Możliwości personalizacji farmakoterapii cukrzycy typu 2 na podstawie profilu genetycznego pacjenta

Klaudia Borgiasz¹, Aleksandra Szewerniak¹, Karolina Palmąka¹, Antoni Łazarczyk¹, Sławomir Smolik², Ludmiła Węglarz²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biochemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Klaudia Borgiasz, Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41–200 Sosnowiec, e-mail: klaudia.borgiasz@med.sum.edu.pl

Possibilities of personalizing the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus based on the genetic profile of the patient

Diabetes mellitus is one of the diseases with the highest and constantly increasing morbidity. The plurality of pathogenic factors and mechanisms of type 2 diabetes leads to many challenges in treatment. In addition, the patient's response to pharmacotherapy is characterized by individual variability mostly dependent from the genetic profile and the lifestyle. Genetic changes lead to different therapeutic effects and intolerance of used medicinal substances. As a result of increased interest in pharmacogenetics and greater availability of genetic research, the term "personalized medicine" is increasingly used in the pharmacotherapy of type 2 diabetes. It was found that the occurrence of given genetic variants in the patient predisposes to obtaining different responses to hypoglycemic drugs, such as metformin, sulfonylureas, incretin drugs or sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Personalization of treatment of the patient may allow obtaining effective pharmacotherapy, as well as no uncomfortable side effects.

Keywords: diabetes mellitus, therapy, pharmacogenetics, personalized medicine.

© Farm Pol, 2019, 75 (6): 300–305

Cukrzyca typu 2 i farmakoterapia

Cukrzyca (*Diabetes mellitus*), obok nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego, zdecydowanie wyróżnia się częstością występowania pośród innych jednostek chorobowych. Wśród odmian cukrzycy dominuje typ 2 (T2DM – ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*), który dotyczy około 90%

wszystkich diabetyków. W 2015 r. na T2DM chorowało 415 milionów, a do 2040 r. prognozuje się wzrost liczby przypadków choroby do 642 milionów [1]. Zgony spowodowane tą chorobą sięgnęły w roku 2015 1,6 miliona osób, co uplasowało cukrzycę na niechlubnym 6 miejscu wśród najczęstszych przyczyn śmierci. Dodatkowy negatywny aspekt stanowią koszty leczenia, wynoszące około 673 miliardów dolarów [2].

Problem w farmakoterapii T2DM stanowi mnogość czynników patogenetycznych. W ich hierarchii szczególne znaczenie ma insulinooporność tkanek, obniżona sekrecja insuliny, upośledzenie funkcjonowania komórek β trzustki czy zaburzenia układu inkretynowego [1]. Brak diagnozy czy źle prowadzona farmakoterapia mogą skutkować powikłaniami mikronaczyniowymi (nefropatia, neuropatia, retinopatia) i makronaczyniowymi (choroba wieńcowa). Kontrola glikemii w cukrzycy jest fundamentalnym aspektem prowadzenia leczenia diabetyka, która mimo istnienia wielu grup leków hipoglikemizujących nadal stanowi poważną trudność [2].

W celu normalizacji hiperglikemii w T2DM wykorzystuje się głównie mechanizmy wzmacniające sekrecję insuliny, zmniejszające insulinooporność i glukoneogenezę, a także hamujące resorpcję glukozy w nerkach [1, 3]. Do najczęściej stosowanych leków zalicza się metforminę, pochodne sulfonylomocznika (SU), agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów γ (PPAR- γ), leki inkretynowe oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), natomiast

w stadiach zaawansowanych konieczna jest insulino-terapia [4]. Przyjmowanie ich w wielu przypadkach wiąże się z ryzykiem hipoglikemii czy dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego [2].

Predyspozycje genetyczne do zachorowania na cukrzycę typu 2

Dziedziczenie T2DM szacowane jest na 30–70% [1]. Ryzyko zachorowania dziecka osoby chorej na T2DM ocenia się na 40% [3]. W badaniach GWAS (ang. *genome-wide association studies*) przedstawiono ponad 150 alleli predysponujących do zachorowania, które mogą odpowiadać za około 10% przypadków T2DM. Większość z nich to geny kodujące białka pośredniczące w procesie sekrecji insuliny. Wyjątkiem jest gen MTNR1B kodujący receptor melatoniny MT2. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) tego genu skutkują upośledzeniem funkcji komórek β trzustki, co prowadzi do zwiększonego ryzyka zachorowania na T2DM [1].

W badaniu Fuchsberger i wsp. [5] przedstawiono aż 126 wariantów predysponujących do T2DM znajdujących się w czterech loci: genu czynnika transkrypcyjnego TCF7L2, genu cykazy adenylanowej 5 (ADCY5), genu cykliny D2 (CCND2) i genu EML4 (ang. *echinoderm microtubule-associated protein like-4*). Ponadto jako czynnik podatności zachorowania na T2DM zidentyfikowano także gen KCNQ1 [6]. Coraz częściej wskazuje się także na wpływ SNP w genie receptora glukozależnego peptydu insulino-otropowego GIP [7]. Co więcej, w badaniu Lotta i wsp. [8] zaprezentowano związek występowania SNPs w pobliżu genów kodujących miejsca docelowe terapii hipolipemicznej (NPC1L1, HMGCR, PCSK9, ABCG5/G8, LDLR). Odkrywczym wariantem genetycznym okazała się mutacja w genie SLC30A8 kodującym transporter cynku ZnT8, która przejawia działanie profilaktyczne w kierunku T2DM [3]. Również polimorfizm Pro12Ala w genie PPAR- γ wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju T2DM [9]. W porównaniu do czynników, takich jak nadwaga, otyłość czy historia medyczna rodziny odmiany genetyczne mają tylko niewielki wpływ na możliwość wystąpienia T2DM [3].

Medycyna spersonalizowana

Medycyna spersonalizowana, która w ostatnich latach zyskuje coraz większe zainteresowanie, skupia się na wytworzeniu indywidualnego planu prewencyjnego i terapeutycznego na podstawie charakterystycznych cech pacjenta, pozwalającego na uzyskanie jak najlepszych efektów przy możliwie maksymalnym ograniczeniu skutków ubocznych [10]. Użycie swoistych konfiguracji u pacjentów

może zmniejszyć ilość przedwczesnych zgonów, a także koszty leczenia. Rosnące zainteresowanie farmakogenetyką i tendencja spadkowa nakładów finansowych dotyczących badań genetycznych stają się możliwością do upowszechnienia praktyki indywidualizacji terapii oraz do uzyskania wynikających z niej korzyści [3]. Termin „medycyna spersonalizowana” w cukrzycy został po raz pierwszy użyty około 13 lat temu [1]. W ostatniej dekadzie dominowała tematyka indywidualizacji leczenia w chorobach nowotworowych. Takich prac naukowych ukazało się około 12 razy więcej niż z dziedziny diabetologii [10].

Wybrane zmiany genetyczne powodujące fluktuacje farmakoterapeutyczne

Odpowiedź diabetyka typu 2 na farmakoterapię hipoglikemizującą charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą [3]. Różnice te należy uzasadniać wielogenową specyfiką T2DM oraz profilem genetycznym pacjenta. Ponadto, chorzy posiadają rozbieżne stadia insulinooporności, stężenia insuliny czy wartości glikemii na czczo i przygodnej [11]. Poznanie odmiennych wariantów w genach wpływających na własności farmakokinetyczne i farmakologiczne leku pozwala na większą możliwość modyfikacji oraz dopasowania terapii w celu uzyskania optymalnych stężeń substancji leczniczej, a także na ograniczenie działań niepożądanych [10].

Metformina

Metformina – pochodna biguanidu – stosowana jest powszechnie u chorych na T2DM. Wielu z nich w trakcie leczenia doświadcza przykrych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Dujic i wsp. [12] wykazali siedmiokrotnie większe ryzyko nietolerancji metforminy przy stosowaniu werapamilu hamującego funkcję OCT1 (organiczny kotransporter kationów 1), a także dwukrotnie – w przypadku pacjentów posiadających dwa allele redukujące aktywność OCT1. Inhibicja transportu metforminy do wątroby przez OCT1 prowadzi do wzrostu jej stężenia w jelitach i większego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych [12]. Oprócz werapamilu właściwości hamujące funkcję OCT1 posiadają m.in. inhibitory pompy protonowej, diltiazem, prazosyna, doksazosyna, spironolakton, trimetoprim, rosiglitazon czy repaglinid [10]. Wykazano, że warianty genu SLC22A1 kodującego OCT1 (rs12208357, rs34130495, rs34059508 i rs72552763) wywoływały zwiększoną efektywność leczenia metforminą [13].

W GWAS i innych badaniach zaobserwowano związek między SNP rs11212617 znajdującego

Tabela 1. Podsumowanie wariantów genetycznych wpływających na efektywność leczenia metforminą.

Table 1. Summary of the genetic variants that affect the effectiveness of metformin treatment.

Gen	Wariant genu	Efektywność leczenia metforminą
OCT1	Dwa allele redukujące funkcję OCT1	Dwukrotne zwiększenie nietolerancji i działań niepożądanych
SLC22A1 kodujący OCT1	rs12208357, rs34130495, rs34059508, rs72552763	Zwiększona
ATM	rs11212617	Zwiększona
SLC2A2 kodujący GLUT2	rs8192675	Zwiększona
SLC47A1 kodujący MATE1	rs2289669, rs8065082	Zwiększona
IRS	rs1801278	Zmniejszona

Tabela 2. Podsumowanie wpływu wariantów genetycznych na efektywność leczenia SU.

Table 2. Summary of the effect of genetic variants on the effectiveness of SU treatment.

Gen	Wariant genu	Efektywność leczenia SU
CYP2C9	*2 i *3	Zwiększona
TCF7L2	rs12255372 (GT/TT)	Zmniejszona
	rs12255372 (GG)	Zwiększona
KCNQ1	rs2237892 (TT)	Zwiększona
	rs2237895 (CC)	Zwiększona
KCNJ11	E23K	Zmniejszona
ABCC8	S1369A	Zmniejszona
IRS-1	rs1801278	Zmniejszona

się w pobliżu genu ATM (którego mutacja powoduje zespół ataksja–teleangiektazja) a bardziej efektywnym leczeniem metforminą, na co wskazuje redukcja hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [14,15]. Z drugiej strony, w badaniach w ramach Programu Prewencji Cukrzycy (ang. *Diabetes Prevention Program*, DPP) nie wykazano takiego powiązania [15, 16]. Większość redukcji HbA1c zaobserwowano także u posiadaczy allelu C w SNP rs8192675 w genie SLC2A2 kodującym transporter glukozy GLUT2 [16]. W badaniu Zhou i wsp. [17] wskazano, że SNP w genie SLC47A1 (rs2289669 i rs8065082) kodującym białko MATE1 (ang. *multidrug and toxic compound extrusion*) skutkuje zwiększoną odpowiedzią na terapię metforminą. Wyniki badań dotyczących rs2289669 są jednak sprzeczne, gdyż wskazują zarówno na zwiększoną, jak i zmniejszoną reakcję na metforminę [14]. Dla polimorfizmu genetycznego rs1801278 Gly972Arg w genie receptora dla insuliny IRS znaleziono powiązanie z niepowodzeniem leczenia metforminą i SU [15]. Warianty genetyczne wpływające na skuteczność terapii metforminą przedstawiono w **tabeli 1**.

Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika (SU), z których dopuszczone w Polsce do obrotu to gliklazyd, glimepiryd, glikwidon i glipizyd, również należą do leków

powszechnie włączanych do farmakoterapii T2DM [18]. Odpowiedź organizmu nie jest identyczna w każdym przypadku, lecz determinowana przez zmienność genetyczną. Metabolizm SU przeprowadzany jest przez CYP2C9, którego allele *2 i *3 związane są z lepszą odpowiedzią na leki z tej grupy [1, 13]. Allel *3 okazuje się być jednak związany z ryzykiem hipoglikemii [1]. Dhawan i wsp. [19] udowodnili wpływ wariantu genu czynnika transkrypcyjnego TCF7L2 w indyjskiej populacji diabetyków na leczenie SU. Wykazano, że w przypadku wariantu rs12255372 genotyp GG odznaczał się dużą efektywnością terapeutyczną, natomiast u osób z GT lub TT leczenie skutkowało brakiem kontroli hiperglikemii. Li i wsp. [6] w badaniu wśród populacji chińskiej z nowo zdiagnozowaną cukrzycą wykazali wpływ zmian genetycznych w genie KCNQ1 na efektywność terapii gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu. W rs2237892 zaobserwowano, że osoby posiadające dwa allele T uzyskują wyższy wskaźnik HOMA β (wskaźnik czynności komórek β trzustki), a w rs2237895 u osób z allelem C większy spadek HbA1c.

Niepowodzenie leczenia SU u pacjenta może być spowodowane wariantami E23K (zamiana kwasu glutaminowego na lizynę) w genie KCNJ11 i S1369A (zamiana seryny na alaninę) w genie ABCC8. KCNJ11 i ABCC8 są genami kodującymi podjednostki kanału potasowego, który bierze udział w mechanizmie działania SU. Zmniejszenie efektywności leczenia może wystąpić również u osób posiadających rs1801278, który jest wariantem genu kodującego insulinę (IRS-1) [13]. Warianty genetyczne wpływające na skuteczność leczenia SU podsumowuje **tabela 2**.

Agoniści PPAR- γ (tiazolidynodiony/glitazoni)

Tiazolidynodiony ze względu na działania niepożądane należą do dość kontrowersyjnej grupy leków [13]. Pierwszy lek z tej grupy rosiglitazon był wycofany z obrotu w roku 2007 ze względu na działanie kardiotoxyczne [20]. Metabolizm agonistów PPAR- γ zachodzi głównie przy pomocy cytochromu CYP2C8, a w mniejszym stopniu CYP2C9 i CYP3A4. W badaniu Dawed i wsp.

[21] w przypadku alleli *1 i *3 CYP2C8 zaobserwowano niższe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC). W wariancie rs4149056 (521T>C) w genie SLCO1B1 kodującym OATP1B (białko transportujące organiczne aniony), które bierze udział w transporcie glitazonów, wykazano efektywniejszą odpowiedź glikemiczną na rosiglitazon, pomimo jednoczesnego występowania allelu CYP2C8*3. Polimorfizm P12A (zamiana prolina na alaninę) w genie PPAR- γ cechuje się zmniejszonym stężeniem HbA1c [13]. Posiadacze allelu A w rs6467136 w genie PAX4 (czynnik transkrypcyjny wymagany do różnicowania komórek β trzustki) charakteryzują się lepszym efektem terapeutycznym przy stosowaniu rosiglitazonu [22]. Ponadto, w przypadku rosiglitazonu zaobserwowano występowanie obrzęków u pacjentów z allelem T w rs296766 kodującego akwaporynę 2 (AQP2) oraz z allelem G w rs12904216 kodującego transporter sodu, potasu i chloru (SLC12A1) [13]. Polimorfizmy genetyczne wpływające na skuteczność terapii glitazonami przedstawia **tabela 3**.

Leki inkretynowe

Do grupy leków inkretynowych przyporządkowuje się analogi peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) oraz inhibitory dipeptydylo-peptydazy-4 (DPP-4) – gliptyny. W badaniu t' Hart i wsp. [23] rs7202877 w pobliżu loci genów CTRB1 i CTRB2 kodujących chymotrypsynę powiązano z wpływem na odpowiedź na leczenie inhibitorami DPP-4. W przypadku obecności allelu G w rs7202877 zaobserwowano zwiększoną sekrecję GLP-1 u osób zdrowych oraz zmniejszoną reakcję organizmu na leczenie gliptynami w postaci zwiększonej HbA1c. W badaniu Osada i wsp. [24] zwrócono uwagę na oddziaływanie rs7754840 i rs7756992 w genie CDKAL1 (cyklinozależna regulacyjna podjednostka kinazy 5). Większą redukcję HbA1c uzyskano u homozygot CC w przypadku rs7754840 oraz GG w rs7756992 w porównaniu do homozygot typu dzikiego. Podobne wyniki osiągnięto również u homozygot zmutowanych CC w rs2285676 w genie KCNJ11 (kanał potasowy wrażliwy na ATP w komórkach β) w badaniu Jamaluddin i wsp. [25]. Natomiast Wilson i wsp. [26] oznaczyli mniejszy stopień hamowania aktywności DPP-4 w trakcie leczenia inhibitorami DPP-4 u osób z genotypem TT w rs2909451 oraz CC w rs759717 w genie DPP-4. Polimorfizmy genu receptora GLP-1 mogą wpływać na efektywność terapii oraz skutkować zróżnicowaną reakcją organizmu pacjenta na gliptyny. Przeprowadzone badanie wariantu rs3765467 GLP-1R wskazuje w przypadku leczenia inhibitorami DPP-4

na większą redukcję HbA1c u pacjentów z allelem A (GA/AA) [27].

W badaniu Sathananthan i wsp. [28] wykazano wpływ występowania wariantu genu GLP-1R na odpowiedź komórek β trzustki na leczenie agonistami GLP-1R. U osób posiadających allel T w rs3765467 zaobserwowano zwiększoną odpowiedź, natomiast w przypadku obecności allelu A w rs6923761 – zmniejszoną. Praca Zimdahl i wsp. [29] przedstawia uzyskiwanie zwiększonej redukcji HbA1c u osób z genotypem TT rs7903146 w genie TCF7L2. Badania Ferreira i wsp. [30] z 2019 r. również prezentują wpływ obecności wariantu rs7903146 genu TCF7L2. Badano grupę osób przed i po leczeniu eksenatydem. Allel T u osób przed wprowadzeniem eksenatydu skutkował zwiększoną odpowiedzią insuliny, proinsuliny i peptydu C na stymulację posiłkiem, bez zmian w stężeniu glukagonu i glukozy. Natomiast po leczeniu eksenatydem zaobserwowano sytuację odwrotną – spadek poposiłkowej sekrecji insuliny, również bez zmian w stężeniu glukozy. Podejrzewa się, że obecność allelu T skutkuje aktywniejszym wydzielaniem insuliny oraz zwiększeniem insulinowrażliwości. Zwraca się również uwagę na wpływ unormowania profilu lipidowego na efektywniejsze leczenie analogami GLP-1 [31]. W **tabeli 4**

Tabela 3. Podsumowanie wariantów genetycznych wpływających na efektywność leczenia tiazolidynodionami.

Table 3. Summary of the genetic variants that affect the effectiveness of thiazolidinediones treatment.

Gen	Wariant genu	Efektywność leczenia agonistami PPAR- γ
CYP2C8	*1/*3	Zmniejszona
SLCO1B1 kodujący OATP1B	rs4149056	Zwiększona
PPAR- γ	P12A	Zwiększona
PAX4	rs6467136	Zwiększona
AQP2	rs296766 (allel T)	Występowanie działań niepożądanych
SLC12A1	rs12904216 (allel G)	

Tabela 4. Podsumowanie wpływu wariantów genetycznych na efektywność terapii lekami inkretynowymi.

Table 4. Summary of the effect of genetic variants on the effectiveness of incretin drugs treatment.

Gen	Wariant genu	Efektywność terapii	Leki inkretynowe
CTRB1, CTRB2	rs7202877 (allel G)	Zmniejszona	Inhibitory DPP-4
GLP-1R	rs3765467 (allel A)	Zwiększona	
CDKAL1	rs7754840 (CC), rs7756992 (GG)	Zwiększona	
KCNJ11	rs2285676 (CC)	Zwiększona	Analogi GLP-1
DPP-4	rs2909451 (TT), rs759717 (CC)	Zmniejszona	
GLP-1R	rs3765467 (T)	Zwiększona	
	rs6923761 (A)	Zmniejszona	
TCF7L2	rs7903146 (TT)	Zwiększona	

podsumowano znane warianty genetyczne wpływające na terapię lekami inkretynowymi.

Meglitinidy (glinidy)

Meglitinidy, ze względu na podobieństwo mechanizmu działania do SU, nazywane są „pochodnymi niesulfonilomocznikowymi”. Polimorfizmów genetycznych skutkujących zmianą odpowiedzi na meglitinid doszukano się w wielu genach, m.in. SLC1B1, CYP2C8, CYP3A4, TCF7L2, SLC30A8, IGF2BP2, KCNJ11, KCNQ1, UCP2, NAMPT, MDR1, PAX4 i NeuroD1. W metabolizm repaglinidu zaangażowane są CYP2C8 i CYP3A4. Posiadacze allelu CYP2C8*3 wykazują większy klirens nerkowy leków hipoglikemizujących. Warianty genetyczne rs13266634 i rs16889462 w SLC30A8 (gen kodujący transporter cynku ZnT8) uznano za istotne w terapii repaglinidem. Ponadto lepszą reakcję organizmu na ten lek demonstrują pacjenci posiadający genotyp TT w genie TCFL2 (rs290487). Wskazano na oddziaływanie wariantu genu SLC1B1 (kodującego OATP1B) na właściwości farmakokinetyczne repaglinidu oraz nateglinidu. W przypadku nateglinidu, obecność zmiany genetycznej 521T>C w genie SLC1B1 i allelu CYP2C9*3 może znacząco wpływać na efektywność terapii [9].

Podsumowanie

Standardowy schemat leczenia diabetyka typu 2 w celu kontroli glikemii obejmuje modyfikację stylu życia oraz przyjmowania leków hipoglikemizujących w monoterapii, w terapii skojarzonej lub z dołączoną insuliną – zależnie od stadium zaawansowania [15]. Połączenie bazy informacji genetycznych z oceną ryzyka opartego na badaniach wariantów genetycznych oraz porównanie profilu genetycznego pacjenta mogą stanowić pierwszy etap w kierunku rozwoju personalizacji leczenia, aby móc wyodrębnić pierwsze interwencje profilaktyczne i farmakoterapeutyczne w obrębie dawkowania czy doboru leków. W przypadku chorych na T2DM sytuacja jest szczególnie utrudniona ze względu na zróżnicowanie etniczne, wiekowe, etiologiczne, patofizjologiczne, genetyczne, a także odmienny stopień insulinooporności i dysfunkcji komórek β [1]. Przedstawione w artykule zidentyfikowane w badaniach warianty genetyczne (w wielu przypadkach genów predysponujących do T2DM) mogą stać się sugestią farmakoterapeutyczną, jakie dawki i leki zastosować u konkretnych pacjentów.

Indywidualizacja farmakoterapii nie urzeczywistni się bez współpracy personelu medycznego, a także bez sprawdzonych, rzetelnie przeprowadzonych badań farmakogenetycznych i poznania interakcji gen-lek. Pomocą w realizacji mogą

okazać się technologie umożliwiające genotypowanie z ogromną precyzją i dużą liczbą próbek badanych w jednym czasie, co pozwoli na szybką i stosunkowo tanią detekcję polimorfizmów u pacjenta.

Otrzymano: 2019.06.24 · Zaakceptowano: 2019.06.28

Piśmiennictwo

1. Meybodi H.R.A., Hasanad M., Larijani B.: Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Med Iran* 2017, 55(3): 166–174.
2. Brandt S.J., Götz A., Tschöp M.H., Timo D. Müller.: Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. *Peptides* 2018, 100: 190–201.
3. Skyler J.S., Bakris G.L., Bonifacio E., Darsow T., Eckel R.H., Groop L., Groop P.H., Handelsman Y., Insel R.A., Mathieu C., McElvaine A.T., Palmer J.P., Pugliese A., Schatz D.A., Sosenko J.M., Wilding J.P.H., Ratner R.E.: Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017, 66: 241–255.
4. Czupryniak L., Strojek K. *Diabetologia* 2016. Gdańsk: VM Media, 2016.
5. Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., Rivas M.A., Perry J.R.B., Sim X., Blackwell T.W., Robertson N.R., Rayner N.W., Cingolani P., Locke A.E., Tajer J.F., Highland H.M., Dupuis J., Chines P.S., Lindgren C.M., Hartl C., Jackson A.U., Chen H., Huyghe J.R., van de Bunt M., Pearson R.D., Kumar A., Müller-Nurasyid M., Grarup N., Stringham H.M., Gamazon E.R., Lee J., Chen Y., Scott R.A., Below J.E., Chen P., Huang J., Go M.J., Stitzel M.L., Pasko D., Parker S.C.J., Varga TV., Green T., Beer N.L., Day-Williams A.G., Ferreira T., Fingerlin T., Horikoshi M., Hu C., Huh I., Ikram M.K., Kim B.J., Kim Y., Kim Y.J., Kwon M.S., Lee J., Lee S., Lin K.H., Maxwell T.J., Nagai Y., Wang X., Welch R.P., Yoon J., Zhang W., Barzilai N., Voight B.F., Han B.G., Jenkinson C.P., Kuulasmaa T., Kuusisto J., Manning A., Ng M.C.Y., Palmer N.D., Balkau B., Stančáková A., Abboud H.E., Boeing H., Giedraitis V., Prabhakaran D., Gottesman O., Scott J., Carey J., Kwan P., Grant G., Smith J.D., Neale B.M., Purcell S., Butterworth A.S., Howson J.M.M., Lee H.M., Lu Y., Kwak S.H., Zhao W., Danesh J., Lam V.K.L., Park K.S., Saleheen D., So W.Y., Tam C.H.T., Afzal U., Aguilar D., Arya R., Aung T., Chan E., Navarro C., Cheng C.Y., Palli D., Correa A., Curran J.E., Rybin D., Farook V.S., Fowler S.P., Freedman B.J., Griswold M., Hale D.E., Hicks P.J., Khor C.C., Kumar S., Lehne B., Thuillier D., Lim W.Y., Liu J., van der Schouw Y.T., Loh M., Musani S.K., Puppala S., Scott W.R., Yengo L., Tan S.T., Taylor H.A. Jr., Thameem F., Wilson G. Sr., Wong T.Y., Njolstad P.R., Levy J.C., Mangino M., Bonnycastle L.L., Schwarzmayr T., Fadista J., Surdulescu G.L., Herder C., Groves C.J., Wieland T., Bork-Jensen J., Brandslund J., Christensen C., Koistinen H.A., Doney A.S.F., Kinnunen L., Esko T., Farmer A.J., Hakaste L., Hodgkiss D., Kravic J., Lysenko V., Hollensted M., Jørgensen M.E., Jørgensen T., Ladenvall C., Justesen J.M., Käräjämäki A., Kriebel J., Rathmann W., Lannfelt L., Lauritzen T., Narisu N., Lindeberg A., Melander O., Milani L., Neville M., Orho-Melander M., Qi L., Qi Q., Roden M., Rolandsson O., Swift A., Rosengren A.H., Stirrups K., Wood A.R., Mihailov E., Blancher C., Carneiro M.O., Maguire J., Poplin R., Shakir K., Fennell T., DePristo M., de Angelis M.H., Deloukas P., Gjesing A.P., Jun G., Nilsson P., Murphy J., Onofrio R., Thorand B., Hansen T., Meisinger C., Hu F.B., Iso-maa B., Karpe F., Liang L., Peters A., Huth C., O'Rahilly S.P., Palmer C.N.A., Pedersen O., Rauramaa R., Tuomilehto J., Salomaa V., Watanabe R.M., Syvänen A.C., Bergman R.N., Bharadwaj D., Bottinger E.P., Cho Y.S., Chandak G.R., Chan J.C.N., Chia K.S., Daly M.J., Ebrahim S.B., Langenberg C., Elliott P., Jablonski K.A., Lehman D.M., Jia W., Ma R.C.W., Pollin T.I., Sandhu M., Tandon N., Froguel P., Barroso I., Teo Y.Y., Zeggini E., Loos R.J.F., Small K.S., Ried J.S., DeFronzo R.A., Grallert H., Glaser B., Metspalu A., Wareham N.J., Walker M., Banks E., Gieger C., Ingelsson E., Im H.K., Illig T., Franks P.W., Buck G., Trakalo J., Buck D., Prokopenko I., Mägi R., Lind L., Farjoun Y., Owen K.R., Gloyn A.L., Strauch A., Tuomi T., Koerner J.S., Lee J.Y., Park T., Donnelly P., Morris A.D., Hattersley A.T., Bowden D.W., Collins F.S., Atzmon G., Chambers J.C., Spector T.D., Laakso M., Strom T.M., Bell G.I., Blangero J., Duggirala R., Tai E.S., McVean G., Hanis C.L., Wilson J.G., Seielstad M., Frayling T.M., Meigs J.B., Cox N.J., Sladek R., Lander E.S., Gabriel S., Burt N.P., Mohlke K.L., Meitinger T., Groop L., Abecasis G., Florez J.C., Scott L.J., Morris A.P., Kang H.M., Boehnke M., Altshuler D., McCarthy M.I.: The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016, 536(7614): 41–47.
6. Li Q., Tang T., Jiang F., Zhang R., Chen M., Yin J., Bao Y.Q., Cheng X., H.U. C., Jia W.P.: Polymorphisms of the KCNQ1 gene are associated

- with the therapeutic responses of sulfonylureas in Chinese patients with type 2 diabetes. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017, 38: 80–89.
7. Saxena R., Hivert M.F., Langenberg C., Tanaka T., Pankow J.S., Vollenweider P., Lyssenko V., Bouatia-Naji N., Dupuis J., Jackson A.U., Kao W.H.L., Li M., Glazer N.L., Manning A.K., Luan J., Stringham H.M., Prokopenko I., Johnson T., Grarup N., Boesgaard T.W., Lecoeur C., Shraider P., O'Connell J., Ingelsson E., Couper D.J., Rice K., Song K., Andreassen C.H., Dina C., Köttgen A., Bacquer O.L.: Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010, 42(2): 142–148.
 8. Lotta L.A., Sharp S.J., Burgess S., Perry J.R.B., Stewart I.D., Willems S.M., Luan J., Ardanaz E., Arriola L., Balkau B., Boeing H., Deloukas P., Forouhi N.G., Franks P.W., Grioni S., Kaaks R., Key T.J., Navarro C., Nilsson P.M., Overvad K., Palli D., Panico S., Quirós J.R., Riboli E., Rolandsson O., Sacerdote C., Salamaña E.C., Slimani N., Spijkerman A.M., Tjønneland A., Tumino R., van der A D.L., van der Schouw Y.T., McCarthy M.I., Barroso I., O'Rahilly S., Savage D.B., Sattar N., Langenberg C., Scott R.A., Wareham N.J.: Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016, 316: 1383–1391.
 9. Singh S., Usman K., Banerjee M.: Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016, 7(15): 302–315.
 10. Pearson E.R.: Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and Biomarkers. *Diabet. Med.* 2016, 33: 712–717.
 11. Bernas M.: Personalizacja leczenia cukrzycy zwiększa jakość wyników leczenia i życia pacjentów. *Med. Metab.* 2016, 20(2): 44–49.
 12. Dujic T., Zhou K., Donnelly L.A., Tavendale R., Palmer C.N.A., Pearson E.R.: Association of Organic Cation Transporter 1 with Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes*. 2015, 64(5): 1786–1793.
 13. Kleinberger J.W., Pollin T.I.: Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci* 2015, 1346(1): 45–56.
 14. Out M., Becker M.L., Schaik R.H., Leher P., Stehouwer C.D., Kooy A.: A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT. *Pharmacogenomics* 2018, 19(8): 715–726.
 15. Mannino G.C., Andreozzi F., Sesti G.: Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev* 2019: 1–20.
 16. Florez J.C.: The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia* 2017, 60(9): 1648–1655.
 17. Zhou K., Pedersen H.K., Dawed A.Y., Pearson E.R.: Pharmacogenomics in diabetes mellitus: insights into drug action and drug discovery. *Nat Rev Endocrinol* 2016, 12: 337–346.
 18. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 8.07.2019).
 19. Dhawan D., Padh H.: Genetic variations in TCF7L2 influence therapeutic response to sulfonylureas in Indian diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016, 121: 35–40.
 20. Steven E., Nissen S.E., Wolski K.: Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007, 356: 2457–2471.
 21. Dawed A.Y., Donnelly L., Tavendale R., Carr F., Leese G., Palmer C.N., Pearson E.R., Zhou K.: CYP2C8 and SLCO1B1 variants and therapeutic response to thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016, 39: 1902–1908.
 22. Chen M., Hu C., Zhang R., Jiang F., Wang J., Peng D., Tang S., Sun X., Yan J., Luo Y., Bao Y., Jia W.: Association of PAX4 genetic variants with oral antidiabetic drugs efficacy in Chinese type 2 diabetes patients. *The Pharmacogenomics Journal* 2014, 14: 488–492.
 23. 't Hart L.M., Fritsche A., Nijpels G., van Leeuwen N., Donnelly L.A., Dekker J.M., Alsema M., Fadista J., Carlotti F., Gjesing A.P., Palmer C.N.A., van Haften T.W., Herzberg-Schäfer S.A., Simonis-Bik A.M.C., Houwing-Duistermaat J.J., Helmer Q., Deelen J., Guigas B., Hansen T., Machicao F., Willemsen G., Heine R.J., Kramer M.H.H., Holst J.J., de Koning E.J.P., Häring H.U., Pedersen O., Groop L., de Geus E.J.C., Slagboom P.E., Boomsma D.I., Eekhoff E.M.W., Pearson E.R., Diamant M.: The CTRB1/2 Locus Affects Diabetes Susceptibility and Treatment via the Incretin Pathway. *Diabetes* 2013, 62: 3275–3281.
 24. Osada U.N., Sunagawa H., Terauchi Y., Ueda S.: A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes Is Associated with Drug Response to a DPP-4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan. *PLoS ONE* 2016, 11(5): 1–11.
 25. Jamaluddin J.L., Huri H.Z., Vethakkan S.R.: Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* 2016, 17(8): 867–881.
 26. Wilson J.R., Shuey M.M., Brown N.J., Devin J.K.: Hypertension and Type 2 Diabetes Are Associated With Decreased Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 by Sitagliptin. *Journal of the Endocrine Society* 2017, 1(9): 1168–1178.
 27. Han E., Sun Park H., Kwon O., Choe E.Y., Wang H.J., Lee Y., Lee S.H., Kim C.H., Kim L.K., Kwak S.H., Park K.S., Kim C.S., Kang E.S.: A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 2016, 95: 44: 1–6.
 28. Sathananthan A., Man C.D., Micheletto F., Zinsmeister A.R., Camilleri M., Giesler P.D., Laugen J.M., Toffolo G., Rizza R.A., Cobelli C., Vella A.: Common Genetic Variation in GLP1R and Insulin Secretion in Response to Exogenous GLP-1 in Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 2010, 33: 2074–2076.
 29. Zimdahl H., Ittrich C., Graefe-Mody U., Boehm B.O., Mark M., Woerle H.J., Dugi K.A.: Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* 2014, 57: 1869–1875.
 30. Ferreira M.C., Rossi da Silva M.E., Fukui R.T., Arruda-Marques M.C., Azhar S., Ferreira dos Santos R.: Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2019, 11(10): 2–9.
 31. Kang Z.F., Deng Y., Zhou Y., Fan R.R., Chan J.C.N., Laybutt D.R., Luzuriaga J., Xu G.: Pharmacological reduction of NEFA restores the efficacy of incretin-based therapies through GLP-1 receptor signaling in the beta cell in mouse models of diabetes. *Diabetologia* 2013, 56(2): 423–433.