

Diabetologie 2023 · 19:124–135
<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00993-3>
 Angenommen: 15. Dezember 2022
 Online publiziert: 24. Januar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Pharmakogenetik neuer Glukosespiegelsenker: eine Chance für die Präzisionsmedizin?

Anna-Therese Lehnich^{1,2} · Wolfgang Rathmann^{1,2}

¹ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, Partner Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Pharmakogenetische Studien zu neuen Glukosespiegelsenkern**
 Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren • Rezeptoragonisten des glukagonähnlichen Peptids 1 • Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT-2-I) • Kombinationstherapien
- **Zusammenfassung der pharmakogenetischen Studien**
- **Weitere Entwicklung der Pharmakogenetik**
 Wissenschaftliche Konsortien • Polygenetische Scores • Schritte zur Umsetzung in die Praxis • Ethische Aspekte
- **Schlussfolgerungen**

Zusammenfassung

Hintergrund: Viele Diabetespatienten erreichen keine optimale glykämische Einstellung. Eine Verbesserung der Therapie könnte durch genetische Informationen erzielt werden. Es ist unklar, ob die Studienlage zu den neuen Glukosespiegelsenkern GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA [GLP: „glucagon-like peptide 1“]), DPP-4-Inhibitoren (DPP-4-I [DPP: Dipeptidylpeptidase]) und SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2-I [SGLT: Natrium-Glukose-Kotransporter [„sodium glucose linked transporter“]]) ausreicht, um genetische Auswirkungen auf den Therapieerfolg abzuschätzen.

Fragestellung: Es sollte geklärt werden, welche pharmakogenetischen Studien zu neuen Glukosespiegelsenkern bereits vorliegen und welche Evidenz sich in Bezug auf eine personalisierte Therapie ableiten lässt.

Material und Methoden: Mittels einer Literaturrecherche in PubMed® wurden Studien gesucht, in denen der Einfluss von genetischen Polymorphismen auf die metabolische Wirkung von GLP-1-RA, DPP-4-I und SGLT-2-I bei Patienten mit Typ-2-Diabetes analysiert worden war.

Ergebnisse: Bis Juli 2022 lagen 14 Studien zu DPP-4-I, 9 Studien zu GLP-1-RA und 7 Studien zu SGLT-2-I vor. Für den GLP-1-Rezeptor wurden Genvarianten gefunden, die bei einer Therapie mit DPP-4-I oder GLP-1-RA zu einer geringeren Senkung des HbA_{1c} (Glykohämoglobin) führten. Weitere Assoziationen zwischen Genvarianten und dem Ansprechen auf DPP-4-I oder GLP-1-RA wurden beschrieben (ABCB1 [„ATP binding cassette subfamily B member 1“ [ATP: Adenosintriphosphat]], CTRB1/2 [Chymotrypsinogen B1 bzw. B2], NAT2 [N-Acetyl-Transferase 2], TCF7L2 [„transcription factor 7 like 2“]), wobei es sich aber nur um Einzelstudien ohne Replikation handelte. Das Ansprechen auf eine Therapie mit SGLT-2-I wurde durch die untersuchten Polymorphismen nicht klinisch relevant verändert.

Schlussfolgerungen: Die bisher vorliegende Evidenz zur Pharmakogenetik neuer Glukosespiegelsenker reicht nicht aus, um daraus Empfehlungen im Sinne einer personalisierten Therapie abzuleiten. Eine verstärkte Berücksichtigung routinemäßig erhobener klinischer Parameter könnte einen Zwischenschritt auf dem Weg zur Präzisionsmedizin darstellen.

Schlüsselwörter

Pharmakologie · Diabetes mellitus Typ 2 · Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren · Rezeptor des glukagonähnlichen Peptids 1 · Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Durch eine optimale Diabeseinstellung kann das Risiko für Komplikationen und Folgeerkrankungen gesenkt werden. Manche Patienten sprechen jedoch schlechter auf die glukosespiegelsenkende Medikation an und verfehlen die therapeutischen Zielwerte. Genetische Analysen liefern zusätzliche Informationen für die Anpassung der Therapie an die individuelle Situation, da sie Gründe für mangelndes Ansprechen aufzeigen könnten. Zusammen mit den Therapieoptionen durch neue Glukosespiegel-senker wird dadurch ein weiterer Schritt hin zur Präzisionsmedizin möglich.

Einleitung

Es sind verschiedene Mechanismen bekannt, die zur Entwicklung eines Diabetes führen können. Pathophysiologische Prozesse wie eine veränderte Entwicklung und Funktionalität der Inselzellen, Autoimmunität mit β -Zell-Zerstörung, gestörte Inkretinaktivität, Übergewicht und veränderte Körperfettverteilung mit Insulinresistenz können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen und Lebensstilfaktoren zum Versagen der β -Zellen und einer reduzierten Insulinsensitivität führen [39]. Dementsprechend weisen Menschen mit einer Diabeteserkrankung eine große Heterogenität auf [20]. Therapieschemata und Leitlinien berücksichtigen diese bisher kaum und sind meist nicht auf ursächliche Mechanismen ausgerichtet [54]. Diese Diskrepanz im Therapiemanagement trägt womöglich zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf die Medikation sowie zu Problemen beim Erreichen der glykämischen Zielwerte bei [12]. Durch Nutzung der personalisierten Medizin können die Komplexität und Heterogenität des Diabetes besser berücksichtigt werden.

Die personalisierte Therapie stellt einen Teilaspekt der Präzisionsmedizin dar und beinhaltet den Vergleich zwischen verschiedenen Therapieoptionen, eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung sowie die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen [4]. Anhand klinischer Charakteristika des Erkrankten könnte somit eine auf ihn zugeschnittene Therapieentscheidung getroffen werden [20]. Aktuell wird intensiv daran geforscht, welche Charakteris-

tika den Therapieerfolg der glukosespiegelsenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes begünstigen oder erschweren. Bisher wurden Alter, Geschlecht, Ethnizität, anthropometrische Parameter, Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Dauer des Diabetes, Ausgangswerte von Blutglukose und HbA_{1c} (Glykohämoglobin), klinische Marker der Insulinresistenz, Komorbiditäten (u. a. Fettleber, Niereninsuffizienz) und Umweltfaktoren (z. B. endokrine Disruptoren, Luftschadstoffe) als Einflussfaktoren identifiziert [1, 8, 22, 28, 31, 40, 49].

» Pharmakogenetik untersucht die Effekte genetischer Eigenschaften auf Arzneimittelwirkungen

Im Fokus dieser Übersichtsarbeit stehen genetische Faktoren, da sie sowohl zur Entstehung des Typ-2-Diabetes beitragen als auch den Therapieerfolg beeinflussen können. Das Gebiet der Pharmakogenetik untersucht die Auswirkungen von genetischen Eigenschaften auf die Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten sowie auf das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen [3]. Bereits kleine Variationen im genetischen Code von Transport- oder Rezeptorproteinen können beispielsweise Auswirkungen auf die Bindungsaffinität und somit die Wirkstärke eines Arzneistoffs haben.

Der Bereich der Onkologie nimmt im Hinblick auf den klinischen Einsatz der Pharmakogenetik eine Vorreiterrolle ein. Hier werden Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite eingesetzt, sodass genetische Variationen, die zu höheren Plasmaspiegeln z. B. von Chemotherapeutika führen, schwerwiegende Konsequenzen haben. Genetische Analysen, um relevante Variationen zu identifizieren, sind im Vorfeld der Medikamentengabe bereits etabliert. Zum Beispiel sieht die Leitlinie zum kolorektalen Karzinom eine Bestimmung des Dihydropyrimidin-dehydrogenase- $\ast 2A$ -Polymorphismus vor Beginn einer Fluoropyrimidintherapie vor [33].

Genetische Analysen gehen auch im Bereich des Diabetes mit Vorteilen bei Prävention, Diagnose und Intervention einher [55]. Im Idealfall sollten bereits bei Diagnostik anhand genetischer Informationen der mögliche Krankheitsverlauf und

das Risiko für Organschädigungen abgeschätzt werden [54]. Die Therapie könnte bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf entsprechend intensiver gestaltet und medikamentös angepasst werden, z. B. durch Glukosespiegelsenker, die Endpunkte bei kardiovaskulären oder renalen Ereignissen reduzieren können.

Primäre Therapieziele sind eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Morbidität und Mortalität, v. a. durch Verhinderung von Folgeerkrankungen des Diabetes. Das Erreichen des individuellen Zielwerts für den HbA_{1c} ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Allerdings wurden bei mehr als jeder dritten medikamentös behandelten Person mit Diabetes in Deutschland nur HbA_{1c} -Werte über 7 % (53 mmol/mol) erreicht [30, 32]. Oft ist daher eine Intensivierung der Therapie unter Hinzunahme weiterer glukosespiegelsenkender Medikamente notwendig.

In den letzten Jahrzehnten konnten 3 neue Wirkstoffklassen entwickelt werden. In der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Typ-2-Diabetes wird übereinstimmend mit internationalen Fachgesellschaften der bevorzugte Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP: glukagon-ähnliches Peptid 1 [„glucagon-like peptide 1“]) und SGLT-2-Inhibitoren (SGLT: Natrium-Glukose-Kotransporter [„sodium glucose linked transporter“]) als Zweitlinientherapie zusammen mit Metformin bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankungen, erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder chronischen Nierenerkrankungen empfohlen [2, 4]. Des Weiteren traten unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren seltener herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen auf [2]. Kombinationstherapien aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren (DPP: Dipeptidylpeptidase) gingen mit weniger Hypoglykämien und einer geringeren Gewichtszunahme als unter Sulfonylharnstoffen einher [2].

Um eine differenzierte Therapieentscheidung im Sinne der Präzisionsmedizin treffen zu können, sollten daher pharmakogenetische Analysen einbezogen werden. Zu Metformin und Sulfonylharnstoffen wurden bereits mehrere Studien zu genetischen Varianten von Transport- und Rezeptorproteinen durchgeführt [36]. Ziel der vorliegenden Publikation ist, eine Übersicht über die bereits veröffentlichten

ten pharmakogenetischen Studien der neuen glukosespiegel-senkenden Wirkstoffklassen GLP-1-Rezeptor-Agonisten, SGLT-2-Inhibitoren und DPP-4-Inhibitoren zu geben.

Pharmakogenetische Studien zu neuen Glukosespiegel-senkern

Um einen aktuellen Überblick der Studienlage zu erhalten, wurde eine Literaturrecherche in MEDLINE/PubMed® durchgeführt. Dazu wurde der Suchalgorithmus einer früheren Übersichtsarbeit genutzt [46]. Die ursprüngliche Suche umfasste den Zeitraum bis zum 12.08.2020, sodass in der aktualisierten Suche nur Abstracts aus dem Zeitraum zwischen dem 01.01.2019 und dem 06.07.2022 berücksichtigt wurden. Im definierten Zeitraum wurden 1377 Artikel identifiziert, von denen 2 Duplikate ausgeschlossen wurden. Nach Prüfung der Titel und Zusammenfassungen der verbliebenen Veröffentlichungen wurden 10 geeignete Publikationen identifiziert, von denen 3 mit der vorherigen Suche überlappten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bisher durchgeführten pharmakogenetischen Studien zu neuen Glukosespiegel-senkern bei Patienten mit Typ-2-Diabetes dargestellt (■ Tab. 1, 2, 3 und 4).

Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren

Bisher wurden 14 Studien durchgeführt, in denen die metabolischen Auswirkungen von 12 Genen und deren Varianten auf die Behandlung mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-I) untersucht wurden (■ Tab. 1).

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) und Rezeptor des glukagonähnlichen Peptids 1 (GLP-1)

Aufgrund des primären Wirkmechanismus wurden 2 Varianten des Gens für das Enzym DPP-4 untersucht. Nach 1-wöchiger Therapie mit Sitagliptin wurden für den TT-Genotyp von rs2909451 und den CC-Genotyp von rs759717 erhöhte Aktivitäten von DPP-4 gefunden [57]. Die Hemmung von DPP-4 vermindert den Abbau von GLP-1, das für eine glukoseabhängige Insulinsekretion sorgt. Bei der GLP-1-Rezeptor-Genvariante rs6923761 zeigte sich

nach Gabe von DPP-4-I für den GG-Genotyp eine stärkere Senkung der postprandialen Glukosekonzentration, aber für den AA-Genotyp eine schwächere HbA_{1c}-Wert-Senkung [26, 37, 53]. In einer asiatischen Population wurde die Variante rs3765467 untersucht, bei welcher eine stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Werts beim GA-Genotyp zu beobachten war [18].

Kaliumkanäle (*KCNQ1*, *KCNJ11*) und adenosintriphosphatbindende Kasette (*ABCB1*)

An der Sekretion von GLP-1 und Insulin sind transmembrane Kaliumkanäle beteiligt.

Nach mindestens 3-monatiger Therapie mit DPP-4-I wurden für die Gene *KCNQ1* („potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1“) und *KCNJ11* („potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11“) Unterschiede in der HbA_{1c}-Senkung in Abhängigkeit der Genvariante gefunden [16, 25]. Das Gen *ABCB1* („ATP binding cassette subfamily B member 1“ [ATP: Adenosintriphosphat]) kodiert für das P-Glykoprotein, das den energieabhängigen Transport aus der Zelle realisiert. Nach DPP-4-I-Einnahme über 3 Monate erreichten Träger des G-Allels häufiger einen HbA_{1c}-Zielwert unter 7,5% [23].

N-Acetyl-Transferase 2 (*NAT2*) und Chymotrypsinogen B1/B2 (*CTRB1/CTRB2*)

Ein wichtiges Enzym der Metabolisierung von Arzneimitteln ist die N-Acetyl-Transferase, die durch das Gen *NAT2* kodiert wird. Bei der untersuchten Variante rs1041983 erreichten Träger des T-Allels seltener einen HbA_{1c}-Zielwert unter 7,5% bei Einnahme von DPP-4-I [23]. In einer Metaanalyse aus europäischen Kohorten wurde die Genvariante rs7202877 untersucht, die in der Nähe der Chymotrypsinogengene B1 und B2 liegt [51]. Nach 3-monatiger Therapie mit Sitagliptin oder Vildagliptin zeigte sich eine schwächere HbA_{1c}-Wert-Senkung bei vorliegendem G-Allel.

Weitere Gene

Die weiteren untersuchten Gene haben keinen bekannten direkten Bezug zum Wirkmechanismus von DPP-4-I, sondern wurden aufgrund ihrer Assoziation mit Typ-2-Diabetes untersucht. Das

Gen *PRKD1* kodiert für eine Serin-Threonin-Proteinkinase, für deren Genvariante rs57803087 eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Ansprechen auf DPP-4-I gefunden wurde [34]. Varianten des Gens *TCF7L2*, das für den „transcription factor 7 like 2“ kodiert, zeigten die bisher stärksten Assoziationen mit Typ-2-Diabetes. Nach Zusammenfassung von 4 klinischen Studien zu Linagliptin wurde eine etwas stärkere HbA_{1c}-Wert-Reduktion bei vorliegendem C-Allel gefunden [59]. Für Varianten des Gens *CDKAL1* (kodiert „CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1“ [CDK5: cyclinabhängige Kinase 5]) wurde eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Spiegels in einer asiatischen Population gefunden [43].

Eine Studie zu Genvarianten von Interleukin-6 (*IL-6*) ergab dagegen keine Assoziation mit dem Ansprechen auf DPP-4-I [38]. In einer Untersuchung an Patienten, die sowohl Typ-2-Diabetes als auch eine nichtalkoholische Fettleber aufwiesen, wurde eine Assoziation zwischen einer Genvariante für *PNPLA3* (patatinähnliche Phospholipase 3 [„patatin like phospholipase domain containing 3“]) und HbA_{1c} sowie Leberaminotransferasen gefunden [27].

Rezeptoragonisten des glukagonähnlichen Peptids 1

Zur modifizierten metabolischen Wirkung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) wurden 9 Studien zu 6 verschiedenen Genen identifiziert (■ Tab. 2).

Rezeptor des glukagonähnlichen Peptids 1

Bei GLP-1 handelt es sich um ein Peptidhormon, das u. a. für eine glukoseabhängige Insulinsekretion, eine Hemmung der Glukagonausschüttung und eine verlangsamte Magenentleerung sorgt [47].

Die GLP-1-Rezeptor-Genvariante rs3765467 wurde in 3 Studien auf das Ansprechen auf den GLP-1-RA Exenatid untersucht. Bei einem Applikationszeitraum über 3 Monate fand sich eine stärkere Senkung des HbA_{1c} bei Vorliegen des GG-Genotyps im Vergleich zu Trägern des A-Allels [17, 58]. In einer kürzer angelegten Untersuchung wurde bei einer kontinuierlichen Insulininfusion

| Tab. 1 Zusammenhang von Genvarianten mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit DPP-4-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes | | | | | | | |
|--|-------------|-------------------------|------|-----------------------------|---|--|---|
| Gen | Genvariante | Autor | Jahr | Anzahl (n) | Glukosespiegelsenkende Therapie | Ergebnis | Kommentar |
| DPP4 | rs2909451 | Wilson et al. [57] | 2017 | 27 T2DM und 38 Kontrollen | Sitagliptin vs. Placebo ± Metformin für ≤ 7 Tage | TT-Genotyp mit stärkerer DPP-4-Aktivität assoziiert (spezifische Absorption bei 405 nm) | Klinische Studie (USA); wenig Aussagekraft, da nur 3 Patienten mit TT-Genotyp |
| | rs759717 | Wilson et al. [57] | 2017 | 27 T2DM und 38 Kontrollen | Sitagliptin vs. Placebo ± Metformin für ≤ 7 Tage | CC-Genotyp mit stärkerer DPP-4-Aktivität assoziiert (spezifische Absorption bei 405 nm) | Klinische Studie (USA); nur 2 Patienten mit CC-Genotyp |
| | rs6923761 | Mashayekhi et al. [37] | 2021 | 32 T2DM | Sitagliptin vs. Placebo für 7 Tage | Stärkere Senkung der postprandialen Glukosespiegel bei GG-Genotyp (-0,63 mmol/l vs. -0,36 mmol/l bei GA/AA) | Wenig Aussagekraft aufgrund geringer Fallzahl |
| GLP1R | | Úrgeová et al. [53] | 2020 | 206 T2DM | Linagliptin/Sitagliptin/Vildagliptin + Metformin ± SU für 6 Monate | Schwächere HbA _{1c} -Senkung bei AA-Genotyp (-0,28 % vs. -0,68 % bei GA/GG) | Gleiche Population wie Javorský et al. 2016 [26] |
| | | Javorský et al. [26] | 2016 | 140 T2DM | Sitagliptin/Vildagliptin + Metformin ± SU für 6 Monate | Schwächere HbA _{1c} -Senkung bei AA-Genotyp (-0,12 % vs. -0,80 % bei GA/GG) | Population mit BMI um 32 kg/m ² |
| | rs3765467 | Han et al. [18] | 2016 | 246 T2DM | Gemigliptin/Linagliptin/Saxagliptin/Sitagliptin/Vildagliptin für 24 Wochen | Stärkere HbA _{1c} -Senkung bei AA/GA-Genotyp (-1,3 % vs. -0,9 % bei GG) | Asiatische Population mit BMI um 26 kg/m ² |
| KCNQ1 | rs163184 | Gotthardová et al. [16] | 2017 | 137 T2DM | Sitagliptin/Vildagliptin + Metformin ± SU für 6 Monate | Stärkere HbA _{1c} -Senkung bei TT-Genotyp (-1,0 % vs. -0,6 % bei GT/GG) | Gleiche Population wie Javorský et al. 2016 [26], kein signifikanter Effekt für weitere Genvariante rs151290 |
| KCNJ11 | rs2285676 | Jamaluddin et al. [25] | 2016 | 331 T2DM | Linagliptin/Sitagliptin/Vildagliptin + Metformin ± SU/TZD/SGLT-2-I für ≥ 3 Monate | Mit dem CC-Genotyp ist die Chance für das Erreichen von HbA _{1c} ≤ 7 % doppelt so hoch wie bei CT/TT | Asiatische Population, Triglyzeride und diastolischer Blutdruck könnten weitere Prädiktoren für den Therapieerfolg sein |
| ABCB1 | rs1128503 | Iskakova et al. [23] | 2017 | 132 T2DM und 650 Kontrollen | DPP-4-I für 3 Monate | Träger des G-Allels erreichten häufiger einen HbA _{1c} < 7,5 % | Kasachische Population mit mittlerem BMI von 36 kg/m ² und HbA _{1c} von 9,5 % in T2DM-Gruppe |
| NAT2 | rs1041983 | Iskakova et al. [23] | 2017 | 132 T2DM und 650 Kontrollen | DPP-4-I für 3 Monate | Träger des T-Allels erreichten seltener einen HbA _{1c} < 7,5 % | Kasachische Population mit mittlerem BMI von 36 kg/m ² und HbA _{1c} von 9,5 % in T2DM-Gruppe |
| CTRB1/CTRB2 | rs7202877 | t'Hart et al. [51] | 2013 | 354 T2DM | Sitagliptin/Vildagliptin für ≥ 3 Monate | Schwächere HbA _{1c} -Senkung bei GG/GT-Genotyp im Vergleich zu TT (+ 0,51 %) | Metaanalyse aus schottischer und niederländischer Kohorte |
| PRKD1 | rs57803087 | Liao et al. [34] | 2017 | 171 T2DM | Linagliptin/Saxagliptin/Sitagliptin/Vildagliptin + andere oGS für 60 Tage | Der HbA _{1c} konnte nach 60 Tagen um -0,95 % gesenkt werden. Variante rs57803087 war statistisch signifikant mit Ansprechen auf DPP-4-I assoziiert (GWAS) | Asiatische Population mit vergleichsweise kurzer Interventionsdauer |
| TCF7L2 | rs7903146 | Zimdahl et al. [59] | 2014 | 961 T2DM | Linagliptin + Metformin/ Pioglitazon ± SU für 24 Wochen | Stärkere HbA _{1c} -Senkung bei CC/CT-Genotyp (-0,8 % vs. -0,6 % bei TT) | Zusammenfassung von 4 klinischen Studien, Industrieförderung |

| Gen | Genvariante | Autor | Jahr | Anzahl (n) | Glukosespiegelsenkende Therapie | Ergebnis | Kommentar |
|--------|-------------|--------------------|------|-------------------|---|---|--|
| CDKAL1 | rs7754840 | Osada et al. [43] | 2016 | 798 T2DM | DPP-4-1 (n = 512) + andere oGS für > 3 Monate | Stärkste Senkung des HbA _{1c} für CC-Genotyp nach 6 Monaten (-1,2 % vs. -0,8 für CG und -0,6 % für GG) | Asiatische Population; kein unterschiedliches Ansprechen bei Genvarianten auf Metformin, SU oder TZD |
| | rs7756992 | Osada et al. [43] | 2016 | 798 T2DM | DPP-4-1 (n = 512) + andere oGS für > 3 Monate | Stärkste Senkung des HbA _{1c} für GG-Genotyp nach 6 Monaten (-1,2 % vs. -0,8 für AG und -0,6 % für AA) | Asiatische Population; kein unterschiedliches Ansprechen bei Genvarianten auf Metformin, SU oder TZD |
| IL-6 | rs1800796 | Matsui et al. [38] | 2015 | 331 T2DM | DPP-4-1 + andere oGS für > 3 Monate | Kein Zusammenhang zwischen Genvarianten und Rate der Nonresponder (HbA _{1c} -Senkung < 0,2 %) | Asiatische Population; nur 10 Patienten mit GG-Genotyp |
| | rs2097677 | Matsui et al. [38] | 2015 | 331 T2DM | DPP-4-1 + andere oGS für > 3 Monate | Kein Zusammenhang zwischen Genvarianten und Rate der Nonresponder (HbA _{1c} -Senkung < 0,2 %) | Asiatische Population; nur 10 Patienten mit AA-Genotyp |
| PNPLA3 | rs738409 | Kan et al. [27] | 2016 | 41 NAFLD und T2DM | Alogliptin | Stärkere positive Korrelation für Träger des G-Allels mit HbA _{1c} und Leberaminotransferasen | Asiatische Population mit geringer Fallzahl, Ausgangs-HbA _{1c} von 6,8 %, schlechtere Stoffwechsellage bei CC-Genotyp vs. GG/GG |

ABCB1, „ATP binding cassette subfamily B member 1“ (ATP: Adenosintriphosphat), *BMI* Body-Mass-Index, *CDK* cyclinabhängige Kinase („cyclin dependent kinase“), *CDKAL1* „CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1“, *CTRB1/CTRB2* Chymotrypsinogen B1 bzw. B2, *DPP* Dipeptidylpeptidase, *DPP-4-1* DPP-4-Inhibitor, *GLP* glukagonähnliches Peptid („glucagon-like peptide“), *GLPIR* Gen für GLP-1-Rezeptor, *GWAS* genomweite Assoziationsstudie, *HbA_{1c}* Glykohämoglobin, *IL* Interleukin, *KCNJ11* „potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11“, *KCNQ1* „potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1“, *NAFLD* nichtalkoholische Fettlebererkrankung, *NAT2* N-Acetyl-Transferase 2, *oGS* orale Glukosespiegelsenkender, *PNPLA3* „patatin like phospholipase domain containing 3“, *PRKDI* Proteinkinase D1, *SGLT* Natrium-Glukose-Kotransporter („sodium glucose linked transporter“), *SGLT-2-1* SGLT-2-Inhibitor, *SU* Sulfonylharnstoffe, *T2DM* Typ-2-Diabetes, *TCF7L2* „transcription factor 7 like 2“, *TZD* Thiazolidindione, *USA* Vereinigte Staaten von Amerika
 ± Kombinationstherapien mit (+) oder ohne (-) die genannten Wirkstoffe bzw. -gruppen

und zusätzlicher Gabe von Exenatid keine Assoziation zwischen der Genvariante und Insulin oder C-Peptid gefunden [35]. In der gleichen Studie wurde aber für die Genvariante rs761386 im oGTT (oraler Glukosetoleranztest) eine höhere 120-min-Glukosekonzentration bei Trägern des T-Allels festgestellt [35].

Eine Studie zur Genvariante rs6923761 zeigte nach 14-wöchiger Applikation von Liraglutid eine stärkere Senkung des Gewichts und des Körperfettes bei Vorliegen des A-Allels [7]. Studien zur Genvariante rs10305420 und Applikation von Exenatid bzw. Liraglutid lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Während Guan et al. [17] keine Assoziation zwischen Polymorphismen und dem HbA_{1c} fanden, berichteten Yu et al. [58] eine schwächere Senkung des HbA_{1c} bei vorliegendem T-Allel.

„Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1“ (*KCNQ1*) und Chymotrypsinogen B1/B2 (*CTRB1/CTRB2*)

Das für einen Kaliumkanal kodierende Gen *KCNQ1* wurde in einer klinischen Studie zur Wirkung von Exenatid untersucht [15]. Nach 48-wöchiger Therapie zeigte sich eine stärkere Senkung des HbA_{1c} und der Nüchternglukosekonzentration bei vorliegendem T-Allel. Die Genvariante rs7202877 in der Nähe des Gens *CTRB1/2* zeigte in Bezug auf eine Liraglutidtherapie über 6 Monate keinen Unterschied im Erreichen der HbA_{1c}-Zielwerte zwischen verschiedenen Polymorphismen [31].

„Transcription factor 7 like 2“ (*TCF7L2*), Cannabinoidrezeptor 1 (*CNR1*) und „sortilin related vacuolar protein sorting 10 protein receptor 1“ (*SORCS1*)

Für Genvarianten von *TCF7L2* wurde nach 8 Wochen Exenatidtherapie nach einer definierten Mahlzeit eine stärkere Insulinreduktion bei vorliegendem T-Allel gefunden [11]. Das Endocannabinoidsystem wirkt auf den Appetit ein und ist an der Regulation des Körpergewichts beteiligt. Eine Genvariante des Cannabinoid-Typ-1-Rezeptors (*CNR1*) ging nach Liraglutidgabe mit einer stärkeren Senkung des HOMA-IR (HOMA für Insulinresistenz [HOMA: „homeostasis model assessment“]) bei Vorliegen des A-Allels einher [6]. Eine Studie

Tab. 2 Zusammenhang von Genvarianten mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Typ-2-Diabetes

| Gen | Genvariante | Autor | Jahr | Anzahl (n) | Glukosespiegelsenkende Therapie | Ergebnis | Kommentar |
|---------|-------------|------------------------|------|------------|---|---|--|
| GLP1R | rs3765467 | Guan et al. [17] | 2022 | 156 T2DM | Exenatid/Liraglutid ± andere oGS für 12 Wochen | Stärkere HbA _{1c} -Senkung bei GG-Genotyp (-1,7% vs. -0,8% bei GA/AA) | Asiatische Population mit mittlerem BMI von 29 kg/m ² und HbA _{1c} um 9,1% |
| | | Yu et al. [58] | 2019 | 285 T2DM | Exenatid und Metformin für 6 Monate | Nur geringe Senkung (nicht signifikant) des HbA _{1c} bei A-Allel und keine Senkung des Gewichts | Asiatische Population mit mittlerem BMI von 36 kg/m ² und HbA _{1c} um 9,7% |
| | | Lin et al. [35] | 2015 | 36 T2DM | Kontinuierliche Insulininfusion für 6 Tage mit zusätzlich Exenatid während der letzten 3 Tage | Keine Assoziation zwischen Genvarianten und Insulin oder C-Peptid (oGTT) | Geringe Fallzahl, experimentelles Therapieschema über sehr kurzen Zeitraum |
| | rs6923761 | De Luis et al. [7] | 2015 | 90 T2DM | Liraglutid und Metformin für 14 Wochen | Stärkere Senkung des Gewichts und des Körperfettes (2,9 kg bzw. 2,1 kg) bei A-Allel | Population mit mittlerem BMI von 34 kg/m ² und HbA _{1c} um 8,3% |
| | rs761386 | Lin et al. [35] | 2015 | 36 T2DM | Kontinuierliche Insulininfusion für 6 Tage mit zusätzlich Exenatid während der letzten 3 Tage | Höhere 120-min-Glukose (oGTT) bei CT/TT-Genotyp vs. CC | Geringe Fallzahl, experimentelles Therapieschema über sehr kurzen Zeitraum |
| | rs10305420 | Guan et al. [17] | 2022 | 156 T2DM | Exenatid/Liraglutid ± andere oGS für 12 Wochen | Keine Assoziation zwischen Genvarianten und HbA _{1c} /BMI, etwas häufiger gastrointestinale UAW bei CC-Genotyp (43,9% vs. 34,8% bei CT/TT) | Asiatische Population mit mittlerem BMI von 29 kg/m ² und HbA _{1c} um 9,1% |
| KCNQ1 | rs163184 | Yu et al. [58] | 2019 | 285 T2DM | Exenatid und Metformin für 6 Monate | T-Allel ist assoziiert mit schwächerer Senkung des HbA _{1c} und des Gewichts | Asiatische Population mit mittlerem BMI von 36 kg/m ² und HbA _{1c} um 9,7% |
| | rs163184 | Geng et al. [15] | 2022 | 100 T2DM | Exenatid für 48 Wochen | T-Allel ist assoziiert mit stärkerer Senkung von HbA _{1c} und Nüchternnglukose | Asiatische klinische Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM |
| CTRB1/2 | rs7202877 | Kyriakidou et al. [31] | 2022 | 116 T2DM | Liraglutid für ≥ 6 Monate | Kein Unterschied im Erreichen der Zielwerte für HbA _{1c} zwischen Genvarianten, keine Patienten mit Genotyp GG | Population mit mittlerem BMI von 35 kg/m ² und HbA _{1c} um 7,7% |
| TCF7L2 | rs7903146 | Ferreira et al. [11] | 2019 | 162 T2DM | Exenatid für 8 Wochen | Stärkere Insulimreduktion bei T-Allel 30–180 min nach definierter Mahlzeit | Südamerikanische Population mit mittlerem BMI von 30 kg/m ² und HbA _{1c} um 7,6% |
| CNR1 | rs1049353 | De Luis et al. [6] | 2014 | 86 T2DM | Liraglutid und Metformin/SU für 14 Wochen | Stärkere Senkung von HOMA-IR bei A-Allel (-1,8), höherer BMI und Körperfett bei G-Allel vor und nach der Intervention | Population mit mittlerem BMI von 33 kg/m ² und HbA _{1c} um 8,6% |
| SORCS1 | rs1416406 | Zhou et al. [61] | 2017 | 101 T2DM | Exenatid für 48 Wochen | Stärkere Reduktion des P/IRI-Quotienten bei GG-Genotyp; starke HbA _{1c} -Senkung in allen Genotypen | Asiatische Population aus Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM |

BMI Body-Mass-Index, CNR1 Cannabinoidrezeptor 1, CTRB1/2 Chymotrypsinogen B1 bzw. B2, GLP glukagonähnliches Peptid („glucagon-like peptide“), GLP1R Gen für GLP-1-Rezeptor, HbA_{1c} Glykohämoglobin, HOMA „homeostasis model assessment“, HOMA-IR HOMA für Insulinresistenz, IRI immunoreaktives Insulin, KCNQ1 „potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1“, oGS orale Glukosespiegelsenker, oGTT oraler Glukosetoleranztest, PI Proinsulin, SORCS1 „sortilin related vacuolar protein sorting 10 protein receptor 1“, SU Sulfonylharnstoffe, T2DM Typ-2-Diabetes, TCF7L2 „transcription factor 7 like 2“, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung
± Kombinationstherapien mit (+) oder ohne (-) die genannten Wirkstoffe bzw. -gruppen

zum Gen *SORCS1* (kodiert „sortilin related vacuolar protein sorting 10 protein receptor 1“) zeigte nach 48 Wochen Exenatidtherapie eine verbesserte β -Zell-Funktion bei Vorliegen des GG-Genotyps [61].

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT-2-I)

Es wurden bisher 7 Studien durchgeführt, in denen die metabolischen Auswirkungen von 3 verschiedenen Genen und deren Varianten auf die Behandlung mit Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-I [„sodium glucose linked transporter 2 inhibitors“]) untersucht wurden (▣ Tab. 3).

„Solute carrier family 5 member 2“ (*SLC5A2*)

Der Natrium-Glukose-Kotransporter 2 sorgt für die renale Glukosereabsorption und wird durch das Gen *SLC5A2* kodiert. In einer klinischen Studie, in der 5 Varianten dieses Gens untersucht worden waren, war nach 24-wöchiger Empagliflozinthherapie keine Assoziation zwischen den Genvarianten und dem Therapieerfolg festzustellen [60]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie an schwer einstellbaren Patienten wurde dagegen für die Genvariante rs11646054 bei vorliegendem GG-Genotyp die stärkste Senkung des Nüchtern-glukose- und des HbA_{1c} -Werts gefunden [24].

Uridindiphosphat-Glukuronosyl-Transferase 1A9 (*UGT1A9*)

Das Enzym Uridindiphosphat-Glukuronosyl-Transferase 1A9 (*UGT1A9*) wurde analysiert, da es die SGLT-2-I metabolisiert. Für die Genvariante rs72551330 ergaben 2 Studien übereinstimmend eine höhere Wirkstoffkonzentration bei vorliegendem *UGT1A9**3-Allel nach Einnahme von Canagliflozin [13, 21]. Naagaard et al. [41] untersuchten die gleiche Genvariante in Bezug auf die Einnahme von Dapagliflozin. Die Stichprobe enthielt aber zu wenig Patienten mit abweichenden Polymorphismen für eine Analyse. Für weitere Genvarianten von *UGT1A9* wurden in der Studie keine Unterschiede in der Aufnahme von Dapagliflozin gefunden [41].

„Patatin like phospholipase domain containing 3“ (*PNPLA3*)

In einer klinischen Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung wurde das Gen *PNPLA3* in Bezug auf den Therapieerfolg von Dapagliflozin untersucht [10]. Nach 12 Wochen Therapie zeigte sich für den CC-Genotyp eine stärkere Senkung des Leberfetts.

Kombinationstherapien

Kaliumkanäle (*KCNQ1*) und „patatin like phospholipase domain containing 3“ (*PNPLA3*)

In einer Studie zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Therapie mit Inkretinen (GLP-1-RA, DPP-4-I) oder SGLT-2-I bzw. einer Kombinationstherapie genetisch untersucht (▣ Tab. 4; [29]). Die Analyse des Gens *KCNQ1* zeigte für den CC-Genotyp eine stärkere Gewichtsreduktion, aber keine Unterschiede für den HbA_{1c} . Für das Gen *PNPLA3* wurde bei vorliegendem GG-Genotyp eine schwächere Senkung des HbA_{1c} gefunden, aber keine Unterschiede in der Gewichtsreduktion.

Zusammenfassung der pharmakogenetischen Studien

Die Anzahl der bisher durchgeführten Studien zur Pharmakogenetik neuer Glukosespiegelsenker ist gering, besonders im Hinblick auf die polygenetische Pathogenese des Typ-2-Diabetes. Bei der Auswahl der untersuchten Genvarianten wurden pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen der Wirkstoffgruppen herangezogen. Zusätzlich wurden Polymorphismen untersucht, für die eine Assoziation mit der Entwicklung von Typ-2-Diabetes nachgewiesen ist. Als Indikatoren der Effektivität wurden meistens die Änderungen des HbA_{1c} oder des Körpergewichts verwendet. Bei der Untersuchung der Genvarianten des GLP-1-Rezeptors wurden Polymorphismen gefunden, bei denen der HbA_{1c} unter einer Therapie mit DPP-4-I oder GLP-1-RA weniger stark, im Bereich von 0,4–0,9%, reduziert wurde. Zudem wurden Assoziationen zwischen weiteren Genvarianten (*ABCB1*, *CTRB1/2*, *NAT2*, *TCF7L2*) und dem Ansprechen auf

DPP-4-I oder GLP-1-RA festgestellt, wobei bisher Replikationen der Ergebnisse zur Bestätigung fehlen.

Der Mechanismus der SGLT-2-Inhibitoren ist unabhängig von Insulinresistenz und -sekretion, sodass mit Typ-2-Diabetes assoziierte Gene wahrscheinlich keinen Einfluss auf deren Wirkstärke haben. Für Genvarianten des Natrium-Glukose-Kotransporters 2, der Zielstruktur von SGLT-2-I im proximalen Tubulus der Niere, wurden keine klaren Assoziationen zwischen Polymorphismen und dem Ansprechen auf die Therapie gefunden. Für das an der Metabolisierung beteiligte Gen *UGT1A9* wurden bei vorliegendem *3-Allel höhere Plasmaspiegel von Canagliflozin festgestellt. Das Ausmaß der Erhöhung war aber nicht klinisch relevant.

» Die bisherigen Ergebnisse zur Pharmakogenetik neuer Glukosespiegelsenker sind kaum klinisch relevant

Die bisher durchgeführten Studien zur Pharmakogenetik neuer glukosespiegel-senkender Medikamente reichen daher nicht aus, um Empfehlungen im Sinne einer personalisierten Therapie abzuleiten. Trotz der gefundenen statistisch signifikanten Ergebnisse unterschieden sich die HbA_{1c} -Werte zwischen den Genvarianten nur um maximal 0,9%. Die klinische Relevanz der bisherigen Ergebnisse ist somit begrenzt. Des Weiteren steht deren Replikation in anderen Studien aus. Die bisherigen Untersuchungen weisen zudem zahlreiche Limitationen auf, die eine Evidenzgenerierung erschweren. Die Fallzahlen sind oft zu gering, die Studiendesigns mangelhaft, die Populationen zu verschieden und die Zielparameter zu unterschiedlich definiert [19, 42].

Weitere Entwicklung der Pharmakogenetik

Wissenschaftliche Konsortien

Die Untersuchung von Interaktionen zwischen genetischen Polymorphismen und Medikamenten benötigt eine Fallzahl im mittleren Tausenderbereich. Dies kann durch Konsortien realisiert werden, die Studien mit ähnlichen Populationen und

| Tab. 3 Zusammenhang von Genvarianten mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes | | | | | | | |
|---|-------------|--|------|-----------------------------|--|---|--|
| Gen | Genvariante | Autor | Jahr | Anzahl (n) | Glukosespiegelsenkende Therapie | Ergebnis | Kommentar |
| SLC5A2 | rs11646054 | Jamalizadeh et al. [24] | 2021 | 14 T2DM | Empagliflozin ± Metformin/SU/DPP-4-I für 6 Monate | Stärkste Senkung der Nüchternglukosekonzentration und des HbA _{1c} bei GG-Genotyp | Analyse von Patienten, die trotz intensiverer Therapie Ziel-HbA _{1c} nicht erreicht haben (HbA _{1c} um 10 %) |
| | | Zimdahl et al. [60] | 2017 | 908 T2DM | Empagliflozin ± Pioglitazon/Metformin/SU vs. Placebo für 24 Wochen | Keine Assoziation zwischen Genvarianten und Therapieerfolg (HbA _{1c} , Nüchternglukosespiegel, Gewicht, Blutdruck) | Zusammenfassung von 4 klinischen Studien, Industrieförderung |
| | | Zimdahl et al. [60] | 2017 | 908 T2DM | Empagliflozin ± Pioglitazon/Metformin/SU vs. Placebo für 24 Wochen | Keine Assoziation zwischen Genvarianten und Therapieerfolg (HbA _{1c} , Nüchternglukosespiegel, Gewicht, Blutdruck) | Zusammenfassung von 4 klinischen Studien, Industrieförderung |
| UGT1A9 | rs72551330 | Naagaard et al. [41] | 2022 | 187 T2DM | Dapagliflozin | Zu wenig Patienten mit anderen Genvarianten für Analyse | Klinische Studie mit Patienten ohne vorherige medikamentöse Therapie |
| | | Hoeben et al. [21] | 2016 | 764 T2DM und 397 Kontrollen | Canagliflozin | Höhere AUC für Canagliflozin bei UGT1A9*3-Allel (Verhältnis 1,26) | Zusammenfassung von 14 klinischen Studien, Industrieförderung |
| | | Francke et al. [13] | 2015 | 65 T2DM und 69 Kontrollen | Canagliflozin | Um 45 % höhere AUC für Canagliflozin bei UGT1A9*3-Allel | Zusammenfassung von 7 klinischen Studien, Industrieförderung, sehr wenig Patienten mit T2DM und anderen Genvarianten |
| PNPLA3 | rs738409 | Naagaard et al. [41] | 2022 | 187 T2DM | Dapagliflozin | Keine Unterschiede in oraler Clearance für unterschiedliche Genvarianten | Klinische Studie mit Patienten ohne vorherige medikamentöse Therapie, teilweise zu wenig Varianten in Population vorhanden |
| | | Eriksson et al. [10] | 2018 | 80 NAFLD und T2DM | Dapagliflozin ± n-3-Carboxylsäure vs. Placebo für 12 Wochen | Stärkere Senkung des Leberfettes bei CC-Genotyp (-22 % vs. 7 % bei GC/GG) | Klinische Studie zu NAFLD, Industrieförderung |
| | | <p>AUC „area under the curve“, DPP Dipeptidylpeptidase, DPP-4-/DPP-4-Inhibitoren, HbA_{1c} Glykohämoglobin, NAFLD nichtalkoholische Fettlebererkrankung, PNPLA3 „patatin like phospholipase domain containing 3“, SGLT Natrium-Glukose-Kotransporter („sodium glucose linked transporter“), SLC5A2 „soluble carrier family 5 member 2“, SU Sulfonylharnstoffe, T2DM Typ-2-Diabetes, UDP Uridindiphosphat, UGT1A9 „UDP glucuronosyltransferase family 1 member A9“ ± Kombinationstherapien mit (+) oder ohne (-) die genannten Wirkstoffe bzw. -gruppen</p> | | | | | |

| Tab. 4 Zusammenhang von Genvarianten mit dem Ansprechen auf eine Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetes | | | | | | | |
|--|-------------|--------------------|------|--------------------|---|--|--|
| Gen | Genvariante | Autor | Jahr | Anzahl (n) | Glukosespiegelsenkende Therapie | Ergebnis | Kommentar |
| KCNQ1 | rs2237892 | Kogiso et al. [29] | 2021 | 143 NAFLD und T2DM | GLP-1-RA ± DPP-4-I ± SGLT-2-I für mindestens 1 Jahr | Stärkere Gewichtsreduktion bei CC-Genotyp, aber kein Unterschied im HbA _{1c} | Asiatische Population mit NAFLD und T2DM |
| PNPLA3 | rs738409 | Kogiso et al. [29] | 2021 | 143 NAFLD und T2DM | GLP-1-RA ± DPP-4-I ± SGLT-2-I für mindestens 1 Jahr | Schwächere Senkung des HbA _{1c} bei GG-Genotyp, aber kein Unterschied bei Gewichtsreduktion | Asiatische Population mit NAFLD und T2DM |

DPP Dipeptidylpeptidase, *DPP-4-I* DPP-4-Inhibitoren, *GLP* glukagonähnliches Peptid („glucagon-like peptide“), *GLP-1-RA* GLP-1-Rezeptor-Agonisten, *HbA_{1c}* Glykohämoglobin, *KCNQ1* „potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1“, *NAFLD* nichtalkoholische Fettlebererkrankung, *PNPLA3* „patatin like phospholipase domain containing 3“, *SGLT* Natrium-Glukose-Kotransporter („sodium glucose linked transporter“), *SGLT-2-I* SGLT-2-Inhibitoren, *T2DM* Typ-2-Diabetes
 ± Kombinationstherapien mit (+) oder ohne (-) die genannten Wirkstoffe bzw. -gruppen

Zielparametern zusammenfassen. Zusätzlich sind Replikationsstudien und Analysen in Populationen mit unterschiedlichen Ethnien notwendig [42].

Neben Beobachtungsstudien sollten auch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für pharmakogenetische Auswertungen genutzt werden, da diese einen höheren Evidenzgrad besitzen [12, 36]. Vor der Nutzung der RCT-Daten für pharmakogenetische Auswertungen müssen jedoch erst vielfältige Hürden überwunden werden [12].

Polygenetische Scores

Durch die Fortschritte bei genetischen Analyseverfahren wurden innerhalb der letzten 15 Jahre mehr als 700 Genvarianten identifiziert, die mit Diabetes assoziiert sind [5]. Trotz dieser immensen Zahl sind diese Varianten geschätzt nur für 20% des genetischen Einflusses auf das Risiko für Typ-2-Diabetes verantwortlich [56]. Es sind sehr viele Genvarianten an der Entstehung von Typ-2-Diabetes beteiligt, die aber, einzeln betrachtet, nur mit einem sehr geringen Risiko behaftet sind [14]. Es verwundert daher nicht, dass die Effekte bisheriger pharmakogenetischer Studien einzelner Genvarianten keine klinisch relevanten Zusammenhänge ergaben [19]. Der Schlüssel könnte daher in der Kombination diverser Genvarianten oder Geninteraktionen mit klinischen Faktoren liegen [19]. Denn durch die Zusammenführung mehrerer Genvarianten in einen polygenetischen Score konnte ein größerer Anteil des Diabetesrisikos erklärt werden [12, 52]. Die zusätzliche Einbeziehung klinischer Risikofaktoren

führte zu einer weiteren Verbesserung der Risikoprädiktion [5].

Polygenetische Scores können auf eine bestimmte Pathophysiologie ausgerichtet sein (prozessspezifische polygenetische Scores) und beispielweise die Insulinsekretion, die Insulinresistenz, den adipositasassoziierten Diabetes, die Nüchternglukosespiegel oder die Anzahl und Funktion der β-Zellen abbilden [12, 52, 55]. Von diesen prozessspezifischen polygenetischen Scores erhofft man sich stärkere Assoziationen mit dem Ansprechen auf glukosespiegelsenkende Medikamente und eine verbesserte Risikovorhersage zu Komplikationen und Folgeerkrankungen [9, 44].

Schritte zur Umsetzung in die Praxis

In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit wurden 5 notwendige Schritte für den Einsatz der Pharmakogenetik in der klinischen Praxis formuliert ([12]; **Abb. 1**). Zum Vergleich wurde die bisherige Evidenz zum seltenen monogenetischen Diabetes dargestellt, für den die meisten dieser Schritte bereits umgesetzt sind [12]:

1. Zunächst sollten reproduzierbare genetische Varianten identifiziert werden, die prädiktiv für das Ansprechen auf die glukosespiegelsenkende Therapie sind. Wie bereits gezeigt, ist die Studienlage gerade für die neuen Glukosespiegelsenker derzeit jedoch noch mangelhaft.
2. Im nächsten Schritt sollten metabolische oder phänotypische Biomarker identifiziert werden, die genetische Effekte modifizieren, wie z. B. Adipositas, Inflammation, β-Zell-Funktion und

Insulinwirkung. Diesbezüglich rückt auch die Analyse des Metaboloms in den Fokus [50].

3. Als weiterer Schritt muss gezeigt werden, dass die Nutzung der genetischen Informationen zu einer Verbesserung der klinischen Zielgrößen (glykämische Einstellung, Verzögerung/Vermeidung von Komplikationen und Folgeerkrankungen) führt und eine Überlegenheit gegenüber einfachen klinischen Parametern besteht. Dafür sind klinische Studien auf Basis internationaler Kooperationen notwendig [12].
4. Der nächste Schritt besteht in Kosten-Effektivitäts-Analysen, wobei das Verhältnis von Kosten und Nutzen so ausfallen muss, dass eine Umsetzung in der Breite möglich ist.
5. Im letzten Schritt steht die Implementierung im Gesundheitswesen an. Herausforderungen ergeben sich hier bereits bei der datenschutzkonformen Speicherung der genetischen Informationen. Des Weiteren können diese komplexen Daten vermutlich nur durch Softwarealgorithmen für Diagnostik und Therapieentscheidungen aufbereitet werden. Eine entsprechende Aufklärung und Weiterbildung von allen Beteiligten des Gesundheitswesens müsste ebenfalls realisiert werden. Abgesehen von wissenschaftlichen Gesichtspunkten muss auch eine Akzeptanz für genetische Analysen auf Seiten der Patienten und der behandelnden Ärzte vorliegen.

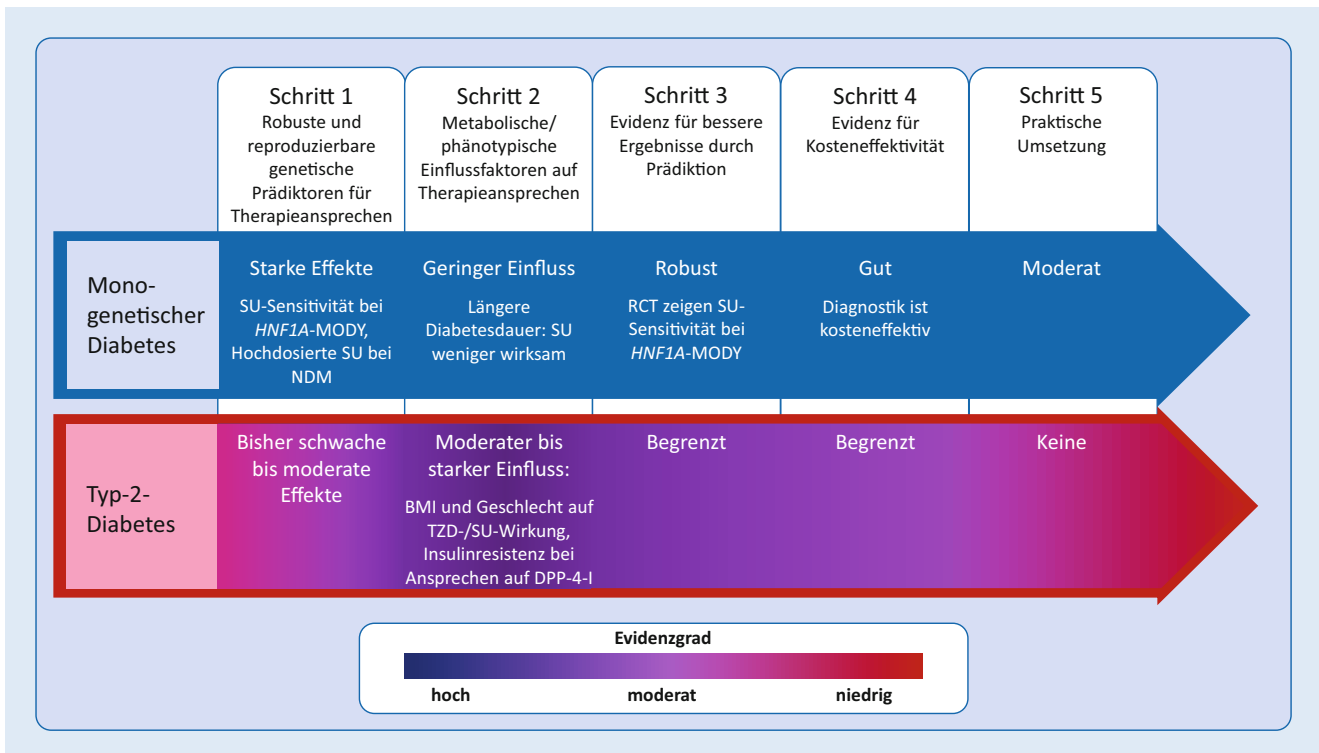


Abb. 1 ▲ Umsetzung der Pharmakogenetik in der Diabetologie, *BMI* Body-Mass-Index, *DPP-4-I* Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren, *HNF1A* „hepatocyte nuclear factor 1-alpha“, *MODY* „maturity onset diabetes of the young“, *NDM* Neugeborenen-diabetes, *RCT* randomisierte kontrollierte Studie, *SU* Sulfonylharnstoffe, *TZD* Thiazolidindione. (Übersetzte Abbildung aus [12])

Ethische Aspekte

Personalisierte Medizin entwickelt die Vision einer Medizin, die eine umfassende Erhebung und Auswertung von Gesundheitsdaten nutzt, um die Qualität der Behandlung zu verbessern. Der Zugriff auf Gesundheitsdaten ist aber mit weitreichenden Folgen verbunden, z.B. im Hinblick auf Datenschutz oder den Umgang mit individuellen Krankheitsrisiken, die sich aus genetischen Analysen ableiten lassen. Es müssen daher eine entsprechende Beratung gemäß Gendiagnostikgesetz erfolgen und eine informierte Einwilligung des Patienten vorliegen [48]. Neben einer qualifizierten Diagnostik und Befundung müssen die genetischen Analysen durch Zulassungsbehörden geregelt und in entsprechende Leitlinien aufgenommen werden. Aufgrund der polygenetischen Natur des Typ-2-Diabetes muss jedoch eine Vielzahl genetischer und klinischer Faktoren berücksichtigt werden, sodass die vorgenannten Schritte schwerer umsetzbar erscheinen als bei anderen Erkrankungen.

Schlussfolgerungen

Bevor genetische Analysen in der Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden können, sind weitere genomweite Assoziationsstudien und randomisierte klinische Untersuchungen notwendig, um die Bedeutung der verschiedenen Genvarianten in der Behandlung weiter zu erforschen [19]. Zum jetzigen Zeitpunkt sollten bereits bekannte klinischen Prädiktoren bei der Therapieentscheidung stärker einbezogen werden, um die Heterogenität des Typ-2-Diabetes zu berücksichtigen [12]. Dazu gehören u.a. Körpergewicht, glykämische Kontrolle, Risiko für Hypoglykämien, Lipidstoffwechselstörungen, kardiovaskuläre Komplikationen und Komorbiditäten, aber auch sozioökonomische Faktoren, Alter, Krankheitsdauer und die damit verbundene Lebenserwartung [45]. Ob genetische Analysen bei der Therapieentscheidung über Routineparameter hinaus einen klinisch relevanten Informationsgewinn darstellen, wird in kommenden Studien zu klären sein.

Wichtig.

- Therapieschemata und Leitlinien berücksichtigen bisher kaum die Heterogenität des Diabetes.
- Bei etwa jedem dritten medikamentös behandelten Patienten werden die glykämischen Zielwerte verfehlt.
- Bestimmte Genvarianten des GLP-1-Rezeptors gehen mit einem geringeren Ansprechen auf eine Therapie mit DPP-4-I oder GLP-1-RA einher.
- Die gefundenen Unterschiede zwischen den Genvarianten sind nur selten klinisch relevant und vielfach noch nicht repliziert.

Fazit für die Praxis

- Die Nutzung von genetischen Informationen zur Therapieoptimierung des Typ-2-Diabetes ist ein vielversprechender Ansatz für die Zukunft.
- Für eine praktische Umsetzung fehlt zum aktuellen Zeitpunkt noch die notwendige Evidenz aus qualitativ hochwertigen pharmakogenetischen Studien mit replizierten Ergebnissen.

- Vor einer praktischen Umsetzung müssen auch ethische und regulatorische Aspekte durch die entsprechenden Gremien und zuständigen Stellen geregelt werden.
- Eine stärkere Berücksichtigung von klinischen Parametern kann die Qualität der Versorgung schon jetzt verbessern, noch bevor genetische Informationen verfügbar sind.

Korrespondenzadresse



Dr. rer. medic. Anna-Therese Lehnich
 Institut für Biometrie und Epidemiologie,
 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-
 Zentrum für Diabetes-Forschung, Heinrich-
 Heine-Universität Düsseldorf
 Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf,
 Deutschland
anna-therese.lehnich@ddz.de

Danksagung. Die Autoren danken Prof. Christian Herder, Prof. Oliver Kuss und Prof. Michael Roden für hilfreiche Kommentare bei der Erstellung des Textes.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.T. Lehnich gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. W. Rathmann berichtet, dass er Honorare für aktive Teilnahmen an Fortbildungsveranstaltungen oder wissenschaftlichen Beiräten von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk sowie institutionelle Forschungszuschüsse von Novo Nordisk erhalten hat, die jedoch keinen Bezug zum Thema der aktuellen Übersichtsarbeit haben.

Dieser Beitrag beinhaltet Informationen von bereits publizierten Studien, daher war keine Zustimmung der lokalen Ethikkommission nötig.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbil-

dungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- American Diabetes Association (2013) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 36(1):S11–66
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021) Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Aufl. (Version 1)
- Cascorbi I (2017) Pharmakogenetik. *medgen* 29:389–396
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- DeForest N, Majithia AR (2022) Genetics of type 2 diabetes: implications from large-scale studies. *Curr Diab Rep* 22:227–235
- de Luis DA, Ovalle HF, Soto GD et al (2014) Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) G1359A polymorphism on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2. *J Investig Med* 62:324–327
- de Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O et al (2015) Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Diabetes Complications* 29:595–598
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE et al (2019) Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:442–451
- DiCorpo D, LeClair J, Cole JB et al (2022) Type 2 diabetes partitioned polygenic scores associate with disease outcomes in 454,193 individuals across 13 cohorts. *Diabetes Care* 45:674–683
- Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA et al (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* 61:1923–1934
- Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT et al (2019) Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 11:10
- Florez JC, Pearson ER (2022) A roadmap to achieve pharmacological precision medicine in diabetes. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05732-3>
- Francke S, Mamidi RN, Solanki B et al (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. *J Clin Pharmacol* 55:1061–1072
- Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM et al (2016) The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 536:41–47
- Geng Z, Li Q, Huang R et al (2022) KCNQ1 variant rs163184 is a potential biomarker of glycemic response to exenatide. *Pharmacogenomics* 23:355–361
- Gotthardová I, Javorský M, Klimčáková L et al (2017) KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract* 130:142–147
- Guan Z, Du Y, Li R et al (2022) Association between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and treatment response to GLP1R agonists in Chinese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 78:793–799
- Han E, Park HS, Kwon O et al (2016) A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 95:e5155
- Heo CU, Choi CI (2019) Current progress in pharmacogenetics of second-line antidiabetic medications: towards precision medicine for type 2 diabetes. *J Clin Med* 8:393
- Herder C, Roden M (2022) A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x>
- Hoeben E, De Winter W, Neyens M et al (2016) Population pharmacokinetic modeling of canagliflozin in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 55:209–223
- Imai K, Tsujimoto T, Goto A et al (2014) Prediction of response to GLP-1 receptor agonist therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 6:110
- Iskakova AN, Aitkulova AM, Sikhayeva NS et al (2017) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: sensitivity markers. <https://www.biotechlink.org/index.php/journal/article/view/126>. Zugriffen: 11. Aug. 2022
- Jamalizadeh M, Hasanzad M, Sarhangi N et al (2021) Pilot study in pharmacogenomic management of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Metab Disord* 20:1407–1413
- Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR (2016) Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* 17:867–881
- Javorský M, Gotthardová I, Klimčáková L et al (2016) A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins. *Diabetes Obes Metab* 18:941–944
- Kan H, Hyogo H, Ochi H et al (2016) Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 46:E146–153
- Karras SN, Rapti E, Koufakis T et al (2017) Pharmacogenetics of glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Clin Pharmacol* 12:202–209
- Kogiso T, Sagawa T, Kodama K et al (2021) Development and course of diabetes according to genetic factors and diabetes treatment among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 83:111080
- Kowall B, Kostev K, Landgraf R et al (2021) Effects of the COVID-19 lockdown on primary health care

- for persons with type 2 diabetes—results from the German disease analyzer database. *Diabetes Res Clin Pract* 179:109002
31. Kyriakidou A, Kyriazou AV, Koufakis T et al (2022) Clinical and genetic predictors of glycemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes. *J Pers Med* 12:424
 32. Laxy M, Knoll G, Schunk M (2016) Quality of diabetes care in Germany improved from 2000 to 2007 to 2014, but improvements diminished since 2007. Evidence from the population-based KORA studies. *PLoS ONE* 11:e164704
 33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. Zugriffen: 19. Aug. 2022 (AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L)
 34. Liao WL, Lee WJ, Chen CC et al (2017) Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Oncotarget* 8:18050–18058
 35. Lin CH, Lee YS, Huang YY et al (2015) Polymorphisms of GLP-1 receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2015:176949
 36. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G (2019) Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3109
 37. Mashayekhi M, Wilson JR, Jafarian-Kerman S et al (2021) Association of a glucagon-like peptide-1 receptor gene variant with glucose response to a mixed meal. *Diabetes Obes Metab* 23:281–286
 38. Matsui M, Takahashi Y, Takebe N et al (2015) Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity. *J Diabetes Investig* 6:173–181
 39. McCarthy MI (2017) Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 60:793–799
 40. Mosikian AA, Golikova TI, Martjanova MV et al (2022) Prediction scale of response to liraglutide therapy as the method for increase of treatment efficacy in type 2 diabetes. *Future Sci OA* 8:FSO779
 41. Naagaard MD, Chang R, Nägård M et al (2022) Common UGT1A9 polymorphisms do not have a clinically meaningful impact on the apparent oral clearance of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 88:1942–1946
 42. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA et al (2020) Pharmacogenetics of type 2 diabetes—progress and prospects. *Int J Mol Sci* 21:6842
 43. Osada UN, Sunagawa H, Terauchi Y et al (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* 11:e154821
 44. Pearson ER (2019) Diabetes: is there a future for pharmacogenomics guided treatment? *Clin Pharmacol Ther* 106:329–337
 45. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J et al (2010) The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 26:239–244
 46. Rathmann W, Bongaerts B (2021) Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 64:1201–1212

Pharmacogenetics of new glucose-lowering drugs: an opportunity for precision medicine?

Background: Many persons with diabetes do not achieve optimal glycemic control. An improvement of therapy could be achieved by using genetic information. It is unclear whether there are enough studies on the pharmacogenetics of the new glucose-lowering drugs glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA), DPP-4 inhibitors (DPP4i) and sodium–glucose linked transporter-2 inhibitors (SGLT2i) to predict therapy effectiveness.

Objectives: What pharmacogenetic studies of new glucose-lowering agents are already available and what evidence can be derived with respect to personalized therapy?

Materials and methods: Based on a literature search in PubMed, studies were screened that analyzed the influence of genetic polymorphisms on the metabolic effects of GLP-1 RA, DPP4i, and SGLT2i in people with type 2 diabetes.

Results: As of July 2022, 14 studies on DPP4i, 9 studies on GLP-1 RA, and 7 studies on SGLT2i were available. For the GLP-1 receptor, gene variants were found that showed a lower reduction in HbA_{1c} (glycosylated hemoglobin) with DPP4i or GLP-1 RA. More associations between gene variants and response to DPP4i or GLP-1 RA have been described (ABCB1 [ATP-binding cassette subfamily B member 1 [ATP: adenosine triphosphate]], CTRB1/2 [chymotrypsinogen B1/B2], NAT2 [N-azetyltransferase 2], TCF7L2 [transcription factor 7-like 2]), but these were only single studies without replication. Response to therapy with SGLT2i was not clinically meaningfully altered by the polymorphisms studied.

Conclusions: The evidence available to date on the pharmacogenetics of new glucose-lowering agents is not sufficient to derive recommendations in terms of personalized therapy. Increased consideration of routinely collected clinical parameters could represent an intermediate step on the way to precision medicine.

Keywords

Pharmacology · Diabetes mellitus, type 2 · Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors · Glucagon-like peptide-1 receptor · Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

47. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V (2020) Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Res* 9:F1000 Faculty Rev-239
48. Richter-Kuhlmann E (2022) genomDE: Der Weg in die Versorgung. *Dtsch Arztebl* 119:A-1300–B-1091
49. Singh S, Usman K, Banerjee M (2016) Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 7:302–315
50. Sliker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H et al (2021) Distinct molecular signatures of clinical clusters in people with type 2 diabetes: an IMIRHAPSODY study. *Diabetes* 70:2683–2693
51. 't Hart LM, Fritsche A, Nijpels G et al (2013) The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 62:3275–3281
52. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC et al (2019) Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 40:1500–1520
53. Úrgeová A, Javorský M, Klimčáková L et al (2020) Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics* 21:317–323
54. Veelen A, Erazo-Tapia E, Oscarsson J et al (2021) Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: a step toward personalised diabetes treatment? *Mol Metab* 46:101158
55. Venkatachalapathy P, Padhilahouse S, Sellappan M et al (2021) Pharmacogenomics and personalized medicine in type 2 diabetes mellitus: potential implications for clinical practice. *Pharmacogenomics Pers Med* 14:1441–1455
56. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA et al (2020) Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet* 52:680–691
57. Wilson JR, Shuey MM, Brown NJ et al (2017) Hypertension and type 2 diabetes are associated with decreased inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by sitagliptin. *J Endocr Soc* 1:1168–1178
58. Yu M, Wang K, Liu H et al (2019) GLP1R variant is associated with response to exenatide in overweight Chinese type 2 diabetes patients. *Pharmacogenomics* 20:273–277
59. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U et al (2014) Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* 57:1869–1875
60. Zimdahl H, Haupt A, Brendel M et al (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. *Pharmacogenet Genomics* 27:135–142
61. Zhou LM, Xu W, Yan XM et al (2017) Association between SORCS1 rs1416406 and therapeutic effect of exenatide. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97:1415–1419