

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Ema Sichingerová

Farmakogenetika perorálních antidiabetik

Pharmacogenetics of peroral antidiabetics

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 12.8.2021

Podpis.....

Sichingerová Ema

Poděkování:

Tímto bych chtěla především poděkovat vedoucímu své práce prof. MUDr. Ondřeji Šedovi, Ph.D. za trpělivost, odborné rady a za čas, který mi při přípravě této práce věnoval. Dále bych ráda poděkovala RNDr. Michaele Schierové, Ph.D. za cenné rady a připomínky. V neposlední řadě bych chtěla také poděkovat svým sestrám a přátelům, kteří mě ve studiu podporovali.

Abstrakt

Diabetes mellitus je souhrnný název pro chronická metabolická onemocnění vyznačující se dlouhodobou hyperglykemií. Výskyt diabetu mellitu 2. typu celosvětově stoupá, v posledních letech s převládajícím charakterem globální epidemie. Léčba diabetu je realizována mimo jiné perorálními antidiabetiky, jejichž funkce a výskyt nežádoucích účinků mohou být ovlivněny i genetickými faktory. Takovými interakcemi se zabývá obor na pomezí farmakologie a genetiky, farmakogenetika. Farmakogenetické znalosti pomáhají ve vývoji léčiv a prohlubují pochopení fyziologických příčin onemocnění s důrazem na individualitu pacienta. Cílem této práce je shrnout dosud popsané farmakogenetické interakce nejčastěji používaných perorálních antidiabetik a mechanismy jejich účinků.

Klíčová slova: farmakogenetika, diabetes, interakce genů s prostředím, jednonukleotidové polymorfismy

Abstract

Diabetes mellitus is a summarizing term for chronic metabolic diseases characterized by long-lasting hyperglycemia. The incidence of type 2 diabetes mellitus is rising worldwide, with the predominant characteristics of a global epidemic in recent years. Treatment of diabetes comprises, among other means, oral antidiabetics, whose function and incidence of side effects can also be influenced by genetic factors. Pharmacogenetics, a field on the border between pharmacology and genetics, deals with such interactions. Pharmacogenetic knowledge helps with drug development and deepens the understanding of the physiological causes of the disease, emphasizing the individuality of the patient. This thesis aims to summarize the pharmacogenetic interactions described in the most used oral antidiabetics so far and their mechanisms of action.

Key words: pharmacogenetics, diabetes, gene-environment interactions, single nucleotide polymorphisms

Obsah

| | | |
|------|---|----|
| 1 | Úvod | 1 |
| 2 | Farmakogenetika | 2 |
| 3 | Diabetes mellitus | 2 |
| 4 | Biguanidy | 3 |
| 4.1 | Mechanismus účinku metforminu | 4 |
| 4.2 | Farmakogenetika metforminu | 4 |
| 5 | Thiazolidindiony | 8 |
| 5.1 | Mechanismus účinku thiazolidindionů | 8 |
| 5.2 | Farmakogenetika thiazolidindionů | 9 |
| 6 | Inhibitory alfa-glukosidáz | 11 |
| 6.1 | Farmakogenetika akarbózy | 12 |
| 7 | Deriváty sulfonylurey | 12 |
| 7.1 | Mechanismus účinku derivátů sulfonylurey | 13 |
| 7.2 | Farmakogenetika derivátů sulfonylurey | 13 |
| 8 | Glinidy | 15 |
| 8.1 | Mechanismus účinku glinidů | 15 |
| 8.2 | Farmakogenetika repaglinidu | 16 |
| 9 | Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) | 17 |
| 9.1 | Farmakogenetika inhibitorů DPP-4 | 18 |
| 10 | Glifloziny | 19 |
| 10.1 | Mechanismus účinku gliflozinů | 20 |
| 10.2 | Farmakogenetika gliflozinů | 20 |
| | Závěr | 22 |
| | Seznam použité literatury | 23 |

Seznam zkratek

| Zkratka | Význam česky | Význam anglicky |
|----------|--|--|
| ACC1 | acetyl-CoA karboxyláza 1 | acetyl-CoA carboxylase 1 |
| ACC2 | acetyl-CoA karboxyláza 2 | acetyl-CoA carboxylase 2 |
| AMPK | proteinová kináza aktivovaná AMP | AMP-activated protein kinase |
| CAP | protein asociovaný s c-Cbl | c-Cbl associating protein |
| CD26 | diferenční skupina 26 | cluster of differentiation 26 |
| CDK5 | cyklin dependentní kináza 5 | cyclin dependent kinase 5 |
| c-Cbl | - | casitas B-lineage lymphoma |
| DM2 | diabetes mellitus 2. typu | type 2 diabetes mellitus |
| DPP-4 | dipeptidyl peptidáza-4 | dipeptidyl peptidase-4 |
| FPG | glukóza v plazmě žilní krve na lačno | fasting plasma glucose |
| ER | endoplazmatické retikulum | endoplasmic reticulum |
| GIP | inzulintropní polypeptid závislý na glukóze | glucose-dependent insulinotropic polypeptide |
| GLP-1 | glukagonu podobný peptid 1 | glucagon-like peptid 1 |
| GLUT2, 4 | transportér glukózy typ 2, 4 | glucose transporter type 2, 4 |
| HbA1c | glykovaný hemoglobin | a hemoglobin A1c |
| MATE1, 2 | - | multidrug and toxin extrusion 1, 2 |
| mGPDH | mitochondriální glycerol-3-fosfát dehydrogenáza | glycerol-3-phosphate dehydrogenase |
| NBD2 | nukleotidy vážící doména 2 | nucleotide-binding domain 2 |
| OCT1-3 | organický kationtový transportér 1-3 | organic cation transporter 1-3 |
| PMAT | transportér plazmatických membránových monoaminů | plasma membrane monoamine transporter |
| PPAR | receptor aktivovaný proliferátory peroxizomů | peroxisome proliferator activated receptor |

| | | |
|----------|---|---|
| PPG | postprandiální glykémie | postprandial glucose |
| PPRE | responzivní elementy pro peroxizómové proliferátory | peroxisome proliferator response elements |
| RXR | receptor pro kyselinu 9-cis retinovou | 9-cis retinoic acid receptor |
| SGLT1, 2 | sodíko-glukózový kotransportér-1, 2 | sodium-glucose co-transporter 1, 2 |
| SNP | jednonukleotidový polymorfismus | single nucleotide polymorphism |
| SUR | receptor sulfonylurey | sulphonylurea receptor |
| UDP | uridindifosfát | uridine diphosphate |

1 Úvod

Genetická variabilita je přirozeným a důležitým hnacím motorem evoluce. Odlišnosti v genomu jednotlivců mohou mít pozitivní, neutrální i negativní dopad. Genetická výbava jednotlivce do značné míry ovlivňuje i reakci na řadu působících vnějších faktorů. V posledních letech narůstá důležitost farmakogenetiky, která sleduje geneticky podmíněnou odpověď organismu na léčiva. Slouží tak jako nástroj pro rozvoj personalizované medicíny a pro prohloubení znalostí o působení léčiv a funkce zúčastněných genů. Nejčastěji jsou popisovány interakce s genetickou variabilitou na úrovni jednonukleotidových polymorfismů (SNP, z anglického single nucleotide polymorphism), tedy variací v jednom nukleotidu, které se vyskytují v populaci s frekvencí nad 1 %. Polymorfismy mohou ovlivnit jakýkoliv aspekt působení léčiva, od jejich vstřebávání, vstup buněčnou membránou, navázání na receptory až po vylučování, většinou snížením nebo zvýšením funkce proteinů, enzymů, receptorů a dalších. Diabetes mellitus je onemocnění podmíněné jak environmentálními, tak genetickými faktory, a polymorfismy zde hrají roli v několika úrovních. Tato práce slouží k shrnutí dosavadních informací o farmakogenetických interakcích perorálních antidiabetik, jejichž užívání se stupňuje s narůstající epidemií diabetu mellitu 2. typu.

Tato práce má za cíl shrnout doposud objevené a popsané farmakogenetické interakce perorálních antidiabetik. Je zaměřena na popis molekulárních mechanismů těchto léčiv a funkcí zúčastněných genů ve snaze přiblížit čtenáři důsledek genetických polymorfismů na variabilitu odpovědi organismu na léčbu perorálními antidiabetiky.

2 Farmakogenetika

Farmakogenetika je obor zabývající se variabilitou lékové odpovědi podmíněnou genetickými faktory. První spojení s farmakogenetikou je připisováno už Pythagorovi, který pozoroval u některých lidí odlišné reakce na požití favových bobů. Anglický fyziolog Garrod byl první, kdo přišel s myšlenkou, že odpověď na lék může být podmíněna geneticky. Až v roce 1957 Vogel zavedl termín farmakogenetika (Pirmohamed, 2001). Na začátku 21. století se tato věda rozmohla díky zmapování lidského genomu, kdy se do roku 2007 podařilo mj. zmapovat až 3,1 milionu SNP (Frazer et al., 2007). Zatímco farmakogenetika se zaměřuje na vztah mezi metabolismem léku a s ním interagujícími geny, farmakogenomika se soustředí na vztah mezi léčivem a celým genomem. S farmakogenetikou a farmakogenomikou je spjata personalizovaná medicína, která se při vybírání léčebného postupu přizpůsobuje potřebám pacienta (genetickému profilu v případě farmakogenetiky) a vede ke zvýšení efektivity léčby a omezení nežádoucích účinků.

3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je souhrnný název pro chronická metabolická onemocnění, která se vyznačují dlouhodobou hyperglykemií. Hyperglykémie může být způsobena defekty v sekreci inzulínu, v jeho působení i jejich kombinací, a projevuje se zejména žízní, suchem v ústech, následným nadměrným močením a rozostřeným viděním. Chronickou hyperglykémii provází dlouhodobé poškození, dysfunkce a selhání různých orgánů, zejména očí, ledvin, nervů, srdce a cév (American Diabetes Association 2014). V závislosti na stupni onemocnění se může projevit celá řada klinických projevů, od asymptomatického průběhu po ketoacidózu až ke kómatu, a mohou nastávat jak akutní, tak chronické komplikace (Karen et al., 2020).

Nejčastější forma diabetu, diabetes mellitus 2. typu (DM2), kterou trpí 90-95 % diabetiků, se vyznačuje relativním nedostatkem inzulínu a inzulínovou rezistencí, která je charakterizována sníženou schopností reakce tkání na inzulín. Narozdíl od diabetu 1. typu nedochází k destrukci β -buněk, ale k nerovnováze mezi sekrecí a účinkem inzulínu, a tak po většinu života nemusí být pacient na inzulín závislý (American Diabetes Association 2014). Mezi hlavní příčiny propuknutí nemoci patří vedle genetických predispozic a nedostatku pohybu především obezita, která může zhoršovat inzulínovou rezistenci (Olokoba et al., 2012; American Diabetes Association 2014). Nejčastěji se proto léčí změnou jídelníčku a cvičením a z důvodu inzulínové rezistence se neléčí zpravidla inzulínem, ale perorálními antidiabetiky. Podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) bylo

v České republice k 31.12.2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž u 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu (Škrha et al., 2020).

Perorální antidiabetika se zpravidla dělí do více skupin. Mezi inzulínové senzitivizéry, jejichž účinky jsou založené na zvýšení citlivosti buněk k inzulínu, řadíme biguanidy a thiazolidindiony. Deriváty sulfonylurey a glinidy fungují na principu zvýšení sekrece inzulínu z β -buněk, nazýváme je proto inzulínová sekretagoga. Inhibitory střevních glukosidáz zpomalují vstřebávání glukózy ze střeva a řadíme mezi ně pouze inhibitory alfa-glukosidáz. Mimo kategorie pak stavíme inhibitory dipeptidyl-peptidáz, bránící štěpení inkretinových hormonů, a glifloziny, které blokují zpětné vstřebávání glukózy z renálních tubulů (Karen et al., 2020).

4 Biguanidy

Metformin, (1,1-dimethylbiguanid) patřící mezi biguanidy, je nejčastěji používaným perorálním antidiabetikem na světě (Engler et al., 2020). U nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu je doporučen Evropskou asociací pro studium diabetu i Americkou diabetickou asociací jako lék první volby (Nathan et al., 2009). S vývojem biguanidů je spojena rostlina evropské medicíny (používaná k léčbě diabetu již ve středověku) *Galega officinalis* (jestřabina lékařská), obsahující deriváty guanidinu, které mají hypoglykemické účinky (Bailey a Day, 1989). Ačkoli guanidin se prokázal v průběhu první poloviny 20. století jako toxický, syntézou od něj odvozených sloučenin vznikly biguanidy, mezi které se spolu s metforminem řadí fenformin a buformin. Z důvodu zvýšeného rizika laktátové acidózy se dnes používá pouze metformin (Bailey, 2017).

Podáním metforminu lze u pacienta dosáhnout hned několika účinků, znázorněných na obrázku č. 1. Mezi nejdůležitější se řadí zlepšení inzulínové rezistence, zejména ve svalech, játrech a s menším účinkem v tukové tkáni, a snížení hyperglykemie bez rizika hypoglykemie (Giannarelli et al., 2003). Snížení glykemie je primárně způsobeno snížením tvorby jaterní glukózy potlačením glukoneogeneze a omezením glukotoxicity ovlivňující β -buňky (Wiernsperger a Bailey, 1999). Podle některých studií u diabetiků snižuje metformin riziko rozvoje rakoviny (Evans et al., 2005). Narozdíl od ostatních perorálních antidiabetik nemá vliv na zvýšení hmotnosti pacienta (Wiernsperger a Bailey, 1999). Podle nedávných studií by mohl být metformin uplatňován také při léčbě obezity, některých typů rakoviny, nealkoholového ztučnění jater, syndromu polycystických ovarií a metabolického syndromu (Zhou et al., 2018).

V případě kontraindikací, jako například alkoholismus, selhání jater nebo vážné infekce, se může projevit laktátová acidóza. Nežádoucí účinky metforminu jsou převážně omezeny na zažívací potíže, jako je průjem a plynatost (Kirpichnikov et al., 2002).

4.1 Mechanismus účinku metforminu

Ačkoliv mechanismus účinku není zcela znám, předpokládá se, že metformin akumulující se v mitochondriích inhibuje komplex 1 mitochondriálního dýchacího řetězce a brání syntéze ATP (Owen et al., 2000). Následná změna cytoplazmatických poměrů ADP:ATP a AMP:ATP (ADP; adenosindifosfát, ATP; adenosintrifosfát, AMP; adenosinmonofosfát) aktivuje AMPK (proteinová kináza aktivovaná AMP), proteinovou kinázu regulující transkripci fosforylací klíčových enzymů biosyntetických drah, a inhibuje fruktóza-1,6-bisfosfatázu a tedy glukoneogenezi (Hawley et al., 2010; Vincent et al., 1991). Aktivovaná AMPK fosforyluje izoformy acetyl-CoA karboxylázy 1 a 2 (ACC1 a ACC2), inhibující syntézu tuku a způsobující redukci tukové tkáně v játrech, a tedy zlepšení citlivosti jaterní tkáně na inzulin (Fullerton et al., 2013). Tímto mechanismem dosáhne změny anabolického metabolismu na katabolický, potlačí syntézu lipidů v buňce, a naopak podpoří vychytávání a utilizaci glukózy a oxidaci mastných kyselin v játrech (Zhou et al., 2001).

4.2 Farmakogenetika metforminu

Farmakogenetické interakce metforminu jsou podrobně popsány v tabulce č. 1.

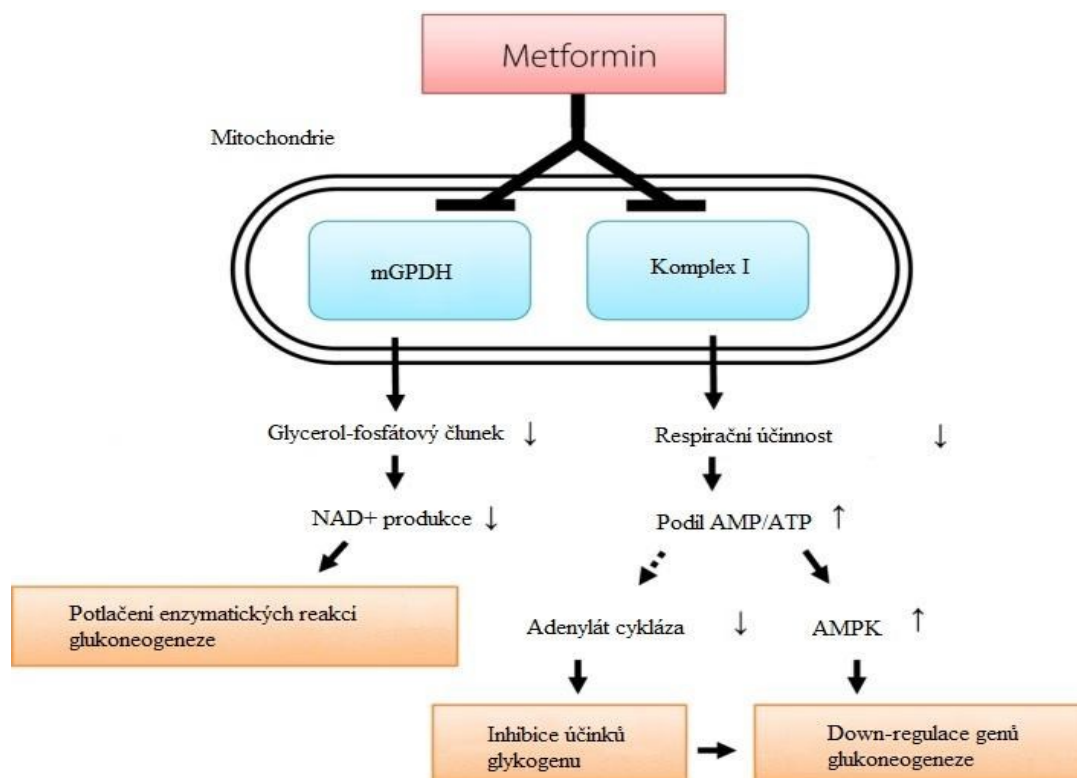
Metformin je pozitivně nabitá hydrofobní sloučenina, jejíž transport do buňky je uskutečňován prostřednictvím transportérů. Intestinální absorpce metforminu je převážně závislá na transportéru plazmatických membránových monoaminů (PMAT), který je lokalizován na lumenální straně enterocytů (Engel a Wang, 2005). Kódován je genem *SLC29A4* (solute carrier family 29 member 4). Na transportu se dále podílí zástupci organických kationtových transportérů, organický kationtový transportér 1 (OCT1, gen *SLC22A1* – solute carrier family 22 member 1), umístěný na bazolaterální membráně enterocytů, OCT3 (gen *SLC22A3*) umístěný na bazolaterální membráně hepatocytů, a OCT2 (gen *SLC22A2*), umožňující transport do renálních epiteliálních buněk (Liang a Giacomini, 2017). Z buněk je metformin vylučován do moči také extruzními transportéry MATE1 a MATE2 (multidrug and toxin extrusion 1 a 2) (Foretz et al., 2014). MATE1 kódovaný genem *SLC47A1* (solute carrier family 47 member 1) je exprimován v ledvinách a jaterní tkáni, zatímco MATE2 kódovaný genem *SLC47A2* je exprimován pouze v ledvinách (Damme et al., 2011).

K docílení změny poměru ATP:ADP v buňce musí být metformin schopen aktivovat AMPkinázu, jejíž podjednotka $\alpha 2$ je kódována genem *PRKAA2* (protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 2). Odchytky v její funkci mohou být dalším faktorem přispívajícím k rozvoji diabetu mellitu 2. typu (Virginia et al., 2021). Podjednotka α AMPkinázy je aktivována fosforylací serin-threoninovou kinázou 11 (*STK11*), čímž tato tumor supresivní kináza přímo reguluje její funkci a následnou signalizační kaskádu. Inaktivace *STK11* genu se projevuje dominantně dědičnou rakovinou nazývanou Peutz-Jeghersův syndrom (Shaw et al., 2004).

Metformin také aktivuje ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) kinázu, zásadní komponentu pro opravy DNA a řízení buněčného cyklu. Jedná se o serin-threoninovou kinázu, jejíž mutace způsobuje autozomálně recesivní onemocnění ataxia–telangiectasia, projevující se cerebelární degenerací, imunodeficiencí a zvýšeném rizikem rakoviny (Vazquez-Martin et al., 2011; Lee a Paull 2007). Gen *CAPN10* (calcium-activated neutral proteinase 10), kódující calpain 10, Ca^{2+} dependentní cysteinovou proteázu, je spojován jak s vyšším rizikem diabetu mellitu 2. typu, tak s výskytem inzulinové rezistence (Sáez et al., 2008).

PRPF31 (pre-mRNA processing factor 31) je gen kódující zásadní složku spliceozomu. Důsledkem mutací v tomto genu je autozomálně dominantní choroba retinitis pigmentosa, provázená ztrátou periferního vidění (Vithana et al., 2001). Specificity protein 1 (*SPI1*) je transkripční faktor s významnou rolí v embryonálním a brzkém postnatálním vývoji. Je hojně exprimován v nádorových buňkách. Řadí se mezi transkripční faktory z Sp/Kruppel-like factor rodiny, které podporují protinádorové účinky léčiv, mimo metforminu např. aspirinu, kanabinoidů a syntetických triterpenoidů (Safe et al., 2014).

Produkt genu *FMO5* (flavin containing dimethylaniline monooxygenase 5) je enzym ze skupiny oxidoreduktáz, který zřejmě oxiduje aminy. Má limitovaný rozsah substrátů, a zatímco někteří členové FMO rodiny hrají roli v metabolismu léčiv, jeho funkce v působení xenobiotik zatím není potvrzena (Sanchez a Kauffman, 2010). Serinová racemáza (*SRR*) je enzym konvertující L-serin na D-serin, důležitou neuronální signální molekulu, nebo na pyruvát. K funkci enzymu je zapotřebí kofaktor pyridoxal-5-fosfát a molekuly ATP (Graham, 2019).



Obrázek 1 – Intracelulární cíle metforminu a mechanismy vedoucí k inhibici glukoneogeneze. Metformin potlačuje buněčné dýchání prostřednictvím inhibice komplexu I mitochondriálního dýchacího řetězce, což má za následek zvýšení poměru AMP ku ATP, aktivaci AMPK a potlačení glukoneogenní genové exprese. Zvýšení koncentrace AMP také pravděpodobně inhibuje adenylátcyklázu, a tím potlačuje působení glukagonu. Metformin dále inhibuje mitochondriální glycerol-3-fosfát dehydrogenázu (mGPDH), čímž potlačí produkci nikotinamidadeninukleotidu (NAD), zásadní komponenty pro glukoneogenezi. Převzato a upraveno z (Minamii et al., 2018).

Tabulka 1 – Farmakogenetika metforminu

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|-------------------|---|---|
| SLC29A4 | | |
| rs3889348 G/A | vyšší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků u nositelů G alely | Dawed <i>et al.</i> , 2019 |
| SLC22A1 | | |
| rs12208357 C/T | redukce funkce metforminu snížením počtu OCT1 kanálů v membráně, zvětšený objem pasu a vyšší výskyt gastrointestinálních vedlejších účinků u nositelů T alely | Shu <i>et al.</i> , 2007; Tarasova <i>et al.</i> , 2012; Dujic <i>et al.</i> , 2016 |
| rs72552763 delece | vyšší výskyt gastrointestinálních vedlejších účinků u jedinců s M420del delecí | Dujic <i>et al.</i> , 2016 |
| rs34059508 G/A | snížený příjem metforminu buňkou, snížená aktivace AMPK u nositelů A alely | Shu <i>et al.</i> , 2007 |
| rs34104736 C/T | snížený příjem metforminu buňkou, snížená aktivace AMPK u nositelů T alely | |
| rs34130495 G/A | snížený příjem metforminu buňkou, snížená aktivace AMPK u nositelů A alely | |
| rs628031 A/G | vyšší výskyt vedlejších účinků u nositelů A alely, snížené účinky metforminu, zvýšené hladiny HbA1c u AA homozygotů | Tarasova <i>et al.</i> , 2012; Reséndiz-Abarca <i>et al.</i> , 2019 |

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|------------------------|---|---|
| rs36056065 8pb inzerce | vyšší výskyt vedlejších účinků u jedinců s 8pb inzerací | Tarasova <i>et al.</i> , 2012 |
| rs683369 G/C | menší riziko vývoje DM2 u nositelů majoritní alely G | Jablonski <i>et al.</i> , 2010 |
| rs622342 A/C | snížené účinky metforminu, zvýšené hladiny HbA1c u CC homozygotů | Reséndiz-Abarca <i>et al.</i> , 2019 |
| rs594709 A/G | zvýšené hladiny HbA1c u GG homozygotů, vyšší účinnost metforminu u nositelů A alely | Reséndiz-Abarca <i>et al.</i> , 2019; Xiao <i>et al.</i> , 2016 |
| SLC22A3 | | |
| rs12194182 T/C | snížené hladiny HbA1c u nositelů C alely | AL-Eitan <i>et al.</i> , 2019 |
| rs2076828 C/G | snížená účinnost metforminu u zdravých nositelů G alely | Chen <i>et al.</i> , 2015 |
| SLC22A2 | | |
| rs8177516 C/T | snížený transport metforminu OCT2 u nositelů T alely | Leabman <i>et al.</i> , 2002 |
| rs8192675 T/C | vyšší prevalence symptomů diabetu, vyšší účinnost metforminu po prvním roce užívání, nižší hladiny HbA1c u nositelů C alely | Rathmann <i>et al.</i> , 2019; Zhou <i>et al.</i> , 2016 |
| SLC47A1 | | |
| rs2289669 G/A | vyšší účinnost metforminu u GG homozygotů, výrazně nižší hmotnost u nositelů A alely | Xiao <i>et al.</i> , 2016; Tarasova <i>et al.</i> , 2012 |
| rs8065082 T/C | nižší výskyt DM2 u nositelů minoritní C alely | Jablonski <i>et al.</i> , 2010 |
| PRKAA2 | | |
| rs2796498 G/A | výrazně vyšší hmotnost u AA genotypu | Virginia <i>et al.</i> , 2020 |
| STK11 | | |
| rs741765 T/C | možná asociace s DM2 | Keshavarz <i>et al.</i> , 2008 |
| ATM | | |
| rs11212617 A/C | zvýšené hladiny HbA1c u nositelů C alely | Zhou <i>et al.</i> , 2011 |
| CAPN10 | | |
| rs3792269 A/G | výrazně nižší účinnost metforminu u nositelů G alely | Tkáč <i>et al.</i> , 2015 |
| PRPF31 | | |
| rs254271 C/A | nižší účinnost metforminu u nositelů C alely | Rotroff <i>et al.</i> , 2018 |
| SP1 | | |
| rs784888 G/C | redukce clearance metforminu u nositelů G alely | Goswami <i>et al.</i> , 2014 |
| FMO5 | | |
| rs7541245 C/A | pravděpodobně zmírněné snížení glykémie u nositelů A alely | Goswami <i>et al.</i> , 2014 |
| SRR | | |
| rs391300 G/A | vyšší účinnost metforminu, nižší hladiny FPG a PPG u nositelů A alely | Dong <i>et al.</i> , 2011 |

5 Thiazolidindiony

Thiazolidindiony, známé také jako glitazony, jsou novým typem léčiv diabetu 2. typu. Řadíme mezi ně řadu sloučenin, z nichž se troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon a lobeglitazon dostaly do klinického použití (Greenfield a Chisholm 2004). V důsledku nežádoucích účinků se v Evropě již používá pouze pioglitazon (Tolman 2011).

Mezi účinky thiazolidindionů se řadí zlepšení citlivosti na inzulín, pokles hladiny glykémie a glykovaného hemoglobinu, regulace lipolýzy v tukové tkáni a ovlivnění její endokrinní funkce a zpomalení progresu selhávání funkce β -buněk u DM2 (pravděpodobně chráněním β -buněk před lipotoxicitou) (Prentki a Nolan 2006; Lebovitz, 2019). Snižují hladiny inzulínu zvýšením citlivosti na inzulín a jsou jedinými antidiabetiky, které přímo léčí inzulínovou rezistenci (Lebovitz a Banerji, 2001). Ačkoli přesný mechanismus, jímž zlepšují citlivost na inzulín, není stále zcela znám, z velké části je jejich působení zprostředkováno změnami tělesného tuku a jeho distribuce a snížením koncentrací cirkulujících mastných kyselin (Greenfield a Chisholm, 2004).

Užívání thiazolidindionů vede k nárůstu hmotnosti, způsobenému primárně zadržováním tekutin v důsledku nežádoucího účinku, a k nárůstu periferního tuku. Zadržování tekutin může vést ke vzniku periferního edému u pacientů se srdečním nebo renálním onemocněním (Karalliedde a Buckingham, 2007). Troglitazon způsobuje závažnou jaterní toxicitu (Jaeschke, 2007).

5.1 Mechanismus účinku thiazolidindionů

Thiazolidindiony jsou selektivní agonisté PPAR- γ , což jsou receptory gama aktivované proliferátory peroxizomů, patřící do skupiny jaderných receptorů PPAR (Schoonjans a Auwerx, 2000). Receptory PPAR sestávají z N-koncové, ligand- a DNA- vazebné domény (Brunmeir a Xu, 2018). Fungují jako transkripční faktory regulující expresi cílových genů, řídící především metabolismus tuků a adipogenezi (Leonardini et al., 2009). Známé jsou tři typy receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů: PPAR- α , PPAR- β/δ a PPAR- γ (Pawlak et al., 2015). PPAR- γ je exprimován v mnoha tkáních, včetně tlustého střeva a kosterních svalů, jater, srdce a aktivovaných makrofágů, ovšem nejhojněji v adipocytech (Fajas et. al 1997). Genetickou transkripci reguluje tak, že po aktivaci ligandem mění konformaci a vytváří heterodimer s dalšími transkripčními faktory, nejčastěji receptory pro kyselinu 9-cis retinovou (RXR) (Kilu et al., 2021). Tento heterodimerní komplex se váže na specifické úseky DNA označované jako PPRE (peroxisome proliferator response elements), zpravidla se vyskytující v oblasti

promotoru genů kódujících různé enzymy (Schachtrup et al., 2004). Regulace transkripce vede k rychlému dozrávání preadipocytů na adipocyty a ke zvýšené expresi řady genů inzulinové signalizační kaskády, např. GLUT4 (glucose transporter type 4) a CAP (c-Cbl associating protein), čímž se zřejmě zvyšuje citlivost na inzulin (Leonardini et al., 2009). Schématicky jsou účinky thiazolidindionů znázorněny na obrázku č. 2.

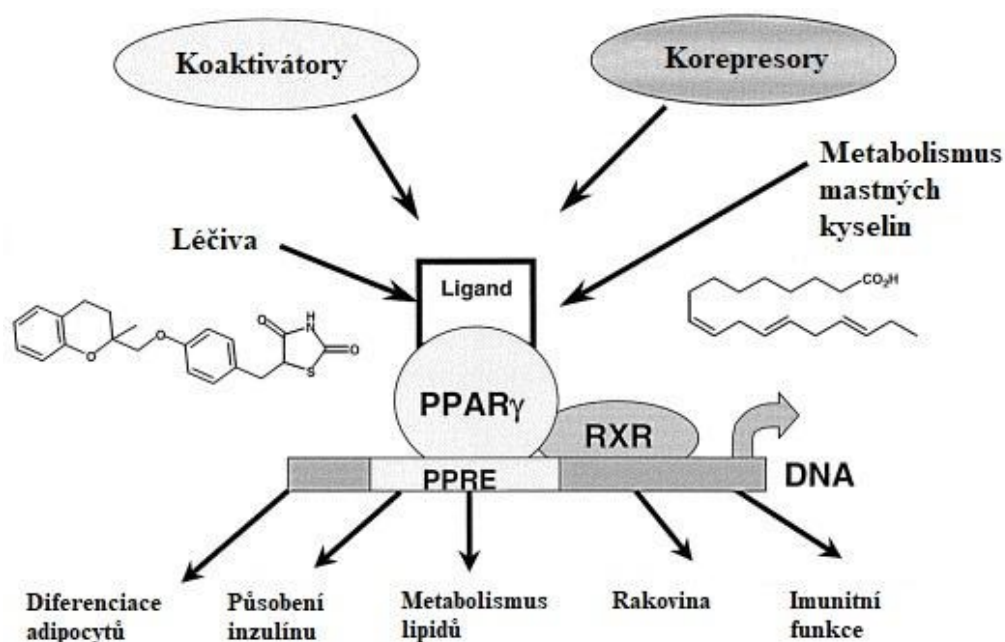
5.2 Farmakogenetika thiazolidindionů

Farmakogenetické interakce thiazolidindionů jsou podrobně popsány v tabulce č. 2.

Koaktivátor PPAR- γ genu *PPARGCIA* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) je transkripční koaktivátor regulující transkripci genů energetického metabolismu, převážně absorpci glukózy a oxidace mastných kyselin. Váže se na PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) kódující jaderný receptor pro vazbu thiazolidindionů, což umožňuje interakci tohoto proteinu s dalšími transkripčními faktory (Willson et al., 2000; Puigserver a Spiegelman, 2003). Adiponektin, znám také jako *GBP28* (gelatin-binding protein of 28 kDa), je nejhojněji syntetizovaný hormon tukové tkáně. Významný je zejména pro metabolismus sacharidů a tuků, neboť podporuje β -oxidaci mastných kyselin, tlumí glukoneogenezi i glykogenolýzu v játrech a tím dosahuje hypoglykemujícího účinku (Achari a Jain, 2017). U diabetiků je secernován v menší míře (Stumvoll et al., 2002). Funkce genu *PTPRD* (protein tyrosine phosphatase receptor type D) zatím není zcela známa, nicméně se zřejmě podílí na signální dráze inzulinu. U diabetiků 2. typu je exprimován v menší míře než u zdravých jedinců (Chen et al., 2015). *ACE* (angiotensin I converting enzyme) kóduje enzym konvertující angiotensin I na angiotensin II, který pomáhá regulovat krevní tlak (Skeggs et al., 1956). Pioglitazon prostřednictvím inhibice exprese tohoto genu dosahuje antioxidačních a antiinflamačních účinků (Toba et al., 2006). *TNF- α* (tumor necrosis factor alfa) je multifunkční cytokin produkován zejména makrofágy a T-buňkami. Mimo jiné se účastní lipidového metabolismu, buněčné proliferace, diferenciaci i apoptózy a imunitní odpovědi proti infekcím a nádorům (Idriss a Naismith, 2000). Jedná se nicméně i o faktor způsobující inzulinovou rezistenci u obézních jedinců (Nieto-Vazquez et al., 2008). Methylentetrahydrofolát reduktáza (*MTHFR*) je klíčový enzym metabolismu folátu a homocysteinu. Deficit folátu nebo polymorfismy způsobující ztrátu funkce enzymu zřejmě vedou hned k několika onemocněním, např. schizofrenii, depresi, bipolární poruše a DM2 (Wan et al., 2018). *CDKN2A* a *CDKN2B* (cyclin dependent kinase inhibitor 2A a 2B) jsou exprimovány buňkami pankreatu a adipocyty. Jedná se o supresory nádoru ovlivňující proliferaci β -buněk (Grarup et al., 2007). Rezistin (*RETN*) je hormon produkován monocyty,

makrofágy a adipocyty a inhibován PPAR- γ agonisty. U hlodavců způsobují vyšší hladiny rezistinu v krvi inzulinovou rezistenci (Makino et al., 2009).

Protein lipin 1, produkt genu *LPINI*, je zásadní pro správný vývoj tukové tkáně a její metabolismus. Jedná se o fosfohydrolázu katalyzující syntézu triglyceridů. Funguje také jako transkripční koaktivátor PPAR, čímž se podílí na regulaci exprese dalších genů lipidového metabolismu (Kim et al., 2013). Pioglitazon zvyšuje jeho expresi (Kang et al., 2008). *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1) kóduje podjednotku póru napěťově řízeného K⁺ kanálu, jenž hraje důležitou roli v repolarizaci buněčných membrán (Yu et al., 2011). Podle nedávné studie je *KCNQ1* významným faktorem ovlivňujícím citlivost na inzulin (Boini et al., 2009). *CYP2C8* (cytochrome P450 family 2 subfamily C member 8) je klíčový enzym cytochromu P450 podílející se na odbourání thiazolidindionů (Jaakkola et al., 2006).



Obrázek 2 – Regulace exprese genů PPAR γ

Expresa genů účastnících se důležitých metabolických drah je regulována aktivací gama izofomy receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů (PPAR γ). Po navázání ligandu (buď léčiv nebo endogenních ligandů, jako jsou mastné kyseliny) mění PPAR γ konformaci v oblasti ligand-vazebné domény a tvoří heterodimerní komplex s receptory pro kyselinu 9-cis retinovou (RXR). Různé koaktivátory a korepresory doladují schopnost aktivovaného komplexu PPAR γ :RXR vázat se na peroxisome proliferator response elements (PPRE), jejichž prostřednictvím může regulovat transkripci. Zdá se, že aktivace PPAR hraje roli v různých fyziologických a patofyziologických mechanismech včetně stimulace diferenciacie adipocytů, stimulace působení inzulínu, regulace metabolismu lipidů, inhibice proliferace nádorových buněk a protizánětlivé procesy. Převzato a upraveno z (Houseknecht et al., 2002).

Tabulka 2 - Farmakogenetika thiazolidindionů

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|--------------------------------|---|--|
| PPARGC1A | | |
| rs8192678 A/G | vyšší riziko diabetu 2. typu, vyšší účinnost rosiglitazonu u nositelů G alely | Yang <i>et al.</i> , 2011; Zhang <i>et al.</i> , 2010 |
| rs2970847 C/T | vyšší riziko diabetu 2. typu, vyšší účinnost rosiglitazonu u nositelů T alely | |
| PPARγ | | |
| rs1801282 C/G | snížený HbA1c u nositelů G alely léčených rosiglitazonem | Kang <i>et al.</i> , 2005; Gouda <i>et al.</i> , 2010 |
| GBP28 | | |
| rs266729 C/G | nižší hladiny HbA1c u nositelů G alely léčených pioglitazonem | Li <i>et al.</i> , 2008 |
| rs182052 A/G | nižší hladiny HbA1c u nositelů G alely léčených pioglitazonem | |
| PTPRD | | |
| rs17584499 C/T | vyšší riziko vývoje DM2, nižší hladiny postprandiální glukózy u nositelů T alely léčených pioglitazonem | Pei <i>et al.</i> , 2013 |
| ACE | | |
| ACE I/D | zlepšení parametrů aterosklerózy u nositelů D alely užívajících pioglitazon | Saitou <i>et al.</i> , 2010 |
| TNF-alpha | | |
| rs1800629 G/A | nižší účinnost rosiglitazonu u nositelů A alely | Liu <i>et al.</i> , 2008 |
| MTHFR | | |
| rs1801133 C/T | pravděpodobně pozitivní účinky na léčbu aterosklerózy u nositelů T alely při léčbě pioglitazonem | Saitou <i>et al.</i> , 2010 |
| CDKN2A/B | | |
| rs10811661 C/T | zlepšení funkce β -buněk pankreatu u nositelů T alely užívajících troglitazon | Moore <i>et al.</i> , 2008 |

6 Inhibitory alfa-glukosidáz

Inhibitory alfa-glukosidáz, mezi které řadíme akarbozu, miglitol a voglibózu, jsou léčiva kompetitivně inhibující alfa-glukosidázy. Za účelem transportu cukrů přes mukózu tenkého střeva je hlavní funkcí alfa-glukosidáz, enzymů secernovaných kartáčovým lemlem enterocytů, štěpení složených cukrů na monosacharidy (Lebovitz, 1997). Nejčastěji používaná akarboza, pseudotetrasacharid získávaný fermentací bakterie *Actinoplanes utahensis*, váže zejména gluukoamylázu, sacharózu, maltázu a dextrenázu a neváže beta-glukosidázy (Krause a Ahr, 1996). Voglibóza, derivát valiolaminu produkovan bakterií *Streptomyces hygroscopicus*, váže sacharózu a maltózu a neváže laktázu (Dabhi et al., 2013). Miglitol je derivát deoxynojirimycinu a je syntetického původu (Lebovitz, 1997). Působí na sacharózu, glykoamylázu a maltázu s nízkou afinitou k laktáze a isomaltáze (Puls, 1996).

Mezi nejžádanější účinky inhibitorů alfa-glukosidáz dosažených zpomalením vstřebávání cukrů patří snížení hladiny postprandiální plazmatické glukózy, jejíž význam v léčbě roste, neboť může způsobovat vážné komplikace diabetu, především cévní komplikace (Reuser a Wisselaar, 2010; Bell, 2001). Léčbu často provází průjemy a nadýmání (Reuser a Wisselaar, 2010). Inhibitory alfa-glukosidáz lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey nebo inzulinem (Lebovitz, 1997).

6.1 Farmakogenetika akarbózy

Farmakogenetické interakce akarbózy jsou podrobně popsány v tabulce č. 3.

Gen *HNF4A* (hepatocyte nuclear factor 4 alpha) kóduje transkripční faktor regulující glukózovou homeostázi a ovlivňující inzulinovou sekreci, glukoneogenezi a diferenciaci a vývoj jater (Andrulionytė et al., 2006). PPAR- α je transkripční faktor regulující metabolismus mastných kyselin a hladiny glukózy a inzulinu v krvi (Andrulionytė et al. 2007).

Tabulka 3 - Farmakogenetika akarbózy

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|---------------------|--|-----------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | | |
| rs3818247 | vyšší riziko vývoje DM2 u nositelů T alely | Andrulionytė <i>et al.</i> , 2006 |
| rs2071197 | menší riziko vývoje DM2 u nositelů A alely | |
| <i>PPARA</i> | | |
| rs4253776 G/A | zvýšení rizika vývoje DM2, vyšší 2-h hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny cukru v krvi u nositelů A alely | Andrulionytė <i>et al.</i> , 2007 |
| rs4253778 C/G | zvýšení rizika vývoje DM2 u nositelů G alely | |
| | | |

7 Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey jsou inzulinová sekretagoga odvozená od sulfonamidů obsahující skupinu sulfonylurey. V současnosti se v klinické praxi používají především zástupci druhé generace derivátů sulfonylurey, mezi které patří např. glibenklamid a gliklazid. Hlavním účinkem derivátů sulfonylurey je zvýšení koncentrace inzulinu v krvi zvýšením jeho sekrece a zároveň zpomalením jeho odbourávání játry. Užívání může vést k hypoglykémii a zvýšení kardiovaskulárního rizika (Sola et al., 2015). Podávány jsou v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem, pioglitazonem, inhibitory alfa-glukosidáz, inkretinovými analogy nebo inzulinem (Zimmerman, 1997).

7.1 Mechanismus účinku derivátů sulfonylurey

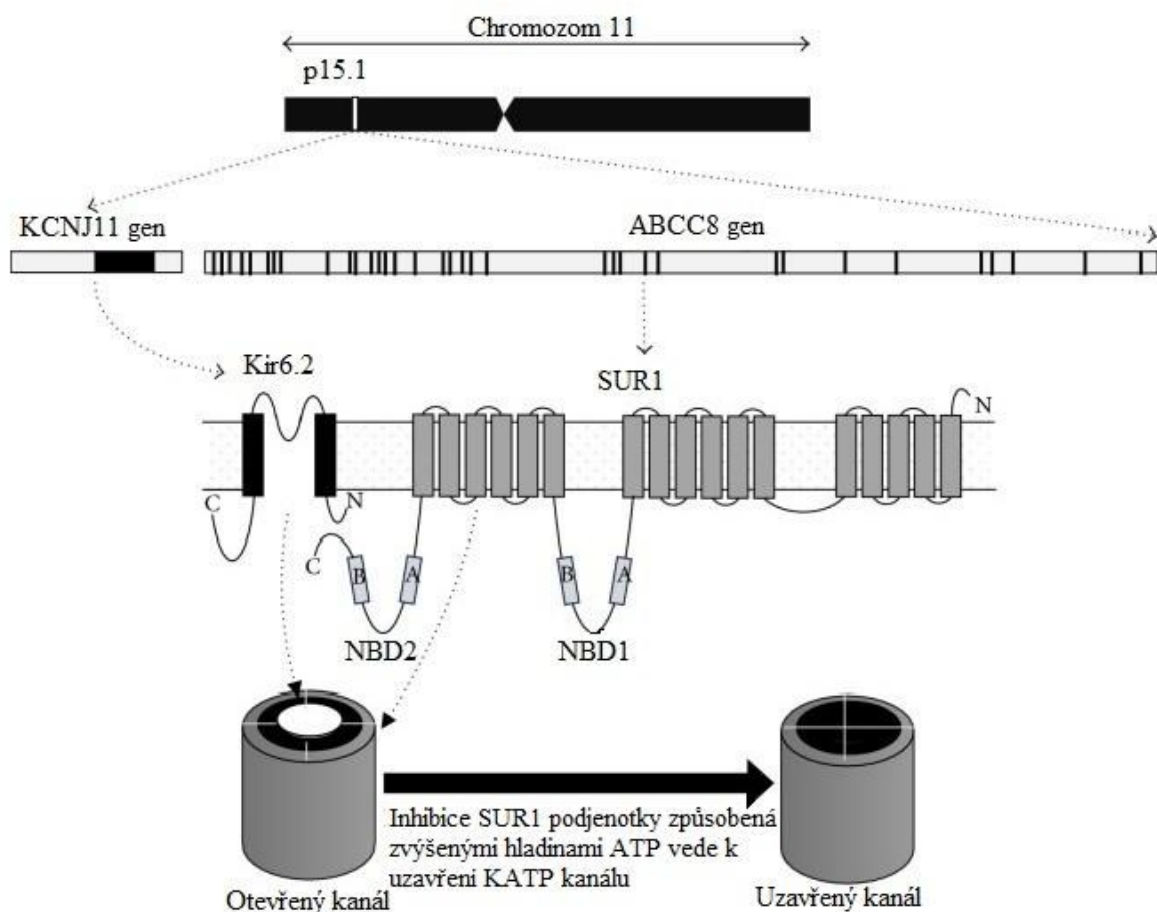
Deriváty sulfonylurey se vážou na podjednotky SUR (sulphonylurea receptor) specifických receptorů pankreatických β -buněk a brání tak toku draselných iontů skrze ATP-dependentní kanály (Proks et al., 2002). Výsledná depolarizace membrány vede k vyjití vápenatých iontů do cytoplazmy β -buněk, které způsobí kontrakci mikrotubulů a mikrofilament. Ty přepravují sekreční vakuoly s inzulinem, jenž se z buňky vylučuje exocytózou (Sola et al., 2015).

7.2 Farmakogenetika derivátů sulfonylurey

Farmakogenetické interakce derivátů sulfonylurey jsou zpracovány v tabulce č. 4.

ATP-dependentní kanál pro draselné ionty je makromolekulární komplex ze čtyř Kir6.x podjednotek obklopených čtyřmi SUR podjednotkami (Mikhailov et al., 2005). Gen *ABCC8* (ATP binding cassette subfamily C member 8) kóduje podjednotku SUR1 (sulphonylurea receptor 1), zatímco *KCNJ11* (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11) kóduje podjednotku Kir6.2 (Haghverdizadeh et al., 2014; Haghverdizadeh et al., 2015). Jejich vzájemné působení je znázorněno na obrázku č. 3.

Produkty genu *KCNQ1* také tvoří části ATP-dependentního kanálu (Dixit et al., 2020). *NOS1AP* (nitric oxide synthase 1 adaptor protein) je zásadní pro syntézu oxidu dusnatého, která se ukázala být zásadní pro vyvarování se inzulinové rezistenci (Shankar et al., 2000). Jeho polymorfismy ovlivňují koncentraci vápenatých iontů v buňce, a tedy i sekreci inzulinu (Becker et al., 2008). Produktem genu *IRSI* je insulin receptor substrate 1, zásadní signální faktor receptoru pro inzulin a receptor GLP-1 (glucagon-like peptid 1) (Keshavarzi a Golsheh, 2019). Změny jeho funkce, zejména fosforylace tyrosinu, ovlivňují signální dráhu inzulinu (Mardilovich et al., 2009). Polymorfismy *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2) genu jsou silně asociovány s rizikem propuknutí diabetu (Grant, 2019). Jedná se o gen regulující syntézu proinzulinu a zpracovávání a odbourávání proinzulinu a inzulinu (Zhou et al., 2014). Deriváty sulfonylurey jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450, jež jsou kódovány genem *CYP2C9* (cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9) (Daily a Aquilante 2009).



Obrázek 3 – Geny ABCC8 a KCNJ11, jejich proteiny a funkce.

Geny KCNJ11 a ABCC8 leží na chromozomu 11p15.1 ve vzájemné těsné blízkosti. Jediný exon genu KCNJ11, označený černým obdélníkem, kóduje protein Kir6.2 (inward-rectifier potassium ion channel). Gen ABCC8 s 35 exony (černé obdélníčky) kóduje protein SUR1 (sulfonylurea receptor 1). Oba proteiny jsou podjednotkami ATP-dependentního K⁺ kanálu (KATP). Zvýšený metabolismus glukózy může ovlivnit hladiny ATP a tím pádem i funkci KATP kanálu. ABCC8: ATP-binding cassette transporter subfamily C member 8; KCNJ11: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; NBD2: nucleotide-binding domain 2; N: N-terminus; C: C-terminus; A: Walker A motif; B: Walker B motif; ATP: adenosintrifosfát. Převzato a upraveno z (Haghighizadeh et al., 2015).

Tabulka 4 - Farmakogenetika derivátů sulfonylurey

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|--------------------------|---|--------------------------------|
| ABCC8 | | |
| rs757110 T/G | snížení hladin FPG, 2-h plazmatické koncentrace glukózy, vyšší účinnost gliklazidu u nositelů G alely | Feng <i>et al.</i> , 2008 |
| rs1799859 G/A | nižší koncentrace triglyceridů u AA homozygotů | Nikolac <i>et al.</i> , 2012 |
| rs1799854 C/T | zvýšená koncentrace triglyceridů u nositelů T alely | |
| KCNJ11 | | |
| rs5210 G/A | snížení FPG po 8 týdnech léčby gliklazidem, vyšší účinnost gliklazidu u nositelů A alely | Feng <i>et al.</i> , 2008 |
| rs5219 C/T E23K varianta | zlepšená citlivost na inzulín, vyšší riziko vývoje diabetu 2. typu, zvýšené riziko selhání léčby deriváty sulfonylurey u K/K homozygotů | Villareal <i>et al.</i> , 2011 |

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|----------------|--|-------------------------------|
| KCNQ1 | | |
| rs163184 T/G | nižší snížení glykémie nalačno u nositelů G alely | Schroner <i>et al.</i> , 2011 |
| NOS1AP | | |
| rs10494366 G/T | méně efektivní redukce hladiny glukózy, zvýšená mortalita u nositelů T alely | Becker <i>et al.</i> , 2008 |
| IRS1 | | |
| rs1801278 G/A | zvýšené riziko pro selhání léčby deriváty sulfonylurey u nositelů A alely | El-sisi <i>et al.</i> , 2011 |
| TCF7L2 | | |
| rs7903146 C/T | nižší účinnost derivátů sulfonylurey u nositelů T alely | Pearson <i>et al.</i> , 2007 |
| rs12255372 G/T | nižší účinnost derivátů sulfonylurey u nositelů T alely | |
| CYP2C9 | | |
| rs1799853 C/T | zhoršení katalytické aktivity CYP2C9 enzymu, snížené odbourávání derivátů sulfonylurey | Becker <i>et al.</i> , 2007 |
| rs1057910 A/C | zhoršení katalytické aktivity CYP2C9 enzymu, snížené odbourávání derivátů sulfonylurey | |

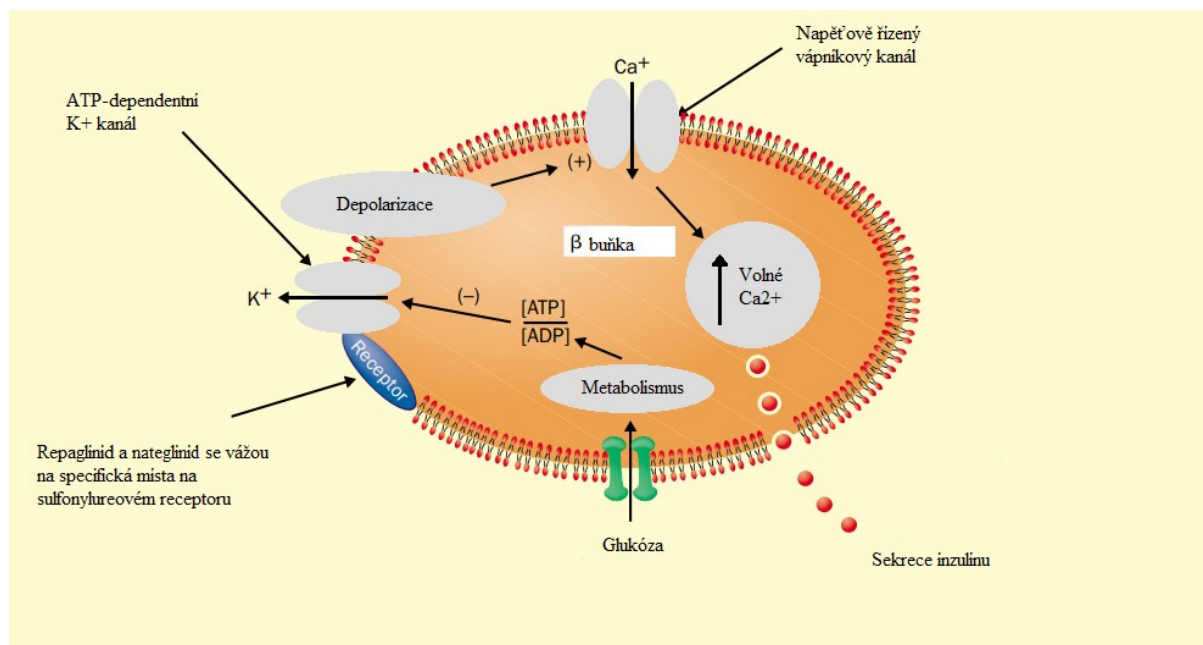
8 Glinidy

Glinidy, analoga meglitinidu a fenylalaninu, jsou inzulínová sekretagoga stimulující sekreci inzulínu β -bunškami. Mezi nejdůležitější zástupce řadíme repaglinid a nateglinid (Malaisse, 2003; Krentz a Bailey, 2005). Glinidy jsou podobně jako deriváty sulfonylurey zásadní pro snížení hladin postprandiální glukózy. Pro svůj rychlý krátký účinek se často podávají jedincům s nepravidelným stravováním nebo jedincům, u kterých se při užívání derivátů sulfonylurey projevila hypoglykémie (Landgraf, 2000). Glinidy nezvyšují kardiovaskulární riziko (Huang *et al.*, 2015). Ačkoli i užívání analog meglitinidu vede podobně jako u derivátů sulfonylurey k přibývání hmotnosti, méně často doprovází jejich užívání hypoglykémie, protože narozdíl od derivátů sulfonylurey nehrozí chronická hyperinzulinémie (Guardado-Mendoza *et al.*, 2013). Ze dvou základních zástupců je s nárůstem hmotnosti a hypoglykemií častěji spojován repaglinid. Mezi méně časté nežádoucí účinky repaglinidu patří trombocytopenie, leukopenie, Stevens-Johnsonův syndrom nebo vážné poškození jater. U léčených nateglinidem jsou nežádoucími účinky zejména infekce horních dýchacích cest, méně často alergické reakce. Často se podávají s metforminem, nikdy se nekombinují s deriváty sulfonylurey (Grant a Graven, 2016).

8.1 Mechanismus účinku glinidů

Glinidy fungují na stejném principu jako deriváty sulfonylurey. Stimulují sekreci inzulínu z β -buněk vázáním se na draslíkové ATP-dependentní kanály. Repaglinid se váže na receptor

SUR1. Nateglinid se váže na obě SUR podjednotky, s vyšší specifitou na SUR1 podjednotku. Narozdíl od repaglinidu má až 90x rychlejší působení na receptor, na který se váže na 2 vteřiny (repaglinid se oproti tomu váže na 3 minuty) (Guardado-Mendoza et al., 2013). Interakce glinidů s β -buňkou je schematicky znázorněna na obrázku č. 4.



Obrázek 4 – Mechanismus účinku repaglinidu a nateglinidu.

Vazba repaglinidu nebo nateglinidu na sulfonylhureový receptor způsobí uzavření ATP-dependenčního K^+ kanálu, vedoucí k depolarizaci membrány. Následný vtok vápenatých iontů způsobí sekreci inzulínu. Převzato a upraveno z (Dornhorst, 2001).

8.2 Farmakogenetika repaglinidu

Studie farmakogenetiky glinidů se kromě genů *KCNJ11*, *CYP2C9*, *NOS1AP*, *TCF7L2*, *IRS1* a *KCNQ1*, zmíněných v kapitole o farmakogenetice derivátů sulfonylhurey, soustředí na geny *CYP2C8*, *PAX4*, *SLC30A8*, *NAMPT* a *UCP2*. Výsledky se týkají pro nedostatek dat pouze repaglinidu, podrobně popsány jsou v tabulce č. 5.

Produktem genu *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8), jehož exprese probíhá zejména u β -buněk, je zinkový transportér 8, který transportuje zinek z cytoplazmy do sekrečních váčků inzulínu. Inzulín je v sekrečních váčcích v podobě hexameru, vázaný na dva Zn^{2+} ionty. Polymorfismy tedy mohou ovlivnit stabilitu inzulínu a jeho sekreci (Xiang et al., 2008). *PAX4* (paired box 4) je transkripční faktor potřebný k diferenciaci ostrůvků β -buněk. Nejdříve je exprimován slinivkou, později pouze β -buněkami. Mutace v *PAX4* genu jsou asociovány s diabetem prvního i druhého typu (Chen et al., 2014). Nikotinamid fosforibosyltransferáza (*NAMPT*) je enzym přeměňující nikotinamid na nikotinamid nukleotid, který je důležitým intermediátem pro syntézu nikotinamidu adenin dinukleotidu. Jeho funkcí je také regulace

sekrece inzulínu (Sheng et al., 2011). Uncoupling proteins (UCPs) jsou transportéry na vnitřní membráně mitochondrií zásadní pro syntézu ATP dýchacím řetězcem. *UCP2* je exprimován několika tkáněmi a negativně reguluje sekreci inzulínu (Liu et al., 2013). *CYP2C8* cytochromu P450 je podobně jako *CYP2C9* zodpovědný za metabolismus léčiva (Kajosaari et al., 2005).

Tabulka 5 - Farmakogenetika repaglinidu

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|-----------------------|--|--------------------|
| <i>SLC30A8</i> | | |
| rs13266634 C/T | snížená funkce pankreatických β -buněk u nositelů T alely | Jiang et al., 2012 |
| rs16889462 A/G | zvýšená účinnost repaglinidu, zlepšení FPG, PPG i HbA1c u nositelů G alely | Huang et al., 2010 |
| <i>PAX4</i> | | |
| R121W R/W | vyšší riziko diabetu, vyšší postprandiální hladiny inzulínu u nositelů R alely | Gong et al., 2012 |
| <i>NAMPT</i> | | |
| -3186 C/T | zvýšené hladiny glukózy nalačno a postprandiálního inzulínu u nositelů T alely | Sheng et al., 2011 |
| <i>UCP2</i> | | |
| rs659366 G/A | vyšší hladiny HbA1c, vyšší riziko DM2 u nositelů A alely | Wang et al., 2012 |
| <i>KCNJ11</i> | | |
| rs5219 E23K | snížení HbA1c, snížení 2-h postprandiální glukózy u E/E homozygotů | He et al., 2008 |
| <i>ABCC8</i> | | |
| rs1799854 C/T | vyšší účinnost repaglinidu prostřednictvím inzulínové sensitivity u nositelů T alely | He et al., 2008 |
| <i>KCNQ1</i> | | |
| rs2237892 C/T | snížené hladiny 2-h glukózy u nositelů T alely | Yu et al., 2011 |
| rs2237895 A/C | zvýšená koncentrace inzulínu nalačno u nositelů C alely | |
| <i>NOS1AP</i> | | |
| A45T T/A | vyšší riziko diabetu 2. typu, zvýšené hladiny glukózy nalačno a postprandiálního inzulínu u nositelů A alely | Gong et al., 2012 |

9 Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4)

Mezi inhibitory dipeptidyl peptidázy 4, zvané též gliptiny, patří alogliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin a teneligliptin. Dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP-4), známá také jako CD26 (cluster of differentiation 26), je transmembránový protein II. typu. Tato serinová exopeptidáza selektivně štěpí dipeptidy z N-terminálního konce polypeptidů, například cytokinů, růstových faktorů, neuropeptidů a inkretinových hormonů. Její inhibitory se kompetitivně a reverzibilně vážou na aktivní místo, čímž zabrání degradaci zvláště inkretinových hormonů (Röhrborn et al., 2015). Do kategorie inkretinů spadá GLP-1 a GIP

(glucose-dependent insulintropic polypeptide). GLP-1 a GIP uplatňují své inzulinotropní účinky prostřednictvím receptorů spřažených s G proteinem, hojně se vyskytujících na membránách β -buněk. GLP-1 i GIP zvyšují syntézu inzulínu a snižují sekreci glukagonu, stimulují proliferaci a neogenezi β -buněk a zároveň brání jejich apoptóze. Regulují také postprandiální sekreci inzulínu (Seino et al., 2010).

Mezi nejdůležitější účinky inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 tedy patří zvýšení koncentrace inkretinových hormonů vedoucí ke stimulaci sekrece inzulínu a inhibici sekrece glukagonu. Užívání DPP-4 inhibitorů nevede ke zvýšení hmotnosti a vykazují malý risk hypoglykémie (Gallwitz, 2019). Často se užívají s metforminem nebo v trojkombinaci s metforminem a inzulínem (Röhrborn et al., 2015).

9.1 Farmakogenetika inhibitorů DPP-4

Farmakogenetické interakce inhibitorů DPP-4 jsou popsány v tabulce č. 6.

Gen *GIPR* (gastric inhibitory polypeptide receptor) kóduje receptor pro GLP-1 hormon. Ztráta nebo změna jeho funkce vede k omezení sekrece inzulínu (Meloni et al., 2013). Polymorfismy genu *TCF7L2* jsou často asociovány s diabetem 2. typu a sníženou sekrecí inzulínu. Na jeho správné funkci závisí sekrece GLP-1 ze střevních buněk (Schäfer et al., 2007). Polymorfismy v genu *DPP4* (dipeptidyl peptidase 4) kódujícím dipeptidyl-peptidázu 4 ovlivňují účinnost gliptinů. Draslíkový napěťově řízený KQT-like kanál, kódovaný genem *KCNQ1*, reguluje sekreci inzulínu a jeho polymorfismy mohou vést k předčasné repolarizaci akčního potenciálu na membráně β -buněk, a tedy ovlivnění exocytózy inzulínu ze sekrečních granúl (Kasuga, 2011). Podobně *KCNJ11* reguluje draslíkový ATP-dependentní kanál v membráně β -buněk (Jamaluddin et al., 2016). SNP rs7202877 je lokalizován blízko genů *CTRB1/CTRB2* (chymotrypsinogen B1, B2) kódujících chymotrypsinogen B1 a B2, jejichž funkce není přímo známa, nicméně tento polymorfismus ovlivňuje sekreci inzulínu stimulovanou GLP-1 hormonem (Hart et al., 2013). *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) kóduje patatin-like fosfolipázu 3, jejíž funkce není známa (Romeo et al., 2008). *PRKD1* (protein kinase D1) gen kóduje serin-threoninovou kinázu PRKD1, jejíž funkce zahrnují signalizaci membránových receptorů, genovou transkripci, morfologii buněk a další. Kromě toho aktivace kinázy přispívá k sekreci inzulínu zprostředkovanou receptorem spřaženým s G proteinem (Liao et al., 2017). Funkce genu *CDKALI* (Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1) není zatím plně známa, ale předpokládá se, že cyklin dependentní kináza 5 (CDK5) poškozují β -buňky glukotoxicitou (Ubeda et al., 2006).

Tabulka 6 - Farmakogenetika inhibitorů DPP-4

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|----------------------|---|---------------------------------|
| GLP1R | | |
| rs3765467 C/T | vyšší redukce HbA1c u nositelů A alely | Han <i>et al.</i> , 2016 |
| rs6923761 G/A | menší redukce HbA1c u nositelů A alely | Úrgeová <i>et al.</i> , 2020 |
| TCF7L2 | | |
| rs7903146 C/T | menší redukce HbA1c u nositelů T alely | Zimdahl <i>et al.</i> , 2014 |
| DPP4 | | |
| rs2909451 C/T | zvýšená enzymová aktivita DPP4 u nositelů T alely | Wilson <i>et al.</i> , 2017 |
| KCNQ1 | | |
| rs163184 T/G | menší redukce HbA1c u nositelů G alely | Úrgeová <i>et al.</i> , 2020 |
| KCNJ11 | | |
| rs2285676 A/T | vyšší redukce HbA1c u nositelů C alely | Jamaluddin <i>et al.</i> , 2016 |
| CTRB1/CTRB2 | | |
| rs7202877 T/G | menší redukce HbA1c u nositelů G alely | Hart <i>et al.</i> , 2013 |
| PNPLA3 | | |
| rs738409 C/G | vyšší riziko onemocnění nealkoholovým ztučněním jater, zvýšená koncentrace triacylglycerolů v krvi u nositelů G alely | Romeo <i>et al.</i> , 2008 |
| PRKD1 | | |
| rs57803087 A/G | vyšší účinnost DPP-4 inhibitorů u nositelů G alely | Liao <i>et al.</i> , 2017 |
| CDKAL1 | | |
| rs7756992 A/G | vyšší pravděpodobnost onemocnění diabetu 2. typu, lepší redukce HbA1c u nositelů G alely | Osada <i>et al.</i> , 2016 |
| rs7754840 C/G | vyšší pravděpodobnost onemocnění diabetu 2. typu, lepší redukce HbA1c u nositelů C alely | Osada <i>et al.</i> , 2016 |

10 Glifloziny

Glifloziny, též nazývané inhibitory SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2), jsou nejmladší třídou perorálních antidiabetik, do které řadíme mimo jiné kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin (Rieg a Vallon, 2018). Inhibicí absorpce glukózy z proximálních tubulů ledvin snižují hladiny glukózy v krvi bez nutnosti stimulovat sekreci inzulínu (Vallon a Thomson, 2017). Glifloziny snižují hodnoty glykovaného hemoglobinu, mají pozitivní účinky na tělesnou váhu a krevní tlak a vykazují kardioprotektivní a renoprotektivní účinky (Monami *et al.*, 2014). Způsobují glykosurii (přítomnost glukózy v moči) a jejich užívání může vést k

euglykemické ketoacidóze, tedy diabetické ketoacidóze s mírnou hyperglykemií, a k renálním a genitálním infekcím (Monami et al., 2014; Rosenstock a Ferrannini, 2015).

10.1 Mechanismus účinku gliflozinů

Glifloziny jsou selektivní inhibitory transportéru pro sodík a glukózu SGLT2. U zdravých jedinců se všechna glukóza z primární moči reabsorbuje v proximálním tubulu do krve. Většina glukózy, přibližně 97 %, je absorbována pomocí SGLT2 transportéru, který je umístěn na začátku tubulu. Glukózu, kterou SGLT2 neabsorbuje, filtruje v distální části tubulu SGLT1 transportér (Rieg a Vallon, 2018). Tyto transportéry zprostředkovávají kotransport sodíku a glukózy do buňky, která dále pokračuje do krve pomocí transportéru pro glukózu GLUT2 (Cramer et al., 1992). Sodík transportovaný do buňky s glukózou je dále aktivním transportem měněn za draslík pomocí Na⁺/K⁺ ATPázy (Soltoff a Mandel, 1984).

Ke glykosurii u diabetiků dochází ve chvíli, kdy je dosaženo maximální reabsorpční kapacity ledvin pro glukózu, tedy překročení tzv. renálního prahu. Diabetici mají vyšší expresi SGLT2, zřejmě zpřičiňující prevenci ztráty energie (Tentolouris et al., 2019).

10.2 Farmakogenetika gliflozinů

Wolframin (*WFS1* – wolframin ER transmembrane glycoprotein 1) je transmembránový protein regulující buněčnou homeostázy vápníku přítomný zejména v membráně endoplazmatického retikula. Exprimován je nejčastěji v mozku, slinivce a srdci. Mutace v tomto genu jsou příčinou Wolframova syndromu, autozomálně recesivního onemocnění zpřičiňující mimo jiné diabetes mellitus, ztrátu sluchu nebo neurodegeneraci (Fischer a Ehrlich, 2020). Geny *UGT1A9* (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A9) a *UGT2B* (UDP glycosyltransferase 2 family, polypeptide B) kódující UDP-glukuronyltransferázy se spolu s cytochromem P450 uplatňují v metabolismu gliflozinů (Pakkir, 2019). Gen *PNPLA3* je zásadním faktorem rozhodujícím o risku nealkoholového ztučnění jater. Kóduje protein adiponutrin s lipázovou aktivitou ovlivňující metabolismus lipidů, zejména triglyceridů a acylglycerolu (Winberg et al., 2014). *SLC5A2* (solute carrier family 5 member 2) je gen z rodiny *SLCA5*, kódujících transportéry pro cukry. *SLC5A2* kóduje kotransportér SGLT2 a mutace v tomto genu zpravidla vedou ke glykosurii (Scheepers et al., 2004; Yu et al., 2020).

Tabulka 7 - Farmakogenetika gliflozinů

| Polymorfismus | Vliv polymorfismu | Citace |
|----------------------|---|---|
| <i>WFS1</i> | | |
| rs10010131 G/A | snížení tělesné hmotnosti u uživatelů dapagliflozinu u nositelů A alely | Pereira <i>et al.</i> , 2018 |
| <i>UGT1A9</i> | | |
| rs72551330 T/A | vyšší hladiny kanagliflozinu v plazmě nositelů A alely | Francke <i>et al.</i> , 2015 |
| <i>UGT2B4</i> | | |
| rs13119049 A/G | vyšší hladiny kanagliflozinu v plazmě nositelů G alely | Francke <i>et al.</i> , 2015 |
| <i>PNPLA3</i> | | |
| rs738409 C/G | větší redukce přítomné frakce tuku v játrech u nositelů G alely | Eriksson <i>et al.</i> , 2018 |
| <i>SLC5A2</i> | | |
| rs3116150 G/A | účinnější snižování hladiny glukózy u nositelů majoritní G alely, zvýšený systolický krevní tlak u nositelů A alely | Zimdahl <i>et al.</i> , 2017 |
| rs9934336 G/A | snížení HbA1c a koncentrací glukózy nalačno u nositelů A alely | Enigk <i>et al.</i> , 2011; Drexel <i>et al.</i> , 2019 |

Závěr

Diabetes mellitus se často označuje za civilizační onemocnění, neboť souvisí s životem v moderní civilizaci a nezdravým životním stylem. V posledních dekádách let proto diabetiků přibývá, s dalším očekávaným nárůstem v důsledku pandemie Covid-19. Antidiabetická léčiva se proto stále vyvíjejí a zdokonalují se snahou předejít neúčinnosti léku nebo jeho nežádoucím účinkům. Např. u metforminu, nejčastěji používaného perorálního antidiabetika, se uvádí, že je nedostatečně účinný až u třetiny pacientů.

Farmakogenetika je tak skvělým nástrojem, jak vymezit správná léčiva pro pacienty na základě různorodosti jejich genomu, a zároveň pomáhá poznávat mechanismy účinky léku. Např. gen *FMO5* byl pokládán dřívějšími studiemi za gen, který se nepodílí na účinku žádných xenobiotik, nicméně u farmakogenetických studií byl překvapivě mezi prvními poznanými geny, jehož polymorfismus ovlivnil funkci metforminu. Stává se tak kandidátním genem pro další studie mechanismu účinku metforminu.

Kandidátních genů pro farmakogenetické studie od prvního zmapování lidského genomu v roce 2003 navíc stále přibývá. Rozvoji pomáhají genetické databáze jako GenBank a EMBL, projekty jako HapMap, RefSeq a hromadné studie typu GoDarts, GWAS a STOP-NNIDM trial. Navíc přibývá i perorálních antidiabetik, příkladem mohou jít inkretinová analoga, známá také jako agonisté GLP-1, která se až donedávna podávala podkožně. Cílem této práce je shrnout dosavadní farmakogenetické interakce perorálních antidiabetik a dokázat, že farmakogenetika je klinicky velmi podstatný obor se silnou budoucností a důležitou oporou pro rozšíření aplikace personalizované medicíny.

Seznam použité literatury

Achari, A. E. a S. K. Jain, 2017. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **18**(6), 1321. ISSN 1422-0067.

Al-Eitan, L., B. Almomani, A. Nassar, B. Elsaqa a N. Saadeh, 2019. Metformin pharmacogenetics: effects of SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 polymorphisms on glycemic control and HbA1c levels. *Journal of Personalized Medicine* [online]. **9**(1), 17. ISSN 2075-4426.

Andrulionytė, L., Zacharova, J., Chiasson J., L., 2004. Common polymorphisms of the PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia* [online]. **47**(12), 2176–2184. ISSN 0012-186X, 1432-0428.

Andrulionytė, L., O. Laukkanen, J. Chiasson, M. Laakso, a STOP-NIDDM STUDY GROUP, 2006. Single nucleotide polymorphisms of the HNF4 α gene are associated with the conversion to type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM trial. *Journal of Molecular Medicine* [online]. **84**(8), 701–708. ISSN 0946-2716, 1432-1440.

Andrulionytė, L., T. Kuulasmaa, J. Chiasson a M. Laakso, 2007. Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- α gene (PPARA) Influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes : The STOP-NIDDM Trial. *Diabetes* [online]. **56**(4), 1181–1186. ISSN 0012-1797, 1939-327X.

Association, American Diabetes, 2014. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* [online]. **37**(Supplement 1), S14–S80. ISSN 0149-5992, 1935-5548.

Bailey, C. J. a C. Day, 1989. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* [online]. **12**(8), 553–564. ISSN 0149-5992, 1935-5548.

Bailey, Clifford J., 2017. Metformin: historical overview. *Diabetologia* [online]. **60**(9), 1566–1576. ISSN 0012-186X, 1432-0428.

Becker, Matthijs L., Albert-Jan L.H.J. Aarnoudse, Ch. Newton-Cheh, A. Hofman, Jacqueline C.M. Witteman, André G. Uitterlinden, Loes E. Visser a Bruno H.Ch. Stricker, 2008. Common variation in the NOS1AP gene is associated with reduced glucose-lowering effect and with increased mortality in users of sulfonylurea. *Pharmacogenetics and Genomics* [online]. **18**(7), 591–597. ISSN 1744-6872.

Becker, M., Visser, L., Trienekens, P., Hofman, A., Schaik R. a Stricker, B., 2007. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. **83**(2), 288–292. ISSN 0009-9236, 1532-6535.

Bell, David S., 2001. Importance of postprandial glucose control: *Southern Medical Journal* [online]. **94**(8), 804–809. ISSN 0038-4348.

Boini, K. M., D. Graf, A. M. Hennige, *et al.*, 2009. Enhanced insulin sensitivity of gene-targeted mice lacking functional KCNQ1. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [online]. **296**(6), R1695–R1701. ISSN 0363-6119.

Brunmeir, R. a Xu, F., 2018. Functional regulation of PPARs through post-translational modifications. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(6), 1738. ISSN 1422-0067.

Cramer, S. C., W. M. Pardridge, B. A. Hirayama a E. M. Wright, 1992. Colocalization of GLUT2 glucose transporter, sodium/glucose cotransporter, and γ -glutamyl transpeptidase in rat kidney with

double-peroxidase immunocytochemistry. *Diabetes* [online]. **41**(6), 766–770. ISSN 0012-1797, 1939-327X.

Dabhi, A. S., N. R. Bhatt a M. J. Shah, 2013. Voglibose: an alpha glucosidase inhibitor. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* [online]. **7**(12), 3023–3027. ISSN 2249-782X.

Daily, E. B a Ch. L Aquilante, 2009. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics* [online]. **10**(9), 1489–1510. ISSN 1462-2416.

Damme, K., A. T. Nies, E. Schaeffeler a M. Schwab, 2011. Mammalian MATE (SLC47A) transport proteins: impact on efflux of endogenous substrates and xenobiotics. *Drug Metabolism Reviews* [online]. **43**(4), 499–523. ISSN 0360-2532.

Dawed, A. Y., L. Donnelly, R. Tavendale, F. Carr, G. Leese, C. N. A. Palmer, E. R. Pearson a K. Zhou, 2016. CYP2C8 and SLCO1B1 variants and therapeutic response to thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [online]. **39**(11), 1902–1908. ISSN 1935-5548.

De Marzio D. H., Navarro V. J., 2013. Sulfonylureas. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 529.

Dixit, G., C. Dabney-Smith a G. A. Lorigan, 2020. The membrane protein KCNQ1 potassium ion channel: Functional diversity and current structural insights. *Biochimica Et Biophysica Acta. Biomembranes* [online]. **1862**(5), 183148. ISSN 1879-2642.

Dong, M., Z. Gong, X. Dai, G. Lei, H. Lu, L. Fan, J. Qu, H. Zhou a Z. Liu, 2011. Serine racemase rs391300 G/A polymorphism influences the therapeutic efficacy of metformin in Chinese patients with diabetes mellitus type 2: SRR polymorphism and metformin efficacy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* [online]. **38**(12), 824–829. ISSN 03051870.

Dornhorst, A., 2001. Insulinotropic meglitinide analogues. *The Lancet* [online]. **358**(9294), 1709–1716. ISSN 01406736.

Drexel, H., A. Leiberer, Ch. H. Saely, E. M. Brandtner, K. Geiger, A. Vonbank, P. Fraunberger a A. Muendlein, 2019. Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis. *Bioscience Reports* [online]. **39**(8), BSR20190299. ISSN 0144-8463.

Dujic, T., A. Causevic, T. Bego, M. Malenica, Z. Velija-Asimi, E. R. Pearson a S. Semiz, 2016. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* [online]. **33**(4), 511–514. ISSN 0742-3071.

El-Sisi, A. E., S. K. Hegazy, S. S. Metwally, A.M. Wafa a N. A. Dawood, 2011. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonylurea in Egyptian patients with Type 2 Diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* [online]. **2**(4), 155–164. ISSN 2042-0188.

Engel, K. a J. Wang, 2005. Interaction of organic cations with a newly identified plasma membrane monoamine transporter. *Molecular Pharmacology* [online]. **68**(5), 1397–1407. ISSN 0026-895X, 1521-0111.

Engler, C., M. Leo, B. Pfeifer, M. Juchum *et al.*, 2020. Long-term trends in the prescription of antidiabetic drugs: real-world evidence from the Diabetes Registry Tyrol 2012–2018. *BMJ Open Diabetes Research & Care* [online]. **8**(1), e001279. ISSN 2052-4897.

- Enigk, U., J. Breitfeld, D. Schleinitz, K. Dietrich, J. Halbritter, A. Fischer-Rosinsky, B. Enigk, I. Müller, J. Spranger, A. Pfeiffer, M. Stumvoll, P. Kovacs a A. Tönjes, 2011. Role of genetic variation in the human sodium–glucose cotransporter 2 gene (*SGLT2*) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics* [online]. **12**(8), 1119–1126. ISSN 1462-2416, 1744-8042.
- Eriksson, J. W., P. Lundkvist, P. A. Jansson, L. Johansson, M. Kvarnström, L. Moris, T. Miliotis, G. B. Forsberg, U. Risérus, L. Lind aj. Oscarsson, 2018. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* [online]. **61**(9), 1923–1934. ISSN 0012-186X, 1432-0428.
- Evans, J. M. M., L. A. Donnelly, A. M. Emslie-Smith, D. R. Alessi a A. D. Morris, 2005. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ: British Medical Journal* [online]. **330**(7503), 1304–1305. ISSN 0959-8138.
- Fajas, L., D. Auboeuf, E. Raspé, K. Schoonjans, *et al.*, 1997. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ Gene. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **272**(30), 18779–18789. ISSN 00219258.
- Feng, Y., G. Mao, X. Ren, H. Xing, G. Tang, Q. Li, X. Li, L. Sun, J. Yang, W. Ma, X. Wang a X. Xu, 2008. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [online]. **31**(10), 1939–1944. ISSN 0149-5992.
- Fischer, T. T. a B. E. Ehrlich, 2020. Wolfram syndrome: a monogenic model for diabetes mellitus and neurodegeneration. *Current Opinion in Physiology* [online]. **17**, 115–123. ISSN 24688673.
- Foretz, M., B. Guigas, L. Bertrand, M. Pollak a B. Viollet, 2014. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism* [online]. **20**(6), 953–966. ISSN 1550-4131.
- Francke, S., R. N. V. S. Mamidi, B. Solanki, E. Scheers, A. Jadwin, R. Favis a D. Devineni, 2015. In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) and the effect of genetic variability of UGT enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **55**(9), 1061–1072. ISSN 00912700.
- Frazer, Kelly A. 2007. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* [online]. 449(7164), 851–861. ISSN 1476-4687.
- Fullerton, M. D., S. Galic, K. Marcinko, S. Sikkema, T. Pulinilkunnil, Z. Chen, H. M. O’neill, R. J. Ford, R. Palanivel, M. O’Brien, D. G. Hardie, S. L. Macaulay, J. D. Schertzer, J. R. B. Dyck, B. J. Van Denderen, B. E. Kemp a G. R. Steinberg, 2013. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin–sensitizing effects of metformin. *Nature medicine* [online]. **19**(12), 1649–1654. ISSN 1078-8956.
- Gallwitz, B., 2019. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **10**, 389. ISSN 1664-2392.
- Giannarelli, R., M. Aragona, A. Coppelli a S. Del Prato, 2003. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes & Metabolism* [online]. **29**(4 Pt 2), 6S28-35. ISSN 1262-3636.
- Gong, Z., Q. Huang, X. DAI, G. Lei, *et al.*, 2012. NeuroD1 A45T and PAX4 R121W polymorphisms are associated with plasma glucose level of repaglinide monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **74**(3), 501–509. ISSN 0306-5251.
- Goswami, S, S. Yee, S. Stocker, J. D. Mosley, M. Kubo, R. Castro, J. A. Mefford, C. Wen, X. Liang, J. Witte, C. Brett, S. Maeda, M. D. Simpson, M. M. Hedderson, R. L. Davis, D. M. Roden, K. M.

- Giacomini a R. M. Savic, 2014. Genetic variants in transcription factors are associated with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Clinical pharmacology and therapeutics* [online]. **96**(3), 370–379. ISSN 0009-9236.
- Gouda, H. N., G. S. Sagoo, A. Harding, J. Yates, M. S. Sandhu aj. P. T. Higgins, 2010. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Epidemiology* [online]. **171**(6), 645–655. ISSN 0002-9262.
- Graham, D. L., M. L. Beio, D. L. Nelson a D. B. Berkowitz, 2019. Human serine racemase: key residues/active site motifs and their relation to enzyme function. *Frontiers in Molecular Biosciences* [online]. **6**, 8. ISSN 2296-889X.
- Grant, J. S. a L. J. Graven, 2016. Progressing from metformin to sulfonylureas or meglitinides. *Workplace Health & Safety* [online]. **64**(9), 433–439. ISSN 2165-0799, 2165-0969.
- Grant, S. F.A., 2019. The TCF7L2 locus: A genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* [online]. **42**(9), 1624–1629. ISSN 0149-5992.
- Grarup, N., C. S. Rose, E. A. Andersson, G. Andersen, *et al.*, 2007. Studies of association of variants near the HHEX, CDKN2A/B, and IGF2BP2 genes with type 2 diabetes and impaired insulin release in 10,705 Danish subjects: validation and extension of genome-wide association studies. *Diabetes* [online]. **56**(12), 3105–3111. ISSN 0012-1797, 1939-327X.
- Greenfield, J. R. a D. J. Chisholm, 2004. Experimental and clinical pharmacology: Thiazolidinediones - mechanisms of action. *Australian Prescriber* [online]. **27**(3), 67–70. ISSN 03128008, 18393942.
- Guardado-Mendoza, R., A. Prioleta, L. M. Jiménez-Ceja, A. Sosale a F. Folli, 2013. State of the art paper: The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science* [online]. **5**, 936–943. ISSN 1734-1922.
- Haghverdizadeh, P., M. S. Haerian, P. Haghverdizadeh a B. S. Haerian, 2014. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene* [online]. **545**(2), 198–204. ISSN 0378-1119.
- Haghverdizadeh, P., Z. Mohamed, N. A. Abdullah, P. Haghverdizadeh, M. S. Haerian a B. S. Haerian, 2015. KCNJ11: Genetic polymorphisms and risk of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research* [online]. **2015**, 908152. ISSN 2314-6745.
- Han, E., H. S. Park, O. Kwon, E. Yeong Choe, H. J. Wang, Y. Lee, S. Lee, C. Kim, L. Kim, S. H. Kwak, K. S. Park, C. S. Kim a E. S. Kang, 2016. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Medicine* [online]. **95**(44), e5155. ISSN 0025-7974.
- Hart, L. M., A. Fritsche, G. Nijpels, N. van Leeuwen, L. A. Donnelly, 2013. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* [online]. **62**(9), 3275–3281. ISSN 0012-1797, 1939-327X.
- Hawley, S. A., F. A. Ross, C. Chevtzoff, K. A. Green, A. Evans, S. Fogarty, M. C. Towler, L. J. Brown, O. A. Ogunbayo, A. M. Evans a D. G. Hardie, 2010. Use of cells expressing γ subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metabolism* [online]. **11**(6), 554–565. ISSN 1550-4131.
- He, Y., R.Zhang, X. Shao, Ch. Hu, C.Wang, J.Lu, Y.Bao, W. Jia a K.Xiang, 2008. Association of *KCNJ11* and *ABCC8* genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients¹. *Acta Pharmacologica Sinica* [online]. **29**(8), 983–989. ISSN 16714083, 17457254.
- Houseknecht, K. L., B. M. Cole a P. J. Steele, 2002. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: A review. *Domestic Animal Endocrinology* [online]. **22**(1), 1–23. ISSN 07397240.

- Huang, Q., J. Yin, X. Dai, J. Wu, X. Chen, C. Deng, M. Yu, Z. Gong, H. Zhou a Z. Liu, 2010. Association analysis of SLC30A8 rs13266634 and rs16889462 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and repaglinide response in Chinese patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **66**(12), 1207–1215. ISSN 0031-6970, 1432-1041.
- Huang, Y., A. S. Abdelmoneim, P. Light, W. Qiu a S. H. Simpson, 2015. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. **29**(2), 196–202. ISSN 10568727.
- Chen, E.C., X. Liang, S. Wah Yee, E. G. Geier, S. L. Stocker, L. Chen a K. M. Giacomini, 2015. Targeted disruption of organic cation transporter 3 attenuates the pharmacologic response to metformin. *Molecular Pharmacology* [online]. **88**(1), 75–83. ISSN 0026-895X.
- Chen, M., C. Hu, R. Zhang, F. Jiang, J. Wang, D. Peng, S. Tang, X. Sun, J. Yan, Y. Luo, Y. Bao a W. Jia, 2014. Association of PAX4 genetic variants with oral antidiabetic drugs efficacy in Chinese type 2 diabetes patients. *The Pharmacogenomics Journal* [online]. **14**(5) [vid. 2021-07-13]. ISSN 1470-269X.
- Chen, Y., W. Lin, W. Liao, Y. Lin, J. Chang a F. Tsai, 2015. PTPRD silencing by DNA hypermethylation decreases insulin receptor signaling and leads to type 2 diabetes. *Oncotarget*. **6**(15), 12997–13005. ISSN 1949-2553.
- Idriss, H. T. a J. H. Naismith, 2000. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique* [online]. **50**(3), 184–195. ISSN 1059-910X.
- Jaakkola, T., J. Laitila, P. J. Neuvonen aj. T. Backman, 2006. Pioglitazone is metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: Potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* [online]. **99**(1), 44–51. ISSN 1742-7835, 1742-7843.
- Jablonski, K. A., J. B. Mcateer, P. I.W. D.E. Bakker, P. W. Franks, T. I. Pollin, R. L. Hanson, R. Saxena, S. Fowler, A. R. Shuldiner, W. C. Knowler, D. Altshuler aj. C. Florez, 2010. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes* [online]. **59**(10), 2672–2681. ISSN 0012-1797.
- Jaeschke, H., 2007. Troglitazone hepatotoxicity: are we getting closer to understanding idiosyncratic liver injury? *Toxicological Sciences* [online]. **97**(1), 1–3. ISSN 1096-6080.
- Jamaluddin, J. L., H. Z. Huri a S. R. Vethakkan, 2016. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* [online]. **17**(8), 867–881. ISSN 1462-2416, 1744-8042.
- Jiang, F., Q. Li, Ch. Hu, *et al.*, 2012. Association of a SLC30A8 genetic variant with monotherapy of repaglinide and rosiglitazone effect in newly diagnosed type 2 diabetes patients in China. *Biomedical and environmental sciences: BES* [online]. **25**(1), 23–29. ISSN 0895-3988.
- Kajosaari, L. I., J. Laitila, P. J. Neuvonen aj. T. Backman, 2005. Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: effect of fibrates and rifampicin. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* [online]. **97**(4), 249–256. ISSN 1742-7835, 1742-7843.
- Kang, E, S. Park, H. Kim, C. Kim, C. Ahn, B. Cha, S. Lim, C. Nam a H. Lee, 2005. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. **78**(2), 202–208. ISSN 00099236.
- Kang, E. S., S. E. Park, S. J. Han, S. H. Kim, Ch. M. Nam, Ch. W. Ahn, B. S. Cha, K. S. Kim a H. Ch. Lee, 2008. LPIN1 genetic variation is associated with rosiglitazone response in type 2 diabetic patients. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. **95**(1–2), 96–100. ISSN 10967192.

Karalliedde, J. a R. E. Buckingham, 2007. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Safety* [online]. **30**(9), 741–753. ISSN 0114-5916.

Karen I., Svačina Š. Diabetes mellitus. Novelizace 2020. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, SVL ČLS JEP, 2020.

Kasuga, M., 2011. KCNQ1, a susceptibility gene for type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation* [online]. **2**(6), 413–414. ISSN 2040-1116.

Keshavarz, P., H. Inoue, N. Nakamura, T. Yoshikawa, T. Tanahashi a M. Itakura, 2008. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding LKB1 (STK11), TORC2 (CRTC2) and AMPK α 2-subunit (PRKAA2) and risk of type 2 diabetes. *Molecular Genetics and Metabolism* [online]. **93**(2), 200–209. ISSN 10967192.

Keshavarzi, F. a S. Golsheh, 2019. IRS1- rs10498210 G/A and CCR5-59029 A/G polymorphisms in patients with type 2 diabetes in Kurdistan. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [online]. **7**(5), e631. ISSN 2324-9269.

Kilu, W., D. Merk, D. Steinhilber, E. Proschak a J. Heering, 2021. Heterodimer formation with retinoic acid receptor RXR α modulates coactivator recruitment by peroxisome proliferator-activated receptor PPAR γ . *Journal of Biological Chemistry* [online]. **297**(1).

Kim, H., E. Bae, D. Jeong, M. Kim, W. Jin, S. Park, G. Han, G. M. Carman, E. Koh a K. Kim, 2013. Lipin1 regulates PPAR γ transcriptional activity. *The Biochemical journal* [online]. **453**(1), 49–60. ISSN 0264-6021.

Kirpichnikov, D., S. I. McFarlane a Ja. R. Sowers, 2002. Metformin: an update. *Annals of Internal Medicine* [online]. **137**(1), 25. ISSN 0003-4819.

Krause, H. P. a H. J. Ahr, 1996. Pharmacokinetics and metabolism of glucosidase inhibitors. In: jochen kuhlmann a walter puls, ed. *Oral Antidiabetics* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, Handbook of Experimental Pharmacology, s. 541–555 [vid. 2021-06-18]. ISBN 978-3-540-62456-1.

Krentz, A. J. a C. J. Bailey, 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* [online]. **65**(3), 385–411. ISSN 0012-6667.

Landgraf, R., 2000. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus: *Drugs & Aging* [online]. **17**(5), 411–425. ISSN 1170-229X.

Leabman, M. K., C. C. Huang, M. Kawamoto, S. J. Johns, D. Stryke, T. E. Ferrin, J. Deyoung, T. Taylor, A. G. CLARK, I. Herskowitz a K. M. Giacomini, 2002. Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function: *Pharmacogenetics* [online]. **12**(5), 395–405. ISSN 0960-314X.

Lebovitz, H. E. a M. A. Banerji, 2001. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Progress in Hormone Research* [online]. **56**, 265–294. ISSN 0079-9963.

Lebovitz, H. E., 1997. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [online]. **26**(3), 539–551. ISSN 08898529.

Lebovitz, H. E., 2019. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current Diabetes Reports* [online]. **19**(12), 151. ISSN 1539-0829.

- Lee, J.-H. a T. T. Paull, 2007. Activation and regulation of ATM kinase activity in response to DNA double-strand breaks. *Oncogene* [online]. **26**(56), 7741–7748. ISSN 1476-5594.
- Leonardini, A., L. Laviola, S. Perrini, A. Natalicchio a F. Giorgino, 2009. Cross-talk between PPAR γ and insulin signaling and modulation of insulin sensitivity. *PPAR Research* [online]. **2009**, 818945. ISSN 1687-4757.
- Li, Z., X. Peng, Y. Wu, Y. Xia, X. Liu a Q. Zhang, 2008. The influence of adiponectin gene polymorphism on the pioglitazone response in the Chinese with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online]. **10**(9), 794–802. ISSN 1463-1326.
- Liang, X. a K. M. Giacomini, 2017. Transporters involved in metformin pharmacokinetics and treatment response. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. **106**(9), 2245–2250. ISSN 00223549.
- Liao, W., W. Lee, C. Chen, C. Lu, C. Chen, Y. Chou, I. Lee, W. H. H. Sheu, J. Wu, Ch. Yang, Ch. Wang a F. Tsai, 2017. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Oncotarget* [online]. **8**(11), 18050–18058. ISSN 1949-2553.
- Liu, J., J. Li, W. Li a C. Wang, 2013. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research* [online]. **2013**, 1–7. ISSN 2314-6745, 2314-6753.
- Makino, H., I. Shimizu, S. Murao, S. Kondo, *et al.*, 2009. A pilot study suggests that the G/G Genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 may be an independent predictor of a reduction in fasting plasma glucose and insulin resistance by pioglitazone in type 2 diabetes. *Endocrine Journal* [online]. **56**(9), 1049–1058. ISSN 0918-8959, 1348-4540.
- Malaisse, W. J, 2003. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treatments in Endocrinology* [online]. **2**(6), 401–414. ISSN 1175-6349.
- Mardilovich, K., S.L. Pankratz a L. M. Shaw, 2009. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Communication and Signaling : CCS* [online]. **7**, 14. ISSN 1478-811X.
- Meloni, A. R., M. B. Deyoung, C. Lowe a D. G. Parkes, 2013. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online]. **15**(1), 15–27. ISSN 1463-1326.
- Mikhailov, M. V., J. D. Campbell, H. D. E. Wet, K. Shimomura, B. Zadek, R. F. Collins, M. S. P. Sansom, R. C. Ford a F. M. Ashcroft, 2005. 3-D structural and functional characterization of the purified KATP channel complex Kir6.2–SUR1. *The EMBO Journal* [online]. **24**(23), 4166–4175. ISSN 0261-4189.
- Minamii, T., M. Nogami a W. Ogawa, 2018. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *Journal of Diabetes Investigation* [online]. **9**(4), 701–703. ISSN 2040-1124.
- Monami, M., C. Nardini a E. Mannucci, 2014. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials: SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online]. **16**(5), 457–466. ISSN 14628902.
- Moore, A. F., K. A. Jablonski, J. B. Mcateer, R. Saxena, T. I. Pollin, *et al.*, 2008. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabetes* [online]. **57**(9), 2503–2510. ISSN 0012-1797.
- Nathan, D. M., J. B. Buse, M. B. Davidson, E. Ferrannini, R. R. Holman, R. Sherwin a B. Zinman, 2009. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* [online]. **32**(1), 193–203. ISSN 0149-5992.

- Nieto-Vazquez, I., S. Fernández-Veledo, D. K. Krämer, R. Vila-Bedmar, L. Garcia-Guerra a M. Lorenzo, 2008. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Archives of Physiology and Biochemistry* [online]. **114**(3), 183–194. ISSN 1381-3455, 1744-4160.
- Nikolac, N., A. Simundic, A. Saracevic a D. Katalinic, 2012. *ABCC8* polymorphisms are associated with triglyceride concentration in type 2 diabetics on sulfonylurea therapy. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* [online]. **16**(8), 924–930. ISSN 1945-0265, 1945-0257.
- Olokoba, A. B., O. A. Obateru a L. B. Olokoba, 2012. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal* [online]. **27**(4), 269–273. ISSN 1999-768X.
- Osada, U. N., H. Sunagawa, Y. Terauchi a S. Ueda, 2016. 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* [online]. **11**(5), e0154821. ISSN 1932-6203.
- Owen, M. R., E. Doran a A. P. Halestrap, 2000. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*. **348**(Pt 3), 607–614. ISSN 0264-6021.
- Pakkir, M., Dr. N. Mohamed, 2019. Drug interactions of SGLT2 inhibitors (gliflozins) involving UGT enzymes. *Archives of Diabetes and Endocrine System* [online]. **2**(2), 13–16. ISSN 2638-4981.
- Pawlak, M., Lefebvre, P. a Staels, B. 2015. Molecular mechanism of PPAR alpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, **62**, 720-733.
- Pearson, E. R., L. A. Donnelly, Ch. Kimber, A. Whitley, A. S. F. Doney, *et al.*, 2007. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: A GoDARTs study. *Diabetes* [online]. **56**(8), 2178–2182. ISSN 0012-1797, 1939-327X.
- Pei, Q., Q. Huang, G. Yang, Y. Zhao, J. Yin, M. Song, Y. Zheng, Z. Mo, H. Zhou a Z. Liu, 2013. PPAR- γ 2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in China. *Acta Pharmacologica Sinica* [online]. **34**(2), 255–261. ISSN 1671-4083.
- Pereira, M. J., P. Lundkvist, P. G. Kamble, J. Lau, J. G. Martins, C. D. Sjöström, V. Schnecke, A. Walentinsson, E. Johnsson a J.W. Eriksson, 2018. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: Metabolic effects and markers associated with bodyweight loss. *Diabetes Therapy* [online]. **9**(4), 1511–1532. ISSN 1869-6961.
- Pirmohamed, M., 2001. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **52**(4), 345–347. ISSN 0306-5251.
- Prentki, Marc a Christopher J. Nolan, 2006. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **116**(7), 1802–1812. ISSN 0021-9738.
- Proks, P., F. Reimann, N. Green, F. Gribble a F. Ashcroft, 2002. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* [online]. **51**(Supplement 3), S368–S376. ISSN 0012-1797, 1939-327X.
- Puigserver, P. a B. M. Spiegelman, 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews* [online]. **24**(1), 78–90. ISSN 0163-769X, 1945-7189.
- Puls, W., 1996. Pharmacology of glucosidase inhibitors. In: Jochen Kuhlmann a Walter Puls, ed. *Oral Antidiabetics* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, Handbook of Experimental Pharmacology, s. 497–534 [vid. 2021-06-18]. ISBN 978-3-540-62456-1.

- Rathmann, W., Strassburger, K., Bongaerts, B., Kuss, O., Müssig, K., Burkart, V., Szendroedi, J., Kotzka, J., Knebel, B., Al-Hasani, H. and Roden, M., 2019. A variant of the glucose transporter gene SLC2A2 modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia*. February 2019. Vol. 62, no. 2, p. 286–291.
- Reséndiz-Abarca, C. A., E. Flores-Alfaro, F. Suárez-Sánchez, M. Cruz, A. Valladares-Salgado, L. Del Carmen Alarcón-Romero, M. Alexander Vázquez-Moreno, N. A. Wachter-Rodarte a J. H. Gómez-Zamudio, 2019. Altered glycaemic control associated with polymorphisms in the *SLC22A1* (OCT1) gene in a Mexican population with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: A cohort study. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **59**(10), 1384–1390. ISSN 0091-2700, 1552-4604.
- Reuser, A. J. J. a H. A. Wisselaar, 2010. An evaluation of the potential side-effects of α -glucosidase inhibitors used for the management of diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* [online]. **24**(S3), 19–24. ISSN 00142972.
- Rieg, T. a V. Vallon, 2018. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* [online]. **61**(10), 2079–2086. ISSN 0012-186X.
- Röhrborn, D., N. Wronkowitz aj. Eckel, 2015. DPP4 in diabetes. *Frontiers in Immunology* [online]. **6**, 386. ISSN 1664-3224.
- Romeo, S., J. Kozlitina, Ch. Xing, A. Pertsemlidis, D. Cox, L. A. Pennacchio, E. Boerwinkle, J. C. Cohen a H. H. Hobbs, 2008. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics* [online]. **40**(12), 1461–1465. ISSN 1061-4036, 1546-1718.
- Rosenstock, J. a E. Ferrannini, 2015. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* [online]. **38**(9), 1638–1642. ISSN 0149-5992, 1935-5548.
- Rotroff, D. M., S. W. Yee, K. Zhou, S. W. Marvel *et al.*, 2018. Genetic variants in CPA6 and PRPF31 are associated with variation in response to metformin in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* [online]. **67**(7), 1428–1440. ISSN 0012-1797.
- Sáez, M. E., J. L. González-Sánchez, R. Ramírez-Lorca, M. T. Martínez-Larrad, C. Zabena, A. González, F. J. Morón, A. Ruiz a M. Serrano-Ríos, 2008. The CAPN10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population. *PLoS ONE* [online]. **3**(8), e2953. ISSN 1932-6203.
- Safe, Stephen, Parisa Imanirad, Sandeep Sreevalsan, Vijayalekshmi Nair a Indira Jutooru, 2014. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* [online]. **18**(7), 759–769. ISSN 1744-7631.
- Saitou, M., T. Osonoi, R. Kawamori, N. Katakami, H. Kaneto, M. Matsuhisa a Y. Yamasaki, 2010. Genetic risk factors and the anti-atherosclerotic effect of pioglitazone on carotid atherosclerosis of subjects with type 2 diabetes —A retrospective study—. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* [online]. **17**(4), 386–394. ISSN 1880-3873, 1340-3478.
- Sanchez, R. I. a F. C. Kauffman, 2010. Regulation of xenobiotic metabolism in the liver. In: *Comprehensive Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier, s. 109–128 [vid. 2021-08-05]. ISBN 978-0-08-046884-6.
- Seino, Y., M. Fukushima a D. Yabe, 2010. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation* [online]. **1**(1–2), 8–23. ISSN 2040-1116.
- Shankar, R. R., Y. Wu, H. Q. Shen, J. S. Zhu a A. D. Baron, 2000. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes* [online]. **49**(5), 684–687. ISSN 0012-1797, 1939-327X.

- Shaw, R. J., M. Kosmatka, N. Bardeesy, R. L. Hurley, L. A. Witters, R. A. Depinho a L. C. Cantley, 2004. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **101**(10), 3329–3335. ISSN 0027-8424.
- Sheng, F., X. Dai, J. Qu, G. Lei, H. Lu, J. Wu, X. Xu, Q. Pei, M. Dong, Y. Liu, H. Zhou a Z. Liu, 2011. NAMPT -3186C/T polymorphism affects repaglinide response in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus: NAMPT polymorphism and repaglinide response. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* [online]. **38**(8), 550–554. ISSN 03051870.
- Shu, Y., S. A. Sheardown, Ch. Brown, R. P. Owen, S. Zhang, R. A. Castro, A. G. Ianculescu, L. Yue, J. C. Lo, E. G. Burchard, C. M. Brett a K. M. Giacomini, 2007. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **117**(5), 1422–1431. ISSN 0021-9738.
- Schäfer, S. A., O. Tschritter, F. Machicao, C. Thamer, N. Stefan, B. Gallwitz, J. J. Holst, J. M. Dekker, L. M. T'hart, G. Nijpels, T. W. Van Haefen, H. U. Häring a A. Fritsche, 2007. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* [online]. **50**(12), 2443–2450. ISSN 0012-186X, 1432-0428.
- Schachtrup, Ch., T. Emmler, B. Bleck, A. Sandqvist a F. Spener, 2004. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochemical Journal* [online]. **382**(Pt 1), 239–245. ISSN 0264-6021.
- Scheepers, A., H. Joost a A. Schurmann, 2004. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [online]. **28**(5), 364–371. ISSN 0148-6071, 1941-2444.
- Schoonjans, K. aj. Auwerx, 2000. Thiazolidinediones: an update. *The Lancet* [online]. **355**(9208), 1008–1010. ISSN 01406736.
- Schroner, Z., M. Dobrikova, L. Klimcakova, M. Javorsky, J. Zidzik, M. Kozarova, T. Hudakova, R. Tkacova, J. Salagovic a I. Tkac, 2011. Variation in KCNQ1 is associated with therapeutic response to sulphonylureas. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* [online]. **17**(7), CR392–CR396. ISSN 1234-1010.
- Skeggs, L. T., J. R. Kahn a N. P. Shumway, 1956. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *The Journal of Experimental Medicine*. **103**(3), 295–299. ISSN 0022-1007.
- Sola, D., L. Rossi, G. P. C. Schianca, P. Maffioli, M. Bigliocca, R. Mella, F. Corliano, G. P. Fra, E. Bartoli a G. Derosa, 2015. Sulphonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science : AMS* [online]. **11**(4), 840–848. ISSN 1734-1922.
- Soltoff, S. P. a L. J. Mandel, 1984. Active ion transport in the renal proximal tubule. III. The ATP dependence of the Na pump. *Journal of General Physiology* [online]. **84**(4), 643–662. ISSN 0022-1295, 1540-7748.
- Stumvoll, M., O. Tschritter, A. Fritsche, H. Staiger, W. Renn, M. Weisser, F. Machicao a H. Häring, 2002. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (Exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* [online]. **51**(1), 37–41. ISSN 0012-1797, 1939-327X.
- Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. Standardy péče ČDS – Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. ČLS JEP, 2020.

Tarasova, L., I. Kalnina, K. Geldnere, A. Bumbure, R. Ritenberga, L. Nikitina-Zake, D. Fridmanis, I. Vaivade, V. Pirags a J. Klovins, 2012. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients: *Pharmacogenetics and Genomics* [online]. **22**(9), 659–666. ISSN 1744-6872.

Tentolouris, A., P. Vlachakis, E. Tzeravini, I. Eleftheriadou a N. Tentolouris, 2019. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **16**(16), 2965. ISSN 1661-7827.

Tkáč, I., M. Javorský, L. Klimčáková, J. Židzik, I. Gaľa, E. Babjaková, Z. Schroner, M. Štolfová, H. Hermanová a V. Habalová, 2015. A pharmacogenetic association between a variation in calpain 10 (CAPN10) gene and the response to metformin treatment in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **71**(1), 59–63. ISSN 0031-6970, 1432-1041.

Toba, H., S. Miki, T. Shimizu, A. Yoshimura, *et al.*, 2006. The direct antioxidative and anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptors ligands are associated with the inhibition of angiotensin converting enzyme expression in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *European Journal of Pharmacology* [online]. **549**(1), 124–132. ISSN 0014-2999.

Tolman, K. G., 2011. The safety of thiazolidinediones. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. **10**(3), 419–428. ISSN 1474-0338, 1744-764X.

Ubeda, M., J. M. Rukstalis a J. F. Habener, 2006. Inhibition of cyclin-dependent kinase 5 activity protects pancreatic beta cells from glucotoxicity. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **281**(39), 28858–28864. ISSN 0021-9258.

Úrgeová, A., M. Javorský, L. Klimčáková, J. Židzik, J. Šalagovič, J. A. Hubáček, P. Doubravová, I. Gotthardová, M. Kvapil, T. Pelikánová, I. Tkáč a A. Stančáková, 2020. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics* [online]. **21**(5), 317–323. ISSN 1462-2416, 1744-8042.

Vallon, V. a S. C. Thomson, 2017. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* [online]. **60**(2), 215–225. ISSN 0012-186X.

Vazquez-Martin, A., C. Oliveras-Ferraros, S. Cufi, B. Martin-Castillo aj. A. Menendez, 2011. Metformin activates an ataxia telangiectasia mutated (ATM)/Chk2-regulated DNA damage-like response. *Cell Cycle* [online]. **10**(9), 1499–1501. ISSN 1538-4101.

Villareal, D. T., J. C. Koster, H. Robertson, *et al.*, 2009. Kir6.2 variant E23K increases ATP-sensitive K⁺ channel activity and is associated with impaired insulin release and enhanced insulin sensitivity in adults with normal glucose tolerance. *Diabetes* [online]. **58**(8), 1869–1878. ISSN 0012-1797.

Vincent, M. F., P. J. Marangos, H. E. Gruber a G. Van Den Berghe, 1991. Inhibition by AICA riboside of gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* [online]. **40**(10), 1259–1266. ISSN 0012-1797, 1939-327X.

Virginia, D., M. Wahyuningsih a D. Nugrahaningsih, 2021. *Evaluation of PRKAA2 Genetic Variation on Metformin Efficacy as an Initial Therapy Among Drug-Naïve Patients With Type II Diabetes Mellitus* [online]. ISSN 2693-5015.

Vithana, E. N., L. Abu-Safieh, M. J. Allen, A. Carey, M. Papaioannou, Ch. Chakarova, M. Al-Magthteh, N. D. Ebenezer, C. Willis, A. T. Moore, A. C. Bird, D.M. Hunt a S. S. Bhattacharya, 2001. A human homolog of yeast pre-mRNA splicing gene, PRP31, underlies autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 19q13.4 (RP11). *Molecular Cell* [online]. **8**(2), 375–381. ISSN 10972765.

- Wan, L., Y. Li, Z. Zhang, Z. Sun, Y. He a R. Li, 2018. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational Psychiatry* [online]. **8**, 242. ISSN 2158-3188.
- Wang, S., Y. Se, Z. Liu, M. Lei, N. Hao-Boyang, Z. Sun, S. Nie, X. Zeng a J. Wu, 2012. Effect of genetic polymorphism of UCP2-866 G/A on repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Die Pharmazie*. **67**(1), 74–79. ISSN 0031-7144.
- Wiernsperger, N. F. a C. J. Bailey, 1999. The antihyperglycaemic effect of metformin: Therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* [online]. **58**(Supplement 1), 31–39. ISSN 0012-6667.
- Willson, T. M., P. J. Brown, D. D. Sternbach a B. R. Henke, 2000. The PPARs: From orphan receptors to drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **43**(4), 527–550. ISSN 0022-2623, 1520-4804.
- Wilson, J. R., M. M. Shuey, N. J. Brown a J. K. Devin, 2017. Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin. *Journal of the Endocrine Society* [online]. **1**(9), 1168–1178. ISSN 2472-1972.
- Winberg, M. E., M. K. Motlagh, K. G. Stenkula, C. Holm a H. A. Jones, 2014. Adiponutrin: A multimeric plasma protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **446**(4), 1114–1119. ISSN 0006291X.
- Xiang, J., X. Li, M. Xu, J. Hong, Y. Huang, J. Tan, X. Lu, M. Dai, B. Yu a G. Ning, 2008. Zinc transporter-8 gene (SLC30A8) is associated with type 2 diabetes in Chinese. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **93**(10), 4107–4112. ISSN 0021-972X, 1945-7197.
- Xiao, D., Y. Guo, X. Li, J. Yin, W. Zheng, X. Qiu, L. Xiao, R. Liu, S. Wang, W. Gong, H. Zhou a Z. Liu, 2016. The impacts of SLC22A1 rs594709 and SLC47A1 rs2289669 polymorphisms on metformin therapeutic efficacy in chinese type 2 diabetes patients. *International Journal of Endocrinology* [online]. **2016**, 4350712. ISSN 1687-8337.
- Yang, Y., X. Mo, S. Chen, X. Lu a D. Gu, 2011. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PPARGC1A) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [online]. **27**(2), 177–184. ISSN 15207552.
- Yu, L., M. Wu, P. Hou a H. Zhang, 2020. SLC5A2 mutations, including two novel mutations, responsible for renal glucosuria in Chinese families. *BMC Nephrology* [online]. **21**, 69. ISSN 1471-2369.
- Yu, W., C. Hu, R. Zhang, C. Wang, W. Qin, J. Lu, F. Jiang, S. Tang, Y. Bao, K. Xiang a W. Jia, 2011. Effects of KCNQ1 polymorphisms on the therapeutic efficacy of oral antidiabetic drugs in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. **89**(3), 437–442. ISSN 0009-9236, 1532-6535.
- Zhang, K., Q. Huang, X. Dai, J. Yin, W. Zhang, G. Zhou, G. Zhou a Z. Liu, 2010. Effects of the peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) Thr394Thr and Gly482Ser polymorphisms on rosiglitazone response in Chinese patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **50**(9), 1022–1030. ISSN 00912700.
- Zhou, G., R. Myers, Y. Li, Y. Chen, X. Shen, J. Fenyk-Melody, M. Wu, J. Ventre, T. Doebber, N. Fujii, N. Musi, M. F. Hirshman, L. J. Goodyear a D. E. Moller, 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*. **108**(8), 1167–1174. ISSN 0021-9738.
- Zhou, J., S. Massey, D. Story a L. Li, 2018. Metformin: An old drug with new applications. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(10) [vid. 2020-10-25]. ISSN 1422-0067.

- Zhou, K., C. Bellenguez, Ch. Spencer, A. J. Bennett, R. L. Coleman, R. Tavendale *et al.*, 2011. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nature genetics* [online]. **43**(2), 117–120. ISSN 1061-4036.
- Zhou, K., S. W. Yee, E. L. Seiser, N. Van Leeuwen, R. Tavendale, A. J. Bennett, Ch. J. Groves, R. L. Coleman, A. A. Van Der Heijden, J. W. Beulens *et al.*, 2016. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nature Genetics* [online]. **48**(9), 1055–1059. ISSN 1546-1718.
- Zhou, Y., S.Park, J. Su, K. Bailey, 2014. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Human Molecular Genetics* [online]. **23**(24), 6419–6431. ISSN 1460-2083, 0964-6906.
- Zimdahl, H., A. Haupt, M. Brendel, L. Bour, F. Machicao, A. Salsali, U. C. Broedl, H. Woerle, H. Häring a H. Staiger, 2017. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes. *Pharmacogenetics and Genomics* [online]. **27**(4), 135–142. ISSN 1744-6872.
- Zimdahl, H., C. Ittrich, U. Graefe-Mody, B. O. Boehm, M. Mark, H. Woerle a Klaus A. Dugi, 2014. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* [online]. **57**(9), 1869–1875. ISSN 0012-186X, 1432-0428.
- Zimmerman, B. R., 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. September 1997. Vol. 26, no. 3, p. 511–522.