

دیابت: آیا در آینده فارماکوژنومیک می‌تواند دیابت را درمان کند؟

دیابت نوعی بیماری است که براساس هایپرگلیسمی تعریف می‌شود. اشکال تک ژنی دیابت وجود دارد، که نشان می‌دهد عوامل ژنتیکی تأثیر چشمگیری در درمان بیمارانی که بدنشان انسولین را به سولفوریل اوره تبدیل میکنند دارد. اکثر دیابت‌ها، دیابت نوع ۲ هستند. این بررسی به تشریح شواهد موجود در مورد فارماکوژنتیک متفورمین، سولفونیل اوره، تiazولیدیندیون و مهار کننده‌های دیپپتیدیل پپتیداز - ۴ می‌پردازد و نشان می‌دهد که این داروها تنها در صورتی فایده بالینی خواهند داشت که ژنوتیپ در زمان تجویز دارو شناخته شده باشد. آینده فارماکوژنتیک در دیابت و سایر بیماری‌های مولتی فاکتوریال به یک تغییر اساسی و نوآورانه وابسته است در رویکرد ژنوتیپ پیشگیرانه از ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی برای تلفیق اطلاعات ژنتیکی با سایر داده‌های بالینی فنوتیپی استفاده شده و این اطلاعات بصورت ساده به پزشک ارائه می‌گردد. امروزه با توجه به کاهش چشمگیر در هزینه‌های تعیین ژنوتیپ، این آینده چندان دور نیست.

تا به امروز، فارماکوژنومیک با عملکرد بالینی تا حد زیادی به واکنش‌های دارویی نامطلوب منحصر بفرود، تغییر در متابولیسم دارو، و نتیجه درمان شیمی درمانی که در آن جهش‌های سوماتیک، مداخله هدفمند را تحریک می‌کنند، محدود شده است. در این بررسی، بر روی فارماکوژنومیک در دیابت نوع ۲ تمرکز شده و از این موارد نه تنها برای تشریح پیشرفت‌های اخیر در این زمینه بلکه برای پرداختن به چالش‌هایی که هنگام بررسی ژنتیک اثربخشی درمان و عوارض جانبی (معمولاً خفیف و متوسط) بیماری‌های مولتی فکتوریال بکار می‌رود، استفاده شده است.



معصومه کهندانی^۱

۱- کارشناس بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا

سبب‌شناسی پیچیده دیابت

دیابت، مانند بسیاری از بیماری‌های پیچیده دیگر براساس حد آستانه‌ای که برای پراکندگی نرمال یک صفت وجود دارد، تشخیص داده می‌شود. در مورد دیابت، مقدار قند خون ناشتا بیشتر از ۷ میلی مول در لیتر است که سطح آستانه آن خطر وجود عوارض مویرگی را در پی دارد. دلایل زیادی وجود دارد که قند خون فرد می‌تواند از این حد آستانه بیشتر شود. با این حال، به طور رایج دو گروه دیابت نوع ۱ و نوع ۲ شناسایی می‌شوند. در حالی که دیابت نوع ۱ دارای علت واضح و مشخصی است (نابودی خود ایمنی بتا سلول‌های جزایر لانگرهانس)، دیابت نوع ۲ اساساً تشخیص منحصر به فردی دارد. بنابراین، به نظر می‌رسد احتمالاً همراه با دیابت نوع ۲، زیر گروه‌های قابل توجهی از اتیولوژی متمایز وجود داشته باشد. در طول ۲۰ سال گذشته، تعداد زیادی از اشکال تک ژنی دیابت شناسایی شده است که اغلب هنوز با دیابت نوع ۲ اشتباه گرفته می‌شوند. همانطور که بعداً توضیح داده می‌شود، این اشکال تک ژنی دیابت می‌توانند پاسخ جدی به درمان‌های هدفمند دیابت داشته باشند و نمونه‌های محکمی از نظر فارماکوژنومیک در کلینیک دیابت باشند. با این وجود، فرض بر این است که هرچه دانش بیشتری در زمینه سبب‌شناسی دیابت کسب می‌کنیم و گروه مبتلا به دیابت نوع ۲ را به زیر گروه‌های مجزا تقسیم می‌کنیم، لازم است بدانیم که دیابت نوع ۲ واقعی یک بیماری چندژنی است. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده است که احتمالاً هزاران واریانت با ریسک نرمال با فراوانی نادر یا کم وجود دارد که به خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ کمک می‌کند در حالی که به صورت جداگانه دارای اثرات بزرگی هستند، در شیوع کلی دیابت نوع ۲ نقش بسزایی ندارند.

پاسخ به درمان در دیابت نوع ۲

به طور متداول مطالعات فارماکوژنومیک در راندمان دارویی به واریانتهایی که فارماکوکینتیک (PK) دارو را تغییر می‌دهند و واریانتهایی که باعث تغییر فارماکودینامیک (PD) دارو می‌شوند تقسیم می‌گردد (شکل ۱). در بیماری‌های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ که تنوع سبب‌شناسی قابل توجه است، تقسیم PD بر اساس تفاوت در پاسخ به دارو مفید است زیرا تنوع اتیولوژیکی اساسی و تفاوتها را نشان می‌دهد. اکثر داروهای دیابت نقایص پاتوفیزیولوژی (سبب‌شناسی) که در ایجاد دیابت نقش

دارند را برطرف می‌کنند. بنابراین تفاوت در علت (به عنوان مثال نارسایی سلول‌های بتا) به احتمال زیاد در پاسخ به داروهایی که در درجه اول در این مسیر اثر می‌کنند تأثیر می‌گذارد (مانند سولفونیل اوره). به این ترتیب پیش بینی می‌کنیم سبب‌شناسی ژنتیکی دیابت باید به مطالعات فارماکوژنومیک دارو/مسیرهای سبب‌شناسی منجر شود. در مقابل، همانطور که بعداً برای متفورمین توضیح داده می‌شود، درک ساختار ژنتیکی پاسخ به داروهای دیابت می‌تواند بینشی در مورد بیماری دیابت ارائه دهد. در مقابل، برخی از داروها (به عنوان مثال مهار کننده‌های ناقل گلوکز سدیم ۲) قند خون را از طریق مکانیسم مشخص (در این مورد بازدارنده جذب مجدد گلوکز ناشی از گلیکوزوری) که برای بیماری دیابت اتیولوژیک نیست کاهش می‌دهند و بنابراین در این سناریو بعید است که تنوع ژنتیکی در سبب‌شناسی منجر به تغییر در پاسخ به دارو شود.

اگر در زمان تجویز دارو اطلاعات ژنوتیپ در دسترس باشد، اثرات فارماکوژنتیک قابل بررسی است.

داروهای دیابت از نظر کارایی براساس نوع آن متفاوت هستند. متفورمین و سولفونیل اوره احتمالاً قوی‌ترین هستند، با کاهش ۱/۵-۱ هموگلوبین A1c (HbA1c) که اغلب با مهار کننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4) دیده می‌شود باعث کاهش متوسط HbA1c به میزان تقریباً ۰/۶٪ است. در اینجا لازم به ذکر است برای افراد غیر دیابتی، گلیسمیا بعنوان معیار مطلق درصد هموگلوبین گلیکوزه اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین، تغییر مطلق در HbA1c را می‌توان با یک تغییر نسبی اشتباه گرفت - بهبود ۱٪ در HbA1c یک اثر بسیار مهم است و با کاهش تقریبی ۴۰-۳۰٪ خطر عوارض مویرگی همراه است. در آزمایشات بالینی تفاوت بین مداخلات ۳/۰٪، از نظر بالینی تفاوت مهمی در نظر گرفته می‌شود.

با توجه به اینکه اثرات فارماکوژنتیک درمان دارویی دیابت احتمالاً منعکس کننده علت اصلی آن است (شکل ۱) و این که دیابت نوع ۲ بسیار پلی ژنیک است و از چندین نوع اثر اتیولوژیک کوچک تشکیل شده است، به احتمال زیاد برای اثربخشی درمان، اثرات فارماکوژنتیک کم خواهد بود. این پدیده را در مورد پاسخ به متفورمین بررسی شده که وراثت پذیری به طور مساوی در تمام کروموزومها پخش می‌شود، به جای اینکه توسط برخی لکوسها با اثر بزرگ هدایت شود.

وجود ندارد، یک ارزیابی کامل از پیامدها برای بررسی دقیق اثربخشی و مقرون به صرفه بودن آن انجام شود.

استفاده از فارماکوژنومیک در بیماری های مولتی فاکتوریال

یک مفهوم کلی که در مورد فارماکوژنومیک بیماری های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ بکار برده می شود این است که احتمالاً از ژنتیک برای ارائه یک پیش بینی قطعی استفاده نمی شود. بنابراین، به عنوان مثال، در صورت تجویز داروی اباکاویر، اگر فردی ژنوتیپ $HLA-B * 5701$ را داشته باشد طبق شواهد موجود - نباید اباکاویر دریافت کند. در دیابت نوع ۲ این مسئله بعید به نظر می رسد. این اتفاق تا اندازه ای به این دلیل است که اندازه اثر احتمالاً کوچک است (همانطور که قبلاً مورد بحث قرار گرفت) و مهمتر از آن نوع پاسخ به دارو در افراد بسیار متغیر است. بنابراین، در حالی که میانگین گروهی از بیماران که دارای آلل «پاسخ خوب» هستند از گروهی که این آلل را حمل نمی کنند، به دارو بهتر پاسخ می دهند. در سطح فردی، عده ای هستند که آلل پاسخ خوب را حمل می کنند ولی به دارو پاسخ ضعیف می دهند. به همین ترتیب افرادی خواهند بود که آلل پاسخ خوب را ندارند اما خوب پاسخ می دهند. بنابراین، ما نمی توانیم این موضوع را با اطمینان پیش بینی کنیم مگر اینکه اثر آللی پیش بینی شده بسیار بزرگ باشد (که به غیر از دیابت تک ژنی اینگونه نیست). بنابراین، از ژنوتیپ در ترکیب با خصوصیات بالینی برای پیش بینی یک پاسخ احتمالی استفاده می شود (شکل ۲)، به عنوان مثال، در یک بیمار پیش بینی می شود که احتمال دستیابی به $HbA1c$ هدف با یک دارو ۷۳٪ است اما با داروی جایگزین دیگر ممکن است فقط ۵٪ احتمال داشته باشد. در این سناریو این اطلاعات در مورد احتمال پاسخ می تواند توسط پزشک و بیمار استفاده شود تا با در نظر گرفتن ویژگی های دارو، عوارض جانبی احتمالی و ترجیح بیمار، تصمیم بگیرند که چه درمانی باید تجویز شود.

پاسخ دارویی در دیابت- فنوتیپ بالینی

قبل از پرداختن به نمونه هایی که نشان می دهند چگونه تغییرات ژنتیکی باعث تغییر پاسخ دارو در دیابت شده است، مهم است که تشخیص دهیم که تنوع ژنتیکی یک ویژگی است که در پیش بینی اثربخشی داروی دیابت مورد

رویکرد مرسوم برای فارماکوژنومیک، درخواست آزمایش ژنتیکی قبل از نوشتن نسخه است. این کار در زمانی صورت می گیرد که خطر آسیب دارو زیاد باشد (به عنوان مثال واکنش دارویی نامطلوب شدید) یا دارو بی فایده باشد (به عنوان مثال در شیمی درمانی) که با هزینه بالای دارو آمیخته می شود. با این وجود در دیابت نوع ۲ که احتمالاً اثرات فارماکوژنتیکی آن ناچیز است و هزینه دارو نیز نسبتاً اندک است، پزشک یا ارائه دهنده خدمات بهداشتی بعید است که هزینه های ژنوتیپ / توالی یابی و مدت زمان لازم برای به دست آوردن نتیجه را قبل از تصمیم گیری در مورد انتخاب داروی دیابت تحمیل کند. با این حال، هزینه توالی یابی ژنوتیپ به طرز چشمگیری در حال کاهش است. اکنون می توان ژنوم وسیعی را با ژنوتیپ با تراکم بالا را با تقریباً ۳۰ - ۴۰ دلار انجام داد. بیشتر داده های مربوط به جذب، توزیع، متابولیسم و محتوای مدفوع (ADME) به عنوان متغیرهای مرتبط با اثر بخشی دارو بررسی می شوند. ثبت ژنوتیپ های پیشگیرانه با ژنوتیپ های قابل بررسی در پرونده پزشکی بیمار امکان پذیر است. با استفاده از زیرساخت های فناوری اطلاعات مناسب و نقشه برداری ژنتیکی برای یک اقدام بالینی مشخص، اطلاعات ژنوتیپ در زمان تجویز دارو در یک ابزار پشتیبانی تصمیم گیری بالینی، رایگان و فوراً در دسترس خواهد بود. در این مرحله ژنوتیپ برای جهت دهی به تصمیم گیری ها به آسانی استفاده از جنسیت یا شاخص توده بدنی در دسترس خواهد بود. در این نقطه، اثرات فارماکوژنتیک کوچک تا متوسط می تواند برای جهت دهی تجویز استفاده شود - اگر بین دو تصمیم گیری در مورد درمان دیابت تعادل وجود داشت اطلاعات ژنتیکی می تواند به تصمیم نهایی کمک کند.

این تغییر اساسی و نوآورانه یک چالش برای تامین کنندگان مراقبت های بهداشتی و دریافت کنندگان است. رویکرد فعلی برای اجرای روش های جدید درمانی یا تشخیصی در قالب یک بررسی بالینی، مستلزم اثبات اثربخشی و مقرون به صرفه بودن آن اقدام است. با این وجود، در فارماکوژنتیک ترکیبات بالقوه تعامل دارو و ژن زیاد است و غیرممکن است که برای هر ترکیب پیامد بالینی بررسی شود. واقع بینانه تر است که اطمینان حاصل شود که تا زمانی که سطح کافی از شواهد برای شناسایی فارماکوژنتیک و تجویز دارو

یک بررسی متقاطع تصادفی از متفورمین و گلیکولازید (یک سولفونیل اوره است) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماران HNF1A MODY نشان داد که بیماران MODY نسبت به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به تأثیرات glucoselowering سولفونیل اوره پنج برابر حساس هستند. این یافته باعث شد بیمارانی که (که به اشتباه دارای دیابت نوع ۱ تشخیص داده شده بودند) سالها به مصرف انسولین وابستگی داشتند از درمان با انسولین به سولفونیل اوره با دوز کم بطور موفقیت آمیز تغییر حالت دهند. اندازه اثر فارماکوژنتیک در اینجا به قدری زیاد است که با دانستن ژنوتیپ فرد توصیه‌های درمانی نهایی به سرعت ارائه می‌شود - از سولفونیل اوره با دوز کم استفاده کنید. با این حال، باید احتیاط کرد که MODY نادر است، (تقریباً ۳٪ از دیابتی که در سن کمتر از ۳۰ سال تشخیص داده شده است). قبل از تجویز سولفونیل اوره در بیمارانی که تصور می‌شد دیابت نوع ۲ دارند، MODY بررسی شد و مشخص شد که اکثر آنها MODY ندارند و بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بخوبی به سولفونیل اوره پاسخ می‌دهند.

شکل دیگری از MODY به علت نقص ژنتیکی در گلوکوکیناز، گیرنده گلوکز پانکراس است. قند خون ناشتا از بدو تولد وجود دارد، اما بعد از خوردن غذا، قند خون و HbA1c افزایش نسبتاً نرمالی دارند و بنابراین در طولانی مدت، خطر افزایش عوارض مویرگی را ندارد. با اینحال، اگر کودکی آزمایش شود (به دلایل دیگر) و مشخص شود که قند خون بالایی دارد، غالباً تصور می‌شد که دیابت نوع ۱ دارد و تحت درمان انسولین قرار می‌گرفت. جالب اینجاست که درمان انسولین هیچ تفاوتی در سطح HbA1c ایجاد نمی‌کند، و در افراد مبتلا به گلوکوکیناز-MODY هیچ درمانی برای دیابت لازم نیست. در نتیجه، بیمارانی که در آنها دیابت نوع ۱ تشخیص داده شده می‌توانند انسولین خود را قطع کنند و بیمارانی که دیابت نوع ۲ دارند می‌توانند تمام داروهای خوراکی خود را متوقف کنند.

دیابت نوزادی (NDM) نوعی دیابت است که در ۶ ماه اول زندگی بروز می‌کند. در این سن، داشتن دیابت خود ایمنی نوع ۱ بسیار بعید است و به احتمال زیاد یک علت ژنتیکی وجود دارد. پنجاه درصد موارد NDM به دلیل جهش‌های هتروزیگوت در ژن‌های رمزگذاری شده زیر واحدهای کانال K ATP KIR6.211 و SUR1.12 و وجود آمده است. این جهش‌ها باعث می‌شوند کانال KATP نسبت

بررسی قرار می‌گیرد. به طور رایج بررسی‌های بالینی هنگام ارزیابی پاسخ دارو، فنوتیپ بیمار را در نظر نمی‌گیرند. با این حال، مطالعات اخیر این آزمایشات را مجدداً مورد بررسی قرار داده و نشان داده است که حتی پارامترهای ساده مانند شاخص توده بدنی و نوع جنس نیز اهمیت دارد. به عنوان مثال، زنان چاق به تیزولیدیندیون خیلی خوب پاسخ می‌دهند در حالی که مردان لاغر به سولفونیل اوره خوب پاسخ می‌دهند. با ارزیابی سیستماتیک فنوتیپ و بررسی مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا، بیماران مبتلا به دیابت به پنج گروه یا زیر گروه تقسیم شده‌اند. احتمالاً این گروه‌ها پاسخ متفاوتی به درمان‌های دیابت خواهند داد. در این زمینه تنوع ژنتیکی بر اساس چنین تنوع بالینی و فیزیولوژیکی باید بصورت طبقه بندی در نظر گرفته شود تا بتواند راهنمای انتخاب درمان شود.

دیابت تک ژنی - در حال حاضر درمان با فارماکوژنومیک بخشی از اقدامات بالینی است

همانطور که اشاره شد، در میان مفاهیم مذکور، دیابت تک ژنی، یک استثناء است. اصطلاح دیابت تک ژنی همه اشکال دیابت ناشی از جهش یا حذف یک نقطه در یک ژن را در بر می‌گیرد. اشکال نادر بسیاری از دیابت تک ژنی وجود دارد که خارج از محدوده این بررسی است. در اینجا، من به ناهنجاری‌های تک ژنی سلول بتا که باعث شروع دیابت بلوغ جوانان (MODY) و اختلالات نادر سلول‌های بتا که باعث دیابت نوزادی می‌شود، می‌پردازم، زیرا این زیرگروه‌های ژنتیکی می‌توانند متفاوت از دیابت نوع ۱ یا «عادی» و یا نوع ۲ باشند.

MODY به خودی خود یک بیماری هتروژن است و در بیش از ۱۰ ژن غالب جهش دارد. MODY به طور معمول، به عنوان دیابت غیر انسولین قبل از سن ۲۵ سالگی، با سه نسل سابقه خانوادگی معرفی می‌شود. شایع‌ترین شکل MODY به دلیل جهش در ژن HNF1A ایجاد می‌شود که فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای هیپاتوسیتی 1α را رمز گذاری می‌کند. از آنجا که MODY، HNF1A اغلب در سنین جوانی ظاهر می‌شود ممکن است با دیابت نوع ۱ اشتباه شود. یا وقتی که در سنین بالاتر بی‌نیاز از انسولین می‌شوند، می‌تواند با دیابت نوع ۲ اشتباه شود. با این حال، بر خلاف دیابت نوع ۲، این زیر گروه تعریف شده ژنتیکی به شدت نسبت به درمان سولفونیل اوره حساس است.

به آدنوزین تری فسفاتاز داخل سلولی (ATP) غیر حساس شود و در نتیجه باز بماند و سلول بتا در حالت های پیلاریزه شده نگه داشته شود و نسبت به گلوکز بی پاسخ گردد. کانال KATP محل عمل سولفونیل اوره ها است که کانال را می بندند و ترشح انسولین را تحریک می کنند. در این بیماران سولفونیل اوره های مورد استفاده در دوز بالا (۲-۴) برابر حداکثر دوز در کیلوگرم برای بزرگسالان) می توانند کانال های جهش یافته KATP را ببندند و ترشح انسولین را تحریک کنند. این اتفاق باعث می شود درمان مادام العمر با انسولین به درمان با سولفونیل اوره تبدیل شود همانطور که در ۹۰٪ بیماران مبتلا به NDM رخ داد. این مورد، مثال بارز دیگری از فارماکوژنومی بود.

فارماکوژنومیک در دیابت نوع ۲

مطالعات بسیاری وجود دارد که تاثیر ژنتیک را بر پاسخ به داروهای دیابت در دیابت نوع ۲ بررسی کرده اند. اینها اغلب مطالعاتی هستند که در مقیاس کوچک انجام می شوند (مثلاً ۱۰۰ بیمار) و تکرار نمی شوند. از آنجا که اندازه اثر پیش بینی شده در دیابت نوع ۲ کم است، به احتمال زیاد بیشتر گزارش های موجود در منابع علمی مثبت کاذب است. در این مطالعه سعی بر این نیست که تمام مطالعات در مورد فارماکوژنتیک داروهای دیابت را گردآوری کنیم زیرا اخیراً مطالعاتی وجود دارد که این کار را انجام داده اند. در عوض، بر دو بخش اصلی تمرکز شده است - تأثیرات دارویی که قوی هستند (بر اساس پاسخ و / یا از نظر بیولوژیکی) و امکان تفسیر در مراقبت های بالینی را دارند و اینکه چگونه می توان از فارماکوژنتیک برای ارائه بینش در سبب شناسی دیابت و عمل دارو بویژه در رابطه با متفورمین استفاده کرد. در این مطالعه بر روی داروهای متفورمین، سولفونیل اوره، تiazolidinedione و مهارکننده های DPP-۴ تمرکز شده است. تنها مطالعات فارماکوژنتیک محدودی برای مهار کننده های انتقال دهنده گلوکز سدیم ۲ و آگونیست های گیرنده پپتید-۱ شبه گلوکاگون منتشر شده است.

اثر متفورمین

متفورمین اولین دارو برای دیابت نوع ۲ است. این دارو از گل یاس بنفش فرانسوی تهیه شده است و بیش از ۶۰ سال است که کاربرد بالینی دارد. با این حال، مکانیسم عملکرد آن بسیار بحث برانگیز است. متفورمین یک درمانگر بسیار

مؤثر است که با کاهش وزن و محافظت احتمالی از قلب همراه است و به دلیل اثرات سودمند بالقوه آن بر سرطان و عوارض و پیری بررسی شده است. البته لازم به ذکر است که متفورمین تقریباً در ۱۰٪ افرادی که این دارو برایشان تجویز شده، باعث عوارض جانبی قابل توجهی در دستگاه گوارش (GI) می شود و در ۵٪ منجر به از کار افتادگی دستگاه گوارش می گردد. مکانیسم های عدم تحمل GI نیز به خوبی شناخته نشده است. مزایای قابل توجه این دارو در کنار ابهام در مورد مکانیسم عمل و عوارض جانبی آن، این دارو را به یک داروی جذاب تبدیل می کند که ارزش مطالعه دارد.

در یک رویکرد جدید برای بررسی مکانیسم متفورمین، مطالعه پیوستگی وسیع ژنوم (GWAS) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند انجام شد که با کاهش HbA1c پس از شروع عوارض همراه بود. در اولین مطالعه گزارش شده در سال ۲۰۱۱، در کشف اولیه GWAS تقریباً ۱۰۰۰ بیمار وجود داشت، که اندازه کلی نمونه ۴۲۰۰ بیمار بود. در این مطالعه مشخص شده که یک مکان در کروموزوم ۱۱ که شامل ژنهای NPAT و ATM است با پاسخ گلیسمی به متفورمین همراه است. پس از آن، کنسرسيوم ژنتیک متفورمین (<https://www.pgm.org/metgen.html>) تشکیل شد و تعداد نمونه موجود به ۱۲۹۱۰ بیمار افزایش یافت، آنها دریافتند که یک نوع اینترنیک، که سطح بیان SLC2A2 (GLUT2) را تغییر می دهد با پاسخ گلیسمی به متفورمین همراه است. این دو مکان متفورمین (NPAT / ATM و SLC2A2) مقاوم ترین گونه های فارماکوژنتیک تکثیر شده در دیابت نوع ۲ هستند. این مطالعات همانند بسیاری از مطالعات ژنتیکی، سؤالات بیشتری را نسبت به آنچه که پاسخ می دهند ایجاد می کنند. برای مکان NPAT / ATM مشکل است که از ژن و گونه سببی مطمئن شد و بنابراین، مطالعه بر روی موشها برای بررسی این مکانیسم ادامه یافت اما این نتیجه گیری وسوسه انگیز است که بیان می کند، ژن سرطان، ATM، سببی است. بیمارانی که دارای جهش های مغلوب در ATM هستند، دچار آتاکسی تلانژیکتازی می شوند که این بیماری با آتاکسی، سرطان لنفوپرولیفراتیو، کمبود ایمونوگلوبولین و دیابت و مقاومت به انسولین مشخص می شود. SLC2A2 یک ژن قابل قبول تر است که در آن تغییرات می تواند پاسخ گلیسمی

اساسی بسیاری برای عدم تحمل GI به متفورمین فرض شده است. اثر مستقیم غلظت بالای متفورمین انتروسیته‌ها که در آن به عنوان سم سلولی عمل می‌کند، تغییر میکروبی روده توسط متفورمین، تغییر در جذب یا متابولیسم سروتونین یا هیستامین، کاهش جذب مجدد اسیدهای صفراوی و در نتیجه افزایش قرارگیری در معرض اسید صفراوی روده بزرگ. مطالعات ژنتیکی در مورد عدم تحمل متفورمین، بر انتقال متفورمین از لومن به انتروسیته‌ها متمرکز شده‌اند. سه ناقل اصلی متفورمین در روده انسان عبارتند از: ناقل کاتیون آلی ۱ (OCT1)، کدگذاری شده توسط SLC22A1)، ناقل مونوآمین غشای پلازما (PMAT)، کدگذاری شده توسط SLC29A4) و ناقل سروتونین (کدگذاری شده توسط SLC6A4). یک مطالعه جدید در موش‌ها نشان می‌دهد OCT3 (رمزگذاری شده توسط SLC22A3) نیز ممکن است در انتقال متفورمین نقش داشته باشد، اما این مورد هنوز در انسان اثبات نشده است. اشکال مختلف هر سه ناقل شناخته شده انسان، در حال حاضر با افزایش عدم تحمل متفورمین همراه هستند. در ابتدا با استفاده از مطالعه GoDARTS، دوجیک و همکاران حامل‌های واریانتهایی که در SLC22A1 (کدگذاری توسط OCT1) عملکرد پایین داشتند شناسایی کردند و نشان دادند که این حامل‌ها خطر عدم تحمل GI را افزایش می‌دهند. در این مطالعات، عدم تحمل GI با استفاده از یک فنوتیپ پروکسی از افرادی که متفورمین را ۶ ماه مصرف نکردند تعریف شد و درمان جایگزین انتخاب شد. شکل ۳ نشان می‌دهد که کسانی که دارای دو آلل SLC22A1 با عملکرد کاهش یافته دارند، احتمال عدم تحمل متفورمین در آنها بیش از دو برابر است ($P < 0.001$). هنگامی که بیماران داروهایی را برای مهار OCT1 مصرف کردند مانند امپرازول، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، دوکسازوسین و وراپامیل، شانس عدم تحمل متفورمین به چهار برابر افزایش یافت. دوجیک با مطالعه در مورد گیرنده سروتونین نشان داد که واریانت S* با بیان پایین در SLC6A4 با افزایش عدم تحمل (نسبت احتمال 13.1 (RO)، $P=0/130$) همراه است و بین ژنوتیپ SLC6A4 و SLC22A1 تعامل وجود دارد، به طوری که در بیماران که دارای دو عملکرد کاهش یافته SLC22A1 هستند، واریانت‌ها، آلل‌های SLC6A4 *L، با خطر افزایش ۹ برابری عدم تحمل همراه بودند ($P > 0.01$, RO 52.9). در نهایت اخیراً Dawed و همکاران عدم تحمل متفورمین

به متفورمین را تغییر دهد، زیرا این ژن انتقال دهنده اصلی گلوکز در کبد است و در حمل و نقل گلوکز در روده، سلول بتا و هیپوتالاموس نقش دارد. SLC2A2 پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی rs8192675 بیان بالای مکان صفت کمی برای GLUT2 در کبد است که با افزایش اثربخشی آلل با بیان پایین GLUT2 همراه است. این مکانیسم که چگونه کاهش بیان GLUT2 عملکرد متفورمین را تغییر می‌دهد و آیا این اتفاق به اثر کبد یا اثر روده مربوط می‌شود، تحت بررسی است. اندازه اثر برای rs8192675 کم نیست: در افراد چاق، کاهش $HbA1c$ ۰/۳۳٪ در ۹٪ از آمریکایی‌های سفیدپوست وجود دارد که دو نسخه آلل C را در مقایسه با افرادی که دو نسخه آلل T را حمل می‌کنند، وجود دارد. این موضوع معادل تفاوت در دوز متفورمین از ۵۵ میلی گرم، یا بیش از نیمی از اثراتی است که با شروع یک مهار کننده DPP-4 مشاهده می‌شود. در آمریکایی‌های سیاه پوست، آلل C پاسخ خوب در ۴۹٪ از جمعیت، هموزیگوت است که نشان می‌دهد این نوع ژنتیک تأثیر جمعیتی بزرگی در پاسخ متفورمین در این قومیت خواهد داشت. آیا این اثرات ژنتیکی به طب بالینی منتقل می‌شود؟ چالش این است که متفورمین یک داروی ارزان قیمت و موثر است که در ردیف اول وجود دارد و فوایدی فراتر از گلیسمی دارد (مانند کاهش وزن و کاهش احتمالی خطر سرطان) و بنابراین بعید است که از موقعیت خود در ردیف اول جابجا شود - حتی برای بیمارانی که احتمالاً این دارو کمتر موثر است. باید مطالعاتی انجام شود تا مشخص گردد که آیا تنظیم دوز می‌تواند اثر فارماکوژنتیک را جبران کند، و آیا می‌توان دوز متفورمین را بر اساس ژنوتیپ تعیین کرد.

عدم تحمل متفورمین

تقریباً ۱-۵٪ از بیماران بیشتر به دلیل عوارض جانبی دستگاه گوارش (نفخ، دردهای شکمی و اسهال) نمی‌توانند متفورمین را تحمل کنند. متفورمین یک کاتیون با حلالیت کم در چربی است و باید بصورت فعال از طریق غشاء سلولی توسط انواع ناقل‌ها از جمله ناقل‌های کاتیون آلی منتقل شود. در روده، متفورمین به طور عمده در روده کوچک جذب می‌شود و تقریباً ۳۰٪ آن بدون تغییر از طریق مدفوع دفع می‌شود متفورمین به مقدار زیاد در انتروسیته‌های ژنوم متمرکز است و ۵۰-۳۰ میکروگرم بر گرم ۳۰-۳۰ برابر بیشتر از مقداری که در پلازما دیده می‌شود) است. مکانیسم‌های

را در کنسرسیون IMI-DIRECT، که در آن عدم تحمل متفورمین توسط خود بیماران گزارش شد بررسی کردند، که منجر به قطع مصرف متفورمین یا عدم توانایی افزایش دوز بیشتر از ۱ گرم گردید. این مطالعه به بررسی سومین ناقل متفورمین روده PMAT پرداخت و نشان داد که آلل G در rs3889348، همراه با کاهش بیان PMAT در روده، با ۱/۳۴ (P = ۰.۰۰۵) احتمال عدم تحمل GI همراه بود (<https://doi.org/10.1101/436980>) هنگامی که واریانت های با کاهش عملکرد SLC22A1 و مکان صفات توصیف شده برای PMAT در روده در نظر گرفته شد احتمال عدم تحمل ۲/۵۱ (فاصله اطمینان ۵۹٪، (IC)، ۱/۲-۴/۲۱) بود در افرادی که سه یا تعداد بیشتری از آلل های خطر برای این دو ژن را داشتند. با توجه به محل احتمالی اپیکال این ناقل ها، عدم تحمل با کاهش جذب درون انتروسیست ها همراه است و بنابراین احتمالاً غلظت متفورمین لومن در روده افزایش می یابد. این موضوع نشان می دهد که عدم تحمل متفورمین از طریق مکانیسم های واسطه درون لومن، مانند تأثیر آن بر میکروبیوم، اسیدهای صفرای یا آمین های بیوزنیک به جای افزایش غلظت متفورمین در انتروسیست ها ایجاد می شود.

اثر سولفونیل اوره و هیپوگلیسمی

از زمانی که متفورمین کاربرد بالینی داشته است سولفونیل اوره وجود داشته است، اما بر خلاف متفورمین مکانیسم اصلی عمل آن به خوبی مشخص شده است. سولفونیل اوره به قسمت های SUR کانال KATP متصل می شوند و باعث بسته شدن کانال، دپلاریزاسیون غشاها و هجوم کلسیم از طریق کانال های کلسیمی دریچه دار ولتاژی می شوند و در نتیجه انسولین ترشح می شود. جالب است که علیرغم اینکه این مسیر به خوبی مشخص شده است در شناسایی واریانت های ژن کاندید که پاسخ گلیسمی به سولفونیل اوره را تغییر می دهد، موفقیت محدودی حاصل شده است. یافته های تکرار شده مربوط به واریانت های KATP / ABCC8 / KCNJ11 هستند که عملکرد کانال KATP را تغییر می دهند و مربوط به واریانت ریسک ابتلا به دیابت در TCF7L2 هستند. واریانت E23K (rs5219) در KCNJ11 و واریانت S1369A (rs 757110) در ABCC8 پیوستگی محکمی دارند و با هاپلوتیپ K23 / A1369 با خطر ابتلا به دیابت

نوع ۲ همراه هستند. نحوه تعامل سولفونیل اوره با کانال KATP متفاوت است و مطالعات عملکردی نشان داده اند که این هاپلوتیپ تأثیر چشمگیری در اثربخشی سولفونیل اوره مختلف دارد. در اینجا، کانال های KATP حاوی هاپلوتیپ K23 / A1369 نسبت به مهار (بسته شدن) با گلیکلازید حساس تر بودند اما نسبت به بسته شدن توسط تولبوتامید، کلروپروپامید و گلیمپراید حساسیت کمتری دارند. هاپلوتیپ K23 / A1369 هیچ تأثیری در عمل گلیپیزاید یا گلی بنکلامید نداشت. این مطالعه کارکردی تا حدودی به آنچه در مطالعات بالینی مشاهده شده است اشاره می کند. سه مطالعه چینی نشان دادند که هاپلوتیپ K23 / A1369 پاسخ بیشتر به گلیکلازید همراه بود. بزرگترین مطالعه ای که انجام شده یک مطالعه آینده نگر بود که در آن ۱۲۶۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۸ هفته با گلیکلازید درمان شدند. افرادی که هموزیگوت بودند، هاپلوتیپ K23 / A1369 کوچک داشتند اما کاهش قند خون ناشتا، گلوکز ۲ ساعته و HbA1c بسیار بیشتری داشتند در مقایسه با کسانی که دارای هاپلوتیپ E23 / S1369 بودند. مطالعات دیگر ارتباطی بین هاپلوتیپ K23 / A1369 با پاسخ سولفونیل اوره نشان نمی دهند، که به طور بالقوه منعکس کننده کمبود قدرت سولفونیل اوره های مختلف استفاده شده است. به عنوان مثال، مطالعه UKPDS (که کلروپروپامید و گلی بن کلامید دو سولفونیل اوره مورد استفاده بودند) هیچ تأثیری از این هاپلوتیپ بر تغییر گلوکز پلاسمای ناشتا در ۳۶۳ بیمار طی ۱ سال به طور تصادفی برای سولفونیل اوره انتخاب شدند، نشان نداد. این موضوع را می توان با پیش بینی اثر ژنوتیپ بر پاسخ گلی بن کلامید که هرگونه اثر کاهش یافته پیش بینی شده در مورد پاسخ کلروپروپامید را پنهان می کند، توضیح داد.

تا به امروز، واریانت rs79۰۳۱۴۶ ریسک دیابت، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی انترونیک درون ژن TCF7L2 بزرگترین تأثیر ژنتیکی را در مورد خطر ابتلا به دیابت دارد. این واریانت ریسک، با کاهش عملکرد سلول های بتا همراه است و بنابراین یک کاندید احتمالی برای تغییر پاسخ گلیسمی به سولفونیل اوره ها است. در مطالعه GoDARTS مبتنی بر جمعیت، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هموزیگوت مربوط به rs1225372 (که پیوند نامتعادل با rs7903146 دارند) به احتمال زیاد HbA1c کمتر از ۷٪، P = ۰.۰۰۹، (OR ۲.۱۶ (۱.۱۲۱-۳.۸۶)) در آنها

شدید همراه با CYP2C9 وجود دارد که واریانتهای غیر عملکردی را کاهش می‌دهد اما فقط در صورت وجود عملکرد طبیعی (۱.۳۰-۶.۰۹) (OR ۲.۸۱) (۱* ۱*) POR = ۰.۰۰۹، به ازای هر عدد از CYP2C9 عملکرد آلل‌ها کاهش می‌یابد. هیچ اثری از عملکرد کاهش یافته آلل‌های CYP2C9 در حضور آلل * ۲۸ POR، که باعث افزایش فعالیت CYP2C9 می‌شود، دیده نشد، در نتیجه به طور بالقوه کاهش عملکرد CYP2C9 جبران می‌شود. در حالی که هیچ نتیجه مشابهی روی اثر وجود نداشت که با کاهش HbA1c ارزیابی شود، هنگامی که دوز سولفونیل اوره در یک نقطه بحرانی کامپوزیت در نظر گرفته شد، آلل‌های کاهش عملکرد CYP2C9 با اثر بیشتر اما فقط در پس زمینه ۱ * ۱ * ۱ POR همراه بودند. این مطالعه پیچیدگی مطالعات فارماکوژنتیک را نشان می‌دهد و چگونگی تجزیه و تحلیل یک ژن بطور جداگانه می‌تواند بسیار ساده باشد- مثلاً، تأثیر واریانتهای CYP احتمالاً به انتقال مناسب سولفونیل اوره به کبد بستگی دارد و اثر واریانتهای فارماکوژنیک مانند TCF7L2 یا واریانتهای KCNJ11 / ABC8 اگر فعالیت CYP در نظر گرفته نشود، ممکن است پنهان شود. در نهایت، با وجود استفاده گسترده سولفونیل اوره، بر خلاف متفورمین، هنوز GWASها گزارش نشده است. این عوامل می‌توانند بینش جدیدی را در مورد سولفونیل اوره‌های PK و PD ایجاد کنند.

اثر تiazولیدیندیون

تiazولیدیندیون (TZDs) که اغلب به آن گلیتازون گفته می‌شود، آگونیست‌های PPAR γ هستند. آنها داروهای قوی حساس به انسولین هستند که در ابتدا روی بافت چربی اثر می‌کنند تا بتوانند بافت چربی را از سلول‌های اولیه چربی تشخیص دهند. مطالعات فارماکوژنتیک محدود است و بر PK از TZDها و تغییرات در ژن هدف کلیدی PPAR γ متمرکز شده است.

در مورد سولفونیل اوره، بیشترین تأثیر روی واریانتهای تغییر دهنده PK، TZDها مشاهده می‌شود. جذب کبدی TZDها بوسیله OAT1B1 غالباً با متابولیسم از طریق CYP2C8 و واسطه انجام می‌شود. همه این موارد در یک مطالعه مشاهده‌ای با اندازه متوسط بررسی شدند، دوباره در گروه ۸۳۳ GoDARTS، بیمار که TZD مصرف

نسبت به بیماران بدون خطر واریانت درمان نمی‌شود. این نتیجه در دو مطالعه مستقل تکرار شده است. یک مطالعه جدید، SUGAR-MGH، اثر واریانت خطر rs7903146 دیابت را در پاسخ به گلیپیزید تک دوز و متفورمین دو روزه ارزیابی کرده است. این مطالعات نشان می‌دهند که واریانت خطر همراه با گلوکز افزایش یافته است که با گلیپیزید کاهش می‌یابد و گلوکز افزایش یافته که با متفورمین کاهش می‌یابد. خواه این اتفاق منعکس کننده دوز حاد در مقابل مزمن باشد و یا خطا در داده‌های مشاهده‌ای که قبلاً گزارش شده باشد، در مورد تأثیر تغییرات TCF7L2 و پاسخ به درمان با سولفونیل اوره عدم اطمینان وجود دارد. بیشترین تأثیر در پاسخ به سولفونیل اوره که تاکنون گزارش شده است مربوط به تغییرات ژنتیکی در PK سولفونیل اوره است، نه فارماکوژنیک. سولفونیل اوره به صورت غیرفعال در قسمت بزرگی از سیتوکروم CYP2C9 (P450) متابولیزه می‌شود. مطالعات عملکردی و PK نشان دادند که آلل‌های ۲ * و ۳ * با کاهش عملکرد CYP2C9 همراه هستند و باعث کاهش کلیرانس گلین کلامید (۳۸)، تولوبوتامید، گلی لیپیرید، و گلیکلزید MR می‌شوند. در مطالعه GoDARTS، به طور تصادفی، ۱۰۷۳ نفر از مصرف کنندگان سولفونیل اوره (بیش از ۹۰٪ گلیکلزید) انتخاب شدند. ۸٪ از جمعیت که ۲ آلل با کاهش عملکرد در (۳* or ۲*) CYP2C9 داشتند، ۴/۳ برابر بیشتر از افرادی که حامل دو آلل با عملکرد طبیعی داشتند، معالجه شدند. این نتیجه برابر است با ۵٪ تفاوت در HbA1c. اثر مشابه سولفونیل اوره افزایش یافته برای تولوبوتامید در مطالعه روتردام مشاهده شد که در آن دوز تولوبوتامید پایین برای داشتن اثر مشابه با کسانی که آلل CYP2C9 با عملکرد کاهش یافته داشتند، مورد نیاز بود. این اثرات بزرگ مطمئناً نشان می‌دهد که اگر ژنوتیپ بیمار شناخته شده باشد، ممکن است یک دوز اولیه تغییر یافته از دارو برای دستیابی به اثر مشابه با دوزهای پایین مفید باشد و باعث کاهش هیپوگلیسمی گردد. اخیراً، یک تجزیه و تحلیل مطالعه GoDARTS، نقش oxidoreductase P450 (POR) را برجسته کرده است، که الکترون‌ها را از NADPH به آنزیم‌های CYP450 انتقال می‌دهد و برای عملکرد طبیعی CYP450s ضروری است. در این مطالعه، نقطه بحرانی، هیپوگلیسمی شدید با سولفونیل اوره بود. خطر زیادی در رابطه با هیپوگلیسمی

می کردند، شناسایی شدند که ۲۷۳ نفر با پیوگلیتازون و ۵۱۹ با روزیگلیتازون تحت درمان قرار گرفتند. در مورد آنهایی که تحت درمان با روزیگلیتازون قرار گرفتند افرادی که دارای آلل با افزایش عملکرد * CYP2C8 بودند، کاهش HbA1c کمتری نسبت به نوع وحشی (آلی $\beta = -0.21$ ، $P = 0.01$) و افزایش وزن کمتری داشتند (آلی $\beta = -0.93$ کیلوگرم، $P = 0.02$). پس از درمان روزیگلیتازون، واریانت SLCO1B1 521C (rs4149056) با کاهش بیشتر HbA1c همراه بود (آلی $\beta = 0.18$ ، $P = 0.04$) اما افزایش وزن نداشت. هنگامی که این دو واریانت با هم در نظر گرفته شدند، در بیماران که انتقال OAT1B1 کاهش یافته و متابولیسم طبیعی CYP2C8 بود، کاهش $0.93/100$ میلی مول / مول؛ $P = 0.006$ HbA1c) را داشتند که نسبت به پاسخ دهندگان ضعیف بیشتر بود. جالب اینجاست که هیچ اثری از این واریانت ها با پیوگلیتازون مشاهده نشده است - این امر به احتمال زیاد نشان دهنده این واقعیت است که بر خلاف روزیگلیتازون، متابولیت های پیوگلیتازون فعال هستند، بنابراین پیش بینی می شود که واریانتهای CYP2C8 پاسخ را تغییر نمی دهند. واریانت Pro12Ala (rs1801282) در PPAR γ یکی از اولین واریانتهای تکرار شده دیابت نوع ۲ بود. با توجه به اینکه این واریانت، ژن تیازولیدیندیون است آن می تواند یک گزینه قوی برای تغییر پاسخ گلیسمی به TZD ها باشد. با این حال، مطالعات محدودی در مورد این واریانت انجام شده است. وسیعترین مطالعه گزارش شده که هنوز هم کوچک است، پاسخ TZD را در ۲۵۰ بیمار چینی بررسی کرده است. در مقایسه با افراد دارای آللهای وحشی، ۱۰۴ حامل آلل مینور که RO 23.2 (95% CI = 1.10-4.87 ($P = 0.03$)) داشتند، پاسخ دهنده بودند. ارتباط همان واریانت با کاهش خطی HbA1c و گلوکز ناشتای پلاسما بعد از درمان با پیوگلیتازون در یک گروه مستقل متشکل از ۶۷ بیمار تکرار شد. در ۱۹۸ بیمار کره ای که روزانه و به مدت ۳ ماه با ۴ میلی گرم روزیگلیتازون تحت درمان قرار گرفتند، روند مشابهی مشاهده شد.

اثر مهار کننده DPP-4

تنها مطالعه ای که بطور دقیق بر روی مهار کننده های DPP-4 انجام شد، نشان داد که واریانت (rs7202877) در نزدیکی ژن کیموتریپسینوزن (B1/2 CTRB1/2)

با پاسخ گلیسمی به مهار کننده های DPP-4 همراه بود. در اینجا سیگنال اولیه شناخته شده واریانت ژنتیکی مربوط به شبه گلوکاگون پپتید ۱- باعث ترشح انسولین شد. CTRB1 / 2 کیموتریپسین را رمزگذاری می کند و آلل rs7202877G مربوط به افزایش فعالیت کیموتریپسین مدفوع بود. یک مطالعه تکمیلی که واریانت مربوط به کاهش HbA1c در ۴۹ بیمار از هلند و ۳۰۵ بیمار مطالعه GoDARTS بررسی کرد نشان داد که: بعد از گذشت حداقل ۳ ماه از مصرف گلیپتین، حامل آلل rs7202877G کاهش HbA1c را به میزان 0.16 ± 0.51 کمتر در مقایسه با ژنوتیپ rs7202877 TT ($P = 0.0015$) نشان داد.

مطالعات آینده فارماکوژنتیک دیابت

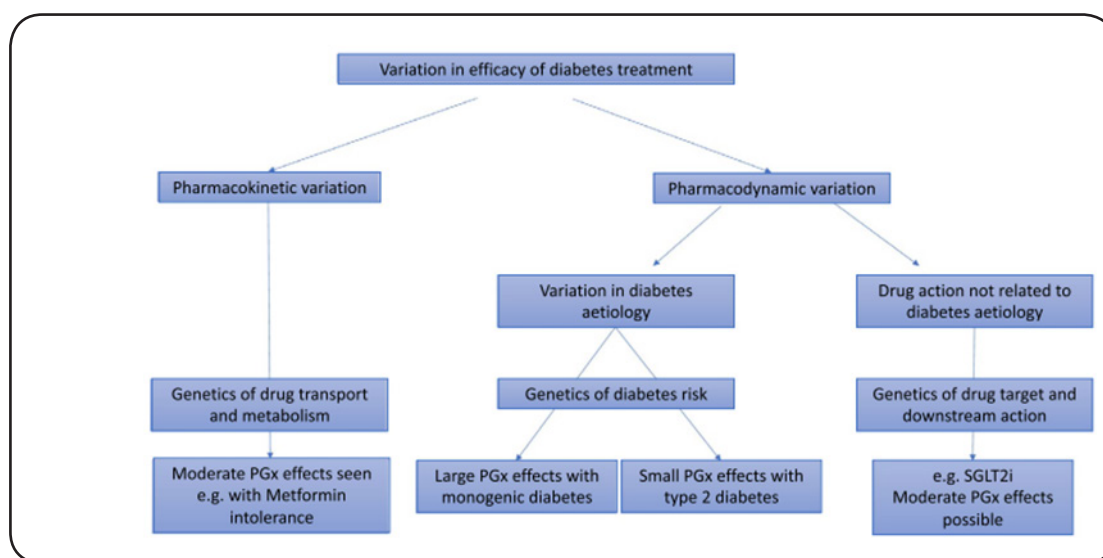
مانند بقیه های جامعه ژنتیک، همکاری های بین المللی در حال افزایش است که در نتیجه باعث افزایش داده های در دسترس بیمار برای مطالعات فارماکوژنتیک می شود. تا به امروز، این همکاری ها عمدتاً بر اساس مطالعات گزارش های مبتنی بر پیوستگی استوار است اما شرکت های دارویی به طور فزاینده داده های آزمایشی خود را در دسترس قرار می دهند و به طور معمول مطالعات ژنتیکی را در پروتکل های آزمایشی خود می گنجانند. این امر منجر به افزایش فرصت نه تنها برای کشف واریانتهای ژنتیکی مرتبط با پاسخ بلکه برای ارزیابی اثرات جانبی دارو (به عنوان مثال تهوع با GLP1RA یا ورم همراه با تیازولیدیندیون) و سایر پیامدهای غیر گلیسمی مانند خطر بیماری قلبی عروقی خواهد شد. یکی دیگر از زمینه های در حال ظهور، استفاده از امتیاز ریسک پلی ژنیک است که احتمالاً اندازه اثر بزرگتری برای اثربخشی دارو در دیابت ایجاد می کند. در حال حاضر، ۴۰۰ واریانت برای دیابت نوع ۲ شناسایی شده که اگر به عنوان یک امتیاز ریسک پلی ژنیک برآورد شوند، می توانند تفاوت های زیاد در ریسک را توضیح دهند. به عنوان مثال، ۵/۲٪ کران بالا و پایین نمودار توزیع خطر ابتلا به دیابت تقریباً ۱۰ برابر اختلاف دارند. این ۴۰۰ واریانت را می توان با توجه به فرایند پاتوفیزیولوژیکی که بر امتیازات ریسک پلی ژنیک اثر می گذارد، دسته بندی کرد. به عنوان مثال دسته ای که بر عملکرد سلول های بتا یا توزیع چربی تأثیر دارند. این موارد اثرات نسبتاً کمی در صفات اصلی دارند و از آنجا که داروهای دیابت بر روی این صفات خاص عمل می کنند می توان امیدوار بود که امتیازات ریسک پلی ژنیک تأثیر متوسطی روی پاسخ گلیسمی به

و هزینه بر باشد. با این حال، در حال حاضر، با توجه به هزینه پلتفرم‌های ژنوتیپ حداقل ۳۰ پوند، به مرحله‌ای رسیده‌ایم که ژنوتیپ پیشگیرانه همراه با نتایج می‌تواند (و باید) در پرونده پزشکی بیمار قرار گیرد. در حال حاضر، اگر احتمال انتخاب روش‌های درمانی ردیف دوم یا سوم مساوی باشد و اطلاعات ژنتیکی از قبل موجود باشد، می‌توان از این عوامل ژنتیکی برای کمک به انتخاب دارو استفاده کرد. برای استفاده از ژنوتایپینگ پیشگیرانه برای تمامی افراد نیاز به فکوس رویتسهیل کردن این پروسه داریم. به عنوان مثال، نقشه برداری از ژنوتیپ تا توصیه‌های بالینی یک فرآیند پویا خواهد بود زیرا یافته‌های فارماکوژنتیک جدیدی شناسایی می‌شوند. بهتر است اطلاعات ژنتیکی و نقشه برداری بصورت متمرکز (در داخل سازمان بهداشت ملی یا ارائه دهنده خدمات درمانی) و در مرحله تجویز دارو با استفاده از ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری مراقبت‌های اولیه یا ثانویه بالینی انجام شود. با این حال، برای پاسخ به سؤال مطرح شده در عنوان این مطالعه من شک ندارم که فارماکوژنتیک در مدیریت دیابت، نه تنها دیابت تک ژنی بلکه همچنین دیابت نوع ۲، مسیر اصلی خواهد بود.

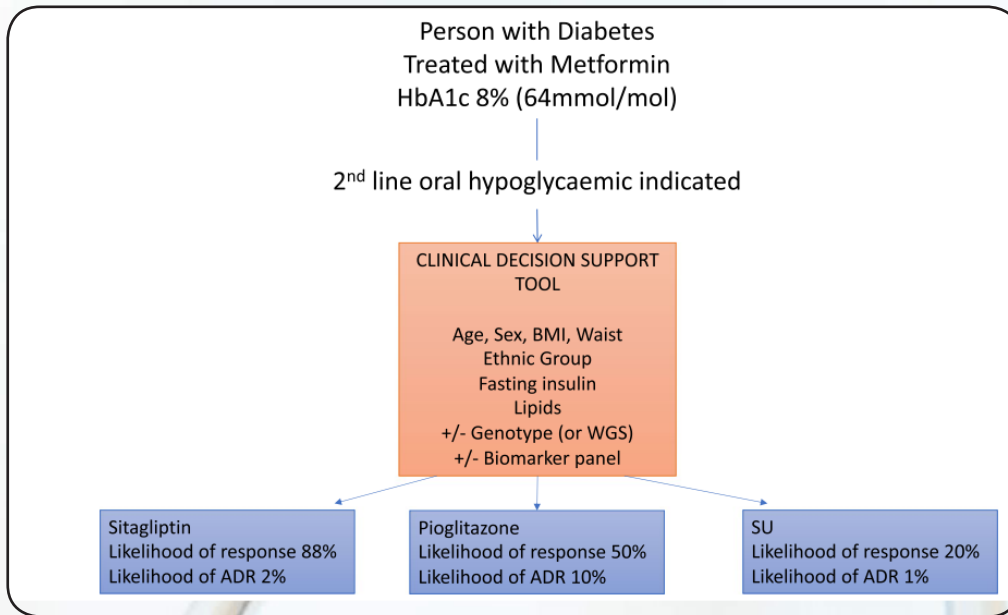
داروهای دیابت داشته باشند.

نتیجه‌گیری

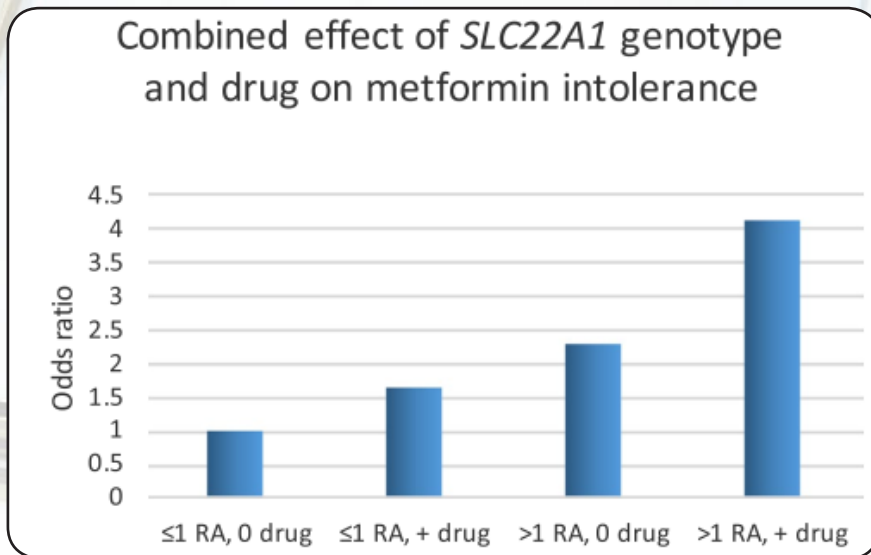
در طب بالینی فعلی مشخص شده است که سبب‌شناسی ژنتیکی دیابت در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به دیابت تک ژنی تأثیر زیادی در پاسخ به درمان دارد و برای این بیماران یافتن سبب‌شناسی ژنتیکی می‌تواند در تبدیل موفقیت آمیز درمان با انسولین به سولفونیل اوره متحول کننده باشد. با این حال، با توجه به ساختار ژنتیکی بیماری‌های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ که به طور عمده توسط چندین واریانت با اثر کوچک ایجاد می‌شوند، بعید است که واریانت‌های اتیولوژیکی با اثر بزرگ شناسایی شوند. در حالی که تعدادی واریانت ژنتیکی قوی شناسایی شده‌اند که با پاسخ گلیسمی به متفورمین، سولفونیل اوره، تیازولیدیندیون و مهار کننده‌های DPP-4 در ارتباط است که در شکل ۴ خلاصه شده است. این اثرات به اندازه کافی بزرگ نیستند که بتوان انجام آزمایش ژنتیکی را قبل از تصمیم‌گیری در مورد درمان توجیه کرد. تاخیر، هزینه و ابزار پیش بینی محدود باعث می‌شود این اقدام، غیر عملی



شکل ۱. چارچوبی برای ارزیابی PGx در دیابت نوع ۲. PGx، فارماکوژنتیک؛ SGLT2i، مهار کننده ناقل گلوکز سدیم ۲.



شکل ۲. آینده فارماکوژنتیک در دیابت نوع ۲ با ترکیب ژنوتیپ در یک ابزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی. پزشک مراقبت‌های اولیه شروع به تجویز یک روش درمانی جدید برای کنترل قند خون بیمار می‌کند. از یک ابزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی مانند اقدامات بالینی و آزمایشگاهی ساده، ژنوتیپ‌های قابل بررسی و سایر نشانگرهای زیستی استفاده می‌شود. خروجی این اقدامات، شاید پاسخ احتمالی به دارو و یا احتمال واکنش دارویی نامطلوب (ADR) باشد. پزشک می‌تواند از طریق گفتگو با بیمار، درمان را با بهترین دارو که حداکثر فایده و حداقل آسیب را داشته باشد، آغاز کند.



شکل ۳. اثر ترکیبی ژنوتیپ‌های *SLC22A1* با عملکرد کاهش یافته و ناقل کاتیون آلی (OCT1) 1 را نشان می‌دهد که با داروها تعامل دارند و احتمالاً باعث عدم تحمل متفورمین می‌شوند. برای مثال، افرادی با آلل‌های ریسک ۱ یا ۰ (RA) هستند که با یک دارویی که تعامل بالقوه دارد (+ دارو) درمان نمی‌شوند. داشتن بیش از یک RA با استفاده از داروهایی با اثر متقابل باعث عدم تحمل دارو می‌شود. افرادی که بیش از یک RA دارند و با داروهایی که اثر متقابل دارند درمان می‌شوند، بیشترین ریسک عدم تحمل را دارند که این اثر زیانبار دارو است.



The future role of pharmacogenetics in Precision medicine of type 2 diabetes

Metformin

Better response with reduced GLUT2 transport (up to 0.5% HbA1c)
Side effects in those with reduced OCT1 transport (OR = 4), PMAT expression and SERT genotype

TZDs

Response and weight gain with Rosiglitazone altered by CYP2C8 and SLCO1B1 activity (up to 0.7% HbA1c)

Sulphonylureas

3.44 times better in those who metabolise SU slowly (CYP2C9)
(HbA1c difference 0.5%)

DPP4 inhibitor

0.5% difference in HbA1c reduction due to variation in *CTRB1/2*

The availability of genetic data in the medical record will make targeted therapy in T2DM a reality

شکل ۴. نقش آینده فارماکوژنتیک در دیابت نوع ۲ - خلاصه‌ای از تعاملات دارو-ژن کلینیکی که تنها در زمانی یک رویکرد ژنوتیپ پیشگیرانه اتخاذ شود، احتمالاً کاربرد بالینی خواهد داشت. CYP سیتوکروم P450؛ DPP-4 دیپپتیدیل پپتیداز ۴؛ HbA1c هموگلوبین A1c؛ OR نسبت احتمال؛ OCT1 کاتیون آلی ۱؛ PMAT انتقال دهنده مونوآمین غشای پلازما. SU سولفونیل اوره؛ T2DM دیابت نوع ۲؛ TZDs تiazolidinedione.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31012484>

