

Farmakogenetické aspekty liečby orálnymi antidiabetikami

I. Tkáč

IV. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

Súhrn: Pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú vysokú variabilitu terapeutických odpovedí na liečbu orálnymi antidiabetikami. Táto variabilita je podmienená psychologickými a sociálnymi faktormi, ako sú adherencia k liečbe, dostupnosť zdravotníckej starostlivosti a preskripčné zvyky jednotlivých lekárov, ako aj biologickými faktormi. Biologické faktory môžeme deliť na negenetické a genetické. Medzi negenetické faktory patria trvanie ochorenia (reflektujúce reziduálnu funkciu β buniek), telesná hmotnosť, funkcie obličiek, pečene a pod. Z genetických faktorov boli študované gény, ktoré majú vzťah k farmakokinetike aj k farmakodynamike orálnych antidiabetík. Z enzýmov ovplyvňujúcich farmakokinetiku sulfonylureí je najdôležitejší cytochróm P450 2C9 kódovaný génom *CYP2C9*. Prítomnosť nesynonymických variantov tohto génu vedie k spomalenému katabolizmu sulfonylurey, a tým aj k ich zvýšenému efektu. Z génov, ktoré majú vzťah k účinku sulfonylurey, majú vzťah k ich farmakogenetike varianty génov *KCNJ11* a *ABCC8* kódujúcich bielkoviny ATP-dependentného káliového kanála (K_{ATP}). Farmakogenomické štúdie pri diabetes mellitus 2. typu ukázali vyšší efekt derivátov sulfonylurey u nosičov rizikových alel polymorfizmov uvedených génov. Z ďalších génov, u ktorých sa dokázal vzťah k efektu sulfonylurey, je gén *TCF7L2*, ktorého varianty sú najtesnejšie asociované s diabetes mellitus 2. typu. Efekt sulfonylurey bol významne nižší u nosičov rizikovej alely. Vo vzťahu k liečbe metformínom sú zatiaľ najviac preštudované varianty génov, ktoré majú vzťah k farmakokinetike metformínu. Konkrétne ide o gény kódujúce organické kationové transportéry OCT1, OCT2 a MATE1, ktoré sa podieľajú na transporte metformínu do buniek pečene a obličkových tubulov, ako aj na transporte metformínu z obličiek do moču. Varianty týchto génov boli spojené so zníženou aj so zvýšenou odpoveďou na metformín v závislosti od lokalizácie transportéra a vplyvu polymorfizmu na jeho funkciu. Zatiaľ bola vykonaná jediná celogenómová asociačná štúdia, ktorá zistila vzťah polymorfizmu v blízkosti génu *ATM* k efektu metformínu, pričom nie je zatiaľ objasnené, akým spôsobom produkt tohto génu, hrajúceho úlohu v procese opravy DNA, ovplyvňuje účinok metformínu. Prítomnosť variantov uvedených génov viedla k rozdielnemu efektu rozličných antidiabetík vyjadreného znížením HbA_{1c} v rozmedzí 0,3–0,6 % v závislosti od genotypu pacientov, ktorý sa javí ako klinicky významný. Nie je preto vylúčené, že už v blízkej budúcnosti bude panel polymorfizmov uvedených génov používaný pri personalizácii liečby diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: farmakogenetika – diabetes mellitus 2. typu – deriváty sulfonylurey – metformín – personalizovaná medicína

Pharmacogenetic aspects of treatment with oral antidiabetics

Summary: Patients with type 2 diabetes present with high variability of therapeutic responses to treatment with oral antidiabetics. This variability stems from psychological and social factors, such as treatment adherence, access to health care and prescribing habits of the physicians, as well as from biological factors. Biological factors are non-genetic and genetic. Non-genetic factors include disease duration (reflects residual function of β cells), body weight, kidney function, liver function etc. Among genetic factors, genes associated with pharmacokinetics as well as pharmacodynamics of oral antidiabetic agents have been studied. Cytochrome P450 2C9 coded by the *CYP2C9* gene is the most important of the enzymes affecting pharmacokinetics of sulfonylurea. Presence of non-synonymic variants of this gene leads to slower catabolism of sulfonylurea and thus its increased effect. Of the genes associated with the effect of sulfonylurea, pharmacogenetics are affected by the *KCNJ11* and *ABCC8* gene variants that code the ATP-dependent potassium channel proteins (K_{ATP}). Pharmacogenomic studies in type 2 diabetes mellitus patients showed an increased effect of sulfonylurea derivatives in bearers of high risk polymorphic alleles of these genes. Other genes with proven association with the sulfonylurea effect include *TCF7L2* gene, the variants of which are the most closely associated with type 2 diabetes mellitus. The effect of sulfonylurea was significantly lower in carriers of the risk allele. With respect to treatment with metformin, variants of the genes associated with pharmacokinetics of metformin are the best described. These specifically include genes coding organic cation transporters OCT1, OCT2 and MATE1, which facilitate transport of metformin into liver cells and renal tubules as well as transport of metformin from the kidneys into urine. Variants of these genes have been associated with reduced as well as increased response to metformin, depending on localization of the transporter and the effect of polymorphism on its function. Only one genome-wide association study has been performed so far and found an association between a polymorphism near the *ATM* gene with the effect of metformin. However, it is not clear in what way the product of this gene, involved in the process of DNA reparation, affects the effect of metformin. The presence of variants of these genes led to a different effect of various antidiabetics expressed as reduced HbA_{1c} in a range of 0.3–0.6% depending on patient genotype (appears to be clinically significant). Therefore, future use of a panel of polymorphisms of the discussed genes for personalization of type 2 diabetes mellitus treatment cannot be ruled out.

Key words: pharmacogenetics – type 2 diabetes mellitus – sulfonylurea derivatives – metformin – personalized medicine

Pacienti s diabetom 2. typu (DM2T) majú vysokú variabilitu terapeutických odpovedí na liečbu orálnymi antidiabetikami. Táto variabilita je podmienená psychologickými a sociálnymi faktormi, ako sú adherencia k liečbe, dostupnosť zdravotníckej starostlivosti a preskripčné zvyky jednotlivých lekárov, ako aj biologickými faktormi. Biologické faktory môžeme deliť na negenetické a genetické. Medzi negenetické faktory patria trvanie ochorenia (reflektujúce reziduálnu funkciu β -buniek), telesná hmotnosť, funkcie obličiek a pečene a pod. Najdôležitejším faktorom určujúcim výšku poklesu HbA_{1c} po liečbe je jeho bazálna hladina, pričom je dobre známe, že čím vyššia je bazálna hladina HbA_{1c} , tým vyšší je jeho pokles nezávisle od liečebnej modality, ktorá bola použitá.

Genetické faktory, ktorých analýza bude predmetom tohto prehľadu, sú podmienené prítomnosťou zriedkavých mutácií (výskyt v populácii < 5 %) alebo bežných génových variantov – polymorfizmov. Existujú viaceré druhy génových polymorfizmov, ale vo farmakogenetických štúdiách sa zatiaľ najviac skúmal efekt jednonukleotidových polymorfizmov (génových variantov) spôsobených zámenou jednej bázy v reťazci DNA. Ak takáto zámena vedie k zmene aminokyseliny, označuje sa to ako nesynonymický polymorfizmus, pričom dôsledok takejto zmeny aminokyseliny je zvyčajne zmenená funkcia bielkoviny. Zložitejšie je vysvetlenie dôsledku synonymických polymorfizmov, ktoré sú často v intrónoch (nekódujúcich častiach DNA) alebo v medzigénových oblastiach. Takéto polymorfizmy sa buď považujú za markery iných génových variantov nachádzajúcich sa v ich blízkosti meniacich štruktúru bielkoviny, alebo tieto polymorfizmy môžu zasahovať do expresie DNA a iných regulačných mechanizmov.

Farmakogenetické štúdie sa zameriavajú na gény ovplyvňujúce farmakokinetiku a na gény ovplyvňujúce farmakodynamiku jednotlivých liekov.

V posledne uvedenej skupine boli sledované najskôr známe terapeutické ciele, ako sú napr. gény kódujúce bielkoviny ATP-senzitívneho káliového kanála alebo gén kódujúci receptor PPAR- γ . S rozmachom nových poznatkov o kandidátskych génoch DM2T sa začal sledovať účinok antidiabetík vo vzťahu k variantom génov, ktoré boli asociované s rozvojom DM2T, alebo ich produkty zasahujú do patogenézy DM2T vplyvom na sekréciu inzulínu, inzulínovú rezistenciu či inkretínový efekt.

Farmakogenetika derivátov sulfonylurey a meglitinidov

Z enzýmov ovplyvňujúcich farmakokinetiku sulfonylurey je najdôležitejší cytochróm P450 2C9 kódovaný génom *CYP2C9*. Najčastejším génovým variantom je *CYP2C9*1*. Nesynonymické varianty spôsobujúce vznik alel *2 a *3 vedú k spomalenému katabolizmu sulfonylurey, a tým aj k ich zvýšenému efektu. Nosiči týchto variantov mali viac ako trojnásobne vyššiu pravdepodobnosť dosiahnutia cieľových hladín HbA_{1c} < 7 %, čo bolo zistené najprv v menších štúdiách a neskôr potvrdené na súbore 1 073 pacientov v štúdii GoDARTs vychádzajúcej zo škótskeho registra diabetikov v Tayside [1].

ATP-dependentný káliový kanál (K_{ATP}) hrá dôležitú úlohu v regulácii inzulínovej sekrécie. Je zložený z 2 bielkovín – vnútorný pór kanálu tvorí Kir 6.2, zatiaľ čo z vonkajšej strany tvorí kanál sulfonylureový receptor 1 (SUR1), ktorý predstavuje terapeutický cieľ inzulínových sekretagóg – derivátov sulfonylurey aj meglitinidov. Kir6.2 je kódovaný génom *KCNJ11* a SUR1 je kódovaný génom *ABCC8* [2].

K_{ATP} je za normálnych okolností otvorený. Vstup glukózy do β buniek po príjme potravy a jej následné metabolizovanie za tvorby ATP, vedie k zatvorení kanálu a zvýšeniu koncentrácie iónov kálie vo vnútri β buniek Langerhansových ostrovcov. Zvýšenie intracelulárnej koncentrácie kálie vedie k depolarizácii membrány β buniek, čo

následne vyvolá otvorenie napäťovo regulovaných kalciových kanálov a vstup iónov kalcia do buniek. Zvýšenie intracelulárnej koncentrácie kalcia následne spúšťa uvoľňovanie inzulínu.

Mutácie génov *KCNJ11* a *ABCC8* môžu vyvolať permanentný neonatálny diabetes mellitus (PNDM). Prelomové farmakogenetické štúdie ukázali, že deriváty sulfonylurey sú schopné korigovať defekt spôsobený týmito mutáciami, a tak mnohí pacienti s PNDM na podklade mutácií uvedených génov mohli byť nastavení na liečbu derivátmi sulfonylurey, aj keď boli predtým liečení inzulínom, pričom často bolo pozorované aj zlepšenie glykemickej kompenzácie pacientov v porovnaní s liečbou inzulínom [3]. Tieto farmakogenetické poznatky týkajúce sa monogénnych typov diabetu viedli k úvahám, či bežné varianty uvedených génov (označované ako jednonukleotidové polymorfizmy) nemôžu tiež ovplyvňovať farmakologickú účinnosť inzulínových sekretagóg.

Štúdie vybraných kandidátskych génov identifikovali asociáciu diabetu 2. typu s prítomnosťou nesynonymických polymorfizmov (vedúcich k zámene aminokyseliny) génu *KCNJ11* (Glu23Lys), ako aj génu *ABCC8* (Ser1369Ala). Asociácia polymorfizmu *KCNJ11* s diabetom 2. typu sa neskôr potvrdila aj v celogenómových asocičných štúdiách. I keď to neplatilo pre polymorfizmus *ABCC8*, uvedené 2 polymorfizmy sú v takmer úplnej väzobnej nerovnováhe, čo znamená, že nosiči rizikovej alely pre jeden gén majú skoro v 100 % prípadov aj rizikový alelu pre druhý gén [2].

Viaceré farmakogenetické štúdie na humánných subjektoch pozorovali zvýšenú citlivosť nosičov rizikových alel uvedených génov na účinok inzulínových sekretagóg. V čínskej populácii v súbore 661 pacientov bola v pilotnej štúdii prítomnosť polymorfizmov *ABCC8* Ser1369Ala a *KCNJ11* signifikantne asociovaná s terapeutickou odpoveďou na 8-týždňovú liečbu gliklazidom. V replikačnej štúdii na súbore

607 chorých bola potvrdená asociácia s génom *ABCC8*, pričom nosiči rizikovej alely Ala mali signifikantne vyšší pokles glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie, ale len hranične signifikantný pokles HbA_{1c} [4]. Toto pozorovanie sme replikovali na európskej populácii vo vzťahu k variantu *KCNJ11* Glu23Lys, keď u nosičov rizikovej alely Lys po 6-mesačnej liečbe derivátmi sulfonylurey bola pozorovaná významne väčšia redukcia hladiny HbA_{1c} [5].

Podobne sa potvrdila vyššia terapeutická účinnosť repaglinidu u nosičov rizikovej alely génu *KCNJ11* v populácii čínskych diabetikov [6]. Vyšší efekt derivátov sulfonylurey aj meglitinidov u nosičov rizikových alel naznačuje, že môže ísť o podobný mechanizmus, ako pri permanentnom neonatálnom diabete, pri ktorom deriváty sulfonylurey čiastočne korigujú geneticky podmienený defekt.

Od objavu asociácie polymorfizmov génu *TCF7L2* s diabetom 2. typu (DM2T) prešlo 5 rokov a napriek tomu, že dnes poznáme v ére celogenómových asociačných štúdií viac ako 40 génov asociovaných s DM2T, pri géne *TCF7L2* bola pozorovaná zatiaľ najtesnejšia asociácia, keď homozygotní nosiči rizikových alel majú dvojnásobne zvýšenú pravdepodobnosť rozvoja diabetu.

Keďže rizikové varianty génu *TCF7L2* boli konštantne asociované so znížením inzulínovej sekrécie, tento gén je logickou voľbou pre farmakogenetické štúdie s inzulínovými sekretagógami, ako sú deriváty sulfonylurey. V rámci štúdie GoDARTs bol sledovaný terapeutický efekt SU v súbore 901 diabetikov 2. typu v závislosti od dvoch polymorfizmov *TCF7L2*. Hlavný cieľový ukazovateľ bol definovaný ako zlyhanie liečby SU počas periódy 3–12 mesiacov od začatia liečby SU. Homozygotní nosiči rizikovej alely obidvoch polymorfizmov mali približne dvojnásobne zvýšené riziko včasného zlyhanie liečby SU v porovnaní s homozygotnými nosičmi bežných alel [7].

Výsledky tejto pilotnej štúdie boli v roku 2011 súčasne replikované 2 vý-

skumnými skupinami zo strednej Európy. V našej štúdii sme v súbore 101 pacientov s DM2T po zlyhaní monoterapie metformínom sledovali terapeutickú odpoveď na SU v závislosti od genotypu *TCF7L2* rs7903146. Nosiči aspoň jednej rizikovej alely tohto polymorfizmu mali po 6 mesiacoch liečby SU signifikantne nižšiu redukciu hladiny HbA_{1c} v porovnaní s nerizikovými homozygotmi, pričom rozdiel medzi skupinami homozygotov predstavoval 0,4 % [8]. V štúdii vykonanej v Lipsku zahrňujúcej 189 pacientov bolo replikované základné pozorovanie štúdie GoDARTs, keď homozygotní nosiči uvedeného rizikového variantu mali dvojnásobne zvýšené riziko zlyhania liečby SU v porovnaní s nerizikovými homozygotmi [9].

Keďže polymorfizmus *TCF7L2* rs7903146 je v intrónovej oblasti (nekódujúcej bielkovinu *TCF7L2*), v súčasnosti prebieha intenzívny výskum, aké mechanizmy predisponujú k diabetu v súvislosti s prítomnosťou tohto génového variantu. Nedávno publikovaná prelomová štúdia zistila, že tento variant génu je lokalizovaný v oblasti tzv. obnaženého chromatinu (open chromatin) v β bunkách pankreatických ostrovčekov, čo môže viesť k zvýšenej transkripcii RNA so zatiaľ neobjasnenými regulačnými a funkčnými dôsledkami [10].

Farmakogenetika metformínu

Farmakogenetické štúdie týkajúce sa účinku metformínu sa zameriavali hlavne na farmakokinetické aspekty jeho účinku. Metformín je transportovaný do buniek a z buniek za pomoci organických kationových transportérov (OCT). OCT1 umožňuje vstup metformínu do pečenej buniek, zatiaľ čo OCT2 umožňuje vylučovanie metformínu tubulárnymi bunkami obličiek. OCT1 je kódovaný génom *SLC22A1*. Doterajšie farmakogenetické štúdie priniesli protirečivé výsledky vo vzťahu k tomuto génu. Kým v štúdiách s malým počtom pacientov bol pozorovaný rozdielny efekt liečby metfor-

mínom v závislosti od polymorfizmov *SLC22A1* [11], štúdia GoDARTs zahrňujúca 1 531 pacientov liečených metformínom nepotvrdila vzťah iných variantov uvedeného génu k účinku metformínu [12].

Ďalším dôležitým faktorom vo farmakokinetike metformínu je multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1), ktorý sa zúčastňuje vylučovania metformínu do žlče z pečenej bunky, ako aj do moču z tubulárnych buniek obličiek. MATE1 je kódovaný génom *SLC47A1*. Polymorfizmus tohto génu bol v súbore 116 pacientov zaradených do Rotterdamskej epidemiologickej štúdie asociovaný s rozdielnou odpoveďou na metformín, pričom nosiči zriedkavejšej alely tohto génového variantu mali vyššiu redukciu HbA_{1c} na každú alelu o 0,3 %. Rozdiel medzi homozygotnými nosičmi teda predstavoval až 0,6 % [13]. Význam polymorfizmu *SLC47A1* bol potvrdený aj v post-hoc analýze štúdie Diabetes Prevention Program (DPP), v ktorej bola pozorovaná štatisticky významná interakcia medzi genotypom *SLC47A1* a preventívnym účinkom metformínu v rozvoji diabetu u jedincov s poruchou tolerancie glukózy [14].

Donedávna chýbali farmakogenetické štúdie, ktoré by dokázali asociáciu variantov génov kódujúcich bielkoviny sprostredkujúce účinok metformínu a terapeutickou odpoveďou na liečbu. Metformín účinkuje prostredníctvom aktivácie enzýmu AMP-aktivovanej proteinkinázy (AMPK) v pečenej a svalových bunkách. Serín-treonín-kináza kódovaná génom *STK11* je potrebná na fosforyláciu a aktiváciu AMPK.

Nedávno bola publikovaná prvá celogenómová asociačná štúdia, ktorá si dala za cieľ identifikovať gény asociované s účinkom metformínu. Štúdia bola vykonaná v škótskej kohorte GoDARTs. Replikácia výsledkov bola vykonaná v kohorte pacientov zaradených do UKPDS. Štúdia viedla k prekvapujúcemu objavu, keď najtesnejšie asociovaný s efektom metformínu bol

polymorfizmus rs11212617 A > C v blízkosti génu *ATM* (ataxia-telangiectasia mutated). Nosiči zriedkavejšej alely C mali o 35 % vyššiu pravdepodobnosť, že dosiahnu pri liečbe metformínom hladiny $\text{HbA}_{1c} < 7\%$. Nosičstvo jednej alely C bolo spojené s nižšou hladinou HbA_{1c} pri liečbe metformínom o 0,3 % [15].

Gén *ATM* kóduje serín/treonín proteínkinázu, ktorá je aktivovaná zlomami v dvojvláknovej DNA, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a umožňuje opravu poškodennej DNA. Predbežné experimenty na bunkových kultúrach ukázali, že funkcia tohto enzýmu súvisí s AMPK a je potrebná pre úplnú odpoveď na metformín.

Uvedené pozorovania sú zaujímavé v kontexte skutočnosti, že diabetes 2. typu je spojený so zvýšeným rizikom rozvoja rakoviny, najmä hrubého čreva, prsníka a pankreasu. Niektoré epidemiologické štúdie zistili, že diabetici liečení metformínom mali riziko rozvoja rakoviny znížené v porovnaní s diabetikmi, ktorí metformín v liečbe neužívali. Analyzovaná celogenómová asociačná štúdia teda priniesla viac svetla do tejto komplexnej problematiky tým, že ukázala, akú úlohu môže hrať gén *ATM* zodpovedný za odpoveď na poškodenie DNK v glukózovej homeostáze a terapeutickú odpoveď na metformín.

Farmakogenetika glitazónov

Glitazóny účinkujú prostredníctvom aktivácie jadrových receptorov PPAR- γ , ktoré sú kódované génom *PPARG*. Viaceré štúdie sledovali efekt liečby glitazónu vo vzťahu k prítomnosti nesy-nomického polymorfizmu Pro12Ala. V celej populácii sa zastúpenie nosičov nerizikovej alely Ala pohybuje medzi 10–20 %. Štúdie v ázijskej populácii pozorovali vyšší efekt rozglitazónu aj pio-glitazónu na redukciu HbA_{1c} u nosičov alely Ala [16]. Ďalšie štúdie v ázijskej populácii zistili odlišný efekt liečby glitazónmi v závislosti od polymorfizmov adiponektínu a rezistínu – adipocytokínov, ktoré majú úlohu pri rozvoji inzulínovej rezistencie pri obezite [17].

Potencionálny prínos farmakogenetiky diabetu 2. typu

Nové poznatky farmakogenetiky diabetu môžu obohatiť poznanie z viacerých aspektov a mať aj implikácie pre klinickú prax. Celogenómový prístup nezaťažený „predsudkami“ predchádzajúcich vedomostí môže viesť k objaveniu nových možných terapeutických cieľov. Príkladom toho môže byť gén *ATM* objavený celogenómovou asociačnou štúdiou ako gén ovplyvňujúci účinok metformínu. To môže viesť k ďalším poznatkom, ktoré lepšie objasnia patogenetický aspekt ochorenia, do ktorého zasahuje študovaný liek. Objav približne 50 kandidátskych génov zas naznačuje, že DM2T je heterogénne ochorenie, pričom nové, presnejšie subklasifikácie ochorenia môžu byť založené práve na uvedených genetických poznatkoch. Všetky tieto poznatky môžu prispieť v konečnom dôsledku k personalizácii medicíny, ktorá umožní optimálnu voľbu liekov používaných v liečbe DM2T pre každého diabetika [18].

Táto publikácia bola podporená grantmi VEGA 1/0112/11 a VEGA 1/0340/12. Článok bol po prvýkrát publikovaný ako kapitola v monografii Kvapil M (ed). *Diabetologie 2012*. Stanislav Juhaňák – Triton 2012: 61–68. ISBN 978-807387-551-0. Publikované so súhlasom editora a vydavateľa.

Literatúra

1. Zhou K, Donnelly YL, Burch L et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: A Go-DARTS Study. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 52–56.
2. Hammings KSC, Soliman D, Maternisz LC et al. 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* 2009; 58: 2419–2424.
3. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir 6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467–477.
4. Feng I, Mao G, Ren X et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of glitazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 1939–1944.
5. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic re-

sponse to sulfonylureas. *Eur J Inter Med* 2012; 23: 245–249.

6. He Y, Zhang R, Shao X et al. Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Farmacol Sin* 2008; 29: 983–989.

7. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas. A GoDARTS Study. *Diabetes* 2007; 56: 2178–2182.

8. Schroner Z, Javorsky M, Tkacova R et al. Effect of sulphonylurea treatment on glycaemic control is related to TCF7L2 genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 89–91.

9. Holstein A, Hahn M, Körner A et al. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet* 2011; 12: 30.

10. Gaulton KJ, Nammo T, Pasquali L et al. A map of open chromatin in human pancreatic islets. *Nat Genet* 2010; 42: 255–259.

11. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenetics J* 2009; 9: 242–247.

12. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: A GoDARTS Study. *Diabetes* 2009; 58: 1434–1439.

13. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN et al. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: A preliminary study. *Diabetes* 2009; 58: 745–749.

14. Jablonski KA, Mc Ather JB, De Bakker PIW et al. For the Diabetes Prevention Program Research Group. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2010; 59: 2672–2681.

15. Kang ES, Park SY, Kim HJ et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 202–208.

16. Kang ES, Park SY, Kim HJ et al. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1139–1144.

17. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC et al. The GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Common variants near *ATM* are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet* 2011; 43: 117–120.

18. Huang C, Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. *Genome Med* 2011; 3: 76.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

www.upjs.sk

e-mail: ivan.tkac@upjs.sk

Doručeno do redakce: 22. 5. 2012