

Frekuensi Genotip dan Alel Gena *Sulfonylurea Receptor-1* (*sur1*) pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 Suku Jawa

(Allele and Genotype Frequency of Sulfonylurea Receptor-1 (Sur-1) Gene in Type 2 Diabetes among Javanese Population)

YUNITA LINAWATI

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta
Kampus III, Paingan, Maguwoharjo, Depok Sleman, Yogyakarta, 55282

Diterima 27 April 2011, Disetujui 7 Agustus 2011

Abstrak: Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau kedua-duanya. Gen SUR1 merupakan bagian dari kanal KATP di dalam sel β pankreas yang memiliki peran penting pada depolarisasi membran dan sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa. Polimorfisme *p.R1273R* gena SUR1 pada kanal KATP menurunkan kemampuan kanal KATP untuk merespon aktivator metabolik, sehingga penutupan kanal KATP terganggu, sekresi insulin menurun, terjadi *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) dan akhirnya menyebabkan DM tipe 2. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus-kontrol dengan subjek penelitian sebanyak 80 orang yang terbagi dalam 2 kelompok yaitu 40 penderita DM tipe 2 tanpa komplikasi dan 40 orang tampak sehat non-DM sebagai kontrol. Genotiping polimorfisme *p.R1273R* gena SUR1 dilakukan dengan PCR-RFLP. Analisis statistik dilakukan dengan *t-test*, *Chi-Square*. Distribusi frekuensi genotip gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 adalah 90% genotip GG dan 10% genotip AG, sedangkan pada subjek non-DM adalah 87.5% merupakan genotip GG dan 12.5% genotip AG. Pada subjek DM tipe 2 maupun non-DM tidak ditemukan genotip AA. Distribusi frekuensi alel gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 adalah 95% alel G dan 5% alel A, pada subjek non-DM adalah 93.75% alel G dan 6.25% alel A. Distribusi frekuensi genotip dan alel gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM secara statistik tidak berbeda secara signifikan ($p = 0.723$ frekuensi genotip; $p = 0.732$ frekuensi alel).

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, SUR1, kanal KATP, genotip, alel.

Abstract: Type 2 diabetes is a metabolic disorder that results from insulin secretion disorder, insulin action or both. SUR1 gene is part of KATP channel in the pancreatic β -cell that plays an essential role related with cell membrane depolarization and glucose-induced insulin secretion. The polymorphism *p.R1273R* of SUR1 gene, causes KATP channel failed to give feedback to metabolic activation, failed of closing KATP channel, reduces insulin secretion, impaired glucose tolerance, and causes type 2 diabetes. This is case-control study using 80 subjects consist of 40 subjects with type 2 diabetes as case and 40 subjects of non diabetes as control. The SUR1 gene *p.R1273R* polymorphism genotyping were detected by PCR-RFLP. Data were statistically analyzed by *t-test*, *Chi-Square*. The genotype frequency distribution of *p.R1273R* SUR1 gene in type 2 diabetes subjects were 90% of GG genotype and 10% of AG genotype. In non diabetes subjects, GG genotype was 87,5% and AG genotype was 12.5%. In type 2 diabetes and non diabetes subjects the AA genotype was not observed. The allele frequency distribution in type 2 diabetes subjects G allele was 95% and A allele was 5%, in non diabetes subjects G allele was 93.75% and A allele was 6.25%. All the genotype and allele frequency distributions in type 2 diabetes and non diabetes subjects were not statistically significant ($p = .723$ genotype frequency; $p = 0.732$ allele frequency).

Keywords: type 2 diabetes, SUR1, KATP channel, genotype, allele.

* Penulis korespondensi, Hp. 0812296698
e-mail: yunita@usd.ac.id

PENDAHULUAN

DIABETES melitus (DM) merupakan penyebab kematian peringkat ke-5 di dunia dan peringkat ke-4 di negara berkembang⁽¹⁾. Di Indonesia, jumlah penderita DM menduduki peringkat ke-4 tertinggi di dunia setelah India, Cina dan Amerika yaitu sebanyak 8.4 juta penderita pada tahun 2000 dan diperkirakan meningkat 21.3 juta pada tahun 2030⁽²⁾.

Peningkatan prevalensi DM juga meningkatkan prevalensi DM tipe 2 karena 90-95% kasus DM merupakan DM tipe 2⁽³⁾. Jumlah penduduk di wilayah Asia-Pasifik yang menderita DM tipe 2 pada tahun 2010 diperkirakan meningkat menjadi 130 juta⁽⁴⁾.

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif atau gangguan sekresi insulin dengan atau tanpa resistensi insulin⁽⁵⁾. Diabetes melitus tipe 2 juga merupakan penyakit multifaktorial dimana faktor genetik dan lingkungan terlibat dalam perkembangan hiperglikemia kronis⁽⁶⁾. Faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi biosintesis insulin, sekresi insulin dan kerja insulin, bila terjadi gangguan di dalamnya maka terjadi DM tipe 2.

Faktor keturunan pada kasus DM tipe 2 bersifat poligenik, yang merupakan hasil dari polimorfisme beberapa alel yang berbeda dan juga bersifat multigenik yaitu terdapat banyak perbedaan kombinasi pada gena yang rusak⁽⁷⁾. Gen yang menyandi komponen utama jalur sekresi insulin merupakan kandidat potensial yang berperan dalam kejadian DM tipe 2 di antaranya adalah *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR1)^(8,9).

Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa gena SUR1 berperan dalam menyandi kanal KATP pada sel- β pankreas yang terlibat dalam metabolisme glukosa, pada depolarisasi membran dan sekresi insulin. Polimorfisme pada gena tersebut dapat menyebabkan sekresi insulin terganggu sehingga terjadi *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) yang akhirnya menjadi DM tipe 2⁽⁸⁾.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada SNP mutasi *silent* ekson 31 (AGG \rightarrow AGA; Arg1273Arg/R1273R) berhubungan sangat erat dengan respon insulin pada pemberian glukosa oral subjek non-DM pada populasi Meksiko-Amerika⁽¹⁰⁾. Menurut Reis *et al.*, terdapat hubungan yang sangat erat antara alel A polimorfisme p.R1273R gena SUR1 dan DM tipe 2 seperti terlihat pada data pasien dengan usia terdiagnosis DM antara 27-45 tahun pada subjek Kaukasia Perancis, dimana alel A berhubungan dengan DM tipe 2 dengan *Odds Ratio* (OR) 1.48-1.64⁽¹¹⁾.

Hubungan polimorfisme p.R1273R gena SUR1 dengan risiko DM tipe 2 yang dilaporkan oleh Rissanen *et al.* menunjukkan bahwa polimorfisme p.R1273R gena SUR1 pada alel G terjadi pada penderita DM tipe 2 pada subjek Finlandia (frekuensi alel G =

0.87) dibanding dengan kontrol (frekuensi alel G = 0,74) ($p = 0.001$)⁽¹²⁾. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Laukkanen *et al.* menunjukkan bahwa alel A pada polimorfisme p.R1273R gena SUR1 dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 pada subjek Finlandia dua kali lipat lebih besar dibanding subjek non-DM (OR = 2.00; 95% CI 1.19-3.36; $p = 0.009$)⁽¹³⁾.

Penelitian polimorfisme p.R1273R gena SUR1 di Jepang menunjukkan bahwa polimorfisme gena ini merupakan faktor risiko ringan bagi terjadinya DM tipe 2 (OR = 1,07) dengan frekuensi alel A (12%) dan alel G (88%). Distribusi frekuensi genotip GG (77%), AG (21%) dan AA (2%)⁽¹⁴⁾. Penelitian yang dilakukan oleh Christiakov *et al.* menunjukkan bahwa alel A pada polimorfisme p.R1273R gena SUR1 berhubungan dengan risiko DM tipe 2 (OR = 1.53; $p = 0.023$ dan $p = 2.41$; $p = 1.95 \times 10^{-5}$) pada populasi Rusia⁽¹⁵⁾. Dari penelitian ini juga diketahui bahwa varian gena SUR1 mengakibatkan penurunan sekresi insulin yang disertai dengan penurunan pengaturan kanal KATP, kemudian terjadi gangguan sekresi insulin yang akhirnya menyebabkan DM tipe 2⁽¹⁵⁾. Penelitian tentang polimorfisme p.R1273R gena SUR1 sebagai faktor risiko pada pasien DM tipe 2 pada ras, etnis atau suku bangsa di Indonesia belum pernah diteliti, oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian polimorfisme p.R1273R gena SUR1 sebagai faktor risiko pada pasien DM tipe 2 pada suku Jawa sebagai salah satu suku bangsa yang banyak dijumpai di Indonesia.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Penelitian kasus kontrol ini menggunakan 80 subjek yang terdiri dari 40 orang penderita DM tipe 2 sebagai kasus dan 40 orang non-DM sebagai kontrol. Data pendukung yang diukur pada penelitian ini antara lain adalah jenis kelamin, umur, IMT, usia saat terdiagnosa, lama terdiagnosa, tekanan darah, gula darah puasa dan 2 jam *postprandial*, kadar insulin puasa, kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL.

METODE. Polimorfisme p.R1273R gena SUR1 ditentukan dengan menggunakan metode PCR-RFLP dengan denaturasi awal pada 95 °C selama 5 menit kemudian dilakukan 35 siklus (45 detik denaturasi pada 95 °C, 45 detik *annealing* pada 56 °C, dan 45 detik elongasi pada 72 °C) dan dilakukan langkah ekstensi akhir selama 7 menit pada 72 °C. Primer yang digunakan yaitu *forward primers* 5'-tgagttgcagggctggagt-3' dan *reverse primers* 5'-tgtctccagtgacgaaggt-3'. Hasil PCR (310 bp) dipotong dengan menggunakan *restriction enzyme BstI*. Pemotongan genotip *wild type* (GG) ditemukan pada posisi 132, 65, 61, 52 bp dan heterozigot (AG) pada posisi 197, 132, 65, 61 dan 52 bp dan homozigot mutan (AA) pada 197, 61 dan 52

bp. Produk ini difraksionasi pada 2.5% gel agarose dan divisualisasi dengan pengecatan etidium bromida dan transillumination dengan sinar ultraviolet. Marker yang digunakan adalah *DNA Molecular Weight Marker XIII* (Roche Diagnostics GmbH).

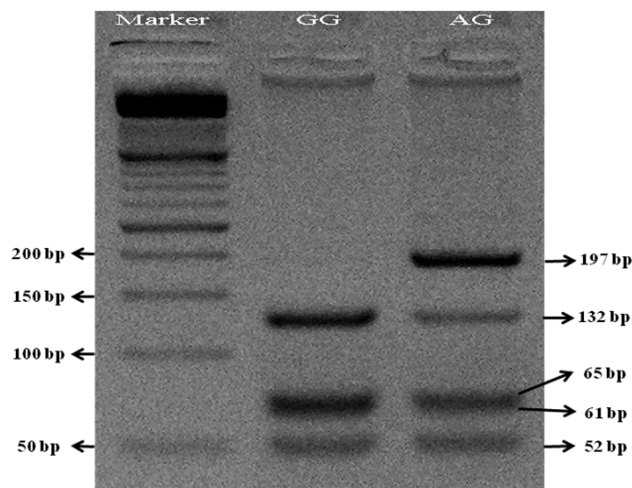
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis karakteristik usia, tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar kolesterol pada subjek DM tipe 2 dan non-DM secara statistik tidak berbeda signifikan (berturut-turut, $p = 0.598, 0.148, 0.101,$ dan 0.063). Indeks Massa Tubuh (IMT) secara statistik berbeda signifikan ($p = 0.006$), tetapi nilainya masih dalam batas kisaran normal ($IMT < 30 \text{ Kg/m}^2$). Kadar trigliserida, HDL dan LDL secara statistik berbeda signifikan (masing-masing, $p = 0.043, 0.002$ dan 0.008), tetapi nilainya masih dalam batas kisaran normal (trigliserida $< 150 \text{ mg/dL}$, HDL $40-60 \text{ mg/dL}$, LDL $< 150 \text{ mg/dL}$). Dengan demikian, karakteristik seluruh subjek penelitian dapat dikatakan secara klinis tidak ada perbedaan. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil genotyping polimorfisme p.R1273R gena SUR1 yang dilakukan dengan metode PCR-RFLP dapat dilihat pada Gambar 1.

Berdasarkan Gambar 1, subjek DM tipe 2 dan non-DM membawa genotip GG, AG dan tidak ditemukan genotip AA. Genotip homozigot *wild type* (GG) terdiri dari 4 band DNA dengan panjang 132 bp, 65 bp, 61 bp dan 52 bp sedangkan genotip mutasi heterozigot (AG) terdiri dari 5 band dengan panjang 197 bp, 132 bp, 65 bp, 61 bp dan 52 bp. Pada subjek DM tipe 2 dan subjek non-DM ditemukan genotip GG dan AG serta tidak ditemukan genotip AA. Genotip AA tidak ditemukan pada penelitian ini kemungkinan disebabkan pembawa genotip AA menderita DM tipe 2 yang berat sehingga tidak ditemukan dalam populasi.

Hasil genotyping polimorfisme p.R1273R gena SUR1 pada penelitian ini berbeda dengan penelitian



Gambar 1. Hasil genotyping polimorfisme p.R1273R gena SUR1 yang dilakukan dengan metode PCR-RFLP. DNA dipotong dengan *BsII* menghasilkan fragmen GG = *wild type* (132 bp, 65 bp, 61 bp dan 52 bp); AG = mutasi heterozigot (197 bp, 132 bp, 65 bp, 61 bp dan 52 bp).

yang dilakukan oleh Reis *et al.*, Rissanen *et al.*, Laukkanen *et al.*, Yokoi *et al.*, dan Christiakov *et al.* yang menemukan genotip AA (Tabel 2)^(11,12,13,14,15). Jumlah sampel pada penelitian tentang polimorfisme p.R1273R gena SUR1 yang telah dilakukan di beberapa negara jauh lebih banyak dibandingkan dengan penelitian ini. Penelitian polimorfisme p.R1273R gena SUR1 di Jepang menggunakan sampel 2834 subjek DM tipe 2 dan yang membawa genotip AA sebanyak 60 orang (2%). Berdasarkan penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa jumlah sampel mempengaruhi kemungkinan munculnya genotip AA pada suatu populasi yang memiliki polimorfisme p.R1273R gena SUR1, sehingga bila pada penelitian ini tidak ditemukan genotip AA kemungkinan karena jumlah sampel yang kecil.

Distribusi frekuensi genotip (GG, AG, AA) dan alel (G,A) gena SUR1 pada subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 3, Gambar 2 dan Gambar 3.

Distribusi frekuensi genotip gena SUR1 pada subjek

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian pasien DM tipe 2 dan non-DM suku Jawa.

Karakteristik	DM tipe 2 n = 40	non-DM n = 40	t-test p
Jenis Kelamin (L/P)	14/26	17/23	-
Usia (35-60 th)	52.63 ± 4.91	53.10 ± 2.85	0.598
IMT (< 30 Kg/m ²)	24.3132 ± 2.8511	22.4237 ± 3.1418	0.006*
Tekanan Darah :			
Sistolik (120-130 mmHg)	119.25 ± 5.72	121.00 ± 4.96	0.148
Diastolik (80-90 mmHg)	79.75 ± 1.58	78.25 ± 5.49	0.101
Kolesterol (< 200 mg/dl)	202.78 ± 27.59	191.68 ± 25.07	0.063
Trigliserida (< 150 mg/dl)	135.40 ± 34.92	120.78 ± 28.38	0.043*
HDL (40-60 mg/dl)	49.38 ± 8.72	55.85 ± 9.15	0.002*
LDL (< 150 mg/dl)	126.38 ± 27.36	110.65 ± 24.57	0.008*

*derajat signifikansi ($p < 0.05$)

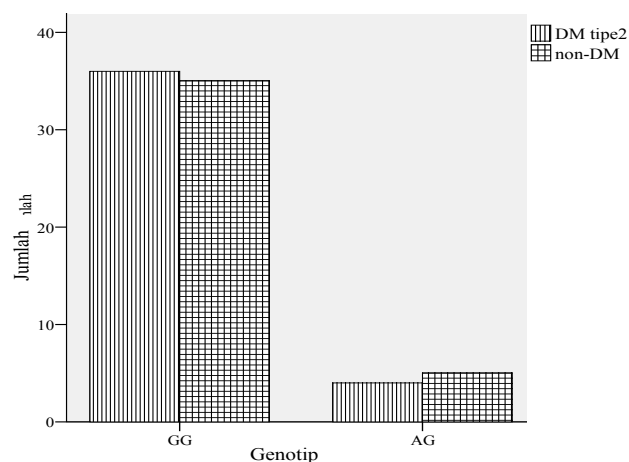
Tabel 2. Gambaran polimorfisme p.R1273R gena SUR1 penderita DM tipe 2 pada populasi Jawa dibandingkan populasi lain.

Ras	Etnis	N	Genotip			p
			GG	AG	AA	
Mongoloid	Jawa	40	90%	10%	0%	0.723
Mongoloid	Jepang	2834	77%	21%	2%	0.7059
Kaukasian	Perancis	308	41.5%	42.8%	15.7%	0.025
Kaukasian	Finlandia	490	68.8%	28%	3.2%	0.023
Kaukasian	Rusia	127	65%	29.2%	5.8%	0.0015

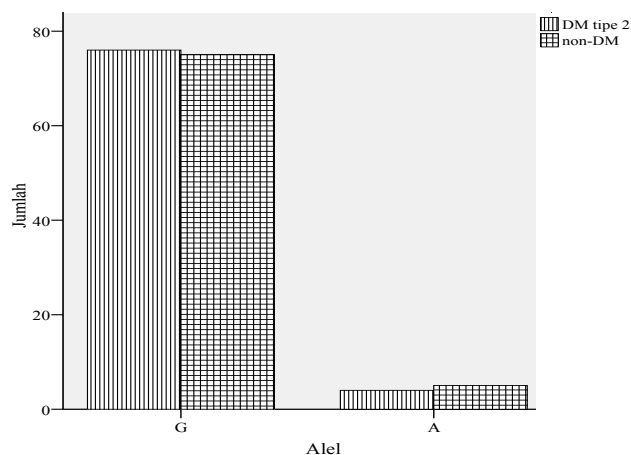
*derajat signifikansi ($p < 0.05$)**Tabel 3. Distribusi frekuensi genotip (GG, AG, AA) dan alel (G, A) gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM suku Jawa.**

Variabel	DM tipe 2 n = 40	non-DM n = 40	Chi-Square Test p
Genotip			
GG	36 (90%)	35 (87.5%)	0.723
AG	4 (10%)	5 (12.5%)	
AA	0 (0%)	0 (0%)	
Alel			0.732
G	76 (95%)	75 (93.75%)	
A	4 (5%)	5 (6.25%)	

DM tipe 2 yaitu GG (90%), AG (10%) sedangkan pada subjek non-DM adalah GG (87.5%) dan AG (12.5%). Genotip wild type (GG) gena SUR1 lebih banyak terdapat pada subjek DM tipe 2 (36 orang) dibandingkan dengan subjek non-DM (35 orang) sedangkan genotip AG lebih banyak pada subjek non-DM (5 orang) dibandingkan subjek DM tipe 2 (4 orang) (Gambar 2).

**Gambar 2. Grafik distribusi frekuensi genotip (GG, AG) gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM.**

Distribusi frekuensi alel pada subjek DM tipe 2 adalah alel G sebesar 76 (95%) dan alel A sebesar 4 (5%) sedangkan subjek non-DM alel G sebesar 75 (93.75%) dan alel A sebesar 5 (6.25%). Alel G gena SUR1 lebih banyak ditemukan pada subjek DM tipe 2 (76 orang) dibandingkan subjek non-DM (75 orang), sedangkan alel A lebih banyak pada subjek non-DM (5 orang) dibandingkan subjek DM tipe 2 (4 orang) (Gambar 3). Alel A lebih banyak ditemukan pada subjek non-DM

**Gambar 3. Grafik distribusi frekuensi alel (G, A) gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM.**

mungkin pada subjek non-DM meskipun mempunyai faktor risiko DM tipe 2 tetapi faktor lingkungan yang memacu timbulnya DM tipe 2 (misalnya, aktivitas fisik dan pola makan) dapat dikendalikan dengan baik sehingga pada subjek non-DM tidak menderita DM tipe 2. Berdasarkan hasil distribusi frekuensi genotip dan alel gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM memiliki frekuensi alel $> 1\%$ (masing-masing, 5% dan 6.25%), dengan demikian subjek DM tipe 2 dan non-DM memiliki polimorfisme p.R1273R gena SUR1.

Hasil analisis *Chi-Square* didapatkan bahwa distribusi frekuensi genotip dan alel gena SUR1 pada subjek DM tipe 2 dan non-DM secara statistik tidak berbeda signifikan (masing-masing, $p = 0.723$ dan $p = 0.732$). Dengan demikian distribusi frekuensi genotip dan alel gena SUR1 tidak menyimpang dari keseimbangan *Hardy-Weinberg* yang berarti bahwa frekuensi genotip dan alel tersebut tersebar merata dalam populasi.

Hasil penelitian polimorfisme p.R1273R gena SUR1 pada populasi Jawa sama dengan yang dilakukan Yokoi *et al.* pada populasi Jepang dimana distribusi frekuensi genotip dan alel tidak berbeda signifikan (masing-masing, $p = 0.7059$ dan $p = 0.4419$)⁽¹⁴⁾. Distribusi frekuensi genotip pada penelitian ini tidak berbeda signifikan ($p = 0,723$), hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Reis *et al.*, Rissanen *et al.*, Laukkanen *et al.*, serta Christiakov *et al.* yang memiliki distribusi frekuensi genotip berbeda signifikan

($p = 0.025, 0.023, \text{ dan } 0.0015$) (Tabel 2)^(11,12,13,15). Frekuensi genotip gena SUR1 menunjukkan variasi secara geografis dan etnis atau suku bangsa. Populasi Kaukasia di Perancis, Finlandia, dan Rusia mempunyai frekuensi genotip gena SUR1 yang tinggi. Adapun penyebab tingginya frekuensi genotip gena SUR1 pada beberapa populasi masih belum jelas.

SIMPULAN

Frekuensi genotip AG gena SUR1 tidak lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dibandingkan non-DM di populasi Jawa. Frekuensi alel A gena SUR1 tidak lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dibandingkan non-DM di populasi Jawa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wild S. Diabetes action now: an initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2004. 23: 1121.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicre R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004. 27: 1047-53.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005. 28 (Suppl 1): S37-S42.
4. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med*. 1997. 14 (Suppl 5): S1-S85.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30 (Suppl 1): S42-S47.
6. De Fronzo. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev*, 1997. 5: 177-269.
7. Velho G and Froguel P. The genetic determinants of NIDDM: strategies and recent results, *Diabetes Metab*. 1997. 23: 7-17.
8. Radha V, Vimalaswaran KS, Deepa R, Mohan V. The Genetics of diabetes mellitus, *Indian J Med Res*, 2003. 117: 225-38.
9. Permutt MA, Wasson J, Cox N. Genetic Epidemiology of Diabetes. *J. Clin. Invest*. 2005. 115: 1431-1439.
10. Goksel DL, Fischbach K, Duggirala R, Mitchell BD, Aguilar-Bryan L, Blangero J, Stern MP, O'Connell P. Variant in sulfonylurea receptor-1 gene is associated with high insulin concentrations in non-diabetic Mexican Americans: SUR-1 gene variant and hyperinsulinemia. *Hum Genet*. 1998. 103: 280-5.
11. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellane-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 Caucasian. *Hum Genet*. 2000. 107: 138-44.
12. Rissanen J, Markkanen A, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Kekalainen P, Mykkanen L, Kuusisto J, Karhapaa P, Niskanen L, Laakso M. Sulfonylurea receptor-1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care*. 2000. 23: 70-3.
13. Laukkanen O, Pihlajamaki J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Polymorphism of the SUR1 (ABCC8) and Kir 6.2 (KCNJ11) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes, The Finish Diabetes Prevention Study. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2004. 89: 6286-90.
14. 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 gene involved in pancreatic β -cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. *Diabetes*. 2008. 55: 2379-86.
15. Christiakov DA, Potapov VA, Khodirev DS, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Nosikov VV. The KCNJ11 E23K and ABCC8 exon 31 variants contribute to susceptibility to type 2 diabetes, glucose tolerance and altered insulin secretion in a Russian population. *Diabetes India*. 2008. 185-91.