



KCNQ1 rs2237892 Polymorphism Affects Therapeutic Efficacy of Nateglinide in Chinese Han patients with Type 2 Diabetes

Jin-Fang SONG¹, Tao WANG², Xue-Yan ZHOU³, Qian LU³, Xiao-Xing YIN^{3*} & Yi-Qing ZHAO^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Wuxi Third People's Hospital, Wuxi, China

² Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, China

³ Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical College, Xuzhou, China

SUMMARY. Nateglinide has been widely used clinically and display excellent safety and efficacy, the response to nateglinide varies among individuals. The aim of this current study was designed to investigate the associations of *KCNQ1* rs2237892 polymorphism with nateglinide therapeutic efficacy in Chinese Han T2DM patients. A total of 200 T2DM patients and 200 healthy subjects were genotyped for *KCNQ1* rs2237892 polymorphism by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism assay. A total of 57 patients with the same genotypes of *CYP2C9**1 and *SLCO1B1* 521TT were randomized to orally take nateglinide for 8 weeks. Then the pharmacodynamic parameters of nateglinide and biochemical indicators were determined before and after nateglinide treatment. The C allelic frequency of *KCNQ1* rs2237892 was 73.00% and 61.50% in patients with T2DM and health subjects respectively, indicating statistically significant difference ($P < 0.05$). Moreover, the variation in *KCNQ1* rs2237892 was associated with the concentrations of PINS and HOMA-IR in T2DM patients, that is, the PINS level and HOMA-IR was substantially higher in T2DM patients with genotypes TT and CT than in those with genotype CC ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the patients with genotypes TT and CT ($P > 0.05$). After eight consecutive weeks of nateglinide administration, T2DM patients with genotype TT and CT at *KCNQ1* rs2237892 showed more decrease in FPG and PPG in comparison with those with genotype CC ($P < 0.05$), but PINS levels increased more in T2DM patients with genotypes TT and CT in comparison with those with genotype CC ($P < 0.05$). These findings suggest that *KCNQ1* rs2237892 polymorphism might influence the therapeutic effect of nateglinide in Chinese Han T2DM patients.

RESUMEN. Nateglinida se ha utilizado ampliamente en la clínica y muestra una excelente seguridad y eficacia; la respuesta a nateglinida varía entre las personas. El objetivo de este estudio actual fue diseñado para investigar las asociaciones del polimorfismo rs2237892 de *KCNQ1* con la eficacia terapéutica de nateglinida en pacientes chinos con Han T2DM. Un total de 200 pacientes con T2DM y 200 sujetos sanos se genotiparon para el polimorfismo *KCNQ1* rs2237892 por ensayo de polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción de la reacción en cadena de la polimerasa. Un total de 57 pacientes con los mismos genotipos de *CYP2C9**1 y *SLCO1B1* 521TT fueron aleatorizados para tomar nateglinida por vía oral durante 8 semanas. Luego se determinaron los parámetros farmacodinámicos de nateglinida e indicadores bioquímicos antes y después del tratamiento con nateglinida. La frecuencia alélica de C de *KCNQ1* rs2237892 fue del 73,00% y del 61,50% en pacientes con DM2 y sujetos sanos, respectivamente, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Además, la variación en *KCNQ1* rs2237892 se asoció con las concentraciones de PINS y HOMA-IR en pacientes con DM2, es decir, el nivel PINS y HOMA-IR fue sustancialmente mayor en pacientes con DM2 con genotipos TT y CT que en aquellos con genotipo CC ($P < .05$), pero no hubo diferencias significativas entre los pacientes con genotipos TT y CT ($P > 0.05$). Después de ocho semanas consecutivas de administración de nateglinida, los pacientes con DM2 con genotipo TT y CT en *KCNQ1* rs2237892 mostraron más disminución en FPG y PPG en comparación con aquellos con genotipo CC ($P < 0.05$), pero los niveles de PINS aumentaron más en pacientes con DM2 con genotipos TT y TC en comparación con aquellos con genotipo CC ($P < 0.05$). Estos hallazgos sugieren que el polimorfismo de *KSNQ1* rs2237892 podría influir en el efecto terapéutico de la nateglinida en pacientes chinos con Han T2DM.

KEY WORDS: gene polymorphism, *KCNQ1* rs2237892, nateglinide, response, type 2 diabetes.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yinx@xzmc.edu.cn.