

پزشکی شخصی در دیابت: نقش "omics" و بیومارکرها

پزشکی شخصی: از هنر تا علم

عرف پزشکی بالینی به ما می آموزد که هر بیمار را ارزیابی کنیم و براساس علائم، نشانه‌ها و آزمایشات هدفمند آنها، یک برنامه مدیریت شخصی تهیه کنیم. هنگامی که بیماران دیابتی را مدیریت می کنیم، واضح است که آنها گروه بسیار متنوعی از مردم اعم از: قومیت‌های مختلف، رده سنی متفاوت، لاغر تا چاقی بیمار گونه و تفاوت در کمبود انسولین یا مقاومت قابل توجه به انسولین را تشکیل می دهند. هنگام تهیه یک برنامه مدیریت شخصی برای بیماران، سعی بر در نظر گرفتن این تفاوت‌ها است. این فرآیند شخصی سازی درمان در حال حاضر اغلب بیشتر یک هنر است تا یک علم.

انجمن مشترک دیابت آمریکا / انجمن اروپایی مطالعه وضعیت دیابت در مورد مدیریت قند خون در دیابت نوع ۲، رهنمودها را از رویکرد مبتنی بر پروتکل گام به گام دور می کند و پزشکان را تشویق می کند تا یک رویکرد بیمار محور را در نظر بگیرند. در این بیانیه وضع، اثر و عوارض جانبی هر کلاس دارویی دیابت با توصیه‌ای ارائه شده است که "انتخاب براساس ترجیحات بیمار و همچنین ویژگی‌های مختلف بیمار و خصوصیات دارو با هدف کاهش غلظت گلوکز و به حداقل رسیدن عوارض جانبی به ویژه افت قند خون است. این رویکرد معقول، عملی و تا حد زیادی مبتنی بر عقل سلیم است، به عنوان مثال اجتناب از سولفونیل اوره در افرادی که در معرض افت قند خون هستند و یا در مواردی که افت قند خون بیمار را در معرض خطر جدی قرار دهد مانند رانندگان کامیون یا افرادی که بر روی داربست کار می کنند. پیشنهاد شده است در افراد چاق تحت درمان چاقی که مقاومت به انسولین دارند، تیاژولیدیندیون‌ها موثر



نجمه شجاعی^۱

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه کرمان، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن



تغییر می‌دهد؟^۲) شناسایی امضاهای مولکولی (omics) که توانایی ما را در پیش بینی نتیجه بهبود می‌بخشد. و (۳) برای اطمینان از اینکه دانستن ۱ و ۲ منجر به تغییر در مدیریت بیمار و بهبود مراقبت و نتیجه بیمار می‌شود. به این ترتیب باید بتوانیم حداقل بخشی از "هنر پزشکی" را به دست آوریم و منطبق علمی و شواهدی را برای مراقبت‌های شخصی ارائه دهیم.

شخصی سازی، طبقه بندی یا دقیق بودن؟

در حوزه پزشکی شخصی بخشی از اصطلاحات همیشه در حال تغییر است (شکل ۱). در ۱۹۹۵ الی ۲۰۰۵، توانایی شخصی سازی درمان تا حد زیادی قلمرو فارماکوژنتیک یا فارماکوژنومیکس در نظر گرفته شد. پس از افزایش مطالعات فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیکس در این مدت، میزان انتشار مقالات در این زمینه تا حد زیادی مطابق با پیشینه مقالات منتشر شده افزایش یافته است. به صورت مشخص مفهوم پزشکی شخصی طی سال ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ مطرح شد و همچنان اصطلاحی محبوب است. با این حال، همانطور که مشخص شد شخصی سازی یا درمان فرد محور دشوار است و اصطلاح "دسته بندی درمان" رواج پیدا کرد. این اصطلاح به این معناست که باید با هر زیر گروه متفاوت از دیگری رفتار شود. در آخرین تغییر در مفهوم، پزشکی دقیق توصیف استفاده از ویژگی‌های بالینی و "omic" برای ایجاد امکان درمان دقیق تر با خطای کمتر (یا عوارض جانبی کمتر) است.

هستند. تعادل HbA1c و افزایش وزن به چه صورتی است؟ برای پاسخ و ایجاد راهنما برای تصمیم گیری به شواهدی نیاز داریم که به آزمایشاتی اختصاصاً برای ارزیابی بهترین دارو برای یک فرد نیاز دارد.

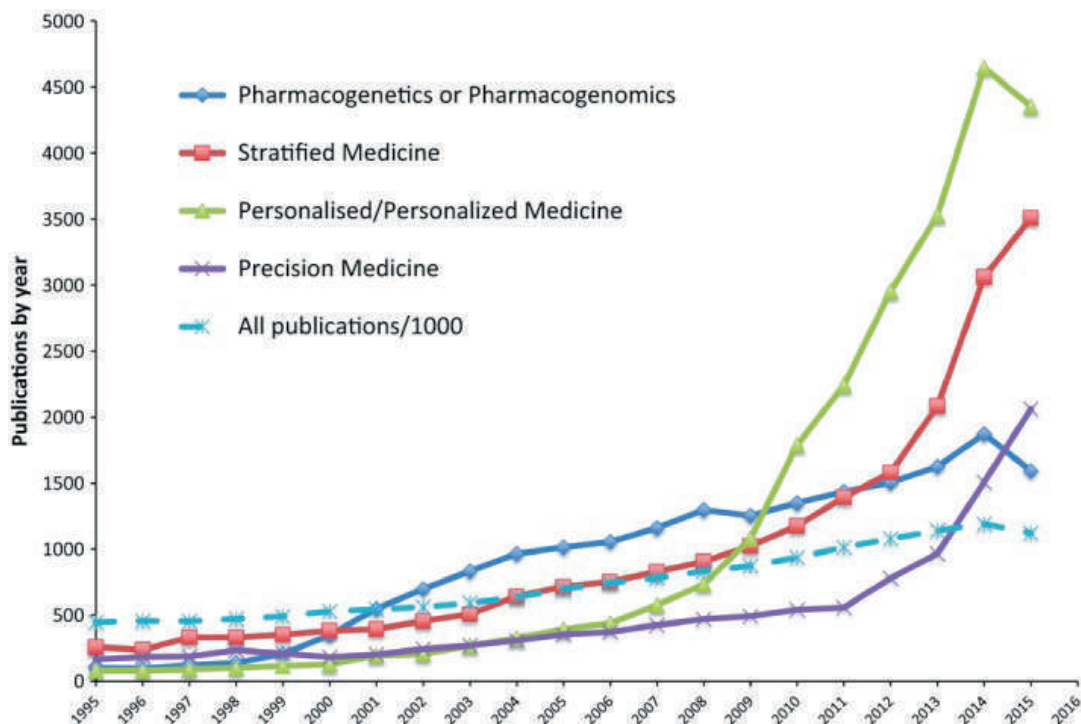
علاوه بر ناهمگنی فنوتیپی در بیماران دیابتی (با وجود شباهت در فنوتیپ) شاهد تنوع در پاسخ به درمان یا نتیجه بیماری هستیم. این مسئله سوالاتی را به وجود می‌آورد به طو مثال: چرا یک بیمار سه سال پس از تشخیص در نهایت به درمان با انسولین احتیاج دارد و فردی با فنوتیپ مشابه با گذشت ۱۵ سال از شروع بیماری همچنان به درمان با انسولین نیازی ندارد؟ چرا یک نفر با وجود ۲۰ سال کنترل قند خون خوب، به رتینوپاتی دیابتی مبتلا می‌شود و دیگری دچار این بیماری نمی‌شود؟ در چنین مواردی مطالعات وراثتی مفید است، زیرا به ما می‌گویند که چه مقدار از تنوع بین افراد را می‌توان با تفاوت‌های ژنتیکی توضیح داد. مطالعه FIND - eye وراثت پذیری نسبتاً وسیعی را برای رتینوپاتی دیابتی ۲۷٪ درصد، گزارش کرده است و ما اخیراً وراثت پذیری را برای پاسخ گلیسمی به متفورمین ۳۴٪ درصد گزارش کرده‌ایم. بنابراین، درصد قابل توجهی از تنوع در پاسخ یا نتیجه بیمار در افراد ذاتی است و این ممکن است در فنوتیپ آن‌ها مشهود باشد. برای دستیابی به رویکردی کاملاً شخصی در مدیریت بیماران دیابتی، به موارد زیر نیاز داریم: (۱) درک بهتر اینکه تغییرات فنوتیپی بالینی چگونه پاسخ یا نتیجه را



پاتوفیزیولوژی دیابت

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، برای سطح مشخصی از گلیسمی، برخی از بیماران دارای مقاومت به انسولین مشخص، با ترشح قوی اما ناکافی انسولین خواهند بود. در حالی که دیگران ترشح انسولین بسیار کم اما حساسیت به انسولین بسیار زیاده دارند؛ قابل ذکر است که انسولین ترشح شده در این افراد به اندازه کافی نیست. با توجه به اینکه درمان های دیابت برای تقویت ترشح انسولین (سولفونیل اوره ها، مهارکننده های ۴ دیپپتیدیل پپتیداز و ...) یا تقویت عمل انسولین (تیاژولیدیندیون ها) یا به طور مستقل از محور ترشح / حساسیت انسولین کار می کنند، منطقی به نظر می رسد که این داروها در زیر گروه های خاص بیمار به خوبی کار کنند. یک مطالعه اخیر در مورد آگونیست های گیرنده $\text{glucagon-like peptide-1}$ نشان داد که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با کمبود شدید انسولین پاسخ قند خون را به میزان قابل توجهی کاهش داده اند، با کاهش HbA1c فقط ۵.۲ میلی مول در مول در این گروه در مقایسه با ۱۵.۲ میلی مول در مول در افراد با عملکرد سلول های β preserved حفظ شده

این اصطلاح به آرامی در حال ظهور بود، اما آغاز طرح پزشکی دقیق در ایالات متحده آمریکا توسط اوپاما در یک سخنرانی در ژانویه ۲۰۱۵، این اصطلاح را به عنوان یک اصطلاح بسیار مرسوم در مقالات تبدیل کرده است. با در نظر گرفتن همه این اصطلاحات، بدیهی است که در حال حاضر درمان های سرطانی در زمینه پزشکی شخصی / دقیق غالب هستند. توانایی منحصر به فرد برای به دست آوردن بافت از بافت هدف و شناسایی جهش های سوماتیک وجود دارد که درمانی را که فقط روی سرطان تأثیر می گذارد امکان پذیر می کند. در ۱۰ سال گذشته، ۱۲ برابر بیشتر از مطالعات دیابت در این زمینه مطالعات مربوط به سرطان منتشر شده است. در بررسی حاضر، من از اصطلاح "شخصی سازی شده" استفاده خواهم کرد، و پیشرفت های کلیدی در پزشکی شخصی شده در دیابت از ۱۰ سال گذشته و چگونگی ادامه روند تحول در زمینه، به ویژه در فضای مولکولی یا "امیک" را برجسته می کنم. من بیشتر از جنبه های دیگر مراقبت، به ویژه پاسخ گلیسمی به درمانها، روی گلیسمی در دیابت غیر نوع ۱ تمرکز خواهم کرد.



شکل ۱

تعداد نشریات در هر سال که عبارت موزد جستجو در عنوان آنها بود. عبارات موزد جستجو:

.Precision Medicine و Pharmacogenetics ، Pharmacogenomics، Stratified Medicine، Personalised Medicine، Personalized Medicine



وضع دارو

برای اثربخشی، دارو باید با غلظت کافی به محل اثر خود برسد تا اثری ایجاد کند. فارماکوژنتیک مدتهاست که بر روی پتانسیل تغییر ژنهای درگیر در حمل و نقل و متابولیسم دارو برای تغییر غلظت دارو و متعاقباً برای تغییر عملکرد دارو و عوارض جانبی متمرکز است. در مورد داروهای دیابت، دو یافته قوی مربوط به تأثیر تنوع در سیتوکروم P450 2C9 و اثر سولفونیل اوره و کشف اخیر است که تغییر در کاتیون آلی ۱ (OCT1) باعث تغییر تحمل متفورمین می‌شود.

سولفونیل اوره در درجه اول توسط آنزیم سیتوکروم CYP2C9 در کبد غیرفعال می‌شود. در حالی که اکثر مردم نسخه معمولی این آنزیم را دارند، برخی از آنها پلی مورفیسم با عملکرد کاهش یافته را در ژن رمزگذار این آنزیم حمل می‌کنند که ۲* و ۳* نامیده می‌شود. در مجموع، ۶٪ از جمعیت دو پلی مورفیسم با عملکردی کاهش یافته دارند و به همین ترتیب پیش بینی می‌شود که سولفونیل اوره‌ها را غیرفعال کند. یک مطالعه نشان داد است که این ۶٪ از جمعیت با از دست دادن عملکرد ۴۴/۳، CYP2C9 برابر بیشتر احتمال دارد که به هدف $HbA1c < 53 \text{ mmol / mol (7\%)}$ برسند. با این حال، همانطور که انتظار می‌رود، در مطالعات کوچک محدود افزایش غلظت دارو به عنوان یک نتیجه از متابولیسم ضعیف سولفونیل اوره نیز با افزایش خطر افت قند خون همراه است. به نظر می‌رسد که این بیماران با دوزهای کمتری از سولفونیل اوره، از رویکرد شخصی‌سازی در درمان بهره مند شوند. قبل از اینکه در مراقبت‌های بالینی اجرا شود، یک آزمایش بالینی مبتنی بر ژنوتیپ مورد نیاز است.

متفورمین یک کاتیون آلی است و از این رو روند آن تا حد زیادی تحت تأثیر گروهی از ناقلین موسوم به حامل‌های آلی کاتیونی است. بیشترین تمرکز روی نقش تنوع ژنتیکی در OCT1 بر اثر متفورمین بوده است زیرا OCT1 نقشی تثبیت شده در جذب متفورمین به کبد دارد. با این حال، اتفاق نظر کمی در مورد تأثیر این ناقل در پاسخ به متفورمین وجود دارد. OCT1 همچنین نقشی در انتقال متفورمین از طریق دیواره روده دارد و این فرضیه مطرح شد که ممکن است در عدم تحمل متفورمین نقشی داشته باشد. ما اخیراً ثابت کرده‌ایم که ۸٪ سفیدپوستان اروپایی

است. برعکس گزارش شده است که تiazولیدیندیون‌ها در بیماران چاق مقاوم به انسولین در مقایسه با بیماران با وزن طبیعی موثرتر عمل می‌کنند به طور جامع پپتید C ناشتا یا سایر اقدامات ترشح و حساسیت انسولین در رابطه با پاسخ به درمان‌های دیابت را ارزیابی کرد، و این یک منطقه احتمالاً پربار برای مطالعه بیشتر به نظر می‌رسد، زیرا پپتید c یک بیومارکر ساده برای اندازه‌گیری پاتوفیزیولوژی بیماری زمینه‌ای مفید است.

اتیولوژی یکنواخت

از نظر اتیولوژیک تمایل به درمان همه دیابت نوع ۲ به عنوان یک نهاد اساسی وجود داشته است، اما اکنون می‌دانیم که می‌توان علت ایجاد دیابت نوع ۲ را بررسی کرد، به ویژه هنگامی که انواع احتمالی دیابت مانند دیابت بلوغ و شروع لیپودایستروپی جزئی خانوادگی (MODY) و خانوادگی باشد. MODY ناشی از جهش در ژن HNF1A نمونه بسیار خوبی از نحوه تشریح اتیولوژی دیابت به درمان شخصی است. پس از گزارش موارد حساسیت به سولفونیل اوره در این گروه بیمار، یک آزمایش متقاطع تصادفی از سولفونیل اوره و متفورمین در بیماران مبتلا به HNF1A MODY و بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داد که بیماران مبتلا به این زیرگروه از MODY کاملاً به درمان سولفونیل اوره حساس هستند. این به احتمال زیاد مربوط به این واقعیت که نقص در سلول β ناشی از جهش HNF1A در گلیکولیز و متابولیسم میتوکندری است و بنابراین تا حد زیادی توسط درمان سولفونیل اوره، که در پایین دست کانال KATP عمل می‌کند، دور می‌زند. این کار منجر به تغییر موفقیت آمیز به درمان انسولین و بهبود مراقبت از بیمار برای این زیر گروه بیماران شده است. با این حال، این موفقیت چالش دیگر یعنی اجرا را در مورد مراقبت‌های شخصی برجسته می‌کند. اکنون بیش از ۱۰ سال از انتشار این نتیجه می‌گذرد، با این حال برخی از مناطق انگلستان ارجاع بسیار کمی برای آزمایش ژنتیکی مولکولی در دیابت دارند که باید منجر به درمان نامناسب بسیاری از بیماران شود. یک رویکرد سیستماتیک‌تر برای تشخیص بیماری یکنواخت مورد نیاز است.

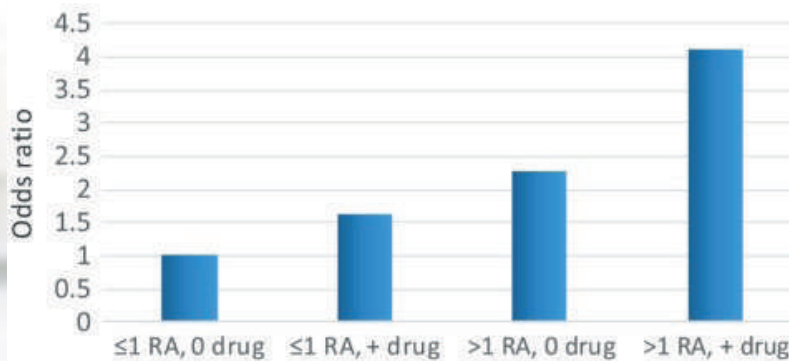
بینش کلی به دست آمده از مطالعات genome-wide

معرفی گسترده آرایه‌های کم هزینه‌ی genome-wide، امکان حرکت از مطالعه محدود به ژن‌های کاندیدا را به سمت مطالعه واریانت‌های متداول در کل ژنوم فراهم کرده است. این روش هنگامی که مکانیسم اثر یک دارو نامشخص است، از کاربرد خاصی برخوردار است و از این رو رویکرد ژن نامزد دشوار است. با وجود استفاده گسترده از مطالعات ارتباط ژنوم (GWAS) برای بیشتر صفات و بیماری‌های شایع، استفاده از GWAS در پاسخ به دارو محدود شده است. احتمالاً بهترین نمونه از GWAS که در شرایط دیگری به غیر از دیابت در مورد نتایج دارو اعمال شده، یافته‌ها در مورد وریته‌های SLC1B1 است که خطر میوپاتی مرتبط با استاتین را افزایش می‌دهد، در ۲٪ از جمعیتی که هر دو آلل آنها (rs4140956) C است خطر ایجاد میوپاتی شدید با سیمواستاتین ۱۶ برابر بیشتر است. اندازه اثر به این معنی بود که فقط ۸۵ مورد باید شامل شود و ۹۰ مورد کنترل است.

تنها گزارش GWAS برای پاسخ به داروی دیابت مربوط به متفورمین بوده است. از آنجا که مکانیزم عمل همچنان مورد بحث و بررسی است، رویکرد بدون فرضیه GWAS پتانسیل قابل توجهی را برای به دست آوردن بینش در مورد مکانیسم عملکرد متفورمین ارائه می‌دهد.

که دو نوع عملکرد کاهش یافته در OCT1 دارند تقریباً دو برابر بیشتر از کسانی که عملکرد طبیعی در OCT1 دارند، دچار عدم تحمل شدید متفورمین می‌شوند. این یافته متعاقباً در گروه کوچک با عدم تحمل خفیف متفورمین گزارش شده است. جالب است که ما همچنین نشان دادیم که داروهای تجویز شده با هم خطر عدم تحمل را افزایش می‌دهند. تعدادی از داروها وجود دارد (لیست را در شکل ۲ ببینید) که مانع از انتقال OCT1 می‌شوند در حالی که اینها به خودی خود تأثیر کمی دارند، اما تأثیر این داروها بر عدم تحمل متفورمین در کسانی که دارای دو عملکرد کاهش یافته OCT1 هستند بسیار بیشتر است. انواع مختلف، با خطر عدم تحمل دستگاه گزارش به متفورمین در این گروه چهار برابر بیشتر است (شکل ۲). این بدان معناست که بیماران مبتلا به عدم تحمل متفورمین که با داروی متقابل OCT1 تحت درمان قرار می‌گیرند، در صورت امکان باید از طریق داروی جایگزین تریال شوند، که متداول‌ترین این داروها مهارکننده‌های پمپ پروتون هستند. در چنین بیمارانی باید آزمایش آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ در نظر گرفته شود. اگر این نتایج در یک کارآزمایی بالینی قابل تأیید باشد، ممکن است بتوان سناریویی را در نظر گرفت که در آن از دوز متفورمین پایین‌تر یا داروی رهش آهسته استفاده شود و داروهای تجویز شده تجویز شده در ۸٪ از بیمارانی که ژنوتیپ خطر را دارند، تغییر کند.

اثر ترکیبی ژنوتیپ OCT1 و دارو بر عدم تحمل متفورمین



OCT1 interacting drugs

TCA
PPI
VERAPAMIL
DILTIAZEM
DISOPYRAMIDE
QUINIDINE
PRAZOSIN
DOXAZOSIN
SPIRONOLACTONE
TRIMETHOPRIM
ROSIGLITAZONE
REPAGLINIDE



اکنون به طور فزاینده‌ای برای شناسایی گونه‌های باکتری موجود در روده و ارتباط آن با خطر بیماری یا قرار گرفتن در معرض دارو استفاده می‌شود. این روش‌ها هنوز در مطالعه نتیجه دارو در دیابت اعمال نشده است اما در مورد سایر داروها و نتایج گزارش شده است. به عنوان مثال، در زمینه فارماکومتابولومیک، نشان داده شده است که متابوتیپ پاسخ درمانی به مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین را تغییر می‌دهد. شناخته شده است که میکروبیوم روده سالها بر روند مصرف دارو تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، ۱۰٪ از جمعیت باکتری بی‌هوازی روده را کلنی‌های *Eubacterium lentum* ایجاد می‌کنند، که بیش از ۴۰٪ از دیگوکسین بلع شده را متابولیزه و غیرفعال می‌کند. مدیریت همزمان آنتی‌بیوتیک‌هایی که این غیرفعال‌سازی را مختل می‌کنند، باعث سمیت قلبی می‌شود.

نتیجه گیری

تمام پزشکان بالینی قصد دارند پزشکی شخصی را انجام دهند، اما تا به امروز ما شواهد کافی برای شخصی‌سازی درمان نداریم، در نتیجه نیاز به یک حدس بر پایه شواهد علمی یا یک روش آزمایش و خطا داریم. دوران مدرن پزشکی شخصی در حال پیشروی در جهت شناسایی امضاهای بالینی و مولکولی از پیش بینی نتیجه درمانی، کاهش عدم اطمینان در تصمیمات درمانی، یعنی دقیقتر کردن درمان است. با این حال، ما فقط در ابتدای این فرآیند هستیم و فقط چند نمونه قوی از فنوتیپ یا ژنوتیپ انتخاب درمان هدایت کننده است. پیشرفت‌های اخیر فناوری درک بسیار بیشتری از تنوع فردی را که ممکن است نتیجه را تغییر دهد فراهم می‌کند، اما همچنین پیچیدگی مطالعات با هدف شناسایی این بیومارکرهای پیش بینی را بسیار افزایش می‌دهد. بسیار محتمل به نظر می‌رسد که ۱۰ سال آینده پیشرفت عمده‌ای در پزشکی شخصی در دیابت داشته باشد. آنچه حتی بیشتر محتمل به نظر می‌رسد این است که تا آن زمان به آن دارو شخصی یا حتی دقیق نمی‌گویند.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802434/>

گروه مطالعه فارماکوژنتیک متفورمین (GoDARTS) و UKPDS) در ۱۱۰۰ بیمار تحت درمان با متفورمین، GWAS انجام داد. در آن مطالعه، یک لوکوس در کروموزوم ۱۱ با پاسخ متفورمین همراه بود (با مقدار $P = 1.9 \times 10^{-7}$). این لوکوس متعاقباً در دو گروه مستقل، از جمله UKPDS، با مقدار کلی ترکیبی $P = 2.9 \times 10^{-9}$ تکرار شد. این ارتباط ژنتیکی متعاقباً در گروه‌های اضافی اروپایی و یک گروه چینی تکرار شده است، و این قوی‌ترین وریده فارماکوژنتیک متفورمین برای اثربخشی متفورمین تا به امروز است. لوکوس واقع بر روی کروموزوم ۱۱، که توسط rs۱۱۲۱۲۶۱۷ برچسب گذاری شده است، از یک بلوک LD بزرگ شامل هفت ژن تشکیل شده است. مقالات پشتیبان قابل توجهی وجود دارد که ژن ATM را به عنوان کاندیدای احتمالی در این لوکوس نشان می‌دهد. ATM یک پروتئین آسیب دیده DNA را کد می‌کند که در بعضی از سرطان‌ها معیوب است. جهش‌های مغلوب سوماتیک در ATM باعث ataxia telangiectasia می‌شود، سندرم مشخصاً با افزایش خطر سرطان و دیابت مشخص می‌شود. ما اخیراً تأیید کرده‌ایم که بیماران مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی دارای اختلال در گلیسمی و مقاومت به انسولین هستند، که این فرضیه را پشتیبانی می‌کند که ATM نقشی اساسی در متابولیسم انسولین دارد. مکانیسم دقیقی که به موجب آن تغییر در ATM یا ژن شریک مجاور آن NPAT، پاسخ متفورمین را تغییر می‌دهد، تمرکز کارهای در دست انجام است.

فرا تر از ژنومیک

تاکنون داروی شخصی در دیابت (در واقع در اکثر بیماری‌ها) بر تغییر توالی DNA متمرکز شده است. با این حال، این فقط بخشی از پیچیدگی کلی تنوع انسانی را به تصویر می‌کشد. همانطور که فناوری به جلو می‌رود، ما اکنون به سراغ یک حوزه پیچیده‌تر می‌رویم که اپی ژنتیک مخصوص بافت (اپی ژنومیک) و بیان ژن (رونوشت نویسی) و ادغام داده‌های بیان را با قرار گرفتن در معرض محیط و دارو در نظر می‌گیرد. که می‌تواند در مقیاس بزرگ با هدف و غیر هدف قرار سنجش متابولیت‌ها (متابولومیک‌ها) و پروتئین‌ها (پروتئومیکس) انجام شود. همچنین نقشی که میکروبیوم روده در متابولیسم و به ویژه متابولیسم دارو ایفا می‌کند، افزایش می‌یابد. رویکردهای تعیین توالی ژنتیکی