

## آمادگی برای به‌کارگیری پزشکی فرادقیق در علوم غدد درون‌ریز

دکتر فریدون عزیزی<sup>id</sup>، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی<sup>id</sup>

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. نشانی  
مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان اعرابی، پلاک ۲۳، کدپستی: ۱۹۳۹۵۴۷۶۳، دکتر فریدون عزیزی؛  
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** پزشکی فرادقیق، رویکردی نوین در پزشکی است که بهترین شیوه پیشگیری و درمان برای هر بیماری را، با در نظر گرفتن نیازهای متفاوت مبتلایان به کار می‌گیرد. در این رویکرد؛ شرایط افراد به لحاظ قومیت، شیوه زندگی، زمینه ژنتیک و وضعیت متابولیک بررسی و لحاظ می‌شود و آنگاه تشخیص و درمان متناسب با شرایط و نیازهایشان را دریافت می‌دارند. زیر ساخت لازم برای به‌کارگیری این رویکرد، در کنار پیشرفت ابزار و روش‌هایی که تفاوت‌های فردی را در سطح مولکولی مشخص می‌سازند و امکان تجمیع اطلاعات حجیم به دست آمده، پزشکانی هستند که در استفاده از داده‌هایی که این علوم فراهم می‌آورند و به‌کارگیری آن در بهبود عملکرد بالینی‌شان، توانمند باشند. بنابراین، زمینه‌سازی برای به‌کارگیری پزشکی فرادقیق مستلزم تغییر شیوه‌نامه‌های آموزش پزشکان با هدف استفاده از اطلاعات انبوه ژنومیک، متابولومیک، همه‌گیری‌شناختی، بالینی و فرابالینی، با استفاده از فن‌آوری‌های کامپیوتری و هوش مصنوعی می‌باشد. تحقق این اهداف می‌تواند اتخاذ راهبردهای پیشگیرانه، تشخیصی و درمانی متناسب با نیازهای هر گروه از بیماران را ممکن نماید. این مقاله مروری به معرفی پزشکی فرادقیق و پیشرفت آن در زمینه آندوکرینولوژی (علم شناخت غدد درون‌ریز)، با تاکید بر «دیابت شیرین»، به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز در جوامع کنونی، می‌پردازد. همچنین به معرفی مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران، که در بستر مطالعه‌ی قند و لیپید تهران انجام گرفته و با پیگیری ۲۵ ساله و جمع‌آوری اطلاعات ژنتیک و بالینی یک جمعیت پانزده هزار نفره، انتخاب مناسبی برای بکارگیری شیوه‌های پزشکی فرادقیق می‌باشد، پرداخته خواهد شد.

**واژگان کلیدی:** پزشکی فرادقیق، آندوکرینولوژی، دیابت شیرین، مطالعه قند و لیپید تهران، مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲۶ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۱۲/۷ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴

### مقدمه

در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های عمده‌ای در علوم ژنتیک و زیست‌فن‌آوری رخ داده است که مرهون ابداع روش‌های نوین در ژنتیک مولکولی است. پیشرفت در زمینه ژنتیک مولکولی منجر به راه‌اندازی پروژه ژنوم انسان<sup>i</sup> (HGP) در سال ۱۹۹۰ میلادی و تکمیل آن در سال ۲۰۰۳ گردید. بدین ترتیب توالی تمامی ژنوم انسان (دارایی ژنتیک انسان)، شامل حدود ۳ بیلیون نوکلئوتید، شناسایی و بنای شناسایی همه جانبه ژنوم انسان یا علم "ژنومیکس"<sup>iii</sup> گذاشته شد.

بزودی فن‌آوری‌های جدید برای شناسایی فراگیر سایر مولکول‌های موجود در سلول و بافت ارائه شد و شاخه‌های جدیدی از علوم "اُمیکس"<sup>iii</sup>، هم‌چون پروتئومیکس<sup>iv</sup>، متابولومیکس<sup>v</sup> و ترانسکریپتومیکس<sup>vi</sup> پدید آمد. در سایه پیشرفت این علوم، تولید روزافزون حجم انبوه داده، در عین کاهش هزینه تولید، رخ داد و امکانات بیشماری را برای این که بتوان دارایی منحصر بفرد مولکولی هر انسان را شناسایی کرد، ایجاد نمود.<sup>1</sup>

iii-Omics

iv-Proteomics

v-Metabolomics

vi-Transcriptomics

i-Human Genome Project

ii-Genomics

تشخیص و درمان بیماری‌ها مشخص نمایند. بدیهی است پیشرفت‌های پزشکی فرادقیق با چالش‌های عمده‌ای روبروست که طی دهه‌های آینده باید به آن‌ها فائق آمد.<sup>۵</sup>

چنین فرآیند و رهیافت نوینی در دو دهه گذشته با دستیابی به اطلاعات ژنوم و متابولوم انسان و نیز پی بردن به این واقعیت که عوامل زیستی و شیوه زندگی، به عنوان عوامل اپی ژنتیک، می‌توانند تغییراتی در میزان بیان ژن‌ها ایجاد کنند شکل گرفته و در راس سیاست‌گذاری‌ها و برنامه‌ریزی‌های سلامت اکثر کشورهای پیشرفته دنیا گنجانده شده است.<sup>۶</sup>

به کارگیری معنا و اهداف پزشکی فرادقیق در شاخه‌های مختلف پزشکی، از جمله علم غدد درون‌ریز و متابولیسم (آندوکرینولوژی)، به سرعت در حال شکل‌گیری و توسعه است. استفاده از مه داده‌های<sup>۷</sup> مولکولی، زیست‌شناختی، همه‌گیری شناختی، بالینی و فرابالینی در یک برنامه منسجم؛ برای رسیدن به تشخیص، پیشگیری، پیش‌بینی و درمان فرادقیق در بیماری‌های غدد درون‌ریز، با هدف اعتلا و ارتقا مراقبت از افراد سالم جامعه و بیماران مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. هدف نهایی این است که بتوان افراد دارای خطر بالای ابتلا به بیماری‌ها را از دوران اولیه زندگی شناسایی کرد و با بهبود شیوه زندگی و تمهیدات پیشگیری‌کننده، بروز ناتوانی در ابعاد سلامت جسمی، روانی، اجتماعی و معنوی و معلولیت انسان‌ها را به تعویق انداخت و کیفیت زندگی انسان‌ها را بهبود بخشید.<sup>۶</sup>

#### پزشکی فرادقیق برای آندوکرینولوژی

برای ورود پزشکی فرادقیق به عرصه پیش‌بینی، تشخیص و درمان بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز مانند چاقی، دیابت، دیس‌لیپیدمی و بیماری‌های تیروئید، طرح‌های مبتنی بر تجزیه و تحلیل‌های ژنتیک طراحی و انجام شده است (جدول ۱). بیماری دیابت شیرین نوع ۲ یکی از مشکلات عمده سلامت انسان‌ها است و مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن، همراه با شیوع افزایش‌دهنده‌اش، سبب شده که در قرن حاضر به عنوان "همه‌گیری جهانی دیابت" نامیده شود.<sup>۷</sup> بیماری دیابت از علل اصلی بروز بیماری‌های قلبی-عروقی، نارسائی کلیه، نابینایی، قطع عضو و هفتمین دلیل عمده مرگ و میر در جهان است.<sup>۸</sup> نه تنها در کشورهای پیشرفته، بلکه در کشورهای در حال پیشرفت نیز دیابت نوع ۲ یکی از علل

انباشت چنین اطلاعاتی پدیدآورنده رویکردی نو در پزشکی بود که آن را پزشکی فرادقیق<sup>۱</sup> می‌نامیم. راهبرد بنیادی در این رویکرد آن است که تفاوت‌های افراد در سطح مولکولی (ژنوم، متابولوم<sup>۲</sup>، اپی ژنوم<sup>۳</sup>) و نیز محیط زیست و شیوه زندگی، هم‌چنین ویژگی‌های بالینی و فرابالینی افراد در پیشگیری، پیش‌آگهی، تشخیص و درمان بیماری‌ها مدنظر قرار گیرد. این هدف را باز تعریف آگاهی ما از شروع و پیشرفت بیماری‌ها و پاسخ درمانی و پیامدهای سلامت، از طریق اندازه‌گیری‌های دقیق مولکولی و عوامل محیط زیست و رفتاری، که در حالات سلامتی و ناخوشی نقش دارند، فراهم می‌سازد.<sup>۱،۲</sup>

#### لزوم به کارگیری پزشکی فرادقیق

علم پزشکی تاکنون عمده توان خود را به ارایه روش‌های پیشگیری و درمانی فراگیر برای تمام افرادی که به یک ناهنجاری و یا بیماری دچار هستند، معطوف داشته است. همه راهنماهای بالینی پزشکی<sup>۴</sup> براساس یافته‌های گروهی از بیماران در محدوده میانگین تنظیم و طراحی شده و برای تشخیص و درمان افرادی که به آن مشکل دچار شده‌اند توصیه می‌شود؛ در حالی که تعداد محدودی از انسان‌ها در حد میانگین در هر وضعیت سلامتی و بیماری قرار دارند. نتایج بررسی‌ها با رویکرد نوین نشان می‌دهد که خصوصیات ژنتیک و گزینه‌های شیوه زندگی و محیط زیست برای هر انسان چنان برهم کنشی دارند که پاسخ به عوامل مداخله‌گر و بیماری‌زا را به نحوی که ویژه هر فرد است رقم می‌زنند. لذا انسان‌ها به توصیه‌های پیشگیری، تشخیصی و درمانی طراحی شده از طرف متخصصین زبده و انجمن‌های پزشکی بین‌المللی پاسخی یگانه نمی‌دهند. این توصیه‌ها برای برخی بسیار مفید، برای بعضی تا حدودی مفید و برای گروهی دیگر بدون تاثیر می‌باشد.<sup>۳،۴</sup>

در پزشکی فرادقیق محققان در جستجوی آن هستند که با توجه به تفاوت‌های فردی در ژنوم، متابولوم، تاریخچه خانوادگی، شیوه زندگی، شرایط محیط زیست و کلیه عوامل تاثیرگذار بر سلامت، راهی درست برای پیشگیری، شناسایی،

i-Precision Medicine

ii-Metabolome

مجموعه متابولیت‌های با وزن مولکولی پائین که در جریان متابولیسم تولید می‌شوند.

iii-Epigénome

مجموعه تغییرات شیمیایی اعمال شده بر DNA و پروتئین‌های همراه آن که منجر به تغییر میزان رونویسی از ژن‌ها می‌شود.

iv-Clinical Practice Guidelines

درصد افزایش یافته است. در سال ۱۳۶۹ رتبه بیماری دیابت در شاخص سال‌های از دست داده زندگی به سبب مرگ زودرس<sup>i</sup> (YLL) ۲۵، در سال‌های از دست رفته به علت معلولیت<sup>ii</sup> (YLD) ۱۳ و در سال‌های تطبیق یافته برای معلولیت<sup>iii</sup> (DALY) ۲۲ بود. در حالی که ۲۰ سال بعد، در سال ۱۳۸۹ این رتبه‌ها به ترتیب به دوازدهم، پنجم و دهم رسید که نشان‌دهنده افزایش سهم این بیماری در ایجاد بار بیماری‌ها و مرگ و میر است.<sup>۱۰</sup>

افزایش بار بیماری‌ها است و سهم عمده‌ای از هزینه‌های بهداشتی-درمانی را در نظام‌های مختلف سلامت در جهان دارا است. در کشور ایران با بیش از ۸۰ میلیون جمعیت، تعداد مبتلایان به دیابت از ۳/۶ میلیون در سال ۱۳۸۶ به ۴/۵ میلیون در سال ۱۳۹۲ رسید و افزایش تعداد مبتلایان همچنان ادامه دارد. اعداد فوق برای افراد مبتلا به پیش دیابت به ترتیب ۴/۸ و ۵/۸ میلیون نفر در سال‌های ذکر شده است.<sup>۹</sup> دیابت به عنوان علت اصلی مرگ، در ۲۰ سال گذشته ۴۰

### جدول ۱- شیوع بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز و متابولیسم و روش‌های تشخیصی آن‌ها

بیماری	روش‌های تشخیصی/ غربالگری	شیوع (بالغین)
چاقی	محاسبه نمایه توده بدنی <sup>o</sup> (BMI) چاقی $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ اضافه وزن $BMI = 25-29.9$	۳۰٪ ۴۰٪
دیابت نوع ۲	بررسی علل ثانویه و عوارض بیماری از سن ۴۵ سالگی به بعد غربالگری هر سه سال غربالگری زودتر در افرادی که عوامل خطر دارند	۷-۱۴٪
دیس‌لیپیدمی	غربالگری کلسترول هر ۵ سال یک بار تجزیه لیپوپروتئین‌ها، بررسی علل ثانویه	۲۰-۲۵٪
کم‌کاری تیروئید	غربالگری زنان بالای سن ۳۵ سال هر ۵ سال	۱۰-۵٪ زنان
بیماری گریوز	غربالگری ندارد	۲-۵٪ مردان ۱-۳٪ زنان
استئوپروز	سنجش تراکم استخوان <sup>†</sup> (BMD) در خانم‌های بالاتر از ۶۵ سال یا در زنان بعد از یائسگی با علایم خطر	۱۰-۵٪ زنان ۲-۵٪ مردان

\*Body Mass Index, †Bone Mineral Density

مراقبت‌ها را با لحاظ کردن این خصوصیات به طور اختصاصی‌تر عرضه نمود.<sup>۱۲</sup> تا کنون بیش از ۴۰۰ شاخص ژنتیک شناسایی شده‌اند که در ایجاد آمادگی ابتلا به دیابت نوع ۲ مشارکت دارند. سازوکارهای مولکولی و پاتوفیزیولوژیکی که این واریانت‌های ژنتیک در آن دخیل بوده و از این طریق نقش ایفا می‌کنند در حال شناسایی و آشکار شدن هستند و گویای وجود فرایندهای متنوعی هستند که در افزایش استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد.<sup>۱۴</sup> بنابراین، با توجه به پیچیده و ناهمگن بودن دیابت نوع ۲، دسته‌بندی افراد بر اساس دارایی ژنی، که در سبب‌شناسی بیماری موثر است، می‌تواند در امر تشخیص بیماران کمک‌رسان باشد. همین رویکرد درباره پیش‌بینی بروز عوارض و پاسخ به درمان دیابت مطرح است.<sup>۱۵</sup>

### پزشکی فرادقیق برای کنترل و مراقبت دیابت

در نیم قرن گذشته پیشرفت‌های عمده‌ای در امور مربوط به پاتوفیزیولوژی و مراقبت از بیماری دیابت حاصل شده است. با وجود توسعه چشمگیر در روش‌های تشخیصی و نیز داروهای خوراکی و رژیم‌های متعدد برای این بیماری، درمان بیماران اکثراً به صورت «آزمون و خطا» با روش‌های مختلف انجام می‌شود. از آنجا که اصول مولکولی و پاتوفیزیولوژی برای انتخاب درمان کمتر منظور می‌شود، بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت شاخص‌های کنترل بیماری را احراز نمی‌کنند.<sup>۱۱</sup> این عدم موفقیت بیشتر به این دلیل است که اکثراً راهنماهای پزشکی درمان را براساس تجربیات حاصل از درمان متوسط بیماران مبتلا به دیابت تنظیم می‌کنند و به اساس ناهمگنی بالینی، که ریشه در ناهمگنی سبب‌شناختی بیماری دارد، نمی‌پردازند. امروزه نیاز است که اطلاعات و داده‌های مبسوطی که از علوم آمیکس، شیوه زندگی، همه‌گیری شناختی و وضعیت بالینی حاصل می‌شود را برای دسته‌بندی بیماران مختلف مبتلا به دیابت استفاده و

i-Years of Life Lost

ii-Years of Life Lived with Disability

iii-Disability Adjusted Life Years

تشخیص مولکولی سبب شده است که مبتلایان به دیابت تک ژنی نیز؛ مانند دیابت آغاز شده در جوانی<sup>۱</sup> (MODY)، به درستی شناخته شوند و خصوصیات پاتوفیزیولوژیک، پاسخ به درمان و نیز اهمیت عوارض دیابتی در آن‌ها شناسایی شود.<sup>۱۴</sup>

جدول ۲ رویکردهای پزشکی فرادقیق در کنترل و مراقبت از دیابت نوع ۲ را نشان می‌دهد. استفاده از این اطلاعات می‌تواند افرادی را که در گروه «پرخطر» قرار دارند، برای اعمال تغییرات عمده در شیوه زندگی و درمان زودرس براساس اطلاعات مولکولی، شناسایی نماید.<sup>۱۲</sup> پیشرفت‌ها در

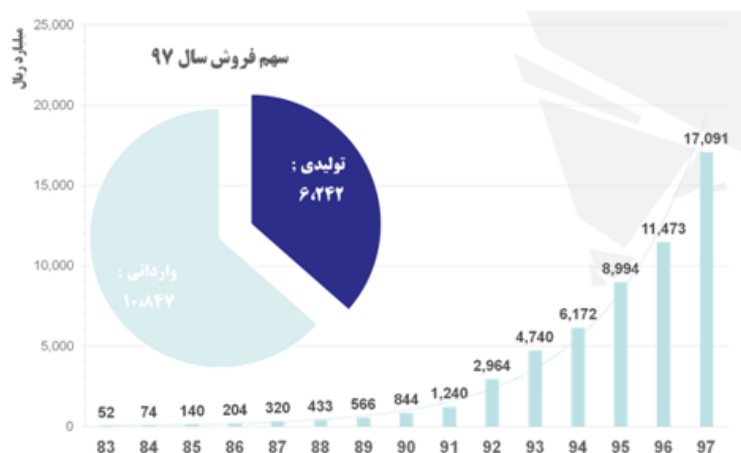
### جدول ۲- رویکردهای پزشکی فرادقیق در کنترل و مراقبت از دیابت نوع ۲

زمینه	راهکار (هدف)
تشخیص	دسته‌بندی مبتلایان بر اساس واریانت‌های ژنتیک، در کنار مشخصات بالینی، برای تفکیک فرایندهای سبب‌شناختی بیماری
پیشگیری	شناسایی عوامل خطر شامل: شیوه زندگی، تاریخچه خانوادگی، شرایط اجتماعی-اقتصادی، قومیت و شاخص‌های زیستی از جمله ژنتیک
درمان	شناسایی اساس مولکولی ناهمگنی بیماران در نیاز و پاسخ به درمان

داروهای مختلف و راه‌های متفاوت رسیدن دارو به گیرنده هدف و تاثیرگذاری آن می‌پردازد. برخی افراد آنزیم‌های لازم برای متابولیزه کردن دارو را ندارند و مصرف دارو تنها منجر به صرف هزینه زیاد برای فرد و اثرات جانبی مضر آن در بدن وی می‌شود. از همین رو می‌توان عوارض خاص هر دارو را، که براساس اطلاعات ژنتیک از هر بیمار (و یا گروه بیماران) به دست می‌آید، دسته‌بندی کرد و مشخص نمود که کدام بیماران حساس و یا مقاوم به اثرات ناخواسته داروی خاص دیابت هستند.<sup>۱۸،۱۹</sup> با توجه به رشد فزاینده هزینه‌های درمانی دیابت که ناشی از تولید داروهای جدید و موثر برای این بیماری است، و این که درمان دیابت سهم عمده‌ای از بودجه سلامت کشور را شامل می‌شود (شکل ۱)، لذا تعیین نوع داروی موثر و بی‌خطر می‌تواند کاهش هزینه‌های درمانی را در پی داشته باشد.

تلاش‌های فراوانی به کار می‌رود تا بر پایه اطلاعات ژنومیکس و سایر مه داده‌ها، پیش‌بینی خطر بروز بیماری و شدت عوارض آن در مراحل پیش‌دیابتی و دیابتی مشخص شود.<sup>۱۵</sup> بر همین اساس، پیش‌آگهی خطر ابتلا به عوارض مختلف میکرو و ماکروواسکولار مورد تحقیق قرار گرفته و پیشرفت‌های عمده‌ای نیز حاصل شده است که می‌تواند به پیشگیری و یا متوقف کردن عوارض در مراحل اولیه بیماری منجر گردد.<sup>۱۶،۱۷</sup>

یکی دیگر از پیشرفت‌های عمده پزشکی فرادقیق در دیابت، توسعه پژوهش‌های فارماکوژنومیکس<sup>ii</sup> در این بیماری است. فارماکوژنومیکس ترکیبی از علم ژنومیکس و داروشناسی است که به مطالعه چگونگی تأثیر ژن‌ها بر پاسخ فرد به داروها می‌پردازد. بنابراین این علم در زمینه یافتن داروهای موثرتر بر کنترل دیابت به مطالعه تفاوت‌های موجود در بین بیمار مبتلا به دیابت در متابولیزه کردن



شکل ۱- روند فروش ریالی بازار داروهای دیابتی در طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۷

## زمینه‌های به کارگیری پزشکی فرادقیق

در کشور ما تلاش‌هایی برای مهیا نمودن مقدمات پزشکی فرادقیق انجام شده است. بدیهی است تحقیقات در این زمینه نیاز به مطالعات هم‌گروهی (کوهورت) دارد، به ویژه مطالعاتی که در طی پیگیری‌ها علاوه بر اطلاعات ژنومی و امیکس، داده‌های مربوط به شیوه زندگی، همه‌گیری‌شناختی بیماری‌ها، وضعیت بالینی و فرابالینی افراد را نیز برای حداقل دو دهه جمع‌آوری کرده باشند. کوهورت‌هایی که چنین خصوصیتی داشته باشند در دنیا انگشت شمارند. طولانی‌ترین پیگیری افراد شرکت‌کننده در یک مطالعه در کشور ما متعلق به «مطالعه قند و لیپید تهران» است که در آن ۱۹۱۲۴ نفر از جمعیت شرق تهران برای نزدیک به یک چهارم قرن پیگیری و مه داده‌های گوناگون از اطلاعات آنان گردآوری شده است.<sup>۲۰</sup> در این مطالعه اطلاعات بیش از ۶۰ میلیون شاخص ژنتیکی برای جمعیت مورد مطالعه در دسترس است و با توجه به داشتن اطلاعات بالینی و

فرابالینی افراد، و به ویژه پیامدهای<sup>۱</sup> بیماری‌های قلبی - عروقی و سایر بیماری‌های غیرواگیر، تلاش‌ها برای رفتن به سوی پزشکی فرادقیق در جریان است. بررسی ژنتیک این افراد در قالب "مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران" که بخشی از «مطالعه قند و لیپید تهران» است<sup>۲۱</sup> صورت گرفته و منجر به ارائه ژنوم مرجع ایرانیان گشته است (جدول ۳). نتایج بررسی ژنتیک این جمعیت نشان‌دهنده وجود شاخص‌های ژنتیک یک یا چند نوکلئوتیدی در جمعیت ایرانی است که به لحاظ نوع و یا فراوانی، با دیگر جوامع هم‌خوانی ندارند. چنین تفاوت‌هایی در مورد واریانت‌های نواحی کدکننده ژنومی، که به نقص یا تغییر عملکرد محصولات ژن‌ها منجر می‌شوند نیز وجود دارد. لذا لزوم انجام مطالعات گسترده بر روی تغییرات خاص ژنوم ایرانیان و ارتباط آن با بروز، شدت و پیش‌آگهی بیماری‌ها، و همچنین ارتباط با پاسخ به درمان‌های رایج در بیماران ایرانی (و به ویژه مبتلایان به دیابت) کاملاً روشن است.

جدول ۳- خصوصیات برنامه جامع ژنوم مرجع ایرانیان (ژمیران)<sup>۲۳،۲۴</sup>

❖ شروع: ۱۳۹۲
❖ اجرا:
• مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران (مطالعه قند و لیپید تهران)
• مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی کوثر
• فن‌آوری: شرکت دیکود ژنتیک* در ایسلند
❖ انتقال فن‌آوری به ایران: ۱۳۹۷
❖ تعداد افراد مورد مطالعه: ۱۴۵۳۹ نفر (۴۴۵۲ خانوار)
❖ وسعت بررسی:
❖ تعیین ژنوتیپ ۷۰۰۰۰۰ جایگاه ژنی برای هر یک از افراد مورد مطالعه به روش چیپ تایپینگ <sup>†</sup>
❖ تعیین توالی مستقیم کل ژنوم برای ۱۴۰۰ نفر
❖ شناسایی بیش از ۶۰ میلیون واریانت شاخص در جمعیت مورد مطالعه
❖ جانهی داده‌ها <sup>‡</sup> با استفاده از واریانت‌های شاخص برای جمعیت مورد مطالعه
❖ کد کردن بیش از ۸۰۰ نوع بیماری بر اساس کد بین‌المللی ICD-11 <sup>§</sup> در راستای سیر به سوی پزشکی فرادقیق
❖ دسته‌بندی افراد براساس پاسخ به داروها و بررسی ارتباط بین پاسخ و شاخص‌های ژنتیک

\* deCODE genetics, † Chip typing, ‡ Imputation, § International Classification of Diseases 11<sup>th</sup> Revision

## نتیجه‌گیری

کشور ضروری است و امید می‌رود که با به کارگیری آن‌ها روزه‌های جدیدی برای اعتلا و ارتقای مراقبت‌های بیماران مبتلا به دیابت در ایران حاصل شود.

ایجاد و گسترش پزشکی فرادقیق بر مبنای داده‌های حاصل از مطالعه قند و لیپید تهران و سایر مطالعات در

## References

1. The US National Research Council Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease (2011) *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. US National Academies Press, Washington DC.
2. Jaub Kewal K. *Textbook of Personalized Medicine*. Springer Science+Business Media LLC, Springer, New York 2009.
3. Azizi F. Precision Medicine for Endocrinology. *Int J Endocrinol Metab* 2016; 14: e40283.
4. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 489-91.
5. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015; 372: 2229-34.
6. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-5.
7. Available from: URL: <http://www.who.int/diabetes/facts/en/>. Accessed February 2, 2015.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
9. Khalili D, Delshad H, Azizi F. Diabetes; in: *Epidemiology and Control of Common Diseases in Iran*, Azizi F, Hatami H and Janghorbani M (eds). Khosravi Publ. and Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Theran, Iran, 4th Edition, 2015; pp: 113-40.
10. Naghavi M, Shahraz S, Sepanlou SG, Dicker D, Naghavi P, Pourmalek F, et al. Health transition in Iran toward chronic diseases based on results of Global Burden of Disease 2010. *Arch Iran Med* 2014; 17: 321-35.
11. Stolar MW. Defining and achieving treatment success in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(12 Suppl): S50-9.
12. Ahima RS. Editorial: Rethinking the definition of diabetes for precision medicine. *Mol Endocrinol* 2015; 29: 335-7.
13. Xie F, Chan JCN, Ma RCW. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 998-1015.
14. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 2018; 50: 1505-13.
15. Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study. *Cell Rep Med* 2022; 3: 100477.
16. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes* 2016; 8: 782-95.
17. Talmud PJ, Cooper JA, Morris RW, Dudbridge F, Shah T, Engmann J, et al. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1830-40.
18. Ma R, Cooper ME. Genetics of diabetic kidney disease from the worst of nightmares to the light of dawn? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 389-93.
19. Dahlstrom E, Sandholm N. Progress in defining the genetic basis of diabetic complications. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 80.
20. Zhang XD. Precision medicine, personalized medicine, omics and big data: Concepts and relationships. *J Pharmacogenomics pharmacoproteomics* 2015; 6: 2.
21. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. *Diabetes* 2014; 63: 2590-9.
22. Azizi F, Madjid M, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hadjipour R. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): rationale and design. *Iran J Endocrinol Metab* 2000; 2: 77-86.
23. Daneshpour MS, Fallah MS, Sedaghati-Khayat B, Khalili D, Hedayati M, Ebrahimi A, et al. Rationale and design of genetic study on cardiometabolic risk factors: Protocol for the Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e28.
24. Daneshpour MS, Akbarzadeh M, Lanjanian H, Sedaghati-khayat B, Guity K, et al. Cohort profile update: Tehran Cardiometabolic Genetic Study. *Eur J Epidemiol* 2023; 12: 1-13.

Original Article

## Preparation for Implementing Precision Medicine in Endocrinology

Azizi F , Zadeh-Vakili A 

Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 16/01/2023 Accepted: 05/03/2023

### Abstract

**Introduction:** Precision medicine is a modern approach to medicine that employs the most effective strategies for preventing and treating each disease while considering individuals' diverse needs. This approach involves examining a person's ethnic background, lifestyle, genetic makeup, and metabolic profile to determine an appropriate diagnosis and treatment plan tailored to their specific circumstances and requirements. The necessary infrastructure for implementing this approach includes advances in tools and methods that identify individual molecular characteristics and enable the integration of large amounts of data. In addition to these technological advancements, physicians must possess the knowledge and skills to use these resources effectively to enhance their clinical practice. Therefore, the foundation for precision medicine lies in transforming medical education, which must focus on using massive genomic, metabolomic, epidemiological, clinical, and paraclinical data, utilizing computer technologies and artificial intelligence. The achievement of these goals can enable the adoption of tailored preventive, diagnostic, and therapeutic strategies for each patient group. This review article provides an introduction to precision medicine and its advancements in the field of endocrinology, with a focus on diabetes as one of the most prevalent endocrine diseases in contemporary societies. Additionally, we introduce the Tehran Cardiometabolic Genetic Study, which was conducted within the Tehran Lipid and Glucose Study framework and is a suitable candidate for implementing precision medicine approaches, given its 25-year follow-up and collection of genetic and clinical information from a population of fifteen thousand individuals.

**Keywords:** Precision medicine, Endocrinology, Diabetes mellitus, Tehran Lipid and Glucose Study, Tehran Cardiometabolic Genetic Study