

Gašper Tonin¹, Jasna Klen²

Sladkorna bolezen tipa 2 – vloga genetskih polimorfizmov pri odzivu na zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 ter agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1

Type 2 Diabetes and Obesity – The Role of Genetic Polymorphisms in the Response to Treatment with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, genetski polimorfizem, farmakogenetika, inkretini

Razvoj sladkorne bolezni tipa 2 je etiopatogenetsko povezan z okoljskimi dejavniki, poleg tega pa je močno genetsko pogojen. Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 zdravimo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi, pri čemer so se v zadnjih desetletjih v klinični rabi pojavile nove skupine antihiperglikemičnih zdravil. Agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R) so novejša zdravila, ki delujejo kot od glukoze odvisni sekretagogi inzulina, poleg tega pa učinkujejo tudi na prebavni in živčni sistem ter s tem izboljšajo glikemijo in znižajo telesno maso. Zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) so prav tako pomemben razred novejših antihiperglikemikov, ki imajo zaradi zaviranja resorpcije glukoze v proksimalnih tubulih ledvic in posledične glukozurije ugoden učinek na homeostazo glukoze, krvni tlak in pojavnost srčno-žilnih bolezni. Znano je, da k interindividualnim razlikam v odzivu na zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 prispevajo tudi genetski dejavniki. V genu za GLP-1R (*GLP-1R*) in v genu za SGLT2 (*SLC5A2*) so opisani polimorfizmi posameznega nukleotida, ki vplivajo na razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in njenih poznih zapletov, z njimi pa je povezan tudi odziv bolnikov na zdravljenje z agonisti GLP-1R in zaviralci SGLT2. Vloga polimorfizmov *GLP-1R* in *SLC5A2* pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili, ki tarčno delujejo na beljakovini omenjenih genov, je slabo poznana. V prispevku predstavljamo obstoječe raziskave o vplivu polimorfizmov omenjenih genov na odziv na zdravljenje.

¹ Gašper Tonin, dr. med., mag. slov. in mag. spl. jezikosl., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana; toningasper@gmail.com

² Doc. dr. Jasna Klen, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, type 2 diabetes mellitus, genetic polymorphism, pharmacogenomics, incretins

The development of type 2 diabetes mellitus is etiopathogenetically linked to environmental factors and a strong genetic component. Type 2 diabetes mellitus patients are treated with non-pharmacological and pharmacological measures to achieve good glycemic control and thus prevent or delay micro- and macrovascular complications in the long term. In recent decades, new classes of antihyperglycemic drugs have entered clinical use, based on novel pharmacological approaches. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists are newer drugs that act as glucose-dependent insulin secretagogues and affect the gastrointestinal and nervous systems to improve glycemia and lower body weight. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are also an important class of newer antihyperglycemic agents that improve glucose homeostasis by inhibiting glucose reabsorption in the proximal convoluted tubule, resulting in glucosuria and beneficial effects on blood pressure as well as cardiovascular disease. It has been known for some time that interindividual differences in response to type 2 diabetes mellitus treatment may also be influenced by genetic factors. Single nucleotide polymorphisms in the GLP-1R gene (*GLP-1R*) and the SGLT2 gene (*SLC5A2*) have been described as having an impact on the development of type 2 diabetes mellitus and its late complications. Moreover, they could also have an impact on the patients' response to treatment with GLP-1R agonists and SGLT2 inhibitors. The role of *GLP-1R* and *SLC5A2* polymorphisms in the treatment of type 2 diabetes mellitus with drugs targeting the proteins of these genes is poorly understood. In this paper, we present existing research on the impact of polymorphisms in these genes on response to treatment.

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (SB2) je zapletena poligenska bolezen, ki je tako v Sloveniji kot po svetu čedalje pogostejša, raziskovalci pa se vedno bolj intenzivno poglobljajo tudi v njeno genetsko, epigenetsko in transkriptomsko osnovo.

Danes SB2 ne obravnavamo le kot kronično presnovno bolezen, ki se kaže z vztrajno povečano koncentracijo serumске glukoze, ampak jo razumemo kot zapleteno presnovno bolezen (1). Etiopatogeneza SB2 je večfaktorska, pri čemer je razvoj bolezni odvisen tako od notranjih kot od zunanjih dejavnikov. Asociacijske analize na celotnem genomu (angl. *genome-wide association study*, GWAS) so pokazale, da je s patogenezo SB2 povezanih kar okoli 400 različnih genetskih sprememb, ki so pogosto močno povezane tudi s patogenezo

nekaterih drugih patoloških stanj, kot so debelost, hipertrigliceridemija, koronarna arterijska bolezen, depresija in motnje spanja (2–4). Kljub temu jih je večina redkih, poleg tega pa še ni znano, kako prispevajo k celotnemu bremenu bolezni na populacijski ravni in kakšna je njihova vloga ob vplivu različnih zunanjih dejavnikov (1, 5). Genotip prav tako vpliva na klinično sliko posameznika, kar deloma razloži veliko fenotipsko raznolikost bolnikov s SB2, pomemben pa je tudi pri zdravljenju. Povezanost genetskih polimorfizmov z odzivom na zdravljenje SB2 je sicer slabo raziskana, čeprav so v populaciji pogosti, zaradi mehanizma delovanja in glede na rezultate GWAS pa bi lahko imeli pomembno vlogo pri odzivu bolnikov na zdravljenje. Glede na sodobna načela personalizirane medicine so tako vedno pomembnejše

raziskave, ki proučujejo, kako lahko na podlagi posameznikovega genotipa določimo zanj najprimernejšo obravnavo, saj s tem bolnika razbremenimo nepotrebnega zdravljenja, povečamo učinek zdravljenja, obenem pa omogočimo večjo ekonomsko učinkovitost zdravstvenega sistema. Uporaba farmakogenomike tako predstavlja eno od pomembnejših poti do personalizirane diabetologije (6).

Glede na naraščajočo prevalenco SB2 in debelosti ter vse širšo uporabo agonistov receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*, GLP-1RA) in zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) postaja razumevanje individualnih razlik v odzivu na zdravljenje vse pomembnejše. V prispevku najprej predstavljamo osnovne značilnosti SB2, v nadaljevanju pa se osredotočamo na vpliv genetskih polimorfizmov na učinkovitost in varnost zdravljenja z GLP-1RA in zaviralci SGLT2.

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

V zadnjih letih smernice poleg nadzora glikemije z zdravili večji poudarek namenjajo celostnemu pristopu, ki vključuje osrednjo vlogo bolnika pri zdravljenju. Farmakološko zdravljenje SB2 je prilagojeno stanju osebe, pri čemer načrt zdravljenja vedno sooblikujemo z bolnikom, ob tem pa upoštevamo njegovo biopsihosocialno stanje. Pomagamo si lahko s krogom odločanja za pristop k osebi s SB2, ki sta ga razvila Ameriško združenje za sladkorno bolezen (American Diabetes Association, ADA) in Evropsko združenje za raziskovanje sladkorne bolezni (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Poudarja na osebo osredotočen, ponavljajoč se proces, ki pri izbiri zdravil združuje klinične in individualne dejavnike. Poleg urejanja glikemije so pomembni cilji zdravljenja tudi zmanjšanje telesne mase ter nadzor nad srčno-žilnimi dejavniki, pridruženimi

bolezni in ledvično zaščito (7, 8). Že ob postavitvi diagnoze lahko oblikujemo glikemične cilje in ciljni glikirani hemoglobin (HbA1c), ob začetku zdravljenja pa običajno združujemo zdravilo prve izbire (najpogosteje metformin) in nefarmakološke ukrepe. Če bolnik ne dosega ciljnih vrednosti, lahko antihiperглиkemično zdravilo zamenjamo ali pa k obstoječemu zdravljenju dodamo drugo zdravilo (9). V prihodnosti bodo verjetno čedalje pomembnejši tudi posameznikovemu genotipu in fenotipu prilagojeno zdravljenje, obvladovanje telesne mase ter izboljšanje kakovosti življenja in duševnega zdravja (1).

GLUKAGONU PODOBNI PEPTID 1, RECEPTOR ZA GLUKAGONU PODOBNI PEPTID 1 IN NJEGOVI AGONISTI

Čeprav poznamo več vrst glukagonu podobnih peptidov, se v prispevku osredotočamo predvsem na glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), katerega delovanje z vezavo na njegov receptor posnemajo raziskovana novejša zdravila za zdravljenje SB2 (10).

GLP-1 je polipeptidni hormon, ki se izloča iz L-celic, enteroendokrinih celic v sluznici jejunuma. Izloča se tudi v osrednjem živčevju, kjer sodeluje pri homeostazi energije v telesu (10–12). Predoblika hormona, iz katere s potranskripcijskimi in potranslacijskimi modifikacijami nastane GLP-1, je proglukagon. Čeprav se majhne količine GLP-1 sproščajo nenehno, se njegova koncentracija močno poveča po obroku. Hormon v portalni veni, jetrih in drugih tkivih razgrajuje encim dipeptidil peptidaza 4 (angl. *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4), zato ga zaradi kratke razpolovne dobe (dve minuti) sistemski obtok doseže le manjši del (10–15 %) (10–13).

Hormon deluje na receptor za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R), ki spada med z G-proteini sklopljene receptorje (14, 15).

Izražen je v številnih tkivih, in sicer na β -celicah trebušne slinavke, epitelijskih celicah pljuč, miocitih atrijev, sluznici tankega črevesa, gangliju vagalnega živca in nevronih v številnih možganskih področjih. Ima več raznolikih učinkov. V β -celicah trebušne slinavke poveča sintezo inzulina, zavira apoptozo, izboljšuje funkcijo celic in jih varuje pred glukolipotoksičnostjo, v α -celicah trebušne slinavke pa zavira izločanje glukagona. Našteto zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar vodi do izboljšanja homeostaze glukoze. Ker je receptor del pomembnih nevroendokrinih povezav tudi v perifernem in osrednjem živčevju, ima njegova aktivacija tudi centralne učinke – z regulacijo apetita uravnava vnos hrane. Vpliva tudi na prebavila, saj upočasni praznjenje želodca in zmanjša izločanje želodčne kisline. Ti učinki se posredno in neposredno kažejo kot zmanjšanje apetita, telesne mase, serumske koncentracije aterogenih lipoproteinov, sistoličnega krvnega tlaka in vnetja (16, 17).

GLP-1RA so novejša skupina antihiperглиkemičnih zdravil, ki so jih najprej začeli uporabljati za zdravljenje SB2, nato pa tudi za zdravljenje debelosti (18). Glede na čas delovanja in način vnosa v telo ločimo več različnih oblik – kratkodelujoče in dolgodelujoče GLP-1RA ter tiste, ki jih v telo vnesemo peroralno ali pa subkutano (19). Poleg ugodnega učinka na glikemijo imajo GLP-1RA še druge ugodne učinke na (3–6, 20–36):

- srčno-žilno zdravje,
- ledvično funkcijo (predvsem albuminurijo),
- jetrno funkcijo (uporabni bi bili lahko predvsem pri obravnavi nealkoholne zamaščenosti jeter) in
- nevrološke bolezni, saj naj bi imeli nevroprotektivni učinek tako pri možgansko-žilnih kot pri nevrodegenerativnih boleznih.

Ob uporabi GLP-1RA se pojavljajo tudi neželeni učinki; najpogostejši so slabost, driska

in bruhanje (37). Raziskava iz leta 2022 na 152 preiskovancih je pokazala, da sta genetska polimorfizma rs2254336 in rs3765467 povezana s tveganjem za gastrointestinalne neželene učinke (38). GLP-1RA so povezani tudi s povečanim tveganjem za sarkopenijo, zato je pred njihovo uporabo smiselna prehranska obravnava z meritvijo telesne sestave, uvedemo pa jih le ob sočasnih drugih ukrepih (telesna dejavnost, psihološka podpora, prehranska podpora) (39, 40).

Genetska variabilnost gena za receptor za glukagonu podobni peptid 1

Genetske spremembe vplivajo tako na znotrajpopulacijsko kot medpopulacijsko raznovrstnost in imajo pomembno vlogo pri fenotipskih razlikah, našem odzivu na okoljske dejavnike, razvoju bolezni in zdravljenju z različnimi zdravili (41). Genom lahko delimo na kodirajoča področja DNA, ki predstavljajo 2 % celotnega genoma in služijo kot nosilec zapisa, ki se nato prepiše v informacijsko ribonukleinsko kislino (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) ter prevede v beljakovine, in na nekodirajoča področja (41). Čeprav so v populaciji genetske spremembe lahko raznolike, se določene pojavljajo pri večjem deležu bolnikov. Spremembe gena, ki se pojavljajo vsaj pri 1 % populacije, imenujemo genetski polimorfizem (42). Ob tem polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) predstavlja spremembo v enem nukleotidu. SNP so zelo pogoste spremembe človeškega genoma, poleg tega pa so tudi zelo dobro opisane. Vodijo lahko do sinonimnih (tihih) sprememb (če novo zaporedje nukleotidov kodira isto aminokislino) ali pa do nesinonimnih sprememb, ki so lahko drugačnosmiselne (novo zaporedje kodira drugo aminokislino in s tem spremeni funkcijo) ali nesmiselne (sprememba pomeni nastanek novega stop kodona ali pa tega odstrani). Poleg tega se SNP lahko pojavijo tudi v promotorju ali

Tabela 1. Pregled raziskav polimorfizmov gena za receptor za glukagonu podobni peptid 1, rs6923761 in rs10305420 (19). HbA1c – glikirani hemoglobin, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), SNP – polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*), GLP-1RA – agonist receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*), GLP-1 – glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*).

Identifikacijska številka polimorfizma	Frekvenca redkejšega alela v evropski populaciji	Povezane klinične značilnosti	Vir
rs10305420 (pogostejši alel C)	0,37027 (T)	zmanjšan odziv na eksenatid (telesna masa in HbA1c) pri bolnikih s prekomerno telesno maso in SB2	(52)
		slabši odziv na zmanjšanje telesne mase ob 12-tedenskem zdravljenju z liraglutidom pri bolnicah s PCOS	(53)
		znižane ravni HbA1c, zmanjšano tveganje za srčno popuščanje in povečanje iztisnega deleža levega prekata	(54)
		brez spremembe kostne gostote lumbalnih vretenc pri ženskah po menopavzi	(55)
		brez povezav med SNP in psihosomatskimi simptomi, povezanimi z odvisnostjo od alkohola	(56)
rs6923761 (pogostejši alel G)	0,324771 (A)	povečana izguba telesne mase in izboljšava presnove pri bolnikih, ki so prejeli liraglutid	(57)
		večja izguba deleža telesne maščobe po 16 tednih zdravljenja z liraglutidom	(58)
		večji zamik praznjenja želodca ob zdravljenju z liraglutidom in eksenatidom	(59)
		manjši odziv v glikemiji po 6-mesečnem zdravljenju z gliptini	(60)
		manjše znižanje HbA1c po zdravljenju z gliptini	(61)
		manjše znižanje HbA1c po zdravljenju z GLP-1RA	(62)
		zmanjšano izločanje inzulina pri bolnikih brez SB2 dve uri po infuziji GLP-1	(45)

intronu, kjer lahko spremenijo vezavna mesta za transkripcijske dejavnike ali pa drugače vplivajo na izrezovanje intronov, kar prav tako lahko spremeni funkcijo končne beljakovine (41).

GLP-1R kodira gen *GLP-1R*, ki se nahaja na kromosomu 6p21.2 (43, 44). Spremembe njegove fiziološke funkcije vplivajo tudi na odziv na GLP-1RA (43, 44). Ločimo več različnih sprememb, ki lahko vplivajo na genetsko variabilnost GLP-1R – zanje so pomembne predvsem spremembe v regulatornih področjih (npr. promotor, 3'-neprevedeno področje) in kodirajočih področjih

(eksoni ter meje med eksoni in introni). Nukleotide sestavljajo specifična zaporedja adenozina (A), citozina (C), gvanina (G) in timina (T). Najpogostejši SNP, ki vodi do spremembe funkcije GLP-1R, so rs1042044 (Leu260Phe, TTA → TTC), rs10305420 (Pro7Leu, CCG → CTG), rs6923761 (Gly168Ser, GGC → AGC) in rs3765467 (Arg131Gln, CGA → CAA) (45).

Večina raziskav se je osredotočala predvsem na to, kako prisotnost različnih SNP vpliva na tveganje za razvoj SB2 in značilnosti razvite bolezni. V raziskavi Sathananthana in sodelavcev so na 88

bolnikov ugotovili, da sta polimorfizma rs6923761 in rs3765467 povezana z zmanjšanim odzivom β -celic na hiperglikemijo in infuzijo GLP-1 (45). Ena izmed največjih raziskav s tega področja je ob pregledu razkrila povezavo med redkim polimorfizmom rs10305492 in znižano koncentracijo glukoze na tešče ter povečano koncentracijo glukoze dve uri po oralnem glukoznem tolerančnem testu (46). Raziskave so ugotovljale tudi povezavo med praznjenjem želodca in polimorfizmi *GLP-1R* (47).

Le nekaj raziskav se je osredotočalo na to, kakšen vpliv imajo polimorfizmi *GLP-1R* na inkretinski odziv. Ena izmed raziskav je poskušala na 36 bolnikih s slabo vodeno SB2 pokazati, kako SNP (rs3765467 in rs761386) vplivajo na odziv na zdravljenje z eksenatidom, a statistične značilnosti (verjetno tudi zaradi majhnega števila preiskovancev) niso dokazali (48). Druga raziskava na 156 preiskovancih pa je ugotovila, da je bila različica alela GG polimorfizma rs3765467 povezana z večjim zmanjšanjem HbA1c (1,7 %) v primerjavi z genotipom GA ali AA (0,8 %), poleg tega pa so bolniki s to različico v večjem deležu dosegli tarčnih 7,0 % HbA1c (49). Različni avtorji so zaradi pomanjkanja raziskav tako že pozvali k novim farmakogenetskimi raziskavam, ki bi se osredotočile na polimorfizme *GLP-1R* in njihovo povezavo z odzivnostjo na *GLP-1RA* (50, 51).

V tabeli 1 predstavljamo dva pogostejše omenjena polimorfizma *GLP-1R*, rs6923761 in rs10305420.

NATRIJ-GLUKOZNI KOPRENAŠALEC 2 IN NJEGOVI ZAVIRALCI

Natrij-glukozni prenašalci (angl. *sodium-glucose transport protein*, SGLT) spadajo v družino aktivnih glukoznih prenašalcev (angl. *solute carrier family 5*, SLC5) (63). SGLT2 se nahaja v proksimalnem tubulu in v fizioloških razmerah reabsorbira 90 % filtrirane glukoze, preostanek pa reabsorbira natrij-

-glukozni koprenašalec 1 (angl. *sodium-glucose cotransporter 1*, SGLT1) v distalnem tubulu (64). V nadaljevanju se podrobneje osredotočamo samo na SGLT2, na katerega kot antihiperglikemična zdravila delujejo zaviralci SGLT2 (65–67).

Reabsorpcija glukoze v ledvicah poteka z aktivnim transportom proti koncentracijskemu gradientu med lumnom in apikalno membrano celice, kar omogoča sklopljenost tega prenašalca s prenosom natrija (66, 67). Tubulni maksimum za reabsorpcijo glukoze je ocenjen na približno 320–375 mg/min, kar pri zdravih posameznikih ustreza približno 10 mmol/l glukoze v serumu (63, 67, 68). Če je presežen (npr. ob hiperglikemiji zaradi SB2), se vsa glukoza ne more več reabsorbirati, zato se je nekaj izloči v urin, čemur pravimo glukozurija (63). Izražanje SGLT2 je pri bolnikih s SB2 znatno večje kot pri zdravih posameznikih, kar omogoča tudi večji potencial za zdravljenje z zaviralci SGLT2 (63, 64, 69, 70).

Zaviralci SGLT2 so antihiperglikemična zdravila, ki so bila prvotno namenjena za zdravljenje SB2, v zadnjih letih pa se je izkazalo, da imajo številne pozitivne učinke tudi pri drugih boleznih, saj zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete in ledvične bolezni, in sicer neodvisno od sočasne prisotnosti SB2 (71). Najpreprostejši mehanizem, s katerim lahko pojasnimo njihovo delovanje, je zaviranje reabsorpcije glukoze v proksimalnem tubulu, kar povzroči glukozurijo, s tem pa se zmanjša tudi hiperglikemija (67). Poleg tega imajo številne učinke na različne organske sisteme, pri čemer je mehanizem teh zapleten in za zdaj patofiziološko še slabo razumljen (72). Povezani so z nevrohumoralnimi in hemodinamičnimi učinki ter učinki na energijsko ravnovesje, hematološki sistem, oksidativni stres in vnetje. Povečajo nastajanje eritropoetina in zmanjšajo telesno maso, a obenem presnovo usmerijo v ketogenezo in povečajo tveganje za hipovolemijo (73). Najpogostejši neželeni učinek so genitalne,

predvsem glivične okužbe, ki se sicer pogosteje pojavljajo pri ženskah (10–15 % bolnic) (9, 74).

Genetska variabilnost gena za natrij-glukozni koprenašalec 2

Beljakovino SGLT2 zapisuje gen *SLC5A2* (angl. *solute carrier family 5 member 2*, sicer imenovan tudi gen *SGLT2*), ki se nahaja na kromosomu 16 (63, 75). Mutacije tega gena so povezane z družinsko glukozurijo, ki se izrazi kot močno izražena glukozurija ob normalnih vrednostih glukoze v krvi. Ker se SGLT2 nahaja tudi v α -celicah trebušne slinavke, se je pojavila hipoteza, da bi lahko zaviralci SGLT2 zaradi polimorfizmov gena različno vplivali tudi na izločanje glukoza, a to še ni bilo potrjeno (65). Čeprav so nekatere raziskave že pokazale, da bi mutacije tega gena lahko vplivale na raz-

voj SB2 in njenih poznih zapletov ter na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2, pa se rezultati razlikujejo (67).

V nadaljevanju predstavljamo enega od pomembnejših polimorfizmov *SLC5A2* in njegov vpliv na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2. Polimorfizem rs9934336 se nahaja v intronu 1 *SLC5A2*, njegova natančna molekularna vloga pa še ni povsem znana (76). Čeprav Ordelheide in sodelavci niso odkrili povezave med tem polimorfizmom ter razvojem in kliničnimi značilnostmi SB2, so poznejše večje raziskave pokazale, da ta obstaja (65). Redkejši alel je bil povezan z boljšo glikemično sliko bolnika in je bil manj pogost pri bolnikih s SB2 (razmerje oboetov (angl. *odds ratio*, OR) = 0,82 [0,68–0,99]). Podobno je tudi raziskava na japonskih bolnikih pokazala, da je med bolniki s SB2 manj nosilcev redkejšega

Tabela 2. Pregled raziskav polimorfizma gena za natrij-glukozni koprenašalec 2 rs9934336. SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, HbA1c – glikirani hemoglobin, OGTT – oralni glukozni tolerančni test, NT-proBNP – N-terminalni fragment pro B-tipa natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*).

Identifikacijska številka polimorfizma	Frekvenca redkejšega alela v evropski populaciji	Povezane klinične značilnosti	Vir
rs9934336 (pogostejši alel G)	0,26652 (A)	povezav med polimorfizmom in spremembo kliničnih značilnosti ob zdravljenju z empagliflozinom ni bilo	(79)
		večja glukozurija pri manjši povprečni ravni glukoze v krvi (pri genotipu A/A); nosilci redkejšega alela so imeli v metaanalizi nižje tveganje za SB2	(76)
		znižan HbA1c pri bolnikih, poleg tega zmanjšano tudi tveganje za SB2 pri tistih, ki so močno ogroženi za srčno-žilni dogodek	(80)
		manjša koncentracija glukoze 30 in 120 minut po OGTT pri posameznikih brez SB2	(81)
		zmanjšana glukoza na tešče in dve uri po OGTT, poleg tega pa tudi zmanjšan HbA1c in manjše tveganje za SB2	(82)
		povečana koncentracija glukoze na tešče, povezava z večjim tveganjem za razvoj diabetične retinopatije	(78)
		nižji NT-proBNP pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni in nakazana povezava z manjšim tveganjem za srčno popuščanje	(83)

alela rs9934336 ($OR = 0,86 [0,78-0,94]$), kar avtorji pripisujejo ugotovljeni povezavi med večjo glukozurijo in tem alelom ($\beta = 0,17$). Povečana glukozurija naj bi imela tako varovalen učinek na bolnikovo toleranco za glukozo (76). Ker tudi klinične raziskave nakazujejo, da naj bi se bolniki z manj izraženo glukozurijo bolje odzivali na zdravljenje z zaviralci SGLT2, avtorji predvidevajo, da bi polimorfizem rs9934336 lahko predstavljal tarčo za personalizirano zdravljenje (76, 77). Kljub omenjenim povezavam pa so Klen in sodelavci pokazali, da naj bi bil omenjeni polimorfizem povezan s povečano koncentracijo glukoze na tešče, pogostejši pa naj bi bil tudi v skupini bolnikov z diabetično retinopatijo ($OR = 7,62 [1,65-35,28]$) (78). Raziskave si glede vpliva polimorfizma rs9934336 na klinično sliko in razvoj SB2 tako za zdaj še nasprotujejo, polimorfizem pa je bil zaradi svoje pogostosti v populaciji sicer že predlagan kot mogoča tarča za personalizirani pristop k zdravljenju SB2 (6). Glavne raziskave, ki so se ukvarjale s polimorfizmom rs9934336, so predstavljene v tabeli 2.

Edina raziskava, ki se je osredotočala na vpliv polimorfizmov *SLC5A2* na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2, je raziskava

Zimdahl in sodelavcev, ki pa ni pokazala vpliva proučevanih polimorfizmov na klinične značilnosti. Raziskava je sicer raziskovala le učinek enega od zaviralcev SGLT2 (empagliflozina) in ne zaviralcev SGLT2 kot razreda zdravil (79).

ZAKLJUČEK

SB2 je presnovna bolezen z zapleteno genetsko in molekularno podlago, ki se ne kaže le kot motnja homeostaze glukoze, ampak tudi s sistemskimi učinki na več organov. Napredek na področju farmakoterapije, zlasti GLP-1RA in zaviralcev SGLT2, je povzročil revolucijo pri zdravljenju SB2, saj ta zdravila omogočajo nadzor glikemije in imajo sočasne koristi za srčno-žilni sistem. Kljub temu pa raznolikost odziva na zdravljenje kaže na potrebo po prilagojenem pristopu k obravnavi te bolezni. Polimorfizmi v genih, ki kodirajo prenašalce in encime, vključene v presnovo zdravil, lahko znatno vplivajo na terapevtsko učinkovitost in profil neželenih učinkov. Razumevanje te genetske podlage zagotavlja okvir za precizno medicino, omogoča posamezniku prilagojeno strategijo zdravljenja in utira pot za personalizirano diabetologijo.

LITERATURA

1. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022; 400 (10365): 1803–20. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5
2. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018; 50 (11): 1505–13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6
3. Cai L, Wheeler E, Kerrison ND, et al. Genome-wide association analysis of type 2 diabetes in the EPIC-InterAct study. *Sci Data*. 2020; 7 (1): 393. doi: 10.1038/s41597-020-00716-7
4. Strausz S, Ruotsalainen S, Ollila HM, et al. Genetic analysis of obstructive sleep apnoea discovers a strong association with cardiometabolic health. *Eur Respir J*. 2021; 57 (5): 2003091. doi: 10.1183/13993003.03091-2020
5. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014; 63 (6): 2158–71. doi: 10.2337/db13-0949
6. Venkatachalapathy P, Padihalahouse S, Sellappan M, et al. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 1441–55. doi: 10.2147/PGPM.S329787
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753–86. doi: 10.2337/dci22-0034
8. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. 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*. 2022; 65 (12): 1925–66. doi: 10.2337/dci22-0034
9. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2022, pp. 51–83.
10. Viljoen A, Bain SC. Glucagon-Like Peptide 1 Therapy: From Discovery to Type 2 Diabetes and Beyond. *Endocrinol Metab*. 2023; 38 (1): 25–33. doi: 10.3803/EnM.2022.1642
11. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (7): 3451. doi: 10.3390/ijms23073451
12. Diz-Chaves Y, Herrera-Pérez S, González-Matías LC, et al. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in the Integration of Neural and Endocrine Responses to Stress. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3304. doi: 10.3390/nu12113304
13. Holst JJ, Ørskov C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment. *Diabetes*. 2004; 53 (suppl_3): S197–S204. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.s197
14. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 166 (1): 27–41. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x
15. Willard FS, Sloop KW. Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *Journal of Diabetes Research*. 2012; 2012: e470851. doi: 10.1155/2012/470851
16. Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al. Incretin-based therapies: Viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 2 (Suppl 2): S223–31. doi: 10.2337/dc09-S315
17. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and when?. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016; 7 (S1): 50–5. doi: 10.1111/jdi.12466
18. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes?. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181 (6): R211–R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566
19. El Eid L, Reynolds CA, Tomas A, et al. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics. *Pharmacological Research*. 2022; 184: 106411. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106411
20. Pedrosa MR, Franco DR, Gieremek HW, et al. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What have we achieved so far?. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (11): 867–84. doi: 10.1007/s11883-022-01062-2
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9 (10): 653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5
22. Berndt J, Ooi SL, Pak SC. What is the mechanism driving the reduction of cardiovascular events from glucagon-like peptide-1 receptor agonists? – A mini review. *Molecules*. 2021; 26 (16): 4822. doi: 10.3390/molecules26164822

23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
24. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019; 7 (10): 776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
25. van Baar MJB, van der Aart AB, Hoogenberg K, et al. The incretin pathway as a therapeutic target in diabetic kidney disease: A clinical focus on GLP-1 receptor agonists. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. 2019; 10: 2042018819865398. doi: 10.1177/2042018819865398
26. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther*. 2020; 11 (2): 369–86. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3
27. Petit J-M, Cercueil J-P, Loffroy R, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102 (2): 407–15. doi: 10.1210/jc.2016-2775
28. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016; 387 (10019): 679–90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (12): 1113–24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395
30. Cariou B. The metabolic triad of non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity and type 2 diabetes: Implications for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022; 24 (S2): 15–27. doi: 10.1111/dom.14651
31. Cusi K, Sattar N, García-Pérez L-E, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018; 35 (10): 1434–9. doi: 10.1111/dme.13697
32. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023; 108 (7). doi: 10.1210/clinem/dgad076
33. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldello A, et al. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017; 28 (2): 88–103. doi: 10.1016/j.tem.2016.10.001
34. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013; 123 (6): 2730–6. doi: 10.1172/JCI68295
35. Edison P, Femminella GD, Ritchie CW, et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2021; 17 (S9): e057848. doi: 10.1002/alz.089799
36. Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16. doi: 10.3389/fnins.2022.970925
37. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017; 19 (3): 336–47. doi: 10.1111/dom.12824
38. Long J, Liu Y, Duan Y, et al. Effect of GLP-1R rs2254336 and rs3765467 polymorphisms on gastrointestinal adverse reactions in type 2 diabetes patients treated with liraglutide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78 (4): 589–96. doi: 10.1007/s00228-021-03225-7
39. Memel Z, Gold SL, Pearlman M, et al. Impact of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Patients High Risk for Sarcopenia. *Curr Nutr Rep*. 2025; 14 (1): 63. doi: 10.1007/s13668-025-00649-w
40. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss?. *Circulation*. 2024; 150 (16): 1288–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.067676
41. Slavec L, Geršak K, Karas Kuželički N, et al. Humane genetske spremembe in njihovo določanje: Trenutno stanje in obeti za prihodnost. *Slovenska pediatrija*. 2020; 27 (4): 63–171. doi: 10.38031/slovpediatr-2020-4-01
42. Al-Koofee DAF, Mubarak SMH, Al-Koofee DAF, et al. Genetic Polymorphisms. *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*, IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88063
43. Stoffel M, Espinosa R III, Michelle MLB, et al. Human Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Gene: Localization to Chromosome Band 6p21 by Fluorescence In Situ Hybridization and Linkage of a Highly Polymorphic Simple Tandem Repeat DNA Polymorphism to Other Markers on Chromosome 6. *Diabetes*. 1993; 42 (8): 1215–8. doi: 10.2337/diab.42.8.1215

44. Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, et al. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004; 66 (1): 63–9. doi: 10.1016/j.diabres.2004.02.004
45. Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (9): 2074–6. doi: 10.2337/dc10-0200
46. Wessel J, Chu AY, Willems SM, et al. Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility. *Nat Commun*. 2015; 6 (1): 5897. doi: 10.1038/ncomms6897
47. Yau AMW, McLaughlin J, Maughan RJ, et al. A Pilot Study Investigating the Influence of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Single Nucleotide Polymorphisms on Gastric Emptying Rate in Caucasian Men. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9. doi: 10.3389/fphys.2018.01331
48. Lin C-H, Lee Y-S, Huang Y-Y, et al. Polymorphisms of GLP-1 Receptor Gene and Response to GLP-1 Analogue in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 176949. doi: 10.1155/2015/176949
49. Guan Z, Du Y, Li R, et al. 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*. 2022; 78 (5): 793–9. doi: 10.1007/s00228-021-03249-z
50. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35 (3): e3109. doi: 10.1002/dmrr.3109
51. Zeng Z, Huang S-Y, Sun T. Pharmacogenomic Studies of Current Antidiabetic Agents and Potential New Drug Targets for Precision Medicine of Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020; 11 (11): 2521–38. doi: 10.1007/s13300-020-00922-x
52. Yu M, Wang K, Liu H, et al. GLP1R Variant is Associated with Response to Exenatide in Overweight Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Pharmacogenomics*. 2019; 20 (4): 273–7. doi: 10.2217/pgs-2018-0159
53. Jensterle M, Pirš B, Goričar K, et al. Genetic Variability in GLP-1 Receptor is associated with Inter-individual Differences in Weight Lowering Potential of Liraglutide in Obese Women with PCOS: A Pilot Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (7): 817–24. doi: 10.1007/s00228-015-1868-1
54. Daghlis I, Karhunen V, Ray D, et al. Genetic Evidence for Repurposing of GLP1R (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor) Agonists to Prevent Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10. doi: 10.1161/JAHA.120.020331
55. Zhang L, He J, Sun X, et al. Relationship between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and bone mineral density in postmenopausal women in Shanghai. *Ann Palliat Med*. 2020; 9 (4): 1732–41. doi: 10.21037/apm-19-396
56. Tsermpini EE, Goričar K, Kores Plesničar B, et al. Genetic Variability of Incretin Receptors and Alcohol Dependence: A Pilot Study. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 908948. doi: 10.3389/fnmol.2022.908948
57. de Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O, et al. 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*. 2015; 29 (4): 595–8. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.02.010
58. Maselli D, Atieh J, Clark MM, et al. Effects of Liraglutide on Gastrointestinal Functions and Weight in Obesity: A Randomized Clinical and Pharmacogenomic Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30 (8): 1608–20. doi: 10.1002/oby.23481
59. Chedid V, Vijayvargiya P, Carlson P, et al. Allelic Variant in the Glucagon-like peptide 1 Receptor Gene Associated with Greater Effect of Liraglutide and Exenatide on Gastric Emptying: A Pilot Pharmacogenetics Study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30 (7): e13313. doi: 10.1111/nmo.13313
60. Úrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, et al. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (5): 317–23. doi: 10.2217/pgs-2019-0147
61. Javorský M, Gotthardová I, Klimčáková L, et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (9): 941–4. doi: 10.1111/dom.12682
62. Tonin G, Goričar K, Tanja Blagus, et al. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 and glucagon-like peptide 1 receptor effect on glycemic and pressure control in type 2 diabetes patients treated with SGLT-2 inhibitors and GLP-1RA in the everyday clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1547920. doi: 10.3389/fendo.2025.1547920
63. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metabolism*. 2017; 26 (1): 27–38. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.011
64. Ilias I, Thomopoulos C, Michalopoulou H, et al. Antidiabetic drugs and blood pressure changes. *Pharmacological Research*. 2020; 161: 105108. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105108

65. Ordelheide A-M, Böhm A, Kempe-Teufel D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations. *PLOS ONE*. 2017; 12 (5): e0177148. doi: 10.1371/journal.pone.0177148
66. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT-2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*. 1994; 93 (1): 397-404. doi: 10.1172/JCI116972
67. Klen J, Dolžan V. Treatment Response to SGLT-2 Inhibitors: From Clinical Characteristics to Genetic Variations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (18): 9800. doi: 10.3390/ijms22189800
68. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: The latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14 (12): 1287-302. doi: 10.1080/17425255.2018.1551877
69. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (6): 771-6. doi: 10.2337/dc16-2724
70. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, et al. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: The RISC Study. *Diabetologia*. 2011; 54 (6): 1507-16. doi: 10.1007/s00125-011-2112-x
71. Chan JCH, Chan MCY. SGLT-2 Inhibitors: The Next Blockbuster Multifaceted Drug?. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (2): 388. doi: 10.3390/medicina59020388
72. Lam-Chung CE. Comprehensive review of SGLT-2 inhibitors' efficacy through their diuretic mode of action in diabetic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1174692. doi: 10.3389/fendo.2023.117469
73. Klen J, Dolžan V. SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: More than Just Glucose Regulation. *Pharmaceutics*. 2023; 15 (7): 1995. doi: 10.3390/pharmaceutics15071995
74. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7: 2824. doi: 10.1038/s41598-017-02733-w
75. Yu L, Lv J-C, Zhou X, et al. Abnormal expression and dysfunction of novel SGLT-2 mutations identified in familial renal glucosuria patients. *Hum Genet*. 2011; 129 (3): 335-44. doi: 10.1007/s00439-010-0927-z
76. Monobe K, Noso S, Babaya N, et al. Clinical and genetic determinants of urinary glucose excretion in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2021; 12 (5): 728-37. doi: 10.1111/jdi.13417
77. Hwang YC, Kim JH, Lee BW, et al. A Lower Baseline Urinary Glucose Excretion Predicts a Better Response to the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2019; 43 (6): 898-905. doi: 10.4093/dmj.2018.0257
78. Klen J, Goričar K, Dolžan V. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 influences glycemic control and risk for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 2020; 39 (3): 276-82. doi: 10.2478/jomb-2019-0040
79. Zimdahl H, Haupt A, Brendel M, et al. 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*. 2017; 27 (4): 135-42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000268
80. Drexel H, Leiherer A, Saelly CH, et al. Are SGLT-2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019; 39 (8): BSR20190299. doi: 10.1042/BSR20190299
81. Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT-2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics*. 2011; 12 (8): 1119-26. doi: 10.2217/pgs.11.69
82. Muendlein A, Ebner J, Leiherer A, et al. Evaluation of the association of single nucleotide polymorphisms in the sodium glucose co-transporter 2 gene with glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2018; 275: e185-e186. doi: 10.1016/S0735-1097(18)32376-3
83. Katzmänn JL, Mason AM, März W, et al. Genetic Variation in Sodium-glucose Cotransporter 2 and Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110 (1): 149-58. doi: 10.1002/cpt.2153