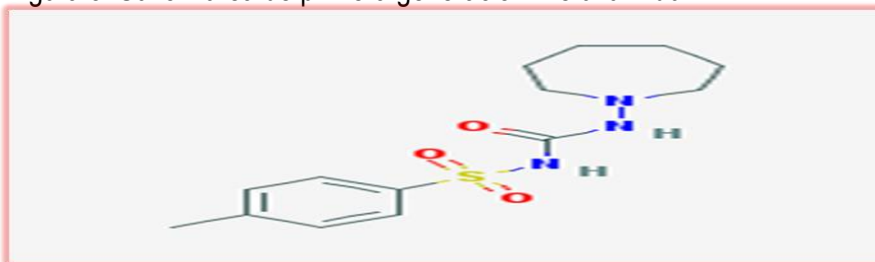


SULFONILUREAS

En México las sulfonilureas, son el tratamiento inicial en pacientes que no presentan sobrepeso (Índice de masa corporal ≤ 27) y, que además la dieta y el ejercicio físico por sí solos no hayan sido los adecuados para bajar los niveles de glucosa en sangre ¹⁰.

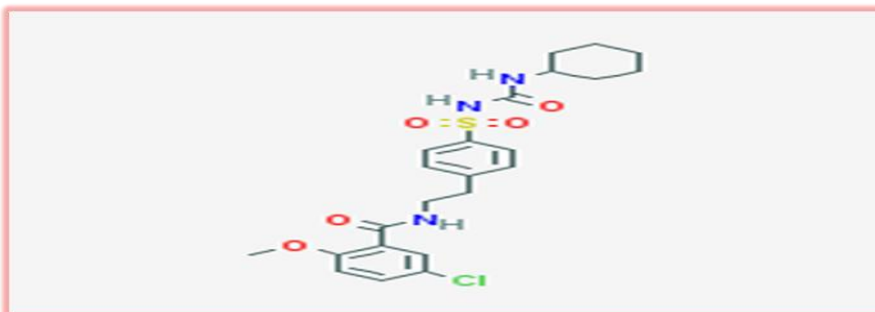
Estructuralmente las sulfonilureas contienen un núcleo central compuesto por una S-fenilsulfonilurea con un sustituyente en la posición para del anillo fenólico y varios grupos laterales posibles que acaban sobre el grupo urea del extremo N', de cuya sustitución se derivan los diferentes compuestos (Figura 3). Según su estructura y su afinidad las sulfonilureas se dividen en tres generaciones, que difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas ¹¹.

Figura 3. Sulfonilurea de primera generación. **Tolazamida**.



Presenta un grupo arilo simple sustituido y una urea lipofílica sustituida

Figura 4.- Sulfonilurea de segunda generación. **Glibenclamida**



Conserva el grupo arilsulfonilurea, pero además contiene un grupo etilamina acil aromático.

Las sulfonilureas de primera generación (por ejemplo tolbutamida, tolazamida, clorpropamida) son fármacos con baja afinidad por los canales de potasio dependientes de ATP (por lo tanto requieren de altas dosis para ser eficaces. Las sulfonilureas de segunda generación (por ej. glibenclamida, glipicida, gliclazida y glimepirida) poseen una afinidad mayor (aproximadamente 100 veces), una acción más rápida y prolongada además de una vida media en plasma más corta, por lo que son actualmente más utilizadas¹¹.

La administración de las sulfonilureas es por vía oral, se absorben en el tracto gastrointestinal y se unen a proteínas plasmáticas (albúmina) del 90 a 99%. La vida media depende de la generación del fármaco (tabla 2). Son metabolizados en el hígado y eliminados en la vía renal o biliar, según la sulfonilurea que se administre. En vista del tiempo necesario para alcanzar una concentración óptima en el plasma, la mayoría de las sulfonilureas son más efectivas cuando se administran media hora antes de la comida¹².

Tabla 2.- Farmacocinética, dosis y duración de las sulfonilureas

FARMACO (MARCA)	DOSIFICACIÓN DIARIA (mg)	DURACIÓN DE ACCIÓN (h)	ELIMINACIÓN	METABOLITOS
SULFONILUREAS DE PRIMERA GENERACIÓN				
Clorpropamida (Dabinese) Tab. 250 mg	100-500	60	RENAL	Activos
Tolazamida	100-1000	12—24	RENAL	Activos
SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN				
Glibenclamida (Euglucon) Comprimidos 5mg	2.5-20	16-24	RENAL 50%	Activos débiles
Gliburida (Glynase)	1.5-12	12—24	RENAL	Inactivos
Glipizida (Minidiab) Comprimidos 5mg	2.5-40	12—24	RENAL 70%	
Gliclazida MR (liberación prolongada) 80mg	40-320	12—15	RENAL 65%	
SULFONILUREAS DE TERCERA GENERACIÓN				
Glimepirida (Amaryl) Comprimidos 2-4 mg	1—8	16-24	RENAL 80%	Activos débiles

Por lo que se refiere a su utilización, las más recomendables son la glimepirida y la gliclazida. La clorpropamida y tolbutamida se han quedado en desuso por su vida media prolongada, ya que favorecen la duración de las hipoglucemias. La glibenclamida, entre todas las sulfonilureas actualmente empleadas, es la más potente y, por tanto es la que presenta mayor riesgo de hipoglucemias, tiene una afinidad evidente por los receptores SUR-2A (miocardio) y SUR-2B (células musculares lisas vasculares), por lo que su empleo no es recomendable¹³, y se utiliza como el patrón habitual en los estudios comparativos con otros fármacos orales. La glipizida, es administrada en dosis preprandiales, al absorberse rápidamente, corrige mejor que otras sulfonilureas. Por último, la gliclazida MR (liberación prolongada) puede administrarse en una única dosis diaria, tiene una escasa afinidad por los receptores SUR-2A ¹³.

La efectividad del tratamiento con sulfonilureas se traduce en una disminución de la glucemia basal (50-70 mg/dl) y posprandial, que se acompaña de un descenso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (1,5-2%). La respuesta clínica está condicionada por diversos factores: biodisponibilidad tras su administración oral, tiempo en alcanzar el pico máximo de actividad, vida media, afinidad y cinética de interacción con el receptor pancreático SUR-1, actividad de sus metabolitos, vía de excreción, efectos secundarios. ¹⁴

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS SULFONILUREAS

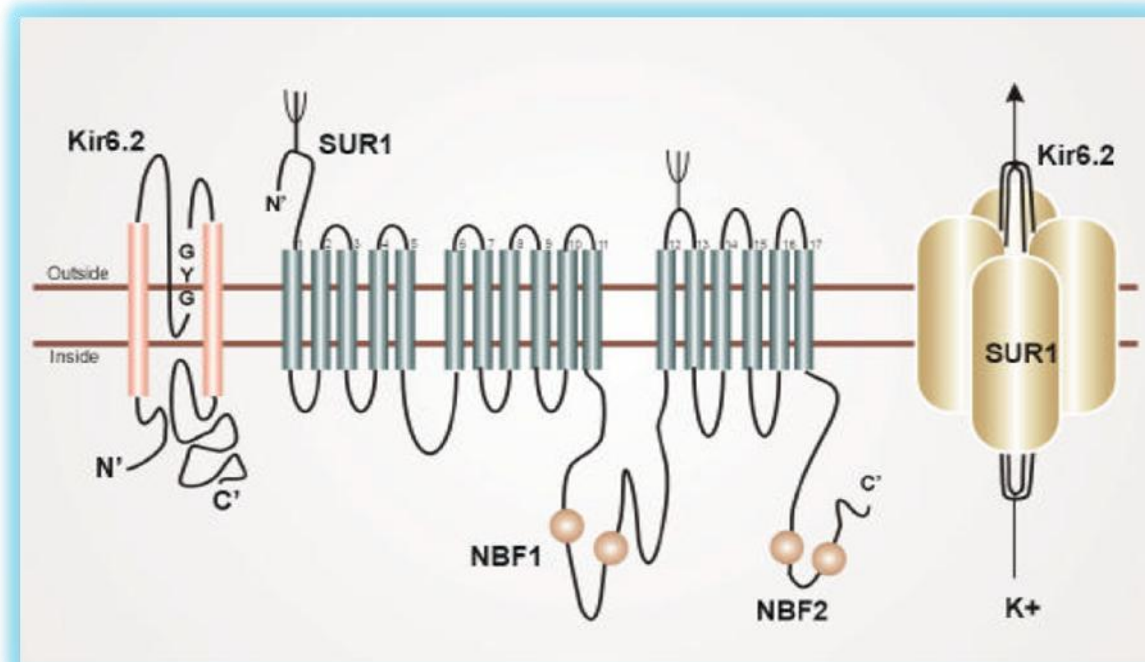
Las sulfonilureas son secretagogos de insulina, inhiben los canales de potasio dependientes de a ATP (K_{ATP}) promoviendo la liberación de insulina a largo plazo¹⁵. Los K_{ATP} , están muy relacionados con enfermedades de manejo de glucosa y desórdenes de la secreción de insulina¹⁶, se encuentran presentes en la mayoría de las células de mamíferos, en tejidos como: el β -pancreático, músculo esquelético, cerebro y músculo liso vascular y no vascular ¹⁷y son componentes claves que empatan el metabolismo de la glucosa, la actividad eléctrica de la membrana y la liberación de insulina.¹⁸

CANALES DE K_{ATP} PANCRÉATICOS

Los canales de K^+ sensibles al ATP (K_{ATP}) son complejos hetero-octaméricos (Figura 5.), constituidos por:

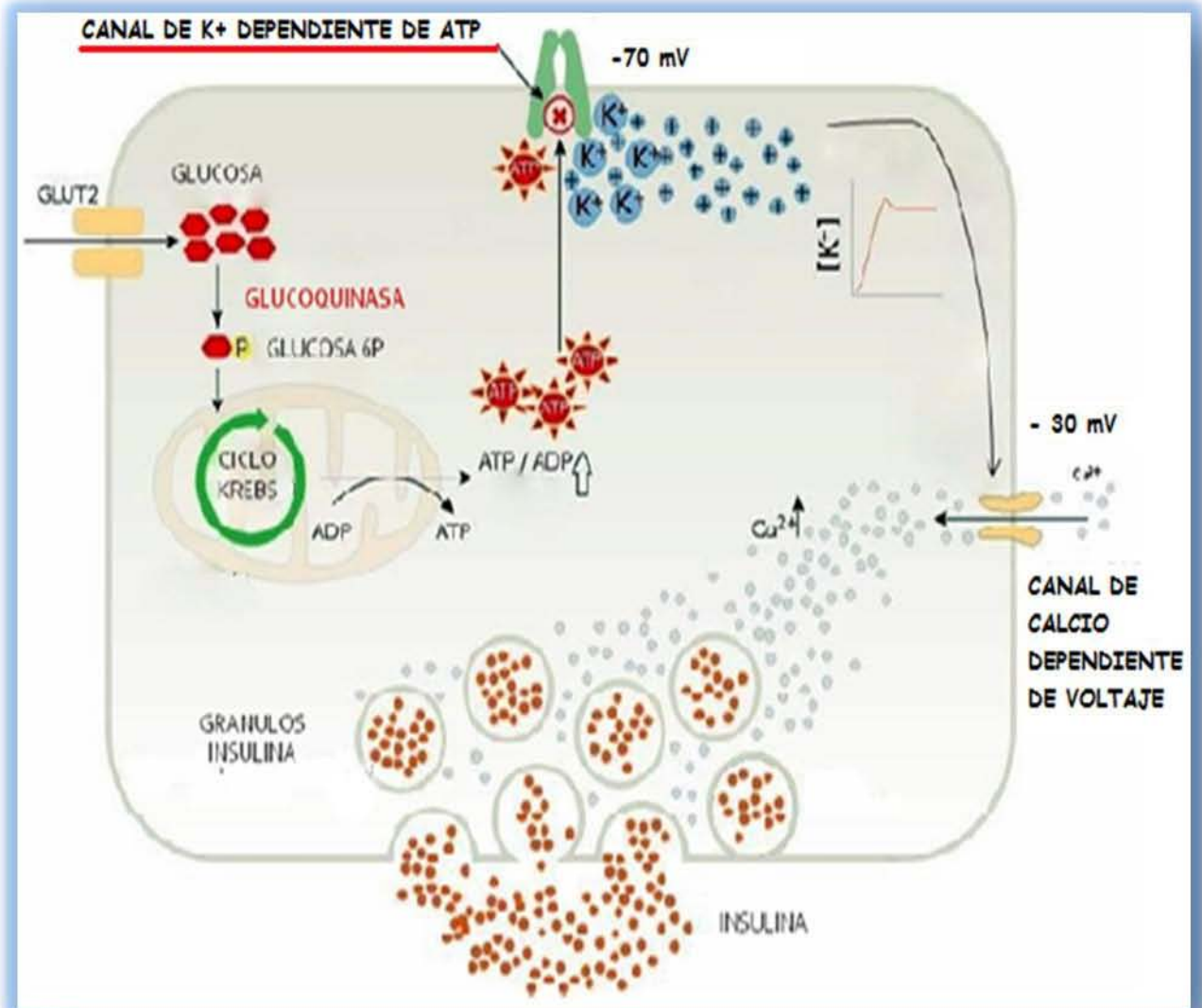
- 4 subunidades Kir6.2: Formado por 2 dominios transmembranales unidos por una secuencia de aminoácidos (glicina, fenilalanina, glicina) altamente conservada. Estas subunidades son codificadas por el gen *KCNJ11*.
- 4 subunidades SUR1: Formado por un dominio N-terminal glicosilado, 3 dominios transmembrana TMD0, TMD1, TMD2; en el espacio intracelular contiene dos sitios de unión a nucleótidos-Mg⁺⁺ llamados NBF1 y NBF2 cada sito contiene un motivo (A y B) y una secuencia altamente conservada que los une. El NBF1 está ubicada entre TMD1 y TMD2, mientras que NBF2 está ubicada en el segmento carboxilo terminal. Estas subunidades son codificadas por el gen *ABCC8*.

Figura 5.- Constitución del canal de potasio dependiente de ATP



Los K_{ATP} se cierran en respuesta a sulfonilureas¹⁹. Proveen la conductancia de K^+ dominante en reposo y determinan el potencial de membrana en las células β -pancreáticas y otros tipos celulares²⁰. En las células β -pancreáticas, la glucosa es transportada al citosol por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), entonces la glucoquinasa (GCK) actúa como sensor de glucosa para catalizar la formación de la glucosa 6- fosfato posteriormente se somete a la glucólisis y al ciclo de Krebs (en la mitocondrias para generar ATP y disminuir el ADP). Los K_{ATP} son bloqueados por ATP de forma fisiológica (Figura 6). El aumento en la glucosa citosólica disminuye entonces la actividad de los K_{ATP} , lo que ocasiona que la membrana se despolarice, desencadenando un potencial de acción que activa canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje (L- Ca^{2+}) y provocando un influjo de Ca^{2+} que desencadena la exocitosis de los gránulos transportadores de insulina²⁰, liberando así la insulina.

Figura 6. Mecanismo de acción sulfonilureas²¹



VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN RESPUESTA AL FÁRMACO. (FARMACOGÉNÉTICA)

Se estima que el 10-20% de los pacientes tendrá menos de 20 mg/dl en la reducción de glucosa plasmática en ayunas tras el inicio del tratamiento con sulfonilureas (es decir, el fracaso sulfonilurea primaria) y aproximadamente el 50-60% de los pacientes tendrá más de 30 mg/dl en la reducción de la glucosa plasmática en ayunas, pero no logrará alcanzar los objetivos del tratamiento de glucemia deseados. Para los pacientes que tienen una buena respuesta inicial al tratamiento, la tasa de fracaso sulfonilureas secundaria es de aproximadamente de un 5-7% por año, así que mientras que algunos pacientes no logran la terapia con sulfonilureas, otros pacientes parecen ser especialmente sensibles a los efectos hipoglucemiantes de estos agentes²². Se sabe que factores clínicos como: la disminución de la función de las células β , diabetes de larga duración, mal control metabólico, y un alto grado de resistencia a la insulina predisponen a los pacientes al fracaso del tratamiento con sulfonilureas, pero también existen otros que pudieran explicar la variabilidad interindividual al fármaco y estos son los factores genéticos ²³⁻²⁵, los cuales son estables a lo largo de toda la vida y se heredan a través de la transmisión de la línea germinal; contrario a una respuesta a los fármacos modulado por factores no genéticos que a menudo se vuelven a su estado normal después de que se corrigen o se eliminan.

Las fuentes más importantes de la variabilidad genética individual en la respuesta al fármaco son polimorfismos de un solo nucleótido (SNP's) implicados en el metabolismo del fármaco (es decir, un parámetro de la farmacocinética) y los polimorfismos de proteínas implicadas en la dirección del fármaco (es decir, un parámetro de la farmacodinamia). Estos polimorfismos codifican receptores blancos del fármaco que afectan directamente la función de la proteína diana, la interacción fármaco-diana, o ambos, para producir efectos en la respuesta a los fármacos²⁶.

A nivel molecular, las variaciones genéticas pueden cambiar la estructura de una proteína diana a través de mutaciones en la región codificante del gen o la cantidad de la proteína expresada mediante la modulación de la regulación génica, ambos de los cuales en última instancia, altera la función de la proteína y en consecuencia la respuesta al fármaco.²⁷

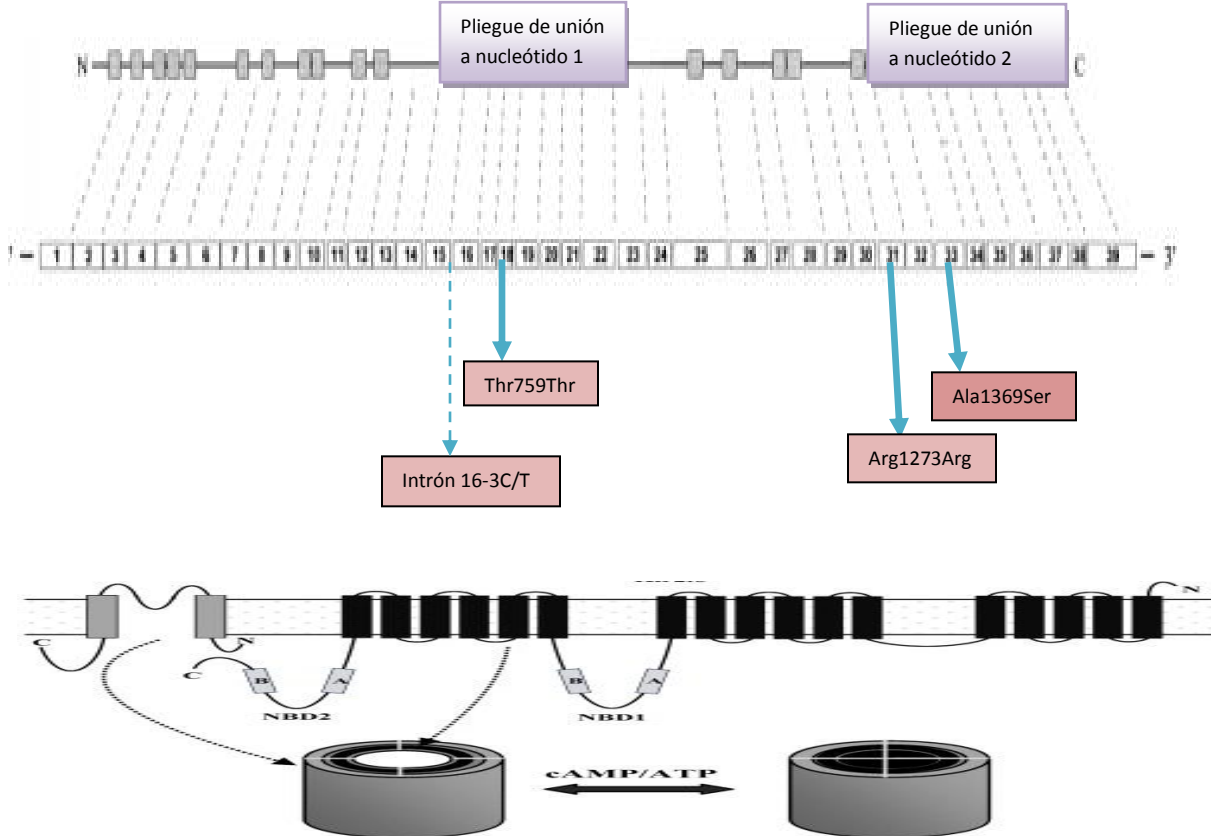
POLIMORFISMOS DEL GEN *ABCC8*

Los genes *ABCC8* y *KCNJ11* están situados en la proximidad de 4.5 kb entre sí en el cromosoma 11 en el brazo corto. *ABCC8* contiene un sólo marco de lectura abierta (**Open Reading Buscador Frame**), con 39 exones y una longitud de más de 100 kb de ADN genómico. Presenta empalme alternativo en el exón 17 lo que da como resultado dos formas de la proteína, una con 1581 aminoácidos y otra con 1582 que es la más abundante en páncreas y otros tejidos, aunque ambas formas se encuentran en todos los tejidos que expresan estos canales^{20,28}. Este gen presenta 2318 SNPs (polimorfismo de un solo nucleótido) relacionados a DMT2. Entre estas variantes, 29 (1,25%) son de alta atención, de ellos 9 y 20 se encuentran en regiones codificantes y no codificantes, respectivamente. Solamente 4 polimorfismos (Tabla 3 y Figura 7) se han asociado con una mayor predisposición a presentar una respuesta diferencial de los fármacos de tratamiento, como las sulfonilureas²⁹⁻³¹.

Tabla 3.- Polimorfismos del gen *ABCC8* asociados a la respuesta al tratamiento con sulfonilureas ³².

POLIMORFISMO	REGIÓN
rs1799854	Intrón (Exón 16-3C/T)
rs1801261	Exón 18
rs1799859	Exón 31
rs757110	Exón 33

Figura 7. Regiones de los polimorfismos del gen *ABCC8* relacionados a DMT2 ³⁶.



En población mexicana no existen reportes de los polimorfismos del exón 16 (-3C/T), exón 31 (R1273R) y exón 33 (S1369A) del gen *ABCC8* y su asociación con la farmacogenética de sulfonilureas, pero en otras poblaciones se ha reportado que estas variantes alélicas pueden modificar parámetros bioquímicos como la HbA1c ³³. Existe evidencia de que los polimorfismos en los genes que codifican para el canal de potasio sensible a ATP pueden conducir a la modulación de la respuesta a la terapia con sulfonilureas, en la glucemia preprandial y postprandial, así como en la Hemoglobina glucosilada (HbA1c).^{30,35} Por lo que resulta de gran importancia revisar en estudios hechos en pacientes diabéticos tipo 2 de diferentes poblaciones, las variantes alélicas de riesgo, ya que proporcionarán información útil para sentar las bases de una investigación futura en población mexicana para poder mejorar la eficacia terapéutica.

JUSTIFICACIÓN

La DMT2 es la segunda causa de muerte en México. El tratamiento más común al inicio de la enfermedad es con sulfonilureas, por lo que es de gran importancia realizar una búsqueda bibliográfica de los genotipos del gen *ABCC8* relacionadas con la eficacia en el tratamiento con sulfonilureas vista a través de un biomarcador (hemoglobina glicosilada), proporcionando información útil para sentar las bases de una investigación farmacogenética en población mexicana.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica relacionada con los polimorfismos del gen *ABCC8* que estén asociados a la eficacia del tratamiento con sulfonilureas, vista a través de un biomarcador (hemoglobina glicosilada) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en diferentes poblaciones.

OBJETIVOS PARTICULARES

Revisar trabajos publicados durante el periodo 2004 al 2014, de los polimorfismos del gen *ABCC8* relacionados con la eficacia de sulfonilureas en pacientes diabéticos tipo 2, vista a través de un biomarcador (hemoglobina glicosilada)

Buscar reportes de estas variantes tanto en población Mexicana como de otros países.

Organizar la información y presentarla en forma de tabla con los datos relevantes de los genotipos del gen *ABCC8* asociados a la respuesta de sulfonilureas en DMT2.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica, retrospectiva.

Criterios de Inclusión:

- Ⓢ Artículos científicos que proporcionen información de los polimorfismos del gen *ABCC8* que estén asociados a la eficacia de las sulfonilureas en población con diabetes mellitus tipo 2 y estén utilizando como biomarcador a la hemoglobina glicosilada.
- Ⓢ Revisión bibliográfica del 2004 -2014
- Ⓢ Búsqueda en las bases de datos:

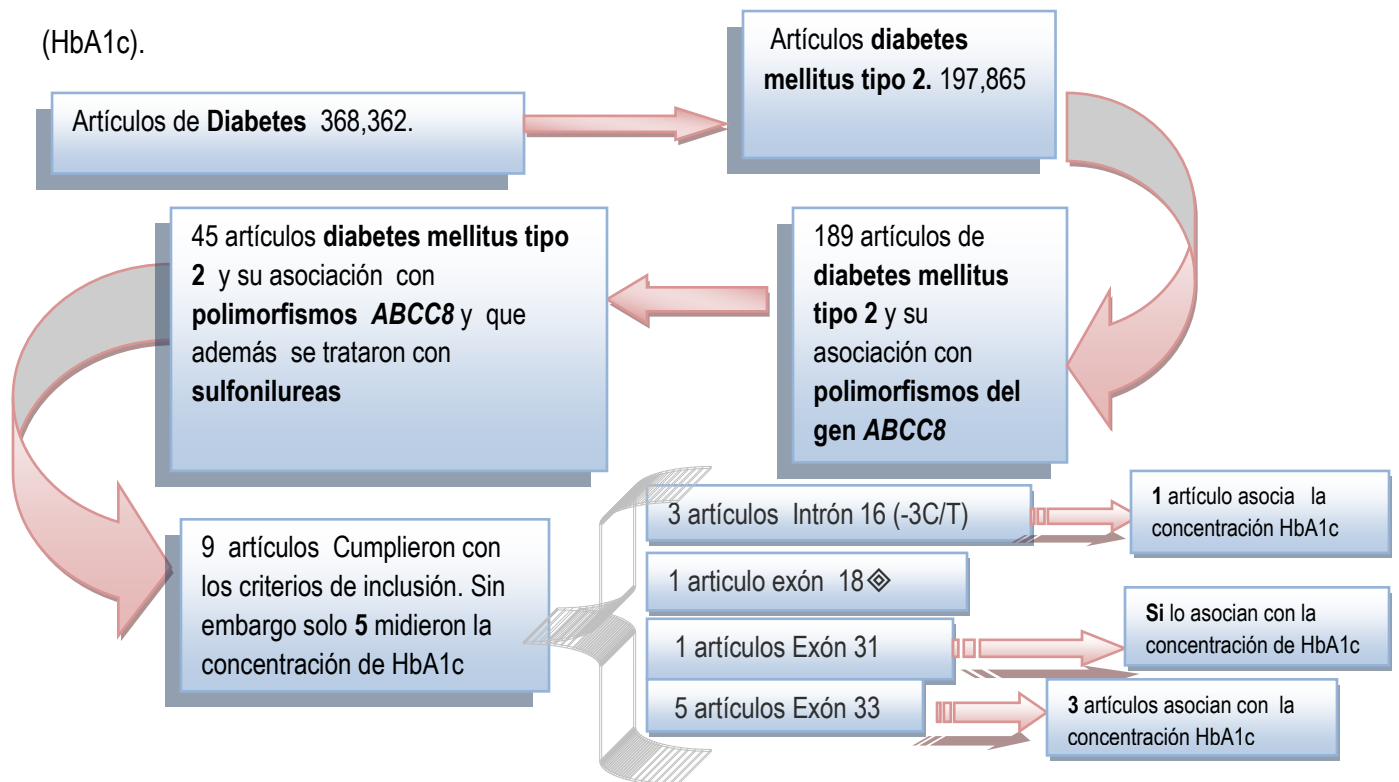
PubMed, Cocharane Date base, PLOS (Public Library of Science), PharmGKB, BioMed Central American Diabetes Association (Diabetes Care).

Criterios de exclusión:

- Ⓢ Trabajos publicados antes del 2004
- Ⓢ Reportes de diabetes tipo 1, neonatal, MODY, gestacional.

RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática para identificar qué polimorfismos del gen *ABCC8* predecían la eficacia a sulfonilureas en población diabética tipo 2. La búsqueda se comenzó en las base de datos PubMed, Cocharane, PLOS, BioMed Central. Comenzando con 368,362 artículos referentes a población diabética y se fue delimitando hasta obtener 189 artículos relacionados con los polimorfismos del gen *ABCC8* en población con diabetes mellitus tipo 2; posteriormente se consultaron las bases de datos de PharmGKB, Diabetes Care, para delimitar los artículos a población tratada con sulfonilureas, obteniendo así 45 artículos; sin embargo mucho de ellos no cumplían con los criterios de inclusión por lo que los excluí, obtenido solamente 9 artículos que consideré de relevancia. Posteriormente al analizarlos solo 5 de ellos asociaban la respuesta a sulfonilureas vista a través de un biomarcador (HbA1c).



◆ Este artículo no cumplió con los criterios de inclusión, solo se describió por ser el primer estudio.

De las 9 publicaciones seleccionadas referentes a polimorfismos del gen *ABCC8* implicados en la respuesta a sulfonilureas, se encontraron 4 polimorfismos estudiados en diferentes poblaciones. De ellos 3 están presentes en zona exónica y uno está en una zona intrónica ²⁶.

Tabla 3.- Polimorfismos del gen *ABCC8* asociados a la respuesta de sulfonilureas en DMT2.

POLIMORFISMO	REGIÓN	CAMBIO DE LA BASE	AMINOÁCIDO
rs1799854	Intrón (Exón 16-3C/T)	C > T	
rs1801261	Exón 18	C > T	Thr759Thr
rs1799859	Exón 31	G > A	Arg1273Arg
rs757110	Exón 33	G > T	Ala1369Ser

Por lo que se categorizó la información dependiendo del polimorfismo que provenía, a si mismo se recopiló toda la información de cada artículo, organizándola en tablas (4 a la 7). Al observar que los artículos mencionaban el país donde se llevó a cabo la investigación y solo algunos hacían referencia a la población, se clasificaron todos los artículos en poblaciones de acuerdo al Hap Map con el fin de unificar los datos; obteniendo caucásicos (CAU) y asiáticos (ASN). Posteriormente se procedió al análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de cada población en los diferentes polimorfismos.

Una vez analizadas las frecuencias se procedió a identificar que artículos asociaban los polimorfismos con la eficacia al tratamiento, vista a través de un biomarcador (HbA1c), observando que solo 5 de ellos hacían referencia a la respuesta al tratamiento con las diferentes sulfonilureas.

Cabe resaltar que el artículo encontrado del exón 18, no cumplió con los criterios de inclusión ya que fue publicado en 1999, así mismo fue hecho en población sana y no utilizó como biomarcador a la HbA1c; a pesar de ello, este solo se tomó como referencia, pues fue uno de los primeros en investigar la farmacogenética en sulfonilureas.

POLIMORFISMOS DEL EXÓN 18 (Thr759Thr)

Tabla 4.- Análisis del polimorfismo del exón 18 (Thr759Thr) y la respuesta al tratamiento en sanos.

AÑO/ POBLACIÓN	FÁRMACO	ASOCIACIÓN
1999/ CAU (DANESES) ⁴⁴ . 406 Sanos	* Tolbutamida	No midieron HbA1c

Este artículo de (Hansen T, Echwald SM, Hansen et al.) no cumplió con los criterios de inclusión, pero se hace mención pues fue uno de los primeros que inicia la investigación de los polimorfismos asociados a la eficacia del sulfonilureas en población sana, no utiliza como biomarcador a la Hb1Ac; este menciona que el gen *ABCC8* podrían alterar el mecanismo de acción de las sulfonilureas, observando que la población que tenía el polimorfismo del exón 18 presentaban una disminución de péptido C e insulina del 40 y 50% respectivamente después de una administración con Tolbutamida; Menciona que la disminución de péptido C e insulina es debido a una alteración del ligando con su diana.

Cabe resaltar que no se encontraron publicaciones hechas en México, solo hay una tesis (reportado en 2009 por Aguilar) en el cual analizaron polimorfismos que afectan a los genes que integran al canal de K_{ATP} , entre ellos *ABCC8* en 504 pacientes de Unidades de Medicina Familiar del IMSS de cuatro estados, en esta tesis solo presentaron, los primeros datos en población mexicana acerca de las frecuencias del polimorfismo del exón 18 de *ABCC8* (C/C:97.22, C/T:2.58% y T/T:0.2%). Sin embargo en este trabajo no encontraron ninguna asociación de estos polimorfismos con parámetros determinantes de la DMT2 como niveles de glucosa, HbA1c, ni con el tratamiento con sulfonilureas.

POLIMORFISMO DEL EXÓN 16 (-3C/T)

Los tres artículos seleccionados para el exón 16 (-3C/T) son de población CAU (Tabla 4), con un rango de edad de 50 a 76 años, con una duración del tratamiento de 4 a 15 años, y todos fueron tratados con sulfonilureas o en combinación con metmorfina. En estos artículos, no mencionan la dosis farmacológica ni especifican que tipo de sulfonilureas tomaban los pacientes.

Tabla 5.- Recopilación de datos de los artículos relacionados al polimorfismo del exón 16 (-3C/T)

Población	CAU (Franceses)	CAU (Polacos)	CAU (Croacia)
Artículo	Meirhaeghe, Helbecque <i>et al.</i>	Marcin, Zychma, G. <i>et al.</i>	Nicolac, Simundic, <i>et al.</i>
Numero de muestra	N=122	N= 99	N=228
Edad (años)	57+-7	67 +-8	66 +-10
Duración de DMT2	No menciona	15- 21 años	5-13 años
Tiempo del tratamiento	No menciona	5- 15 años	4-12 años
Fármaco	70 sulfonilureas 52 en combinación con metmorfina	Sulfonilurea sola o en combinación con metmorfina	Sulfonilurea sola o en combinación con metmorfina

En las frecuencias alélicas del exón 16 (-3C/T) de los CAU se observa que estadísticamente no hubo diferencias entre ellos (Tabla 5.1), sin embargo en la distribución genotípica se observó lo contrario entre los Franceses y Croatas.

Tabla 5.1.- Análisis de las Frecuencias alélicas y genotípicas del exón 16 (-3C/T), en población CAU

Artículo	Meirhaeghe, Helbecque, Cottel <i>et al.</i>		Marcin, Zychma, G. <i>et al.</i>		Nikolac, Simundic, <i>et al.</i>	
Población	122 Franceses		99 Polacos		228 Croatas	
	Genotipo	N	N	N	N	N
Distribución Genotípica	CC	37 (30%)	29 (28.6%)	45 (19.7%)	45 (19.7%)	45 (19.7%)
	CT	56 (46%)	53 (54.1%)	133 (58.3%)	133 (58.3%)	133 (58.3%)
	TT	29 (24%)	17 (17.3%)	50 (22%)	50 (22%)	50 (22%)
Prueba exacta de Fisher. (Freeman-Halton con 95% I.C)		p= 0.273	p= 0.302	♣p= 0.041		
		Fra-Pol	Pol-Cro	Fran-Cro		
Frecuencias alélicas	C	130 (53%)	111 (56%)	223 (49%)	223 (49%)	223 (49%)
	T	114 (47%)	87 (44%)	233 (51%)	233 (51%)	233 (51%)
Prueba exacta de Fisher de dos colas (95% I.C)		p= 0.776	p= 0.395	p= 0.067		
		Fra-Pol	Pol-Cro	Fran-Cro		

p > 0.05 no son estadísticamente significativos. Las frecuencias poblacionales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. ♣ Frecuencias genotípicas de franceses difieren de croatas

Al analizar a los CAU se observa que para este polimorfismo solo en croatas realizaron asociación de los genotipos a través de la concentración de la HbA1c. (Tabla 4.2) Observado una diferencia significativa en aquellos pacientes que presentaban el genotipo C/C.

Tabla 5.2.- Análisis de la asociación del polimorfismo del exón 16 (-3C/T) y la respuesta al tratamiento

AÑO / POBLACIÓN	FÁRMACO	ASOCIACIÓN
2001/ CAU FRANCESES ⁴¹ . 122 pacientes	Tratados con: 70 con sulfonilureas 52 con otros fármacos	No midieron HbA1c
2002/ CAU POLACOS ⁴² . 99 pacientes	Tratados con: 68 insulina 99 con sulfonilureas o con metmorfinas	No midieron HbA1c
2009/CAU CROATAS ³⁰ . 228 pacientes	Tratados con: Sulfonilureas	Presentaron una concentración de HbA1c significativamente diferente: C/C (6.9 %) más baja, C/T (7.6%) medio y T/T (8.1%) más alta.

POLIMORFISMOS DEL EXÓN 31 (Arg1273Arg)

De este polimorfismo sólo se encontró un artículo (Nikolac, Simundic, et. al) de población CAU, de edades entre 56 a 76 años con una duración de la DMT2 de 5 a 13 años y con tratamiento de 4 a 12 años (Tabla 6). Este artículo, asocia la eficacia del tratamiento a través de la concentración de HbA1c. En donde se observa que aquellos pacientes que presentaban el genotipo G/G tenían una concentración mayor de HbA1c en comparación con los el genotipo A/A.

Con respecto a las frecuencias genotípicas el artículo menciona (Tabla 6.1) que el 59.6 % de los pacientes que analizaron presentan el genotipo G/G y solo el 4.4 % presenta el genotipo A/A.

Tabla 6.- Análisis de la asociación del polimorfismo del exón 31 (Arg1273Arg) y la respuesta al tratamientos

AÑO / POBLACIÓN	FÁRMACO	ASOCIACIÓN
2009 /CAU CROATAS ³⁰ . 228 pacientes	Tratados con: Sulfonilureas o combinación con metmorfinas	Los genotipos G/G (7.8%) tenían una HbA1c significativamente mayor en comparación con el genotipo A/A (6.3%).

Tabla 6.1.- Análisis de las Frecuencias alélicas y genotípicas del exón 31 (Arg1273Arg), en población Caucásica.

Artículo	Nikolac, Simundic, et. al.		
Población	228 Croatas		
	Genotipo	N	
Distribución Genotípica	GG	136	(59.6%)
	GA	82	(36%)
	AA	10	(4.4%)
Frecuencias alélicas	G	354	(77.6%)
	A	102	(22.4%)

Las frecuencias poblacionales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinber

POLIMORFISMOS DEL EXÓN 33 (Ala1369Ser)

Los cinco artículos seleccionados para el exón 33, son de población CAU y ASN (Tabla 7), con un rango de edad de 40 a 80 años, con una duración de la enfermedad de 4 a 19 años. En estos artículos, solo los ASN mencionan el tiempo y la dosis farmacológica.

Tabla 7. Recopilación de datos de los artículos relacionados al polimorfismo del exón 33 (Ala1369Ser)

Población	ASN Chinos	ASN Chinos	CAU Alemanes	CAU Croatas	CAU Eslovacos
N	115	1268 (508)	100	228	124
Edad (años)	40-59	42- 58	79 +-9	66+ -10	63+ _8.1
Tiempo DMT2	5 años	5 años	11+-8 años	5-13 años	11.5 +_7.0 años
Fármaco	Gliclazida	Gliclazida	80 Glim,18 Glibe 2 Gliq	Sulfonilureas	17sulfonilureas, (Glim, Gliben, Gliqui, gliclazida). 107 sulfonilurea con metformina
Tiempo tratamiento/ Dosis	8 semanas 40mg 2 al día	8 semanas 40mg 2 al día	No hay información	No hay información	Más de 6 meses No hay información de dosis

Glim (Glimepirida), Glibe (Glibenclamida), Gliq (gliquidon).

Los artículos abarcan dos poblaciones (CAU y ASN) por lo que se hizo un análisis de frecuencia alélica y genotípicas por separado. Obteniendo que para los ASN (Tabla 7.1) no hubo diferencia significativa en cuanto a sus frecuencias genotípica y alélicas. A sí mismo en población CAU se observa que con una significancia del 95%, no existe diferencia significativa en cuantos a sus genotipos y alelos (Tabla 7.2)

Tabla 7.1.- Análisis de las Frecuencias alélicas y genotípicas del exón 33(Ala1369Ser), en ASN

Artículo	Huijuan, Xiaomin, Hongyu et al.		Feng, Guangyun, Xiaowei et al.		TOTAL
	115 Chinos	508 Chinos	623 ASN		
Población	Genotipo	N	N		
Distribución Genotípica	GG	23 (20%)	106 (20.9%)		129(20.7%)
	GT	54 (47%)	251 (49.4 %)		305(49.0%)
	TT	38 (33%)	151 (29.7%)		189(30.3%)
Prueba exacta de Fisher. (Freeman-Halton con 95% I.C)		p=0.930			
Frecuencias alélicas	G	100 (43.5%)	463 (54.4%)		563 (45.2%)
	T	130 (56.5%)	553 (45.6%)		683 (54,8%)
Prueba exacta de Fisher de dos colas (95% I.C)		p=0.202			

p > 0.05 no son estadísticamente significativos. Las frecuencias poblacionales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg

Tabla 7.2.- Análisis de las Frecuencias alélicas y genotípicas del exón 33((Ala1369Ser), en población Caucásica

Artículo	Sato R, Watanabe H, Genma R <i>et al.</i> Nikolac, <i>et. al.</i> Klen, Dolžan, Janež <i>et al.</i>				
Población	100 Alemanes	228 Croatas	124 Eslovacos	452 ASN	
	Genotipo	N	N	N	TOTAL
Distribución Genotípica	GG	18 (18%)	41 (18%)	15 (12.1%)	74(16.4%)
	GT	50 (50%)	97 (42.5%)	60 (48.4 %)	207 (46%)
	TT	32 (32%)	90 (39.5%)	49 (39.5 %)	171(37.6%)
Frecuencias alélicas	G	86 (43%)	179(39.3%)	90 (36.3 %)	355 (39%)
	T	114 (57%)	277(60.7%)	158 (63.7%)	549 (61%)
Prueba exacta de Fisher. (Freeman-Halton con 95% I.C)		<i>p</i> = 0.498 Ale-Cro	<i>p</i> = 0.446 Cro-Esl	<i>p</i> = 0.357 Ale- Esl	
Prueba exacta de Fisher de dos colas (95% I.C)		<i>p</i> = 0.666 Ale-Cro	<i>p</i> = 0.664 Cro-Esl	<i>p</i> = 0.316 Ale- Esl	

p > 0.05 no son estadísticamente significativos. Las frecuencias poblacionales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg

Al observar en los artículos, que tanto en población CAU como la población ASN no hubo diferencias genotípicas ni alélicas, se procedió a realizar el análisis de las dos poblaciones en el que previamente se sumaron las frecuencias de cada grupo y posteriormente se analizaron las frecuencia de los genotipos con prueba exacta de Fisher (Freeman-Halton con 95% I.C) y la frecuencia de los alelos con

prueba exacta de Fisher de dos colas (95% I.C). (Tabla 7.3) Obteniendo así, que estadísticamente no hubo diferencia en cuanto a sus genotipos tanto en población ASN como CAU.

Tabla 7.3 Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas entre dos poblaciones, del exón 33(Ala1369Ser)

Población	Asiáticos		Caucásicos	
	623		452	
N				
	Genotipo	N	Genotipo	N
Distribución Genotípica	GG	129 (20.7%)	GG	74 (16.4%)
	GT	305 (49%)	GT	207 (45.8%)
	TT	189 (30.3%)	GG	171 (37.8%)
Prueba exacta de Fisher. (Freeman-Halton con 95% I.C)				
p=0.433				
Frecuencias alélicas	G	563 (45.2%)	G	355 (39%)
	T	683 (54.8%)	T	549 (61%)
Prueba exacta de Fisher de dos colas (95% I.C)				
p=0.394				

p > 0.05 no son estadísticamente significativos. Las frecuencias poblacionales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg

En estos 5 artículos seleccionados (Tabla 7.4), dos de ellos de población ASN y uno de CAU, realizaron asociación de la respuesta al tratamiento con sulfonilureas, vista a través de la concentración HbA1c. Encontraron que en ASN hay diferencia significativa, en aquellos pacientes que presentaban el

genotipo GG en comparación con los genotipos TT. En el caso de los CAU solo un artículo estudia la asociación genotípica en respuesta al tratamiento, sin embargo no logran encontrar significancia genotípica.

Tabla 7.4. Análisis de la asociación del polimorfismo del exón 33 (Ala1369Ser) y la respuesta al tratamiento

AÑO/POBLACIÓN	FÁRMACO	ASOCIACIÓN
2007/ ASN CHINOS ³⁷ 115 pacientes	Tratados con: Glicazida por 8 semanas	Disminución de HbA1c en: G/G (1.72%) G/T (1.54%) y en T/T (0.76 %)
2008/ ASN CHINOS ³⁸ . 508 pacientes.	Tratados con: Glicazida por 8 semanas	Disminución de HbA1c en : G/G (1.74%) G/T (1.58%) y en T/T (1.42 %). Significancia marginal.
2010 / CAU ALEMANES ³⁹ . 100 pacientes	Tratados con: 80 Glimepirimida 18 Glibenclamida 2 Gliquido	Ninguno de los genotipos influyeron en los niveles de HbA1c
2009/ CAU CROATAS ³⁰ . 228 pacientes	Tratados con Sulfonilureas	No realizan asociación con la HbA1c
2014 / CAU ESLOVANESES ⁴⁰ . 156 pacientes	Tratados 3 meses con: 21 con Sulfonilureas 135 en combinación con Metmorfina.	No realizan asociación con la HbA1c

Los resultados obtenidos de los diferentes polimorfismos del gen *ABCC8* relacionado con la eficacia de sulfonilureas en pacientes con DMT2 se reflejan en la tabla 8. Donde podemos ver que hasta el momento solo hay una publicación del exón 16, una del exón 31 y 3 del exón 33 que estudian la asociación a través de un marcador biológico HbA1c.

Tabla 8.- Análisis general de los polimorfismos del gen *ABCC8* asociados a la respuesta a sulfonilureas en población con DMT2 vistos a través de un marcador biológico (HbA1c)

EXÓN 16 (-3C/T) FRECUENCIAS							
POBLACIÓN	PAIS	CC	Hb1Ac	CT	Hb1Ac	TT	Hb1Ac
CAU	CROATAS 228	19.7	6.9 (6.2-7.7) p=0.009	58.3	7.6(6.7-8.6)	22	8.1(6.7-8.8)
EXON 31 (Arg1273Arg) FRECUENCIAS							
POBLACIÓN	PAIS	GG	Hb1Ac	GA	Hb1Ac	AA	Hb1Ac
CAU	CROATAS 228	59.6	7.8(6.9-8.8) P < 0.001	36	7.1(6.2-8.5)	4.4	6.3 (5.7-6.8)
EXÓN 33 (Ala1369Ser) FRECUENCIAS							
POBLACIÓN	PAIS	GG	Hb1Ac	GT	Hb1Ac	TT	Hb1Ac
CAU	ALEMANES 100	18	7.23+-1.47 P=0.60	50	6.63+-1.09	32	6.98+-1.37
ASN	CHINOS 115	20	7.43 +-1.94	47	7.22 +-1.71	33	7.89 +-1.70 P= 0.044
ASN	CHINOS 508	20.9	7.0+-1.4	49.4	6.8+-1.2	29.7	7.0+-1.5

p > 0.05 no son estadísticamente significativos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al realizar la búsqueda sistemática, se encontraron 3 polimorfismos del gen *ABCC8* que pueden estar asociados a la respuesta al tratamiento con sulfonilureas.

Uno de los polimorfismos que se analizó fue el del exón 16, este se encuentra en zona intrónica (16-3C/T), en tres pares de bases antes del exón 16; en una región no codificante, lo que haría pensar que no tendría ningún efecto sobre el gen, sin embargo se ha reportado que la presencia de esta variante podría estar influyendo el sitio de empalme, por lo cual el efecto de este polimorfismo puede estar reflejado en la funcionalidad del canal de K dependiente de ATP oscilando en un cambio leve de su actividad. Por lo que se decidió buscar publicaciones de este polimorfismo con respecto al tema (Tabla 5.0) Los artículos encontrados fueron de población caucásica, y sólo uno analizó la posible asociación del polimorfismo y la respuesta de las sulfonilureas a través de la concentración de la HbA1c. Este artículo (Nikolac, et. al; Tabla 5.2) Reporta que aquellos pacientes que tienen genotipo C/C presentaban un menor porcentaje de HbA1c (6.9%), en comparación con los de C/T y T/T. Es decir los del genotipo C/C respondían mejor al tratamiento con una frecuencia del 19,7 % de la población estudiada (Tabla 5.1). Una de las limitantes del estudio de este polimorfismo fue que solo se encontraron 3 artículos y que además no en todos, estudiaron la asociación de los genotipos con respecto a la concentración de HbA1c, por lo que al tratar de unificar la información sólo se pudieron analizar las frecuencias genéticas y alelicas (Tabla 5.1). Podemos observar que aunque los tres artículos estudiados se hicieron con CAU, en la distribución genotípica se observó que los franceses así como los Croatas no presentaban la misma frecuencia genotípica, pues los franceses presentan una frecuencia del 37% para el genotipo C/C en comparación del 19.7% en Croatas. Esto haría pensar que

se debió al número de muestra, pues los franceses reportan 122 pacientes y los croatas 228, a si también probablemente se debió a su zona geográfica.

Otro polimorfismo en donde se estudio la posible asociación con la eficacia de las sulfonilureas es el del exón 31, este es silencioso es decir que hay un cambio de una arginina por otra arginina; sin alterar la conformación de la proteína; sin embargo se ha estudiado que puede tener consecuencias funcionales en el canal de potasio dependiente de ATP. De los artículos seleccionados referentes a este polimorfismo sólo se encontró uno muy importante, que fue estudiado por Nickolac³. En la Tabla 6 se observa que estos investigadores encuentran una asociación significativa en la concentración de Hb1Ac y los genotipos, pues aquellos pacientes que presentaban el genotipo G/G (7.8%) tenían una concentración de Hb1Ac más alta en comparación con los del genotipo (G/A 7.6%, A/A 8,1%) con una $P= 0.009$. Es decir que aquellos pacientes que presentaban el genotipo GG no respondían adecuadamente a las sulfonilureas en comparación con los del genotipo G/A y A/A. Algo muy importante que se observó con respecto a sus frecuencias del polimorfismo del exón 31 (Tabla 6.1) es que el 59.6% de la población que estudiaron estos investigadores presenta este genotipo, por lo que muy probablemente este genotipo G/G esté afectando a la respuesta al fármaco de forma muy importante en esa población. Sin embargo una de las limitantes que se observo en este artículo es que no menciona la dosis del tratamiento, ni especifica que sulfonilureas tomaron los pacientes.

De los artículos analizados encontramos 5 que hacen referencia al polimorfismo del exón 33 (Tabla 3) este está ubicado en una región codificante y presenta una sustitución con cambio de un aminoácido, de alanina a serina, este polimorfismo implica un cambio en la constitución de la proteína, y muy probablemente un cambio en el funcionamiento en el canal de potasio dependiente de ATP. Por lo que es el más estudiado y asociado de manera más firmemente con la respuesta a sulfonilureas en DMT2.

En la Tabla 7.0 podemos observar que los estudios encontrados comprenden principalmente a población asiática y caucásica, a si que comparamos su frecuencias genotípicas y alélicas, se puede ver que tanto las poblaciones caucásicas reportadas como las asiáticas no presentan diferencia significativa entre ellas ni individualmente. Esto probablemente es que para este polimorfismo tanto la población Caucásica como Asiática tengan la distribución genotípica muy parecida. (Tabla 7.3).

Analizando la asociación a la eficacia del tratamiento podemos observar con respecto al exón 33 (Ala1369Ser) en la Tabla 7.4. que de los 5 artículos encontrados solo 3 , analizaron la concentración de HbA1c como marcador biológico para la asociación con la respuesta a sulfonilurea; una en CAU y dos en ASI. La cual solo una publicación ASN (Huijuan, Xiaomin et al) reporta una diferencia significativa, observando que aquellos pacientes que presentaban el genotipo T/T tenían una mayor concentración de Hb1AC de 7.89% que aquellos que tenían el genotipo G/T 7.22% Y GG 7.43% esto haría pensar que aquellos pacientes que presentan el genotipo T/T tendrían un respuesta menor al tratamiento con glicazida , es decir requerirían de otro fármaco o aumentar la dosis. No sucedió así con los estudios hecho por (Feng y cols.) ya que ellos no lograron encontrar diferencia significativa en cuanto a la concentración de HbA1c después del tratamiento. Esto se debió muy probablemente al número de muestra pues en el artículo de Huijuan estudian a 115 pacientes y en el artículo (Feng y cols.) reportó 508 pacientes, ya que la población que estudiaron era muy similar, así mismo en la dosis del fármaco a la que fueron tratados los pacientes.

Aunque este estudio prospectivo tuvo un cohorte bien definido, hubo algunas limitaciones, como la duración del tratamiento fue corto y excluyó a pacientes obesos y con diabetes de más de 5 años, sin embargo este artículo es uno de los más completos, pues en el miden la HbA1c antes y después del tratamiento.

En la Tabla 8. Se puede observar que de los artículos analizados, sólo 5 estudiaron la asociación de la respuesta a sulfonilurea vista a través de el porcentaje de HbA1c, así mismo solo se encontraron publicaciones en población CAU y ASN, es decir que hay muy pocos estudio que se enfoquen con la farmacogenética de las sulfonilureas , ya que la mayoría de los estudio sólo analizan a los polimorfismos como marcador de riesgo a la enfermedad y no a la modulación del fármaco. Aún pese a los pocos trabajos se observa que en población CAU aquellos pacientes que presentan el polimorfismo del exón 16 con un genotipo CC tenían una mejor respuesta al fármaco en comparación con los C/T y T/T, reflejado en una disminución significativa del porcentaje de HbA1c

Así en el caso del polimorfismo del exón 31 en población caucásica aquellos pacientes que presentaban el genotipo G/G tenían un porcentaje mayor de HbA1c en comparación con G/A y A/A lo que se podría traducir a una menor respuesta a hipoglucemiantes.

Con respecto al polimorfismo del exón 33 se puede ver que, para población asiática aquellos pacientes que presentaban el genotipo T/T no respondían de manera eficaz al fármaco en comparación con los de G/T y T/T.

Todos estos resultados resumidos en la Tabla 8. nos da la pauta para seguir las investigaciones en México pues hasta el momento no hay estudios hechos en nuestro país y aunque nuestra población no es igual a las publicadas, es de suma importancia comenzar los estudios farmacogenéticos pues tal vez algunos de estos polimorfismos del gen ABCC8 estén afectando a la respuesta a sulfonilureas en paciente con DMT2 y eso pueda verse reflejado en el alto porcentaje de personas que a pesar de estar medicadas con sulfonilureas, no tienen un correcto control glicémico (utilizando a la HbA1c).

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica de los diferentes polimorfismos encontrados para el gen *ABCC8* asociados a la respuesta al tratamiento con sulfonilureas en pacientes con DM2, tomando como marcador a la HbA1c. Sugiere que el polimorfismo del exón 33 en población Asiática está implicado en una mejor respuesta a sulfonilureas pues se observa una disminución de HbA1c en aquellos que presentan el genotipo G/G. En población caucásica el polimorfismo intrónico (16-3 C/T) está relacionado con una disminución de HbA1c cuando presentan el genotipo C/C y el exón 31 hay un aumento de HbA1c cuando presentan el genotipo G/G. Sin embargo los estudios publicados difieren en su diseño, criterios de inclusión, la elección de sulfonilureas, y la duración de tratamiento con excepción de algunas investigaciones; por lo que no se pudo obtener más información: A pesar de ello estos datos proporcionan una información útil para proponer una investigación farmacogenética en México con respecto a la eficacia de sulfonilureas en los pacientes diabéticos tipo 2.

REFERENCIAS

1. Hernandez-Avila, M., J. P. Gutierrez and N. Reynoso-Noveron (2013). "[Diabetes mellitus in Mexico: Status of the epidemic]." *Salud Publica Mex* 55 Suppl 2: s129-136.
2. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Franco-Núñez A, Villalpando S, Cuevas-Nasu L, Gutiérrez JP, *et al.* Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S332-S340.
3. Jimenez-Corona, A., C. A. Aguilar-Salinas, R. Rojas-Martinez and M. Hernandez-Avila (2013). "[Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures]." *Salud Publica Mex* 55 Suppl 2: S137-143.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. S. d. Gobernación.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80
6. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312. OMS; 2012.
7. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, *et al.* Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26 (4):1064-1068.
8. Gómez-López V, García-de León S, López C. Control de la diabetes mellitus tipo 2. El índice de hiperglicemia como indicador. *Rev Med IMSS* 2002; 40 (4): 281-284
9. Zarate, A., L. Barsuto, R. Saucedo and M. Hernandez-Valencia (2010). "Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2." *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 3(48): 293-296.

10. Norma Mateos Santa Cruz, Norma Mateos Santa Cruz, Rogelio Zacarías Castillo et al. (2002). "Tratamiento Farmacológico para diabetes mellitus." *Hosp Gral Dr. M Gea González* 5vol.(1,2):33-41
11. Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouillieux C, Guevara E et al. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *AVFT [revista en la Internet]*. 2002 Jul [citado 2015 Abr 04]; 21(2): 148-155.
12. Gribble FM, Aschoff FM: sulfonilurea sensible a los canales de potasio dependiente de adenosintrifosfato de células beta y tejidos extrapancreáticos. *Metabolismo* 2000; 49 (10 Suppl2):3-6
13. Evans, J. M., S. A. Ogston, A. Emslie-Smith and A. D. Morris (2006). "Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin." *Diabetologia* 49(5): 930-936.
14. McAlister, F. A., D. T. Eurich, S. R. Majumdar and J. A. Johnson (2008). "The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy." *Eur J Heart Fail* 10(7): 703-708.
15. Glamoclija, U. and A. Jevric-Causevic (2010). "Genetic polymorphisms in diabetes: influence on therapy with oral antidiabetics." *Acta Pharm* 60(4): 387-406.
16. Gloyn, A. L., J. Siddiqui and S. Ellard (2006). "Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism." *Hum Mutat* 27(3): 220-231.
17. Inagaki, N., T. Gonoi, J. P. Clement, et al. (1996). "A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels." *Neuron* 16(5): 1011-1017.

18. Ashcroft, F. M., D. E. Harrison and S. J. Ashcroft (1984). "Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells." *Nature* 312(5993): 446-448.
19. Gribble, F. M., S. J. Tucker, S. Seino and F. M. Ashcroft (1998). "Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels." *Diabetes* 47(9): 1412-1418.
20. D'Hahan, N., C. Moreau, *et. al.* (1999). "Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(21): 12162 -12167.
21. Lang, V., Youssef, N., Light, P.E., 2011. The molecular genetics of sulfonylurea receptors in the pathogenesis and treatment of insulin secretory disorders and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 11 (6), 543–551.
22. Pallardo Sánchez (2008). "Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2". *Endocrinol Nutr.*55(Supl 2):17-25
23. Relling MV, Giacomini KM. 2012. Farmacogenética. En; Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª Edición. Capítulo 7. Ed McGrae Hill. 145-168.
24. Kalow y Gunn, 1959 Kalow W,Tang BK ,Endrenyi L.(1998) Hipótesis: la comparación de las variaciones inter e intra-individuales pueden sustituir a los estudios de gemelos en la investigación de fármacos . *Farmacogenética* 8: 283 - 289 .
25. Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. *Pharmacological Rev.* 1997; 49: 369-80.
26. Haghverdizadeh P , Sadat Haerian M , Haghverdizadeh P , Sadat Haerian B · (2014). "Variantes genéticas ABCC8 y el riesgo de la diabetes mellitus". *Gen* 545 (2): 198-204.

27. Barroso, I., Luan, J.A., Middelberg, R.P., Harding, A.H., Franks, P.W., Jakes, R.W., Wareham, N.J., 2003. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. *PLoS Biology* 1 (1).
28. Flanagan, S. E., S. Clauin, C. Bellanne-Chantelot, *et. al.* (2009). "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* 30(2): 170-180.
29. He, Y. Y., R. Zhang, *et. al.* (2008). "Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients." *Acta Pharmacol Sin* 29(8): 983-989.
30. Nikolac, N., A. M. Simundic, *et. al.* (2009). "Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms." *Arch Med Res* 40(5): 387-392.
31. Yu, M., X. J. Xu, *et. al.* (2010). "KCNJ11 Lys23Glu and TCF7L2 rs290487(C/T) polymorphisms affect therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese patients with type 2 diabetes." *Clin Pharmacol Ther* 87(3): 330-335
32. N. van Leeuwen , J. J. Swen , H.-J. Guchelaar, L. M.'t Hart.(2013) "The Role of Pharmacogenetics in Drug Disposition and Response of Oral Glucose-Lowering Drugs". *Clin Pharmacokinet* 52:833–854.
33. Sabina Semiz, Tanja Dujic, Adlija Causevic. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochemia Medica* 2013;23(2):154-71
34. Van Dam, R. M., B. Hoebee, *et. al.* (2005). "Common variants in the ATP-sensitive K⁺ channel genes KCNJ11 (Kir6.2) and ABCC8 (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses." *Diabet Med* 22(5): 590-598.

35. Hamming, K. S., D. Soliman, *et al.* (2009). "Coexpression of the type 2 diabetes susceptibility gene variants KCNJ11 E23K and ABCC8 S1369A alter the ATP and sulfonylurea sensitivities of the ATP-sensitive K(+) channel." *Diabetes* 58(10): 2419-2424.
36. Dean, M., Hamon, Y., Chimini, G., 2001. *The Human ATP-binding Cassette (ABC)*.
37. Huijuan Zhanga, Xiaomin Liua, Hongyu Kuanga, Ran Yi, Houxun Xing (2007) "Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes". Elsevier Ireland Ltd. 77: 58-61.
38. Yan Feng, Guangyun Mao, Xiaowei Ren, Houxun Xing, Genfu Tang, Qiang Li, Xueqi Li, Lirong Sun, Jinqi Yang. (2008) "Ser1369Ala Variant in Sulfonylurea Receptor Gene ABCC8 Is Associated With Antidiabetic Efficacy of Gliclazide in Chinese Type 2 Diabetic Patients". *Diabetes Care* 31 (10):1939-1944.
39. Sato R, Watanabe H, Genma R *et al.* *ABCC8* polymorphism (Ser1369Ala): influence on severe hypoglycemia due to sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 11(12), 1743–1750 (2010).
40. Klen J, Dolžan V, Janež A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. 2014 Apr;70(4):421-8.
41. Aline Meirhaeghe, Nicole Helbecque, Dominique Cottel, Dominique Arveiler, *et al.* (2001)" Impact of Sulfonylurea Receptor 1 Genetic Variability on Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Prevalence and Treatment". *American Journal of Medical Genetics* 101:4-8 (2001)
42. Marcin J. Zychma, Janusz Gumprecht, Krzysztof Strojek, Władysław Grzeszczak, *et al.* (2002) "Sulfonylurea receptor gene 16-3 polymorphism association with sulfonylurea or insulin treatment in type 2 diabetic subjects". *Med Sci Monit.* 8(7): CR512-515.

43. Nikolac N, Simundic AM, Saracevic A, Katalinic D. ABCC8 polymorphisms are associated with triglyceride concentration in type 2 diabetics on sulfonylurea therapy. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Aug;16(8):924-30
44. Hansen T, Echwald SM, Hansen L, et al. La disminución de la secreción de insulina estimulada por la tolbutamida en sujetos sanos con variantes de secuencia en el gen receptor de sulfonilurea. *Diabetes*. 1998; 47 (4): 598-605.
45. 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 Aug 20;12(3):2990-3002
46. Odgerel Z, Lee HS, Erdenebileg N, Gandbold S, Luvsanjamba M, Sambuughin N, Sonomtseren S, Sharavdorj P, Jodov E, Altaisaikhan K, Goldfarb LG. Genetic variants in potassium channels are associated with type 2 diabetes in a Mongolian population *J Diabetes*. 2012 Sep;4(3):238-42
47. Gonen MS, Arikoglu H, Erkoc Kaya D, Ozdemir H, Ipekci SH, Arslan A, Kayis SA, Gogebakan B. Effects of single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. *Arch Med Res*. 2012 May;43(4):317-23.
48. Karges B, Schnur D, Ellard S, Kentrup H, Karges W. Effective treatment of diabetes caused by activating ABCC8/SUR1 mutation with glimepiride. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):692-3.
49. Klee P, Bellanné-Chantelot C, Depret G, Llano JP, Paget C, Nicolino M. A novel ABCC8 mutation illustrates the variability of the diabetes phenotypes associated with a single mutation. *Diabetes Metab*. 2012 Apr;38(2):179-82.
50. 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):206-14

51. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, Hartemann A, Polak M, Petit C, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):248-51
52. Fatehi M, Raja M, Carter C, Soliman D, Holt A, Light PE. The ATP-sensitive K(+) channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes*. 2012 Jan;61(1):241-9.
53. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Genetics of type 2 diabetes mellitus and other specific types of diabetes; its role in treatment modalities.. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Jan-Mar;6(1):54-8.
54. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14 Suppl 1:9-13.
55. Holstein JD, Kovacs P, Patzer O, Stumvoll M, Holstein A. The Ser1369Ala variant of ABCC8 and the risk for severe sulphonylurea-induced hypoglycemia in German patients with Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*. 2012 Jan;13(1):5-7; author reply 9-10
56. Lang V, Youssef N, Light PE. The molecular genetics of sulphonylurea receptors in the pathogenesis and treatment of insulin secretory disorders and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec;11(6):543-51
57. Winkler G, Gerô L. [Pharmacogenetics of insulin secretagogue antidiabetics]. *Orv Hetil*. 2011 Oct 9;152(41):1651-60.
58. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, McKiernan J, Thomas AM, Harmer SC, Shield JP, Tinker A, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia*. 2011 Oct;54(10):2575-83

59. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K⁺ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1595-604
60. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):204
61. Dworacka M, Winiarska H, Jagodziński PP. Impact of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) exon 16-3c/t polymorphism on acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):258-62
62. 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.
63. Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. *Diabetes*. 2006 Aug;55(8):2379-86.
64. Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat*. 2006 Mar;27(3):220-31. Review.
65. van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, de Bruin TW, Feskens EJ. Common variants in the ATP-sensitive K⁺ channel genes KCNJ11 (Kir6.2) and ABCC8 (SUR1) in relation to

glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses. *Diabet Med.* 2005 May;22(5):590-8

66. Laukkanen O, Pihlajamäki J, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Polymorphisms of the SUR1 (ABCC8) and Kir6.2 (KCNJ11) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6286-90
67. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, Gaudet D, Hudson TJ, Schaffner SF, Daly MJ, Hirschhorn JN, Groop L, Altshuler D. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes.* 2004 May;53(5):1360-8.
68. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy JC, Sampson M, Halford S, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003 Feb;52(2):568-72.
69. Zychma MJ, Gumprecht J, Strojek K, Grzeszczak W, Moczulski D, Trautsolt W, Karasek D. Sulfonylurea receptor gene 16-3 polymorphism - association with sulfonylurea or insulin treatment in type 2 diabetic subjects. *Med Sci Monit.* 2002 Jul;8(7):CR512-5.
70. Reis AF, Velho G. Sulfonylurea receptor -1 (SUR1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2002 Feb;28(1):14-9.
71. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Arveiler D, Ruidavets JB, Haas B, Ferrières J, Tauber JP, Bingham A, Amouyel P. Impact of sulfonylurea receptor 1 genetic variability on non-insulin-

dependent diabetes mellitus prevalence and treatment: a population study. *Am J Med Genet.* 2001 Jun 1;101(1):4-8.

72. Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 53). 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):206-12. Erratum in: *Diabet Med.* 2003 Mar;20(3):252
73. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Hum Genet.* 2000 Aug;107(2):138-44.
74. Hart LM, Dekker JM, van Haeften TW, Ruige JB, Stehouwer CD, Erkelens DW, Heine RJ, Maassen JA. Reduced second phase insulin secretion in carriers of a sulphonylurea receptor gene variant associating with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000 Apr;43(4):515-9.
75. Babenko AP, Gonzalez G, Bryan J. The tolbutamide site of SUR1 and a mechanism for its functional coupling to K(ATP) channel closure. *FEBS Lett.* 1999 Oct 15;459(3):367-76.
76. Hart LM, de Knijff P, Dekker JM, Stolk RP, Nijpels G, van der Does FE, Ruige JB, Grobbee DE, Heine RJ, Maassen JA. Variants in the sulphonylurea receptor gene: association of the exon 16-3t variant with Type II diabetes mellitus in Dutch Caucasians. *Diabetologia.* 1999 May;42(5):617.