

Retrospektívy a perspektívy personalizovanej liečby cukrovky

Ivan Tkáč

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

Souhrn

Pojem „personalizovaná medicína“ sa v posledných rokoch spomína čoraz častejšie v súvislosti so snahami čo najlepšie prispôsobiť medikamentózu, ale aj režimovú liečbu potrebám a požiadavkám jednotlivých pacientov. Personalizácia antidiabetickej liečby prekonala svoj vývoj v kontexte nárastu poznatkov týkajúcich sa cukrovky. Od úrovne empirickej sa posunula na úroveň fenotypickú, ktorá umožnila rozlišovanie medzi jednotlivými typmi diabetu. V rámci diabetu 2. typu sa od 60. rokov minulého storočia aplikovala patogenetická personalizácia, ktorá vychádzala z predpokladov, že u niektorých pacientov prevažuje inzulínová rezistencia a u iných deficit sekrécie inzulínu. Bioštatistická personalizácia (medicína dôkazov) viedla k dôkazom, na základe ktorých bol metformín zaradený do odporúčaní pre liečbu diabetu 2. typu ako liek prvej voľby. Randomizované štúdie v prvom desaťročí 21. storočia síce nedokázali superioritu žiadnej z iných liečebných modalít ako prídavnej liečby k metformínu, ale viedli k individualizácii cieľov glykemickej kompenzácie. V súčasnej dobe sa personalizácia posúva na úroveň farmakogenetickú, od ktorej môžeme v najbližších rokoch očakávať individualizáciu liečby v zmysle výberu liekov prvej, druhej a tretej voľby v závislosti od panelu kľúčových génových polymorfizmov charakterizujúcich citlivosť jedinca na konkrétne antidiabetiká. V konečnom dôsledku by mala byť „liečba ušitá na mieru“ vybraná na podklade syntézy patogenetických, bioštatistických a farmakogenetických poznatkov, čo bude reflektovať transláciu výsledkov základného biomedicínskeho výskumu do klinickej praxe.

Kľúčové slová: diabetes 2. typu – farmakogenetika – medicína dôkazov – patogenéza – personalizovaná liečba

Personalized therapy for diabetes in retrospect and prospect

Summary

In recent years, the term “personalized medicine” has been increasingly mentioned in relation to the endeavours to tailor the pharmaceutical as well as regimen therapy to the needs and requirements of individual patients. The personalization of antidiabetic treatment has undergone a dramatic advancement in relation to the expansion of knowledge about diabetes. From the empirical it moved forward to the phenotypic level which made it possible to differentiate between individual types of diabetes. The pathogenetic personalization which began to be used within Type 2 diabetes in the 1960s, was based on the assumption that while insulin resistance predominates in some patients, others are mainly affected by insulin secretion deficit. Biostatistics-personalized medicine (evidence based medicine) gathered evidence based on which metformin was included in recommendations on the therapy for Type 2 diabetes as a first-line drug. Although randomized studies during the first decade of the 21st century did not prove superiority of any other treatment modality as an adjunctive therapy used with metformin, they brought with them individualization of the goals of glycemic control. At present, personalization is heading towards the pharmacogenetic level that will enable in the near future individualized therapy in terms of choice of first-, second- and third-line drugs depending on the panel of key gene polymorphisms which characterize sensitivity of an individual to specific antidiabetics. Finally, the “tailor-made therapy” should be chosen based on a synthesis of pathogenetic, biostatistic and pharmacogenetic knowledge that will reflect the translation of results of the basic biomedical research into the clinical practice.

Key words: evidence based medicine – pathogenesis – personalized therapy – pharmacogenetics – type 2 diabetes

Úvod

Pojem „personalizovaná medicína“ sa v posledných rokoch spomína čoraz častejšie v súvislosti so snahami čo najlepšie prispôsobiť medikamentózu, ale aj režimovú liečbu potrebám a požiadavkám jednotlivých pacientov. V tomto prehľade sa pokúsime pozrieť na personalizovanú liečbu cukrovky v historickom kontexte, teda ako sa menila „personalizácia“ liečby v závislosti

movú liečbu potrebám a požiadavkám jednotlivých pacientov. V tomto prehľade sa pokúsime pozrieť na personalizovanú liečbu cukrovky v historickom kontexte, teda ako sa menila „personalizácia“ liečby v závislosti

od vývoja poznatkov týkajúcich sa patogenézy, genetiky a liečby diabetu. Od staroveku až do roku 1920 prakticky existovala iba „personálna“ a „personalizovaná“ liečba jednotlivých diabetikov založená na empirických poznatkoch publikovaných v literatúre, ako aj na empirických skúsenostiach jednotlivých lekárov. Až objav úlohy inzulínu, jeho izolácia a prvé terapeutické použitie Bantingom a Bestom v roku 1921 znamenali významný obrat pri liečbe diabetu a zabránili mnohým úmrtiam na akútne komplikácie diabetu. V súvislosti s dlhším prežívaním diabetikov sa ukázala v ďalšom období ako najvýznamnejšia výzva prevencia mikrovaskulárnych komplikácií a makrovaskulárnych ochorení u diabetikov, ktorá viedla jednak k definovaniu terapeutických cieľov liečby diabetu, ako aj k vývoju nových farmakoterapeutických prístupov a ich zavádzaniu do klinickej praxe.

Fenotypická a patogenetická personalizácia

Klinickí výskumníci už dávnejšie pozorovali rozdielny priebeh diabetu v závislosti od niektorých fenotypických znakov pacientov. Diabetes s nástupom v mladšom veku – **juvenile-onset diabetes** (juvenilný) – postihoval najčastejšie deti a mladších ľudí s vekom pod 40 rokov, ktorí mali normálnu telesnú hmotnosť resp. boli pri diagnóze diabetu už v stave katabolizmu. Na druhej strane bol diabetes s nástupom v strednom a staršom veku – **maturity-onset diabetes** (adultný), ktorý sa typicky manifestoval vo veku nad 40 rokov a väčšina postihnutých pacientov mala nadváhu až obezitu. Pacienti s juvenilným typom diabetu boli vitálne závislí na liečbe inzulínom, čo viedlo neskôr používaniu termínu inzulínindependentný diabetes. Na druhej strane pacienti s adultným diabetom často vystačili aj s liečbou diétou a orálnymi antidiabetikami, hlavne v prvých rokoch po stanovení diagnózy. I keď viacerí pacienti z tejto skupiny vyžadovali po viacerých rokoch trvania diabetu aj liečbu inzulínom vzhľadom na potrebu dosiahnutia lepšej glykemickej kompenzácie, zjavne u väčšiny z nich táto potreba nebola vitálne indikovaná. Preto sa tento typ diabetu označoval ako noninzulínindependentný diabetes.

Až vývoj novších diagnostických metód (RIA – radioimunoanalýza) v 60. rokoch minulého storočia, ktoré umožnili stanovenie hladín inzulínu a C-peptidu, ako aj meranie inzulínovej sekrécie a rezistencie, viedol k patogenetickému rozlíšeniu dvoch hlavných typov diabetu. Namiesto termínu inzulínindependentný diabetes sa začal používať termín diabetes 1. typu (DM1T), ktorý bol charakterizovaný absolútnym deficitom sekrécie inzulínu. Noninzulínindependentný diabetes bol charakterizovaný inzulínovou rezistenciou a relatívnym deficitom sekrécie inzulínu a je označovaný ako diabetes 2. typu (DM2T). Personalizácia liečby diabetu 2. typu vychádzala v 60.–90. rokoch 20. storočia z týchto poznatkov. U obežných pacientov s diabetom 2. typu sa liečba začínala biguanidmi znižujúcimi inzulínovú rezistenciu, zatiaľ čo u „neobežných“ diabetikov 2. typu bola tendencia začínať liečbu derivátmi sulfonylurey.

Individualizácia cieľov glykemickej kompenzácie

V rámci jednotlivých typov diabetu sa výskum zamerával na otázku, ktoré liečebné intervencie vedú k prevencii vaskulárnych komplikácií diabetu. U diabetikov 1. typu bolo zistené v štúdií Diabetes Control and Complication Trial, že intenzifikovaná liečba inzulínom vedie v porovnaní s konvenčnou inzulínovou liečbou k lepšej glykemickej kompenzácií (priemerné hodnoty HbA_{1c} 7 %) a prevencii mikrovaskulárnych a pravdepodobne aj makrovaskulárnych komplikácií [1]. Odvtedy sa intenzifikovaný resp. fyziologický inzulínový režim považuje za štandardnú liečbu diabetikov 1. typu.

V liečbe DM2T sa skúšali v rámci štúdie University Group Diabetes Program rôzne liečebné režimy (tolbutamid, fenformín, štandardný inzulínový režim a intenzívny inzulínový režim v porovnaní s placebom) za účelom zistenia, ktorý z nich je vhodnejší na prevenciu vaskulárnych komplikácií u diabetikov. Štúdia prebiehala v USA v 60. rokoch minulého storočia a jej výsledky boli publikované v 7 článkoch začiatkom 70. rokov 20. storočia. Bola pozorovaná zvýšená kardiovaskulárna mortalita v skupinách liečených tolbutamidom a fenformínom a nebol zistený prínos liečby inzulínom v porovnaní s placebom [2,3]. Dizajn štúdie bol podrobený rozsiahlej kritike hlavne vzhľadom na nízky počet pacientov (približne 200) v každej skupine.

Vzhľadom na prekvapujúce výsledky štúdie UGDP, ktoré v USA dokonca viedli k zákazu biguanidov a celosvetovo k spochybneniu efektu derivátov sulfonylurey, vznikla potreba vykonania rozsiahlejšej štúdie. Od konca 70. rokov minulého storočia začali britskí výskumníci štúdiu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), v ktorej boli porovnávané 3 liečebné režimy ako počiatočná liečba diabetu – deriváty sulfonylurey (chlórpropamid a glibenklamid), inzulín a v podskupine diabetikov s nadhmotnosťou aj metformín. Výsledky UKPDS boli publikované v roku 1998 a sú do dnešného dňa pokladom pre odporúčania pre liečbu DM2T. Neboli potvrdené obavy z podávania sulfonylureí ako lieku prvej voľby, keďže pacienti liečení intenzívne sulfonylureami nemali zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu ani mortalitu v porovnaní s menej intenzívne liečenou kontrolnou skupinou. Intenzívna liečba inzulínom alebo sulfonylureou viedla v priebehu 10 rokov k významnému zníženiu incidence mikrovaskulárnych komplikácií a k hranične významnému zníženiu ($p = 0,052$) incidence infarktu myokardu [4].

V skupine obežnejších pacientov, ktorí boli od začiatku liečení metformínom, bolo pozorované zníženie incidence infarktu myokardu aj celkovej mortality približne o 40 % [5]. Na základe výsledkov UKPDS a ďalších prevažne observačných štúdií je metformín u pacientov s DM2T liekom prvej voľby [6].

Koncom 90. rokov minulého storočia sa dostala do klinickej praxe nová skupina liekov, ktorá účinkovala prostredníctvom aktivácie jadrových PPAR γ receptorov – glitazóny. Vzhľadom na ich efekt na viaceré rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení sa predpokladalo, že by mohli mať efekt aditívny k zlepšeniu

glykemickej kompenzácie vo vzťahu k prevencii makrovasikulárných komplikácií. Štúdia s PROactive s pioglitazónom však nedokázala signifikantné zníženie primárneho kombinovaného ukazovateľa, iba sekundárneho kombinovaného ukazovateľa o 10 %, čo mohlo reflektovať len zlepšenie glykemickej kompenzácie u pacientov s prídavkom liečbou pioglitazónom [7]. Metanalýza štúdií s rosiglitazónom ukázala zvýšenie incidencie akútneho infarktu myokardu u diabetikov liečených rosiglitazónom [8], čo viedlo v Európe k zrušeniu registrácie tohto lieku.

Prvé desaťročie 21. storočia bolo v znamení snahy dokázať, že intenzívna liečba diabetu vedúca skoro k normalizácii hladín HbA_{1c} bude mať väčší prínos v prevencii makrovasikulárných ochorení. Za týmto účelom prebiehali 3 podobne dizajnované štúdie – ACCORD, ADVANCE a VADT, v ktorých bolo v intenzívne liečenej skupine povolené použitie prakticky ľubovoľnej kombinácie orálnych antidiabetík a inzulínu s cieľom dosiahnuť hladinu HbA_{1c} < 6,0–6,5 %. Štúdia ACCORD bola predčasne ukončená pre zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu v intenzívne liečenej skupine pacientov [9], zatiaľ čo štúdie ADVANCE ani VADT neukázali prínos intenzívnej liečby diabetu na kardiovaskulárne komplikácie [10,11]. Keďže nebolo možné vylúčiť podiel častejších hypoglykémii na mortalite pacientov s preexistujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami, zhodnotenie týchto štúdií viedlo k personalizácii cieľov glykemickej kompenzácie na základe viacerých faktorov, ako sú vek diabetikov, trvanie diabetu, prítomnosť kardiovaskulárných ochorení a typ užívaného liečby. Kým zníženie HbA_{1c} < 7 % bolo deklarované v posledných odporúčaniach ako všeobecný cieľ, u pacientov s preexistujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami, ktorí potrebujú liečbu sulfonylureami alebo inzulínom sa pripúšťa aj benevolentnejší cieľ na úrovni HbA_{1c} < 7,5–8,0 %. Naopak u diabetikov s krátkym trvaním diabetu, bez dokázaných kardiovaskulárných komorbidít, ktorí užívajú lieky nevyvolávajúce hypoglykémiu, je možné sa usilovať aj o nižšie hodnoty HbA_{1c} < 6,0–6,5 % [6].

Genetická personalizácia

Mohutný rozvoj molekulárnej genetiky v poslednom desaťročí priniesol množstvo nových poznatkov aj v diabetológii s potenciálnym praktickým uplatnením. Doterajšie praktické farmakogenetické implikácie sú v oblasti monogénových diabetov. Pacienti s neonatálnym diabetom spôsobeným mutáciami génov *KCNJ11* a *ABCC8* kódujúcimi bielkoviny Kir6.2 a sulfonylureový receptor 1 (SUR1) tvoriace ATP dependentný káliový kanál reagovali na liečbu sulfonylureou, takže mohli byť po rokoch až desaťročiach inzulínovej liečby prevedení na perorálnu liečbu [12].

Kým mutácie v uvedených génoch vyvolávajú závažnú poruchu sekrécie inzulínu, ktorá sa prejavuje rozvojom diabetu u novorodencov, polymorfizmus Glu23Lys génu *KCNJ11* bol jedným z prvých variantov asociovaných s rozvojom DM2T. V tesnej väzobnej nerovnováhe s uvedeným variantom (t. j. dedia sa skoro vždy spoločne) je variant Ala1369Ser génu *ABCC8*. Podobne ako pri neonatálnom diabete, aj pri DM2T je poru-

cha sekrécie inzulínu (podmienená prítomnosťou zriedkavejších alel 23Lys a 1369Ser) čiastočne korigovaná liečbou sulfonylureami [13,14]. Z ďalších génových variantov asociovaných s liečbou sulfonylureami je potrebné uviesť variant rs7903146 (C>T) génu *TCF7L2*, pričom nosiči zriedkavejšej alely T spojené s predispozíciou k rozvoju diabetu majú nižšiu odpoveď na liečbu sulfonylureami [15,16]. Izoenzým 2C9 cytochrómu P450 je kľúčovým pre farmakokinetiku derivátov sulfonylurey a je kódovaný génom *CYP2C9*. Hlavný variant tohto génu je označovaný *1. Varianty *2 a *3 sú podmienené zámenou aminokyseliny a majú zníženú schopnosť metabolizovať sulfonylurey v pečeni, čo je spojené so väčším účinkom sulfonylureí u nositeľov týchto alel [17].

V oblasti farmakogenetiky antidiabetickej liečby bola zatiaľ vykonaná jedna celogenómová asociačná štúdia, ktorá sledovala asociácie génových polymorfizmov s účinkom metformínu. Najtesnejšia a jediná signifikantná asociácia bola zistená pre variant rs11212617 (A>C) v génovom lokuse v blízkosti génu *ATM* (ataxia-teleangiectázia), pričom nosiči minoritnej alely mali väčšiu terapeutickú odpoveď na metformín [18]. Z ďalších génov boli sledované hlavne gény kódujúce transportéry metformínu. Jediná replikovaná asociácia bola pozorovaná pre variant rs2289669 (G>A) génu *SLC47A1*, ktorý kóduje multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) zodpovedný za elimináciu metformínu z obličkových tubulov do moču. Väčší efekt metformínu bol zistený u nosičov zriedkavejšej alely [19,20].

Vo farmakogenetike glitazónov je najviac preskúmaný efekt polymorfizmu Pro12Ala génu *PPARG* kódujúceho jadrový receptor PPARγ – terapeutický cieľ glitazónov. Tento génový variant je dávnejšie známy svojou asociáciou s DM2T, pričom riziko rozvoja DM2T majú nosiči častejšej alely Pro12. V 2 štúdiách bol zistený vyšší efekt pioglitazónu a rosiglitazónu u nosičov minoritnej alely 12Ala, ale iné štúdie to nepotvrdili [21].

Zatiaľ bola publikovaná jediná práca vo vzťahu k farmakogenetike inkretinových mimetik. Za použitia Metabochipu (deteguje 186 000 génových polymorfizmov) bolo zistená asociácia variantu rs7202877 (T>G) génu *CTRB1/2* (kódujúceho chymotrypsinogén) s účinkom gliptínov, pričom menší efekt na redukcii HbA_{1c} bol pozorovaný u nosičov minoritnej alely G [22].

Ďalšie perspektívy individualizácie liečby spočívajú v oblasti prevencie vaskulárných komplikácií. Génový variant rs2383206 (A>G) v oblasti lokusu 9p21 je najtesnejšie asociovaný s rozvojom koronárnej aterosklerózy spomedzi všetkých variantov identifikovaných v celogenómových asociačných štúdiách. U diabetikov bolo pozorované 10-násobne zvýšené riziko rozvoja ICHS v prípade, že boli homozygotní pre minoritnú alelu G a súčasne mali nedostatočnú glykemickú kompenzáciu (HbA_{1c} ≥ 8 %) [23]. Takýto efekt demonštruje interakciu medzi genotypom a faktorom vnútorného prostredia – glykémiou. Iným príkladom interakcie je vzťah medzi genotypom haptoglobínu a diabetickým statusom. Haptoglobín má okrem svojej transportnej

úlohy aj význam pri pufrovaní oxidačného stresu. Vyskytuje sa v 2 geneticky podmienených formách označovaných Hp 1 a Hp 2. Homozygoti Hp 2–2 majú zníženú antioxidačnú kapacitu, čo má za následok približne 10-násobné zvýšenie prevalencie ICHS, ak majú súčasne DM2T [24]. V tejto vysoko rizikovej skupine diabetikov s genotypom Hp 2–2 mala prínos antioxidačná liečba vitamínom E v prevencii kardiovaskulárnych príhod [25].

Záver

Personalizácia antidiabetickej liečby prekonala svoj vývoj v kontexte nárastu poznatkov týkajúcich sa cukrovky. Od úrovne empirickej sa posunula na úroveň patogenetickú, neskôr bioštatistickú (medicína dôkazov) a v súčasnej dobe sa posúva na úroveň farmakogenetickú. Kým empirická, patogenetická a bioštatistická úroveň viedli k individualizácii liečebných cieľov definovaných hladinou HbA_{1c}, od farmakogenetickej úrovne môžeme v najbližších rokoch očakávať personalizáciu liečby v zmysle výberu liekov prvej, druhej a tretej voľby v závislosti od panelu kľúčových génových polymorfizmov charakterizujúcich citlivosť jedinca na konkrétne antidiabetiká. V konečnom dôsledku bude „liečba ušitá na mieru“ vybrať na podklade syntézy patogenetických, bioštatistických a farmakogenetických poznatkov, čo bude reflektovať transláciu výsledkov základného biomedicínskeho výskumu do klinickej praxe.

Príprava tohto článku bola podporená grantom VEGA 1/0340/12 MŠVVŠ SR.

Literatúra

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
2. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. III. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218(9): 1400–1410.
3. Knatterud GL, Klimt CR, Osborne RK et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975; 24(Suppl 1): 65–184.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 (9131): 352: 854–865.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596. Erratum in *Diabetologia* 2013; 56(3): 680.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al (PROactive Investigators). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289.
8. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2011; 170(14): 1191–1201.
9. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al (The ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139. Erratum in *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 1024–1025.
12. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulphonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 467–477.
13. Feng Y, Mao G, Ren X et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of glizalide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31(10): 1939–1944.
14. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med* 2012; 23(3): 245–249.
15. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas. A GoDARTs Study. *Diabetes* 2007; 56(8): 2178–2182.
16. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L et al. Association between TCF7L2 genotype and glycemic control in diabetic patients treated with glizalide. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 374858. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2013/374858>>.
17. Zhou K, Donnelly L, 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(1): 52–56.
18. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet* 2011; 43(2): 117–120.
19. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH 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(3): 745–749.
20. Tkáč I, Klimčáková L, Javorský M et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 15(2): 189–191.
21. Kang ES, Park SY, Kim HJ et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharm Therap* 2005; 78(2): 202–208.
22. 't Haart LM, Fritsche A, Nijpels G et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; 62(9): 3275–3281.
23. Doria A, Wojcik J, Xu R et al. Interaction between poor glycemic control and 9p21 locus on risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 300(20): 2389–2397.
24. Cahill LE, Levy AP, Chiuev SE et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk in individuals with elevated glycosylated hemoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(7): 728–737.
25. Goldenstein H, Levy NS, Levy AP. Haptoglobin genotype and its role in determining heme-iron mediated vascular disease. *Pharmacol Res* 2012; 66(1): 1–6.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

✉ ivan.tkac@upjs.sk

IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

www.unlp.sk

Doručeno do redakcie 6. 5. 2014

Príjato po recenzii 27. 7. 2014