

## فارماکوژنومیک گلی بن کلامید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: یک مرور نظام مند

شهرزاد محسنی<sup>۱</sup> (M.D)، عذرا طباطبایی ملاذی<sup>۲\*</sup> (M.D, MPH, Ph.D)، فاطمه بندریان<sup>۳\*</sup> (M.D, Ph.D)، باقر لاریجانی<sup>۴</sup> (M.D, FACE)

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

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات متابولومیکس و ژنومیکس، پژوهشکده علوم سلولی-مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۸۳۳۸۷۴۲، fbandarian@tums.ac.ir، tabatabaeiml@sina.tums.ac.ir تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۶

### چکیده

هدف: از جمله پرمصرف‌ترین داروهای ضد دیابت، سولفونیل اوره‌ها هستند که اغلب به‌عنوان یکی از داروهای خط اول درمان دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به تاثیر ساختار ژنتیکی بیمار بر پاسخ دارویی (پزشکی فردی)، شناسایی تنوعات ژنتیکی نه تنها میزان واکنش‌های ناخواسته دارویی را کاهش می‌دهد، بلکه می‌تواند اثربخشی داروها را نیز پیش‌بینی نماید. هدف مطالعه حاضر، مرور نظام‌مند فارماکوژنومیک گلی بن کلامید در دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک مرور سیستماتیک بر اساس فلوجارت PRISMA است. با استفاده از واژه‌های "variant"، "SNP"، "diabetes mellitus"، "glibenclamide" و یا معادل‌های آن‌ها، جست‌وجوی جامع در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science تا اول ژانویه ۲۰۲۱ انجام شد. در جست‌وجوی اولیه ۱۲۵ مقاله به‌دست آمد.

یافته‌ها: در نهایت در نه مقاله واجد شرایط ورود به مرور نظام‌مند، مونوتراپی با گلی بن کلامید در ۳۰۳۲ بیمار انجام شده بود. بیش‌ترین مطالعه مربوط به کشور چین و شایع‌ترین روش ژنوتایپینگ RFLP\_PCR و توالی‌یابی مستقیم بود. شایع‌ترین ژن‌های مورد بررسی شامل CYP2C9، KCNJ11 و TCF7L2 بودند. نتایج مطالعات ارتباط معنی‌دار پلی‌مورفیسم ژن CYP2C9 بر پاسخ درمانی مناسب و پلی‌مورفیسم ژن KCNJ11 با شکست درمانی با گلی بن کلامید را نشان داد.

نتیجه‌گیری: در میان همه عوامل ژنتیکی و ژنوتیپ‌های خاص پروتئین‌های دخیل در مسیر متابولیسم گلی بن کلامید، پلی‌مورفیسم ژن CYP2C9 در میزان پاسخ به درمان و پلی‌مورفیسم ژن KCNJ11 در شکست درمان و عوارض هیپوگلیسمی ناشی از گلی بن کلامید نقش دارند.

واژه‌های کلیدی: ترکیبات سولفونیل اوره، گلی بن کلامید، دیابت شیرین، فارماکوژنومیک، پزشکی فرد محور

### مقدمه

با توجه به رشد روزافزون دیابت در دنیا، این بیماری یکی از چالش‌های بسیار مهم سلامتی محسوب می‌شود. بر اساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) تعداد مبتلایان به دیابت ۴۶۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۹ بود و پیش‌بینی می‌شود که این رقم در سال ۲۰۳۰ به ۵۷۸ میلیون و در سال ۲۰۴۵ به ۷۰۰ میلیون برسد (۵۱ درصد افزایش) [۱]. دیابت یک بیماری چندعاملی است که عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی بر بروز آن موثرند. این بیماری، به‌صورت هیپرگلیسمی مزمن و به‌دنبال اختلال در ترشح یا یا بدون اختلال در عملکرد انسولین تظاهر می‌یابد [۲]. شایع‌ترین فرم دیابت، نوع ۲ است که چندژنی

می‌باشد ولی وجود اشکال تک ژنی دیابت، دلالت بر تاثیر چشمگیر عوامل ژنتیکی بر دیابت داشته و شاهدهی محکم بر اهمیت فارماکوژنومیک در درمان و مدیریت دیابت می‌باشد. تاثیر پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در تنظیم و کنترل سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و لیپیدهای سرم نیز گزارش شده است [۳]. چگونگی درمان دیابت و شناسایی فاکتورهای موثر در پاسخ بیماران به درمان منجر به کاهش بار دیابت و عواقب ناخوشایند آن نظیر عوارض قلبی-عروقی، چشمی و کلیوی خواهد شد [۴، ۵]. اهمیت فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک در دیابت از آن‌جا مشخص می‌شود که بسته به تنوع ژنتیکی، افراد پاسخ‌های مختلفی به داروهای کنترل‌کننده

یافتن مستندات مربوطه به زبان انگلیسی و تا اول ژانویه ۲۰۲۱، با استفاده از واژه‌های "gene"، "genotype"، "genetic"، "polymorphism"، "variant"، "glibenclamid"، "SNP"، "diabetes mellitus"، "sulfonylurea" و یا معادل‌های آن‌ها، و ترکیب آن‌ها با استفاده از AND, OR جست‌وجوی جامع در بانک‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus و Web Of Science انجام شد.

معیارهای ورود به این مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) مطالعات مشاهده‌ای (مورد-شاهدی، مقطعی، کوهورت) یا مداخله‌ای (کارآزمایی بالینی) در دیابت نوع دو، (۲) دارای اطلاعات کامل از واریانت‌های ژنی (۳) آنالیز گلی بن کلامید به صورت جداگانه. معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بودند: (۱) مطالعات مشاهده‌ای یا مداخله‌ای در دیابت نوع یک، دیابت بارداری، دیابت MODY، (۲) مطالعات گزارش موردی، مروری، مطالعات حیوانی، نامه به سردبیر یا پایان‌نامه، (۳) مطالعات مشاهده‌ای یا مداخله‌ای واریانت‌های ژنی با سایر داروهای ضد دیابت به جز گلی بن کلامید، (۴) آنالیز تمام داروهای سولفونیل اوره به صورت جمعی.

کلید مقالات به دست آمده در جست‌وجوی اولیه، وارد اندنوت شده و پس از حذف موارد تکراری، ابتدا عنوان و چکیده مقالات بررسی و پس از احراز شرایط ورود به مطالعه، متن کامل مقالات مورد بررسی و استخراج داده‌ها قرار گرفت. کلید مقالات موجود در فهرست منابع مطالعات وارد شده نیز از نظر معیارهای ورود به مطالعه حاضر بررسی دستی شدند. تمامی مراحل فوق، توسط دو نفر به صورت مستقل انجام و موارد مورد اختلاف نظر، با مشورت با نفر سوم رفع شد. در صورت عدم دسترسی به متن کامل مقاله، تا سه نوبت و به فواصل منظم، ایمیل به آدرس نویسنده مسئول ارسال شد. در صورت عدم دسترسی به متن کامل مقاله علی‌رغم مکاتبه با نویسنده، مقاله از مطالعه خارج شد.

بر اساس این مراحل، در جست‌وجوی اولیه ۱۲۵ مقاله به دست آمد و پس از حذف مقالات فاقد شرایط، غیرمرتبط و یا تکراری، متن کامل مقالات باقیمانده مورد بررسی دقیق‌تر قرار گرفت. در نهایت، شش مقاله حاصل از جست‌وجوی بانک‌های اطلاعاتی و سه مقاله حاصل از بررسی منابع مقالات (در کل نه مقاله) وارد مطالعه مرور نظام‌مند حاضر شدند (شکل ۱).

از متن کامل هر مقاله، سال انتشار، نام نویسنده، روش مطالعه، کشور محل انجام مطالعه، مشخصات شرکت‌کنندگان (حجم نمونه، سن، جنس)، ژن یا آلل مورد مطالعه، روش بررسی ژنوتیپ، نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن استخراج و وارد فرم جمع‌آوری داده‌ها شدند.

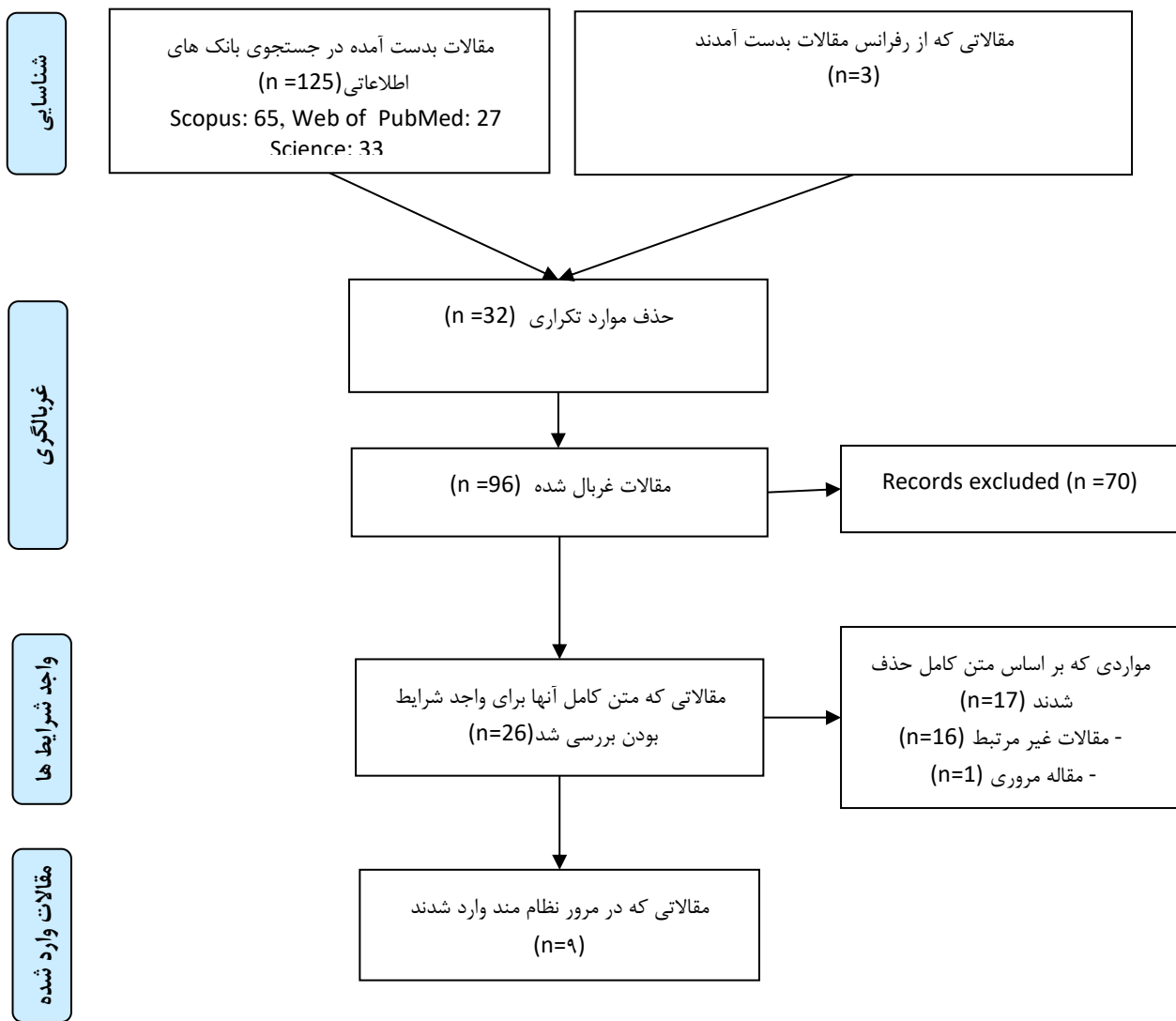
قندخون نشان می‌دهند. به عبارتی، ساختار ژنتیکی بیمار بر پاسخ دارویی وی تاثیر گذاشته و می‌تواند منجر به کنترل نامطلوب و ایجاد عوارض مثل افت قند شدید یا پاسخ مناسب به دارو و کنترل مناسب قند خون شود. بنابراین شناسایی تنوعات ژنتیکی و تاثیر آن‌ها در فردمحور نمودن درمان دارویی (پزشکی فردی)، نه تنها میزان واکنش‌های ناخواسته دارویی را کاهش می‌دهد، بلکه باعث افزایش اثربخشی داروها و به‌کارگیری مناسب‌تر داروها در بیماران مختلف می‌شود.

از جمله متداولترین و پرمصرف‌ترین داروهای ضد دیابت، سولفونیل اوره‌ها هستند که به دلیل توانایی در کاهش ۱.۵ درصدی در هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، اغلب به عنوان یکی از داروهای خط اول درمان در دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶]. گلی بن کلامید یکی از قدیمی‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای گروه سولفونیل اوره‌ها می‌باشد. سولفونیل اوره‌ها با اتصال به قسمت مربوطه در کانال پتاسیم حساس به ATP در غشاء سلول بتای پانکراس، باعث بسته شدن کانال، دیپلاریزاسیون غشاها، هجوم کلسیم و در نهایت افزایش ترشح انسولین به صورت مستقل از قند خون می‌شود. از آنجایی که متابولیسم سولفونیل اوره‌ها توسط آنزیم سیتوکروم CYP2C9 (CYP2C9) انجام می‌شود، واریانت‌های ژنی ABCC8, TCF7L2, CYP2C9, KCN11 به عنوان عوامل ژنی موثر بر پاسخ بیمار به سولفونیل اوره مطرحند. مطالعات نشان داده که واریانت‌های KCN11 / ABCC8 (دو پروتئین موجود در کانال ATP حساس به پتاسیم) می‌توانند با تغییر عملکرد این کانال، نه تنها بر اثربخشی سولفونیل اوره‌ها تاثیر منفی می‌گذارند، بلکه سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت نیز می‌شوند [۹-۷].

با وجود استفاده گسترده از داروهای سولفونیل اوره در دیابت نوع ۲، شواهد پراکنده‌ای در خصوص رابطه بین واریانت‌های ژنی و وضعیت کنترل قند خون در مصرف‌کنندگان این دسته دارویی وجود دارد. هدف مطالعه حاضر، مرور نظام‌مند شواهد علمی موجود در خصوص وجود / عدم وجود رابطه بین واریانت‌های ژنی و میزان پاسخ درمانی و وضعیت کنترل قند خون در افراد دیابتی نوع ۲ با مصرف گلی بن کلامید به عنوان یکی از قدیمی‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای گروه سولفونیل اوره‌ها می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مرور سیستماتیک و نظام‌مند بر اساس فلوجارت Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) می‌باشد. برای



شکل ۱. فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور نظام مند

در دو مطالعه TaqMan Probe RT\_PCT، در سه مطالعه RFLP\_PCR، در سه مطالعه سکانس مستقیم و در یک مطالعه از روش چپیس برای بررسی ژنوتیپ استفاده شده بود (جدول ۱).

شایع‌ترین زن‌های مورد بررسی در این نه مطالعه، شامل CYP2C9 (در چهار مطالعه)، KCNJ11 (در سه مطالعه) و TCF7L2 (در دو مطالعه) بودند. نتایج ارتباط این زن‌ها با پاسخ درمانی به گلی بن کلامید در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج حاصل از مطالعات ارتباط معنی‌دار پلی‌مورفیسم زن CYP2C9 را بر پاسخ مناسب درمانی به گلی بن کلامید نشان داد. علاوه بر این پلی‌مورفیسم زن KCNJ11 و TCF7L2 با شکست درمان با گلی بن کلامید رابطه معنی‌دار داشت (جدول ۱). البته در یک مطالعه پلی‌مورفیسم زن TCF7L2 هیچ تاثیری بر کنترل قند خون در بیماران تحت درمان با گلی بن کلامید نداشت [۱۰].

## نتایج

در نهایت، نه مقاله در مرور نظام‌مند باقی ماندند که ارتباط داروی گلی بن کلامید را با ژنوتیپ (فارماکوژنومیک گلی بن کلامید) را بررسی کرده بودند. مشخصات نه مقاله بررسی شده در این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

از این مطالعات، روش مطالعه در یک مورد مقطعی، چهار مورد کارآزمایی بالینی، یک مورد کوهورت و در سه مورد روش مطالعه نامشخص بود (جدول ۱). بیش‌ترین مطالعه مربوط به کشور چین (چهار مقاله) بود و پس از آن ایتالیا با دو مقاله و هر یک از کشورهای مکزیک، مصر و هندوستان با یک مقاله قرار داشتند (جدول ۱). به‌طور کلی ۳۸۱۹ بیمار دیابتی مصرف‌کننده گلی بن کلامید به تنهایی یا همراه با متفورمین بررسی شده بودند که از این تعداد مونوتراپی با گلی بن کلامید فقط در ۳۰۳۲ بیمار انجام شده بود. تمام مطالعات در هر دو جنس زن و مرد انجام شده بود (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به مرور نظام مند

| نتیجه و فاصله<br>اطمینان ۹۵٪   | روش<br>بررسی<br>ژنوتیپ                         | ژن/SNP یا الی<br>مورد بررسی   | مشخصات شرکت کنندگان                            |  |  | نوع<br>مطالعه                                   | کشور<br>مطالعه | نام نویسنده<br>اول / سال<br>انتشار                |   |  |
|--|--|---|--|--|--|---|----------------|---|---|--|
|  |  |   | جنس  | سن   | حجم نمونه  |   |                |   |   |  |
| - ارتباط معنادار<br>واریانت CYP2C9*3<br>با کنترل خوب قند در<br>بیماران دیابتی با<br>درمان گلی بن کلامید<br>(OR=6.631<br>[95%CI, 1.611-<br>27.287], P = .009) | RT-<br>PCR-<br>TaqMa<br>n probe                | CYP2C9,<br>ABCC8,<br>و KCNJ11<br>TCF7L2   | هر دو<br>جنس<br>۱۱۸ مرد<br>(۲/۲۹٪)<br>و ۲۸۶ زن | گروه ۱:<br>۴۹<br>گروه ۲:<br>۵۱<br>میدان سن<br>۵۰ (۸۱-)<br>۳۰   | ۴۰۴ بیمار دیابت<br>نوع ۲<br>در کل: مونوترایی<br>گلی بن کلامید:<br>۱۶۱ بیمار، گلی<br>بن کلامید+ مت<br>فورمین: ۲۴۳           | مقطعی   | مکزیک          | Castelán-<br>Martínez<br>OD, et al<br>/<br>(۲۰۱۸) | ۱ |  |
| عدم وجود رابطه معنی<br>دار واریانت<br>با rs4149117<br>هیپوگلیسمی یا<br>شکست درمان و اثر<br>بخشی گلی بن کلامید<br>p.0.96                                      | Direct<br>sequen<br>cing                       | (SLCO1B3)/rs4<br>149117   | در کل<br>٪۵۲/۹<br>مرد،<br>زن/مرد<br>۱۹۸/۱۷۶    | میانگین<br>سن<br>کل:<br>۵/۴±۸/۹<br>۴   | ۳۷۴ نفر دیابتی<br>نوع ۲:<br>گروه گلی بن<br>کلامید +<br>متفورمین: ۱۹۰<br>نفر<br>گروه مونوترایی<br>گلی بن کلامید:<br>۱۸۴ نفر | کارآزما<br>بی<br>بالینی با<br>۴۸ هفته<br>پیگیری | چین            | Ren Q, et<br>al/<br>(۲۰۱۷)                        | ۲ |  |
| رابطه معنی دار<br>واریانت با<br>6.5% HbA1c<br>p<0.001  | Infiniu<br>m HD<br>iSelect<br>chip             | (FMO2)/rs7512<br>785,<br>rs7515157<br>(FMO3)/rs2266<br>780<br>(UGT2B15)/rs4<br>148269<br>(CYP51A1)/rs7<br>793861<br>(BDKRB2)/rs52<br>24<br>(SPLNK5)/<br>rs2303070<br>(ESR1)/rs20776<br>47 | هر دو<br>جنس. در<br>دو گروه<br>۱۹۸ مرد<br>٪۵۴= | میانگین<br>سن کل:<br>۵۴±۹<br>گروه گلی<br>بن<br>کلامید:<br>۵۴±۸<br>گروه<br>متفورمین<br>و گلی بن<br>کلامید<br>۵۵±۹ | ۳۶۵ نفر دیابتی<br>نوع ۲ شامل<br>۱۸۲ نفر گروه<br>متفورمین+ گلی<br>بن کلامید،<br>۱۸۳ نفر<br>مونوترایی با گلی<br>بن کلامید    | کارآزما<br>بی<br>بالینی با<br>۴۸ هفته<br>پیگیری | چین            | Ren Q, et<br>al.a<br>(21)۲۰۱۶                     | ۳ |  |
| رابطه معنی دار<br>واریانت ها با<br>FBS<7mmol<br>p:0.015  |  | (FMO2)/rs7512<br>785<br>rs7515157<br>(MAPK1)/rs372<br>9910<br>(ABCC5)/<br>rs3749442   | ۹۱ مرد،<br>٪۵۰<br>گروه گلی<br>بن کلامید        | ۱۰۷ مرد،<br>٪۵۸  |  |   |                |   |   |  |
| عدم وجود رابطه معنی<br>دار<br>NS   |  | (MAPK1)/rs372<br>9910,<br>rs1803545<br>(ABCC5)/rs374<br>9442<br>(CHST13)/rs10<br>54097<br>(ABCB11)/   |  |  |  |   |                |   |   |  |
| رابطه معنی دار مرزی<br>بین تعداد آلل های<br>خطرناک با شکست   | Direct<br>sequen<br>cing,<br>genoty<br>ping by | CYP2C9,<br>rs1057910<br>rs1799853   | زن/مرد<br>۴۰۲/۳۴۵<br>،                         | میانگین<br>سن<br>کل:   | ۷۴۷ دیابتی نوع<br>۲<br>مونوترایی با<br>گلی بن کلامید   | کارآزما<br>بی<br>بالینی با                      | چین            | Ren Q, et<br>al, b/<br>(۲۲)۲۰۱۶                   | ۴ |  |

|  |   |   |                                       |  |  |                                    |          |                                   |   |
|--|---|---|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|----------|-----------------------------------|---|
| درمان با گلی بن کلامید<br>(HR=1.125, 95%CI: 1.016-1.246, p=0.023)<br>واکنش ژن-ژن بین ژن KCNJ11 و DKN2A/2B در درمان با گلی بن کلامید  | Sequencing                                  | KCNJ11, rs5219<br><br>TCF7L2, rs12255372<br><br>KCNQ1, rs163184<br><br>CDKN2A/2B gene, rs10811661 | %۵۳/۸<br>مرد                          | ±۸/۷<br>۵۴/۲   |  | ۴۸ هفته پیگیری                     |          |                                   |   |
| ۴۰ اسنیپ در ۲۶ ژن هیچ رابطه معنی داری با هیپوگلیسمی یا شکست درمان نداشتند<br>فقط رابطه معنی دار rs10811661 CDKN2A/CDKN2B با اثر بخشی گلی بن کلامید<br>P=0.008  | Direct sequencing, genotyping by Sequencing | ۴۰ اسنیپ در ۲۶ ژن<br><br>(CDKN2A/CDKN2B)/rs10811661   | زن/مرد<br>۴۰۲/۳۴۵<br><br>%۵۳/۸<br>مرد | میانگین سن کل:<br>۵/۲±۸/۷<br>۴   | ۷۴۷ دیابتی نوع ۲، مونوتراپی با گلی بن کلامید   | کارآزمایی بالینی با ۴۸ هفته پیگیری | چین      | Ren Q, et al/ ۲۰۱۴al/ (23)        | ۵ |
| رابطه معنی دار ژنوتیپ با CYP2C9*2/*3 کنترل بهتر قند خون در بیماران تحت درمان با گلی بن کلامید<br>p=0.015   | RT-PCR                                      | CYP2C9  | ۱۹ مرد و ۸۱ زن                        | -  | ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ متفورمین+ گلی بن کلامید ۹۴ نفر مونوتراپی با گلی بن کلامید: ۶ نفر      | نا مشخص                            | مصر      | Salam RFA, et al/ ۲۰۱۲ (24)       | ۶ |
| رابطه معنی دار ژنوتیپ CYP2C9 *1/*3 and *1/*2 با کنترل خوب قند و پاسخ درمانی خوب با درمان گلی بن کلامید و ژنوتیپ CYP2C9 *1/*1 با عدم کنترل دیابت. P<0.001<br>عدم رابطه معنی دار با CYP2C9*1/*3 هیپوگلیسمی در مصرف درازمدت گلی بن کلامید<br>p>0.05 | RFLP  | CYP2C9  | هر دو<br>مرد: ۶۱<br>زن: ۱۹            | گروه ۱:<br>± ۸/۹<br>۵۲/۶<br>گروه واریانت CYP2C9 *1/*1<br>گروه واریانت CYP2C9 *1/*3<br>: *1/*2<br>± ۸/۸<br>۵۳/۳ | ۸۰ بیمار دیابتی نوع ۲ در کل: گلی بن کلامید+ متفورمین: ۷۸ بیمار مونوتراپی با گلی بن کلامید: ۲ | کوهورت                             | هندوستان | Surendiran A, et al/ ۲۰۱۱al/ (۲۵) | ۷ |
| رابطه معنی دار با افزایش خطر شکست  | RFLP  | (KCNJ11)/E23K variant (rs5219)  | زن/مرد<br>۲۶۸/۲۵۷                     | میانگین سن گروه بدون   | ۵۲۵ بیمار دیابتی نوع ۲ کوکازین   | نا مشخص                            | ایتالیا  | Sesti G, et al/ ۲۰۰۶ (۲۶)         | ۸ |

|   |      |                     |   |  |  |            |                     |                                   |   |
|---|------|---------------------|---|--|--|------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| درمان ثانویه با گلی بن<br>کلامید<br>OR: 1.69, 95% CI:<br>1.02-2.78<br>P: 0.04   |      |                     |   | شکست<br>درمان<br>۶۱±۱۱<br>گروه<br>شکست<br>درمان<br>ثانویه<br>۶۴±۹                                      | مونوتراپی با گلی<br>بن کلامید                              |            |                     |                                   |   |
| رابطه معنی دار با<br>افزایش خطر شکست<br>درمان ثانویه با گلی بن<br>کلامید<br>HR: 2.1 (95% CI:<br>1.18-3.70,<br>0.01)=P | RFLP | IRS-1,<br>Gly972Arg | بدون<br>شکست<br>درمان:<br>زن/مرد<br>۱۵۶/۱۶۵<br>گروه<br>شکست<br>درمان<br>زن/مرد<br>۸۰/۷۶ | میانگین<br>سن گروه<br>بدون<br>شکست<br>درمان<br>۶۲±۱۱<br>گروه<br>شکست<br>درمان<br>ثانویه<br>۶۵±۹<br>سال | ۴۷۷ بیمار دیابتی<br>نوع ۲<br>مونوتراپی با گلی<br>بن کلامید | نا<br>مشخص | ایتالیا-<br>کوکازین | Sesti G,<br>et<br>۲۰۰۴al/<br>(۲۷) | ۹ |

NS: non-significant

داروهای مختلف این گروه ممکن است متفاوت باشد [۱۴]. این دارو ممکن است در بیماران مختلف با پاسخ‌های متفاوت همراه باشد.

پزشکی فردی موضوع و ایده نسبتاً جدیدی است که در سال‌های اخیر مطرح شده است. اساس پزشکی فردی بر این مطلب استوار است که افراد مختلف به یک داروی خاص به صورت یکسان پاسخ نمی‌دهند. به عبارتی یک دارو در یک فرد با پاسخ خوب همراه است و در فرد دیگر باعث ایجاد عوارض می‌شود [۱۵]. بنابراین بر اساس ساختار ژنتیکی، نحوه پاسخ افراد به داروهای مختلف و حتی خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف تحت تاثیر قرار می‌گیرد در نتیجه با شناسایی و اطلاع از ساختار ژنی هر فرد می‌توان نحوه پاسخ وی به دارو و عوارض جانبی را پیش‌بینی نمود. با این شناخت یک داروی خاص را نمی‌توان به تمام بیماران توصیه کرد چون ممکن است در یک فرد با شکست درمان و یا عوارض همراه باشد و در فرد دیگر پاسخ مناسب را به دنبال داشته باشد که این اهمیت فارماکوژنومیک را در کاربرد داروها نشان می‌دهد.

در مورد سولفونیل اوره‌ها نیز ساختار ژنتیکی می‌تواند بر میزان و نحوه پاسخ به درمان با این گروه دارویی تاثیرگذار باشد و در واقع فارماکوژنومیک این داروها از اهمیت زیادی برخوردار است.

تا کنون مطالعات متعددی در مورد فارماکوژنومیک سولفونیل اوره‌ها انجام شده است. مطالعه حاضر تنها به بررسی

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مرور نظام‌مند حاضر نشان داد برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژنی از جمله ژن CYP2C9 با پاسخ درمانی مطلوب به داروی گلی بن کلامید همراه هستند و برعکس برخی دیگر از جمله پلی‌مورفیسم ژن KCNJ11 و TCF7L2 با شکست درمان با گلی بن کلامید همراه هستند.

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در جهان است که هم‌چنان تعداد بیماران دیابتی در حال افزایش می‌باشد. تا کنون گروه‌های دارویی مختلفی برای درمان این عارضه به کار گرفته شده است که گروه داروهای سولفونیل اوره یکی از آن‌ها است. اگر چه داروی متفورمین خط اول درمان دیابت نوع ۲ می‌باشد اما سولفونیل اوره‌ها نیز خط دوم داروهای خوراکی درمان دیابت پس از متفورمین و یکی از پرمصرف‌ترین داروهای درمان دیابت نوع ۲ به خصوص در کشورهای با درآمد پایین (به علت قیمت نسبتاً ارزان این داروها) هستند [۱۲، ۱۱]. گلی بن کلامید یکی از اولین و قدیمی‌ترین داروهای نسل دوم سولفونیل اوره قوی می‌باشد و اگر چه داروهای جدیدی از این گروه وارد بازار شده است اما هم‌چنان این دارو در مناطق کم‌درآمد پرمصرف می‌باشد [۱۲]. این دارو قند خون را از طریق افزایش ترشح انسولین از پانکراس بدون اثر بر حساسیت محیطی انسولین و نیز از مسیر بهبود عملکرد انسولین کنترل می‌نماید [۱۳]. شایع‌ترین و مهم‌ترین عارضه جانبی سولفونیل اوره‌ها، افت قند خون یا هیپوگلیسمی می‌باشد که میزان آن در

گلی بن کلامید باشد و افق روشنی برای آینده پزشکی فردی پیش رو می باشد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه همکارانمان در مرکز تحقیقات پزشکی فردی پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که ما را یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### مشارکت و نقش نویسندگان

عذرا طباطبایی ملاذی و فاطمه بندریان: ایده و طراحی مطالعه، شهرزاد محسنی، عذرا طباطبایی ملاذی، فاطمه بندریان و باقر لاریجانی: جمع آوری داده ها، فاطمه بندریان: آنالیز و تفسیر نتایج، عذرا طباطبایی ملاذی و فاطمه بندریان: نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

### منابع

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation: 2019.
- [2] Khodaeian M, Enayati S, Tabatabaei-Malazy O, Amoli MM. Association between genetic variants and diabetes mellitus in Iranian populations: a systematic review of observational studies. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 585917. <https://doi.org/10.1155/2015/585917> PMID:26587547 PMCID:PMC4637497
- [3] Sarbakhsh P, Namdari M, Mehrahi Y, Zayeri F, Daneshpour M. Association of polymorphisms and other risk factors with cholesterol level over time using logic random effect model: Tehran Lipid and Glucose Study. *Koomesh* 2015; 16: 193-201. (Persian).
- [4] Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med* 2012; 124: 90-97. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.11.2615> PMID:23322142
- [5] Tabatabaei-Malazy O, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. Drugs for the treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus and related co-morbidities. *Exp Opin Pharmacother* 2016; 17: 2449-2460. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1258057> PMID:27819155
- [6] Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 973-984. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6> PMID:23494446 PMCID:PMC3622755
- [8] Hamming KS, Soliman D, Matemisz LC, Niazi O, Lang Y, Gloyn AL, et al. Coexpression of the type 2 diabetes susceptibility gene variants KCNJ11 E23K and ABCC8 S1369A alter the ATP and sulfonylurea sensitivities of the ATP-sensitive K(+) channel. *Diabetes Care* 2009; 58: 2419-2424. <https://doi.org/10.2337/db09-0143> PMID:19587354 PMCID:PMC2750221
- [9] Sokolova EA, Bondar IA, Shabelnikova OY, Pyankova OV, Filipenko ML. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) association in Russian diabetes mellitus 2 type cohort and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0124662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124662> PMID:25955821 PMCID:PMC4425644
- [10] Castelan-Martinez OD, Hoyo-Vadillo C, Bazan-Soto TB, Cruz M, Tesoro-Cruz E, Valladares-Salgado A.

و مرور شواهد علمی مربوط به فارماکوژنومیک گلی بن کلامید می پردازد.

از آن جایی که متابولیسم داروهای سولفونیل اوره به طور عمده از طریق آنزیم سیتوکروم P4502C9 (CYP2C9) و 2C19 (CYP2C19) در کبد انجام می شود [۱۶]، ژن های دخیل در تولید این پروتئین ها از مهم ترین ژن های کاندید در بررسی فارماکوژنومیک گلی بن کلامید می باشند.

هر چند در مطالعه ای اثرات معنی دار واریانت ژنی CYP2C9\*1/\*3 بر پاسخ درمانی مطلوب به گلی بن کلامید نشان داده شده است [۱۰]، در مطالعه klen و همکاران چنین رابطه ای تایید نشده است [۱۷]. هم چنین در مورد واریانت CYP2C9\*2 چنین رابطه ای مشاهده نشده است [۱۷،۱۰].

ژن KCNJ11 نیز یکی از اجزای کانال پتاسیم حساس به ATP را کد می کند و به همین دلیل در پاسخ به سولفونیل اوره ها نقش دارد. در مطالعه Castelan-Martinez و همکاران رابطه معنی داری بین پلی مورفیسم KCNJ11 با پاسخ درمانی مطلوب به گلی بن کلامید مشاهده نشد [۱۰] و این یافته در دو مطالعه دیگر هم مشاهده شد [۱۸،۱۷].

در مورد پلی مورفیسم ژن TCF7L2 کنترل ضعیف قند خون گزارش شده است و ارتباط واریانت های این ژن با شکست درمان با سولفونیل اوره ها نشان داده شده است [۱۹] اگر چه در یکی از مطالعات هیچ تاثیری از پلی مورفیسم ژن TCF7L2 بر میزان پاسخ به داروی گلی بن کلامید مشاهده نشده بود [۱۰].

مطالعه مرور نظام مند حاضر، نقاط قوت و ضعف نیز دارد. مهم ترین نقطه قوت آن، بررسی فارماکوژنومیک تنها یک نوع سولفونیل اوره (گلی بن کلامید) می باشد. محدودیت اصلی آن، تعداد کم مطالعات واجد شرایط ورود برای بررسی می باشد.

در نتیجه در میان همه عوامل، تغییرات ژنتیکی و ژنوتیپ های خاص پروتئین های دخیل در مسیر متابولیسم گلی بن کلامید، در میزان پاسخ به درمان (CYP2C9) و یا شکست درمان (KCNJ11) و عوارض هیپوگلیسمی ناشی از گلی بن کلامید و در واقع فردمحور نمودن درمان نقش دارند. اما نتیجه گیری با این تعداد کم مطالعات مشکل است و هنوز مطالعات به اندازه کافی قوی و گویا نیست و نیاز به مطالعات بیشتر با روش کارآزمایی بالینی و مشاهده ای در بیماران دیابتی تحت درمان تک دارویی با داروی گلی بن کلامید وجود دارد تا این روابط به صورت قطعی رد یا تایید شوند.

بنابراین، در پزشکی فردی، ژنوتیپ بیمار دیابتی می تواند ابزار مناسبی برای پیش بینی بهتر پاسخ مطلوب به درمان یا شکست درمان و یا عوارض جانبی (افت قند خون) ناشی از

- [20] Ren Q, Han X, Ren J, Liu X, Ji L. Influence of the SLC01B3 gene on sulfonylurea failure in patients with type 2 diabetes in China. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125: 449-453.  
<https://doi.org/10.1055/s-0043-103968>  
PMid:28444661
- [21] Ren Q, Xiao D, Han XY, Edwards SL, Wang HQ, Tang Y, et al. Genetic and clinical predictive factors of sulfonylurea failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 586-593.  
<https://doi.org/10.1089/dia.2015.0427>  
PMid:27403931
- [22] Ren Q, Han X, Zhang S, Cai X, Ji L. Combined influence of genetic variants and gene-gene interaction on sulfonylurea efficacy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 157-162.  
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1564161>  
PMid:27008632
- [23] Ren Q, Han X, Tang Y, Zhang X, Zou X, Cai X, et al. Search for genetic determinants of sulfonylurea efficacy in type 2 diabetic patients from China. *Diabetologia* 2014; 57: 746-753.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-013-3146-z>  
PMid:24356749
- [24] Salam RFA, Zeyada R, Osman NA. Effect of CYP2C9 gene polymorphisms on response to treatment with sulfonylureas in a cohort of Egyptian type 2 diabetes mellitus patients. *Comp Clin Pathol* 2014; 23: 341-346.  
<https://doi.org/10.1007/s00580-012-1620-5>
- [25] Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 797-801.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-011-1013-8>  
PMid:21336994
- [26] Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2334-2339.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-2323>  
PMid:16595597
- [27] Sesti G, Marini MA, Cardellini M, Sciacqua A, Frontoni S, Andreozzi F, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1394-1398.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1394>  
PMid:15161794
- CYP2C9\*3 gene variant contributes independently to glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with glibenclamide. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 768-774.  
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12710>  
PMid:29802808
- [11] American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2016; 39: S52-S59.  
<https://doi.org/10.2337/dc16-S010>  
PMid:26696682
- [12] Mohan V, Khunti K, Chan SP, Filho FF, Tran NQ, Ramaiya K, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Ther* 2020; 11: 15-35.  
<https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>  
PMid:31773420 PMCID:PMC6965543
- [13] Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-754.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.15.6.737>  
PMid:1600834
- [14] Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 395-401.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010>  
PMid:17070446
- [15] Rogowski W, Payne K, Schnell-Inderst P, Manca A, Rochau U, Jahn B, et al. Concepts of 'Personalization' in personalized medicine: implications for economic evaluation. *Pharmaco Economics* 2014; 33: 49-59.  
<https://doi.org/10.1007/s40273-014-0211-5>  
PMid:25249200 PMCID:PMC4422179
- [16] Holstein A, Beil W, Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs-impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 1549-1563.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2012.722619>  
PMid:23153186
- [17] Klen J, Dolzan V, Janez A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 421-428.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-014-1641-x>  
PMid:24442125
- [18] Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic RV. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res* 2009; 40: 387-392.  
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.06.006>  
PMid:19766903
- [19] Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney A, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007; 56: 2178-2182.  
<https://doi.org/10.2337/db07-0440>  
PMid:17519421



## Pharmacogenomics of glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review

Shahrzad Mohseni (M.D)<sup>1</sup>, Ozra Tabatabaei Malazy (M.D, MPH, Ph.D)<sup>\*2</sup>, Fatemeh Bandarian (M.D, Ph.D)<sup>\*3</sup>, Bagher Larijani (M.D, FACE)<sup>4</sup>

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

2 - Non-Communicable Disease Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Metabolomics and Genomics Research Center Endocrinology and Metabolism Molecular- Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

\* Corresponding author. +98 21 88338742 tabatabaeiml@sina.tums.ac.ir- fbandarian@tums.ac.ir

Received: 25 Apr 2021; Accepted: 7 Jul 2021

**Introduction:** One of the most widely used anti-diabetic drugs is sulfonylureas, which is often used as one of the first-line drugs in the treatment of type 2 diabetes. Due to the effect of the patient's genetic structure on the drug response (personalized medicine), the identification of genetic variations not only reduces the rate of adverse drug reactions but can also predict the effectiveness of drugs. This study aimed to systematically review the pharmacogenomics of glibenclamide in type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** This systematic review was performed based on PRISMA flowchart. Using the search terms including "variant", "sulfonylurea", "glibenclamide", "diabetes mellitus", "SNP" or their equivalents, a comprehensive search of the PubMed, Scopus and Web of Science databases was conducted until January 1, 2021. An initial search yielded 125 articles.

**Results:** Finally, in nine articles included in this systematic review, glibenclamide monotherapy was performed in 3032 patients. Most studies were conducted in China and the most common methods of genotyping were RFLP-PCR and direct sequencing. The most common genes studied were CYP2C9, KCNJ11 and TCF7L2. The results of studies showed a significant effect of CYP2C9 polymorphism on appropriate therapeutic response and KCNJ11 gene polymorphism on failure of glibenclamide treatment.

**Conclusion:** Among all genetic factors and specific genotypes of proteins involved in the metabolism of glibenclamide, CYP2C9 gene polymorphism has a role in proper response to treatment and KCNJ11 gene polymorphism has a role in treatment failure and hypoglycemic effects of glibenclamide.

**Keywords:** Sulfonylurea Compounds, Glibenclamide, Diabetes Mellitus, Pharmacogenomics, Precision Medicine