

رویکرد فارماکوژنومیک در درمان دیابت نوع ۲

نگار سرهنگی^۱ (Ph.D Candidate)، فاطمه رهبر^۱ (M.Sc)، ماندانا حسن زاد^{۱،۲*} (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲۷/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۳۰

mandanahasanzad@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۰۰۸۰۶۵

چکیده

هدف: دیابت نوع ۲ (T2D) یک اختلال مزمن در نتیجه تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی است که باعث افزایش قند خون می‌شود. دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد برای مدیریت دیابت عمدتاً بر اساس تغییر سبک زندگی، کنترل عوامل خطر و مدیریت سطح گلوکز خون می‌باشد. اگرچه در طول زمان داروهای ضد قند خون بسیاری ایجاد شده‌اند، اما درمان دیابت نوع ۲ باید بر اساس مشخصات فردی هر بیمار باشد. مطالعه مروری حاضر، بررسی تغییرات ژنتیکی که ممکن است مسئول یک پاسخ درمانی رایج در دیابت باشد را مورد هدف قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها: درمان دیابت نوع ۲ از دیدگاه رویکرد فارماکوژنومیک با جست‌وجوی مطالعات مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PubMed، Scopus، Web of Sciences، Scholar مورد بحث قرار گرفته است.

یافته‌ها: از بین داروهای مورد استفاده در درمان دیابت نوع ۲، ارتباط شش دارو از جمله متفورمین، سولفونیل اوره، مگلیتینید، مهارکننده‌های DPP4، مهارکننده‌های SGLT-2 و Thiazolidinedione's با ژن‌های شایع موثر در پاسخ‌دهی این داروها معرفی گردید.

نتیجه‌گیری: مطالعات فارماکوژنومیک نقش تغییرات ژنومی افراد در اثربخشی و ایجاد سمیت دارویی را بررسی می‌کند. کشف عوامل تعیین‌کننده ژنتیکی که می‌توانند پاسخ گلیسمی را تعدیل کنند، ممکن است راهی نوین برای مکانیسم درمان دیابت نوع ۲ را فراهم کند و در نهایت توسعه درمان فردمحور را پیش ببرد. تشخیص زودهنگام و روند درمانی مناسب نیز می‌تواند شدت دیابت و عوارض مرتبط با آن را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، فارماکوژنومیک، پزشکی فردمحور

مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن است که زمانی که پانکراس دیگر قادر به تولید انسولین نیست یا زمانی که بدن نمی‌تواند از انسولین تولید شده به خوبی استفاده کند، رخ می‌دهد. سه نوع اصلی دیابت شامل دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری است.

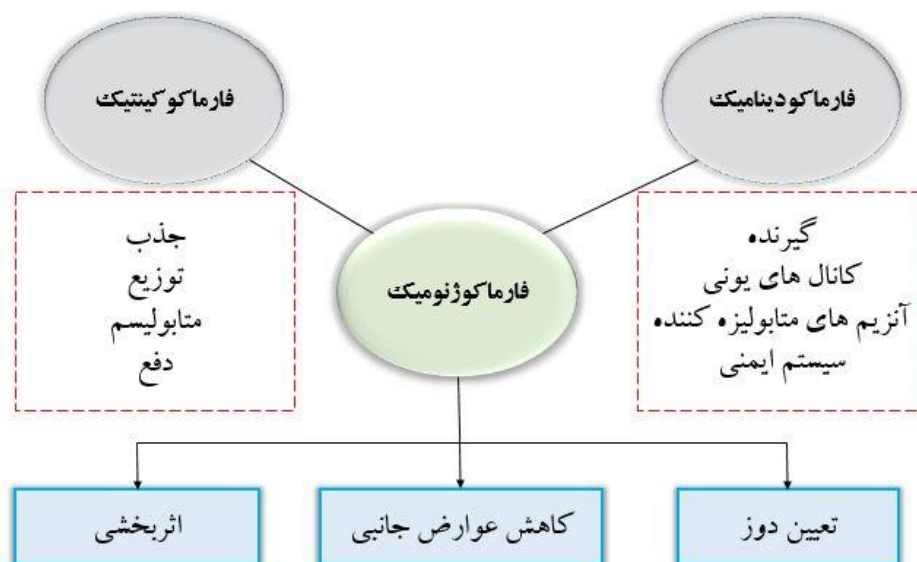
دیابت نوع ۲ (T2D) یک اختلال با ریسک فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است که حدود ۹۰ درصد از موارد دیابت را تشکیل می‌دهد [۱]. در حال حاضر این بیماری بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار داده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون مورد برسد [۲]. دیابت نوع ۲ بیش‌تر در افراد مسن تشخیص داده می‌شود، اما به دلیل افزایش سطح چاقی، عدم تحرک بدنی و رژیم غذایی نامناسب به‌طور فزاینده‌ای در کودکان، نوجوانان و جوانان مشاهده

می‌شود و می‌تواند با عوارض طولانی‌مدت در بسیاری از بافت‌ها از جمله چشم، کلیه، اعصاب و قلب و عروق همراه باشد.

از دلایل پاتولوژیکی اصلی دیابت نوع ۲ می‌توان به کاهش ترشح انسولین نسبت به هایپرگلیسمی، مقاومت به انسولین، نقص در عملکرد سلول بتا پانکراس، اختلال در دفع گلوکز توسط کلیه‌ها و اثر اینکرتین اشاره کرد. ریسک فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در ایجاد این نقص‌های عملکردی نقش دارند [۳]. قند خون ناشتا و یا بعد از صرف غذا یکی دیگر از نتایج این ریسک فاکتورها در طولانی‌مدت است [۴،۱].

شناخت بهتر فرآیند پاتوفیزیولوژی و پیشرفت دیابت شرایط بهتری را برای مدیریت بیماران دیابتی فراهم می‌کند. با این وجود تاکنون نتوانسته‌ایم به طور کامل به برخی سوالات در خصوص این بیماری پاسخ دهیم. سوالاتی از قبیل چگونگی پیش‌بینی شیوع دیابت در افرادی که در معرض ابتلا هستند،

افراد در ژن‌های کدکننده اجزا فارماکوژنومیک (شامل ژن‌های کانال‌های یونی، رسپتور، آنزیم‌های متابولیزه‌کننده و سیستم ایمنی) که منجر به تفاوت در عملکرد فارماکوژنومیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) می‌شود و در نهایت پاسخ‌های دارویی متفاوت از نظر تعیین دوز دارو، اثربخشی (Efficacy) و واکنش‌های مضر دارویی (Toxicity) ایجاد می‌کند، می‌پردازد (شکل ۱).



شکل ۱. رویکرد فارماکوژنومیک در بهبود اثربخشی، کاهش عوارض جانبی و تعیین دوز دارو.

در ۱۰ سال اخیر از دانش پزشکی فردمحور به منظور بررسی و درمان دیابت استفاده شده است. هدف نهایی این شاخه از علم پیدا کردن درمان تلفیقی و هم‌چنین پیشگیری از این بیماری است که هر دو به یک اندازه در امر درمان مؤثر هستند [۹]. دیدگاه فارماکوژنومیک و نقش عوامل ژنتیکی در تشخیص و پیش‌بینی عوارض ناشی از دیابت از موارد مهم جهت کشف مکانیسم بیماری است که می‌تواند به توسعه حوزه پزشکی فردمحور کمک کند [۱۰]. از این‌رو هدف ما در این مطالعه مروری بررسی داروهای مورد استفاده در درمان اختصاصی هر فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ از دیدگاه فارماکوژنومیک است.

فارماکوژنومیک دیابت نوع ۲

اتیولوژی دیابت نوع ۲ شناخته شده است و دارای یک مولفه ژنتیکی قابل توجه است که توسط مطالعات دوقلوها تأیید می‌شود [۱۱].

در اولین مطالعه همراهی گسترده ژنومی (Genome-wide association study, GWAS) برای دیابت نوع ۲ در سال

چگونگی روند تبدیل مرحله پیش‌دیابتی به دیابت و یا جلوگیری از آن و در نهایت چرا فقط برخی از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بعضی از عوارض را نشان می‌دهند؟ [۵، ۶].

تنوع بین فردی در پاسخ درمانی تا حدودی به دلیل ناهمگنی ژنتیکی است و فارماکوژنومیکس رشته‌ای است که بررسی می‌کند چگونه کل ژنوم افراد بر واکنش‌های فردی به داروها تأثیر می‌گذارد و به طور خاص‌تر، فارماکوژنومیک به بررسی تفاوت‌های ژنتیکی (از نوع جهش یا پلی‌مورفیسم) بین

آرایه‌های پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی و تکنیک توالی‌یابی نسل جدید (Next-generation sequencing, NGS) امکان غربالگری واریانت‌های ژنتیکی رایج و نادر در ژنوم را فراهم می‌کند.

توصیه‌های انجمن دیابت آمریکا (American Diabetes Association, ADA) و انجمن مطالعات دیابت اروپا (European Association for the Study of Diabetes, EASD) در بررسی بیماران مبتلا به دیابت، نشان‌دهنده حرکت از رویکرد پروتکل محور به سمت رویکرد فردمحور با تأکید بیشتر بر انتخاب بهترین درمان به طور اختصاصی برای هر بیمار است [۸، ۷].

فارماکوژنومیک به‌عنوان شاخه‌ای از رویکرد پزشکی فردمحور در تلاش است تا به صورت اختصاصی برای هر فرد یک درمان و مداخله موثرتر مشخص کند به این امید که از تمام مزایای این دستاورد جدید در حوزه پزشکی استفاده و آسیب‌های کم‌تری به افراد وارد شود.

تعریف دقیق و مشخص از پاسخ دارویی و عوارض ناشی از مسمومیت دارویی هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند [۱۶].

اولین خط درمان دارویی برای دیابت نوع ۲، متفورمین (Metformin) است که علاوه بر کنترل قند، دارای اثرات پلیوتروپیک (Pleiotropic) بوده و در نتیجه می‌تواند شانس پیشرفت عوارض ناشی از دیابت و میزان کشندگی آن را کاهش دهد [۱۷]. خط دوم درمان استفاده از داروهای خوراکی از قبیل سولفونیل اوره (SU) SGLT2i, (SU) TZDs (Meglitinides) و DPP4i می‌باشد [۱۸، ۱۶، ۱]. هر کدام از این کلاس‌های دارویی مکانیسم عملکردی متفاوتی دارند و واریانت‌های متنوع ژنتیکی در ژن‌های کدکننده‌ای که هدف دارو هستند، انتقال‌دهنده‌های دارویی و آنزیم‌های متابولیزه‌کننده آن‌ها می‌توانند در میزان پاسخ و اثربخشی این داروها مؤثر باشند (جدول ۱).

جدول ۱. کلاس‌های دارویی در درمان دیابت نوع ۲ و ژن‌های شایع مرتبط

ژن‌های رایج	کلاس دارویی
SLC22A1, SLC47A1, SLC2A2, MATE1, ATM, STK11	متفورمین
KCNJ11, ABCC8, CYP2C9, TCF7L2	سولفونیل اوره
CYP2C9, CYP2C8, SLC01B1, KCNQ, PAX4, BETA2, CYP3A4, OATP1B1	مگلیتینید
CTRB2, CTRB1, TCF7L2	آنالوگ / DPP4های مهار کننده GLP-1های
SLC5A2, UGT1A9, UGT2B4	SGLT-2مهار کننده
OATP1B1, CYP2C8, ADIPOQ, GSTM1, CYP2C9, PPARG, TNF- α	Thiazolidinedione's

متفورمین (Dimethyl Biguanide)

متفورمین از جمله داروهای پرمصرف است که اولین بار در سال ۱۹۹۵ معرفی شد. متفورمین از طریق فرایندهای وابسته و غیر وابسته به انسولین باعث مقابله با مقاومت به انسولین می‌شود. این فرایندها عمدتاً شامل کاهش گلوکز خون با ریسک پایین هیپوگلیسمی می‌باشد (از مقاومت انسولین جلوگیری می‌کند). متفورمین معمولاً ۱-۲ درصد HbA1c را کاهش می‌دهد. مهم‌ترین اثر این دارو در دیابت نوع ۲ کاهش میزان جذب گلوکز کبدی به خصوص از طریق سرکوب گلیکونئوژنز (Gluconeogenesis) و گلیکونولیز (Glycogenolysis) در کبد است [۱۳]. OCT1 که توسط ژن SLC22A1 کد می‌شود مکانیسم اصلی ورود متفورمین به سلول‌های کبدی و انتروسیست است [۱۹]. OCT1 انسان بسیار پلی‌مورفیک است و دارای واریانت‌های ژنتیکی متعددی از قبیل

۲۰۰۷، بیش از ۱۰۰ لوکوس مستعد ابتلا به دیابت را شناسایی شده است [۱۲].

رویکردهای درمانی مورد استفاده در درمان دیابت نوع ۲ بسیار متنوع است که با در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای محیطی آن می‌توانند از تغییرات سبک زندگی به خصوص رژیم غذایی و تمرینات ورزشی تأثیر بپذیرند. تشخیص زودهنگام و روند درمانی مناسب می‌تواند از شدت دیابت و عوارض مرتبط با آن بکاهد [۱۳، ۱]. شناسایی بیومارکرها برای پیش‌بینی اثر درمان در فردی سازی دارو، هدف بلندمدت مطالعات فارماکوژنومیک خواهد بود. با در نظر گرفتن تغییرات رایج به صورت پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (Single-nucleotide polymorphism, SNPs) در ساختار ژنتیکی هر فرد، می‌توان داروهای جدیدی را برای بهبود فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک استفاده کرد تا در نهایت به بیش‌ترین اثربخشی دارویی و کم‌ترین عوارض جانبی دست یافت.

با توسعه تکنولوژی‌های نانو، همانند توالی‌یابی کل ژنوم (Whole Genome Sequencing, WGS)، مطالعات فارماکوژنومیک دیابت نوع ۲ از روش‌های گسترده ژنوم استفاده می‌کند تا به بررسی واکنش‌های ناخواسته دارویی و درمان موثر از طریق مشاهده دقیق میلیون‌ها پلی‌مورفیسم در ژنوم انسان بپردازد [۱۴، ۳].

ایجاد مکانیسم فعل و انفعالات ژنی می‌تواند فرصتی برای ورود آن به بالین فراهم کند که ممکن است به طبقه‌بندی گروه‌های بیمار، تصمیم‌گیری در مورد رویکردهای درمانی، کاهش میزان عوارض جانبی و در نتیجه بهبود کیفیت درمان دیابت نوع ۲ کمک کند [۱۵].

با توجه به نقش عوامل مختلف ژنتیکی در اتیولوژی دیابت نوع ۲ و پاسخ‌های متنوع به داروهای ضد دیابتی، بدون شک رابطه‌ای بین ساختار ژنتیکی هر فرد و اثربخشی درمان دیابت برای آن فرد وجود دارد ولی تعداد کمی از مطالعات فارماکوژنومیک به این موضوع توجه کرده‌اند [۳]. پزشکی بالینی (Clinical Medicine) به عنوان ترکیبی از هنر و علم این امکان را برای ما فراهم کرده است که بتوانیم درمان هر فرد را بر اساس ژنوتیپ و فنوتیپ آن فرد، فردی‌سازی کنیم.

مدیریت بیماران دیابتی با چالش‌های زیادی همراه است به این دلیل که نه تنها گروه‌های متنوعی از مردم با نژاد و سن و اتیولوژی متفاوت وجود دارند بلکه مقاومت به انسولین و ناکارآمدی سلول‌های بتا نیز در آن‌ها متفاوت است [۷].

از طرفی دیگر، کاربردهای بالینی فارماکوژنومیک به علت وجود برخی محدودیت‌ها از قبیل حجم کوچک نمونه‌ها، دسترسی به اطلاعات داوطلبان سالم (بدون دیابت)، فقدان یک

هگزامید، کلرپروپامید، تولازامید و تولوتامید) و سولفونیل اوره‌های نسل دوم (گلی بن کلامید (گلیبورید)، گلیپیزید، گلیکازید و گلیمپیرید) می‌باشد [۲۷].

بسته شدن کانال‌های کلسیمی موجب دپلاریزاسیون غشاء و باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L مجاور باعث افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شود که این امر تحریک‌کننده آگروسیتوز گرانول‌های انسولین و در نهایت ترشح انسولین و کاهش قند (گلوکز) خون است [۲۹، ۲۸، ۱۳]. دوزهای زیر حداکثر (Submaximal) داروی سولفونیل اوره معمولاً ۲-۱ درصد هموگلوبین A1c را کاهش می‌دهد [۱۳].

واریانت‌هایی که در ژن‌های *KCNJ11* و *ABCC8* وجود دارند به ترتیب کدکننده *Kir 6.2* و زیر واحدهای *SUR1* کانال‌های پتاسیمی هستند و هم‌چنین می‌توانند فعالیت آنزیم سیتوکروم *P450 2C9 (CYP2C9)* در پاسخ به داروی سولفونیل اوره را در بعضی از بیماران کاهش دهند و موجب شکست در روند درمانی آن‌ها شوند [۲۸].

سولفونیل اوره‌ها عمدتاً توسط آنزیم *P450 2C9 (CYP2C9)* متابولیزه می‌شود و بیمارانی که دارای نقص در عملکرد این آنزیم بر اثر واریانت‌های ژنتیکی هستند، پاسخ گلاسیمیک بهتری نسبت به آل‌های وحشی (حالت طبیعی آن) دارند [۳]. واریانت‌های ژنتیکی *Arg144Cys (CYP2C9*2)* و *Ile359Leu (CYP2C9*3)* می‌توانند بر ایمنی و اثربخشی داروهای سولفونیل اوره در بیماران T2D تأثیر بگذارند [۳۰]. نوع ۲ واریانت ژنتیکی متفاوت *E23K (ABCC8)*، *S1369A (KCNJ11)* در ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ و اثربخشی سولفونیل اوره موثر هستند [۳۱].

گروه دیگری از ژن‌ها نیز در ایجاد پاسخ به سولفونیل اوره‌ها نقش دارند. واریانت‌های ژن *TCF7L2* با کاهش اثربخشی سولفونیل اوره و هم‌چنین افزایش ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ از طریق کاهش عملکرد سلول‌های β در ارتباط هستند [۲۸]. با این وجود، نتایج ضد و نقیضی در مورد توسعه فردی‌سازی درمان دیابت نوع ۲ (درمان فردمحور) توسط داروهای گروه سولفونیل اوره وجود دارد [۳۲].

مگلیتینید

گلیتینیدها از جمله مگلیتینیدها (ریپاگلیتینید و ناتگلیتینید) نوعی ترشح‌کننده انسولین ناشتا هستند که می‌توانند به تقلید از ترشح انسولین در مراحل اولیه کمک کنند، بنابراین کنترل سطح گلوکز بعد از غذا را بهبود می‌بخشد.

چندین مطالعه فارماکوژنومیک نشان داده است که انواع ژن‌های دخیل در فارماکوگنیتیک یا فارماکودینامیک گلیتینیدها با پاسخ به دارو مرتبط هستند. واریانت ژن‌های دخیل در

rs34059508، *rs34130495* و *rs12208357* می‌باشند که می‌تواند موجب کاهش اثربخشی متفورمین شود [۲۰، ۱۴]. در حالی که دو واریانت متفاوت (*rs2289669*، *rs8065082*) در *SLC47A1* اثر قابل توجهی در افزایش اثربخشی این دارو دارند [۲۱].

کنسرسیون ژنتیک متفورمین (*MetGeu*) در یک مطالعه ارتباط گسترده ژنومی ۳ مرحله‌ای، واریانت *rs8192675* در ناحیه اینترونی ژن *SLC2A2* را به عنوان یک بیومارکر برای طبقه‌بندی داروی متفورمین گزارش کرده است [۲۲].

در یک مطالعه کوهورت، واریانت‌های *missense* در *OCT1* (کد شده توسط *SLC22A1*) با کاهش پاسخ به متفورمین همراه بودند [۲۳]. مطالعه بعدی، کوهورت بالینی گذشته‌نگر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (*GoDARTS*) نتوانست چنین ارتباطی را تایید کند [۲۰]. از طرف دیگر، در صورت ترکیب با داروهایی که عملکرد *OCT1* را مختل می‌کنند، واریانت‌های ژنتیکی فاقد عملکرد (*Loss-of-function*) در این مکان باعث افزایش عوارض جانبی دستگاه گوارش می‌شود [۲۴].

یک مطالعه آزمایشی (کوهورت بالینی گذشته‌نگر از روتردام هلند)، یک پلی‌مورفیسم رایج در *MATE1* (کد شده توسط *SLC47A1*) (مسئول دفع متفورمین به صفرا و ادرار) را شناسایی کرد که می‌تواند با پاسخ متفورمین در بیماران دیابت نوع ۲ همراه باشد [۲۱].

محققان *GoDARTS* در اولین مطالعه همراهی گسترده ژنومی منتشر شده برای پاسخ متفورمین، ۷۰۵/۱۲۵ واریانت را در ۱۰۲۴ فرد مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. چهارده واریانت در ژن *ATM* یا در مجاورت آن با پاسخ متفورمین $HbA1c \leq 7\%$ در ۱۸ ماه پس از شروع درمان همراه بودند [۲۵].

هم‌چنین گزارش شده است که سرین-ترئونین کیناز ۱۱ (*STK11*) که *AMPK* را فسفریله می‌کند، در اثرات متفورمین نقش دارد. واریانت *rs8111699* در ژن *STK11* بر حساسیت به انسولین و اثربخشی متفورمین تأثیر می‌گذارد [۲۶]. تنوع فارماکوگنیتیک و پاسخ متفاوت به متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند از نتایج اثر پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن *SLC22A1* و یا *SLC47A1* باشد که به ترتیب انتقال‌دهنده‌های یونی از قبیل *OCT1* و اکستروژن‌های (*Extrusion*) چند دارویی و سمی مانند *MATE-1* را کد می‌کنند [۳].

سولفونیل اوره

سولفونیل اوره در دهه ۱۹۵۰ معرفی شد که ترشح‌کننده انسولین است و شامل سولفونیل اوره‌های نسل اول (استئو

و در نهایت ترشح انسولین می‌شوند. آنالوگ‌های GLP-1 به عنوان اینکرتین‌های تقلیدکننده اثر خود را اعمال می‌کنند [۱۳]. اثر این داروها شامل سیگنالینگ اینکرتین، تحریک ترشح انسولین، جلوگیری از ترشح گلوکاگون و کاهش تخلیه معده و کاهش اشتها است [۳۶، ۳۷]. از ژن‌های مرتبط با این داروها CTRB2 و CTRB1 را می‌توان نام برد که کدکننده آنزیم هضم‌کننده کلیوتریپسین (Chymotrypsin) به عنوان یک تنظیم‌کننده مهم مسیر اینکرتین است [۳۸]. مطالعات فارماکوژنومیک در مورد درمان‌های مبتنی بر GLP-1 بسیار کم است. در بررسی ارتباط *TCF7L2* در پاسخ به درمان لیناگلیپتین (Linagliptin) در ۶۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، هیچ تفاوت درمانی قابل توجهی بین حاملان CC و CT هتروزیگوت مشاهده نشد [۳۹].

مهارکننده SGLT-2

مهارکننده‌های SGLT2 دسته جدیدی از داروها هستند که باعث کاهش جذب مجدد گلوکز توبولی کلیه شده و در نتیجه میزان گلوکز خون را در بیماران دیابتی از جمله دیابت نوع ۲ به میزان زیاد کاهش می‌دهند. علاوه بر این، مهارکننده‌های SGLT2 ممکن است اثرات مطلوب دیگری از جمله کاهش فشار خون و وزن داشته باشند [۴۰]. جهش عملکردی در ژن *SLC5A2* که کدکننده SGLT-2 است ممکن است گلوکز را در حالت مستقل از انسولین از طریق دفع آن از ادرار (Glucosuria) و همچنین کاهش جذب آن از داخل توبول‌ها حذف کند که نتیجه آن محافظت در برابر هایپرگلیسمی از طریق دفع میزان بالای گلوکز در کلیه‌ها است [۴۱]. یک مطالعه بر روی ۱۳۴ فرد شامل افراد سالم و مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد که حاملان واریانت *UGT1A9 *3* و *UGT2B4 *2*، غلظت پلاسمایی کاناگلیفلوزین (Canagliflozin)، (یک مهارکننده SGLT2) را در مقایسه با حامل‌های آلل وحشی افزایش می‌دهند [۴۲].

یک مطالعه مقطعی در جمعیتی که در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ بودند و ۶۰۳ نفر از افراد داروی امپاگلیفلوزین (Empagliflozin) (مهارکننده SGLT2) و ۳۰۵ نفر دارونما دریافت کردند، ارتباطی بین واریانت‌های شایع *SLC5A2* (کدکننده SGLT2) و پاسخ به امپاگلیفلوزین نشان نداد [۴۳].

Thiazolidinedione's

Thiazolidinedione's (TZDS) گروهی از داروهای ضد دیابتی است که باعث افزایش گلوکز وابسته به انسولین با تأثیر بر بافت‌های چربی، عضله و کبد می‌شوند. مکانیزمی که Thiazolidinedione's ها اثر خود را اعمال می‌کنند به طور کامل شناخته نشده است اما تصور می‌شود این داروها به صورت

متابولیسم داروها، مانند *CYP2C9*، *CYP2C8* و *SLCO1B1*، ممکن است بر اثربخشی گلینیدها و بروز عوارض جانبی تأثیر بگذارد. علاوه بر این، ژن‌های حساس به دیابت نوع، مانند *PAX4*، *KCNQ1* و *BETA2* نیز بر اثربخشی گلینیدها تأثیر می‌گذارد [۳۳].

مگلیتینیدها کلاس جدیدی از ترشح‌کننده انسولین هستند که در اواخر دهه ۱۹۹۰ معرفی شدند. این داروهای ضد دیابتی همانند سولفونیل‌اوره‌ها محرک ترشح انسولین هستند اما کوتاه مدت گلوکز را کاهش می‌دهند و از نظر ساختاری از سولفونیل‌اوره‌ها متمایز هستند و از طریق گیرنده‌های مختلف سلول‌های بتا در پانکراس اثرات خود را اعمال می‌کنند [۱۳، ۳۴]. اما آن‌ها با تنظیم کانال‌های پتاسیم حساس به ATP (کانال‌های-K ATP) در سلول‌های بتا پانکراس به طور مشابه عمل می‌کنند، در نتیجه ترشح انسولین را افزایش می‌دهند. مگلیتینیدها آزادسازی انسولین فاز اول را به روشی حساس به گلوکز تحریک می‌کنند و خطر افت قند خون را کاهش می‌دهند. مگلیتینیدها شروع سریع و طول دوره عملکرد کوتاهی دارند. آن‌ها توسط *OATP1B1* کد شده توسط *SLCO1B1* به کبد منتقل می‌شوند و پس از آن متابولیسم از طریق ایزوآنزیم‌های خانواده CYP رخ می‌دهد.

پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های کدکننده ترانسپورترها از جمله *SLCO1B1*، *CYP3A4*، *CYP2C8*، *CYP2C9* و *OATP1B1* باعث ایجاد تفاوت‌های فردی در پاسخ به این کلاس دارویی می‌شود [۲۸]. ناتگلیناید به‌عنوان یکی از داروهای کلاس مگلیتینید توسط *CYP2C9* متابولیزه می‌شود. با توجه به داده‌های فارماکوکینتیک، تعدیل دوز متوسط بر اساس ژنوتیپ‌های *CYP2C9* ممکن است به کاهش تنوع بین فردی در اثرات ضد قند خون ناتگلیناید کمک کند [۳۵]. حامل‌های ژنوتیپ *CYP2C9 *3 / ** ممکن است در مقایسه با حامل‌های *CYP2C9 *1* به ویژه هنگام مصرف دوزهای بالاتر از ۱۲۰ میلی‌گرم ناتگلیناید کمی بیش‌تر در معرض خطر کاهش قند خون باشند [۳۵].

مهارکننده‌های DPP4/ آنالوگ‌های GLP-1

GLP-1 یک گروه دارویی امیدوارکننده است که از طریق چندین مکانیسم، از جمله افزایش ترشح انسولین وابسته به گلوکز، کند شدن تخلیه معده و کاهش گلوکاگون بعد از غذا، بر کنترل گلوکز تأثیر می‌گذارد. این کلاس از داروهای ضد دیابت شامل مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4i) (گلیپتین) و آنالوگ‌های GLP-1 است. مهارکننده‌های DPP4 در سال ۲۰۰۷ معرفی شدند. این مهارکننده‌ها با بالا بردن میزان هورمون اینکرتین (Incretin) و GLP-1 خون باعث افزایش اثر اینکرتین

بحث و نتیجه گیری

اگر چه گایدلاین‌های مبتنی بر شواهد، به عنوان اولین انقلاب در مراقبت از دیابت، کیفیت مدیریت دیابت را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده‌اند. به نظر می‌رسد که رویکرد پزشکی در آینده ای بسیار نزدیک از پزشکی مبتنی بر شواهد به پزشکی مبتنی بر فرد تغییر نماید و پزشکی فردمحور به عنوان دومین انقلاب در مراقبت از دیابت در نظر گرفته می‌شود. بر خلاف مسیرهای مولکولی تازه شناخته شده دیابت، یک شکاف بزرگ بین دانش مولکولی دیابت و استفاده آن در کلینیک یا در بالین وجود دارد، پزشکی فردمحور در حال باریک کردن این شکاف، از طریق به کار بردن نتایج مطالعات متاآنالیز در (بالین) می‌باشد. یکی از چالش‌های مدیریت درمان دیابت، کنترل قند خون می‌باشد که با وجود تنوع داروهای خوراکی دیابت هنوز امکان کنترل میزان قند خون و A1c در بیماران وجود ندارد و علت آن نیز ناشناخته می‌باشد. رویکرد جدید فارماکوژنومیک می‌تواند پاسخ این سوال را بدهد. هدف نهایی مدیریت فردمحور دیابت، فراهم کردن یک ابزار تصمیم‌گیری حمایت کننده مفید برای کاربر با به کار بردن داده‌های امیکس برای ایجاد یک استراتژی درمانی مؤثر و مقرون به صرفه و بر پایه‌ی ژنتیک بیمار است. در آینده بسیار نزدیک پزشکی فردمحور نقش اساسی تری در بالین ایفا خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

از پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که شرایط لازم را برای نگارش این مقاله فراهم نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

مشارکت و نقش نویسندگان

نگار سرهنگی: نگارش نسخه اول مقاله، فاطمه رهبر: جمع آوری داده ها و ماندانا حسن زاد: طراحی مطالعه. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

- [1] Hsia D. Standards of medical care in diabetes 2015: Summary of revisions. *Diabet Care* 2015; 38. <https://doi.org/10.2337/dc15-0299> PMID:26324330 PMCID:PMC4613923
- [2] Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B, Sarelin L, Taskinen M-R, Lyssenko V, et al. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia* 2011; 54: 2811-2819. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2267-5> PMID:21826484
- [3] Zhou K, Pedersen HK, Dawed AY, Pearson ER. Pharmacogenomics in diabetes mellitus: insights into drug action and drug discovery. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:

خاص روی PPAR-5ها اثر دارند که فعال شدن آنها منجر به بیان ژن‌های درگیر در مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود. جذب کبدی TZD توسط *OATP1B1* تنظیم می‌شود و TZD توسط *CYP2C8* متابولیزه می‌شود.

این کلاس از داروها باعث افزایش حساسیت به انسولین و حدود ۱/۴ - ۰/۵ درصد میزان HbA1c در بیماران دیابتی می‌شود [۴۴، ۴۰، ۱۳]. پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی موجود در ژن‌های کدکننده آنزیم‌های متابولیزه‌کننده کبدی مانند *ADIPOQ*، *GSTM1*، *CYP2C9*، *CYP2C8* با اثر TZDها همراه هستند [۴۵، ۴۴].

غلظت پلاسمایی روزیگلیتازون (Rosiglitazone) (زیر خانواده Thiazolidinedione's) در حامل‌های هموزیگوت آلل *CYP2C8* * 3، *CYP2C8* کدکننده Arg139Lys و Lys399Arg در مقایسه با حامل‌های آلل وحشی پایین تر است [۴۶].

PPARG هدف TZDs است و در تحقیقات فارماکوژنومیک مورد بررسی قرار گرفته است. یک مطالعه بر روی ۲۵۰ بیمار چینی نشان داد که احتمال پاسخ‌دهی به پیگلیتازون در حامل‌های آلل نادر واریانت rs1801282 در *PPARG* نسبت به حاملین آلل‌های وحشی، بیش تر است [۴۷]. هم‌چنین مطالعات بر روی آدیپوکینین‌های دیگر از جمله *ADIPOQ*، *Leptin* (LEP) و *TNF-α* بر اساس نقشی که در مقاومت به انسولین دارند، انجام شد که نتایج متغیر به دست آمد. مطالعه بر روی ۴۲ بیمار چینی مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت درمان با ۱۲ هفته روزیگلیتازون، اثر ضعیف روزیگلیتازون را بر روی گلوکز ناشتا، گلوکز ۲ ساعته و مقادیر HOMA-IR در افراد با ژنوتیپ‌های CG و GG واریانت rs266729 در *ADIPOQ* در مقایسه با ژنوتیپ CC را نشان داد. با این حال، اثرات در بیماران با دیپلوتایپ C-11377 (rs266729) / T45G (rs2241766) در *CGTT* در *ADIPOQ* افزایش یافته است [۴۸].

محققان هم‌چنین تأثیر پلی مورفیسم *LEP* و *TNF-α* را در پاسخ به روزیگلیتازون در همان گروه از افراد ارزیابی کردند. افزایش اثر روزیگلیتازون در مقدار ناشتا و انسولین ۲ ساعته در بیماران حامل ژنوتیپ AA واریانت rs7799039 را نسبت به ژنوتیپ‌های GG و GA نشان دادند. آن‌ها هم‌چنین اثر روزیگلیتازون ضعیف شده در مقادیر انسولین ناشتا در بیماران با ژنوتیپ GA و AA واریانت rs1800629 ژن *TNF-α* را در مقایسه با GG نشان دادند [۴۹].

- <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034140>
PMid:12130709
[20] Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, Donnan PT, Doney AS, Leese G, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes* 2009; 58: 1434-1439.
<https://doi.org/10.2337/db08-0896>
PMid:19336679 PMCid:PMC2682689
- [21] Becker ML, Visser LE, Van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes* 2009; 58: 745-749.
<https://doi.org/10.2337/db08-1028>
PMid:19228809 PMCid:PMC2646075
- [22] Zhou K, Yee SW, Seiser EL, Van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nature Genet* 2016; 48: 1055-1059.
<https://doi.org/10.1038/ng.3632>
PMid:27500523 PMCid:PMC5007158
- [23] Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007; 117: 1422-1431.
<https://doi.org/10.1172/JCI30558>
PMid:17476361 PMCid:PMC1857259
- [24] Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes* 2015; 64: 1786-1793.
<https://doi.org/10.2337/db14-1388>
PMid:25510240 PMCid:PMC4452716
- [25] Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC, Bennett AJ, Coleman RL, Tavendale R, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nature Genet* 2011; 43: 117.
<https://doi.org/10.1038/ng.735>
PMid:21186350 PMCid:PMC3030919
- [26] López-Bermejo A, Díaz M, Morán E, De Zegher F, Ibáñez L. A single nucleotide polymorphism in STK11 influences insulin sensitivity and metformin efficacy in hyperinsulinemic girls with androgen excess. *Diabetes Care* 2010; 33: 1544-1548.
<https://doi.org/10.2337/dc09-1750>
PMid:20357370 PMCid:PMC2890356
- [27] Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-754.
<https://doi.org/10.2337/diacare.15.6.737>
PMid:1600834
- [28] Avery P, Mousa SS, Mousa SA. Pharmacogenomics in type II diabetes mellitus management: Steps toward personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med* 2009; 2: 79.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S5806>
PMid:23226037 PMCid:PMC3513204
- [30] Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 326-332.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2002.127495>
PMid:12235454
- [29] Hwang YC. Sulfonylurea: personalized medicine for type 2 diabetes. *Endocrinol Metab* 2015; 30: 467-468.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.467>
PMid:26790382 PMCid:PMC4722399
- [31] Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1346: 45.
<https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
PMid:25907167 PMCid:PMC4480162
- [32] Loganadan N, Huri H, Vethakkan S, Hussein Z. Genetic markers predicting sulphonylurea treatment outcomes in type 2 diabetes patients: current evidence and challenges for clinical implementation. *Pharmacogenomics J* 2016; 16: 209-219.
<https://doi.org/10.1038/tpj.2015.95>
PMid:26810132
337.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.51>
PMid:27062931
- [4] Group DS, Group EDE. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
<https://doi.org/10.1001/archinte.161.3.397>
PMid:11176766
- [5] Glauber H, Karnieli E. Preventing type 2 diabetes mellitus: a call for personalized intervention. *Perm J* 2013; 17: 74.
<https://doi.org/10.7812/TPP/12-143>
PMid:24355893 PMCid:PMC3783068
- [7] Pearson E. Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and biomarkers. *Diabetic Med* 2016; 33: 712-717.
<https://doi.org/10.1111/dme.13075>
PMid:26802434 PMCid:PMC4879510
- [6] Grant RW, Wexler DJ. Personalized medicine in Type 2 diabetes: what does the future hold? *Diabetes Manag (Lond)* 2012; 2: 199.
<https://doi.org/10.2217/dmt.12.15>
PMid:23814613 PMCid:PMC3695738
- [8] Holt R. Personalised medicine for diabetes: a special issue. *Diabetic Med* 2016; 33: 711.
<https://doi.org/10.1111/dme.13144>
PMid:27194171
- [9] Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 507.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.86>
PMid:27528417
- [10] Rich SS, Cefalu WT. The impact of precision medicine in diabetes: a multidimensional perspective. *Diabetes Care* 2016; 39: 1854-1857.
<https://doi.org/10.2337/dc16-1833>
PMid:27926886 PMCid:PMC5079611
- [11] Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990; 39: 1315-1319.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.39.11.1315>
<https://doi.org/10.2337/diab.39.11.1315>
PMid:2227105
- [12] Langenberg C, Lotta LA. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2463-2474.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31132-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31132-2)
- [13] Bailey C. The current drug treatment landscape for diabetes and perspectives for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 170-184.
<https://doi.org/10.1002/cpt.144>
PMid:25963904
- [14] Mizzi C, Peters B, Mitropoulou C, Mitropoulos K, Katsila T, Agarwal MR, et al. Personalized pharmacogenomics profiling using whole-genome sequencing. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1223-1234.
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.102>
PMid:25141897
- [15] Zhou K, Donnelly L, Yang J, Li M, Deshmukh H, Van Zuydam N, et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 481-487.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70050-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70050-6)
- [17] Spiegel AM, Hawkins M. 'Personalized medicine' to identify genetic risks for type 2 diabetes and focus prevention: can it fulfill its promise? *Health Aff* 2012; 31: 43-49.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.1054>
PMid:22232093
- [16] Liao W-L, Tsai F-J. Personalized medicine in type 2 diabetes. *BioMedicine* 2014; 4.
<https://doi.org/10.7603/s40681-014-0008-z>
PMid:25520921 PMCid:PMC4264975
- [18] Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 154-171.
<https://doi.org/10.11613/BM.2013.020>
PMid:23894862 PMCid:PMC3900064
- [19] Wang D-S, Jonker JW, Kato Y, Kusahara H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 510-515.

- <https://doi.org/10.1002/jcph.506>
PMid:25827774
- [43] Zimdahl H, Haupt A, Brendel M, Bour L, Machicao F, Salsali A, 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: 135-142.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000268>
PMid:28134748
- [44] Della-Morte D, Palmirotta R, Rehni AK, Pastore D, Capuani B, Pacifici F, et al. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 2063-2082.
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.162>
PMid:25521362 PMCID:PMC4314213
- [45] Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016; 7: 302.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i15.302>
PMid:27555891 PMCID:PMC4980637
- [46] Aquilante CL, Bushman LR, Knutsen SD, Burt LE, Rome LC, Kosmiski LA. Influence of SLCO1B1 and CYP2C8 gene polymorphisms on rosiglitazone pharmacokinetics in healthy volunteers. *Hum Genomics* 2008; 3: 1-10.
<https://doi.org/10.1186/1479-7364-3-1-7>
PMid:19129086 PMCID:PMC3525178
- [47] Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ, Tu ST, Hsiao JY, Chang SJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 1139-1144.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.030>
PMid:20045142
- [48] Sun H, Gong ZC, Yin JY, Liu HL, Liu YZ, Guo ZW, et al. The association of adiponectin allele 45T/G and-11377C/G polymorphisms with type 2 diabetes and rosiglitazone response in Chinese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 917-926.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03145.x>
PMid:18429970 PMCID:PMC2485238
- [49] Liu HL, Lin YG, Wu J, Sun H, Gong ZC, Hu PC, et al. Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF- α on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 663-671.
<https://doi.org/10.1007/s00228-008-0483-9>
PMid:18438653
- [33] Chen M, Hu C, Jia W. Pharmacogenomics of glinides. *Pharmacogenomics* 2015; 16: 45-60.
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.152>
PMid:25560470
- [34] Glamočlija U, Jevrić-Čaušević A. Genetic polymorphisms in diabetes: Influence on therapy with oral antidiabetics. *Acta Pharmaceutica* 2010; 60: 387-406.
<https://doi.org/10.2478/v10007-010-0040-9>
PMid:21169132
- [35] Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, Rosenkranz B, Brockmüller J. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1209-1225.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200544120-00002>
PMid:16372821
- [37] Chon S, Gautier JF. An update on the effect of incretin-based therapies on β -cell function and mass. *Diabetes Metab J* 2016; 40: 99.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.2.99>
PMid:27126881 PMCID:PMC4853229
- [36] Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011; 124: S3-S18.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.002>
PMid:21194578
- [38] M't Hart L, Fritsche A, Nijpels G, van Leeuwen N, Donnelly LA, Dekker JM, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; 62: 3275-3281.
<https://doi.org/10.2337/db13-0227>
PMid:23674605 PMCID:PMC3749354
- [39] Zimdahl H, Itrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle H-J, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* 2014; 57: 1869-1875.
<https://doi.org/10.1007/s00125-014-3276-y>
PMid:24906949 PMCID:PMC4119242
- [41] Tönjes A, Kovacs P. SGLT2: a potential target for the pharmacogenetics of Type 2 diabetes? *Pharmacogenomics* 2013; 14: 825-833.
<https://doi.org/10.2217/pgs.13.61>
PMid:23651029
- [40] Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016; 9: 17.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S84854>
PMid:27103840 PMCID:PMC4827904
- [42] Francke S, Mamidi RN, Solanki B, Scheers E, Jadwin A, Favis R, et al. 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 Clinical Pharmacol* 2015; 55: 1061-1072.

Pharmacogenomic approach in type 2 diabetes treatment

Negar Sarhangi (M.Sc)¹, Fatemeh Rahbar (M.Sc)¹, Mandana Hasanzad (Ph.D)^{*1,2}

1 - Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21-22008065 mandanahasanzad@yahoo.com

Received: 17 Jun 2021; Accepted: 21 Sep 2021

Introduction: Type 2 diabetes (T2D) is chronic health caused by the interaction between genetic and environmental factors that results in high blood glucose. The evidence-based guidelines for diabetes management are mainly based on lifestyle changes, control of risk factors, and the management of blood glucose levels. Although numerous antidiabetic agents have been developed over time, T2D treatment should be based on the patient's genomic characteristics. In the present study, we review genetic variations that may be responsible for a common therapeutic response in diabetes.

Materials and Methods: The treatment of T2D is discussed in the perspective of a pharmacogenomic approach by searching for related studies on PubMed, Scopus, Web of Sciences (WoS), and Scholar databases.

Results: Among the antidiabetic drugs used in T2D treatment, the association of six drugs, including metformin, sulfonylurea, meglitinide, DPP4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and Thiazolidinedione's with commonly related genes in responding to the drugs was found among the studies.

Conclusion: Pharmacogenomics studies investigate the role of genomic variations in drug efficacy and toxicity. The finding of genetic factors that modulate the glycemic response may provide a new way to T2D treatment and may ultimately advance the development of precision medicine therapy. Early diagnosis and appropriate treatment can reduce the severity of diabetes and its related complications.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Pharmacogenetics, Precision Medicine
