

# Risicoallelen voor diabetes mellitus type 2 beïnvloeden de respons op sulfonylureumderivaten

Jesse J. Swen <sup>a\*</sup>, Henk-Jan Guchelaar <sup>a</sup>, Renee F. Baak-Pablo <sup>a</sup>, Willem J.J. Assendelft <sup>b</sup> en Judith A.M. Wessels <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

<sup>b</sup> Afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

\* Correspondentie: J.J.Swen@lumc.nl.

## KERNPUNTEN

- Een verhoogd genetisch risico op diabetes mellitus type 2 (DM2) leidt mogelijk ook tot een veranderde respons op sulfonylureumderivaten.
- Patiënten met meer dan 17 met DM2 geassocieerde risicoallelen blijken een kleinere kans te hebben op een stabiele instelling op een sulfonylureumderivaat.
- Rekening houden met het individuele genetische profiel van de patiënt, kan de behandeling misschien verbeteren.

## Inleiding

De sulfonylureumderivaten tolbutamide, glibenclamide, glimepiride en gliclazide worden toegepast bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2). Ze stimuleren de insulinesecretie van de  $\beta$ -cellen van het pancreas via blokkade van de adenosinetrifosfaat-afhankelijke kaliumkanalen. De dosering van sulfonylureumderivaten (SUD's) wordt per patiënt vastgesteld door dosistitratie op geleide van effect. Bij circa 10-20% van de patiënten werkt behandeling met sulfonylureumderivaten onvoldoende (daling in nuchtere bloedglucosespiegel  $< 1,1$  mmol/L) en een vergelijkbaar percentage reageert beter dan gemiddeld [1]. Uit genoemde associatieonderzoeken naar risicofactoren voor DM2 komt een set van 20 *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) in 19 genen naar voren die consequent geassocieerd zijn met een verhoogd risico op DM2. De meerderheid van deze genen speelt een rol bij de insulineafgifte door de  $\beta$ -cellen in het pancreas. Onze hypothese is dat, gezien het werkingsmechanisme van sulfonylureumderivaten, patiënten met een groter aantal DM2-risicoallelen minder goed reageren op sulfonylureumderivaten. Dit onderzoek is gericht op de vraag of het aantal DM2-risicoallelen geassocieerd is met de respons op de behandeling met sulfonylureumderivaten.

## Methoden

In een retrospectief cohortonderzoek werden incidente SUD-gebruikers geworven in vier aan het LUMC gelieerde huisartspraktijken. Een gedetailleerde beschrijving is elders gepubliceerd

## ABSTRACT

*Genetic risk factors for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment*

### OBJECTIVE

To test the hypothesis that a panel of 20 risk alleles repeatedly associated with diabetes mellitus type 2 (DM2) influences response to sulfonylureas.

### DESIGN AND METHODS

207 incident sulfonylurea users (tolbutamide, glibenclamide, glimepiride, gliclazide) with DM2 were recruited from four primary care centers. A genetic risk score per patient was calculated based on the number of risk alleles. With this score, patients were categorized into three predefined genetic risk groups. The effect of the genetic risk group on the achievement of stable sulfonylurea dose, prescribed stable sulfonylurea dose, and time to stable sulfonylurea dose was analyzed.

### RESULTS

Carriers of  $> 17$  DM2 risk alleles had a 1.7-fold reduced likelihood to achieve stable sulfonylurea dose ( $P = 0.044$ ). No significant effect of the number of DM2 risk alleles on prescribed dose was found. Carriers of  $> 17$  DM2 risk alleles showed a marginally significantly increased time to stable dose (hazard ratio 0.81; 95% confidence interval 0.75-1.01;  $P = 0.058$ ).

### CONCLUSION

DM2 risk alleles are associated with response to sulfonylureas in primary care DM2 patients. This suggests that individualization of DM2 treatment according to genetic profile may be an opportunity to improve clinical outcome.

*Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, Assendelft WJJ, Wessels JAM. Risicoallelen voor diabetes mellitus type 2 beïnvloeden de respons op sulfonylureumderivaten. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1201.*

*Het hier beschreven onderzoek is uitgebreider gepubliceerd in: Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, Assendelft WJ, Wessels JA. Genetic risk factors for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(8):461-8.*

[2]. Medische gegevens werden ontleend aan de huisartsinformatiesystemen. Primair eindpunt was het bereiken van een stabiele dosering sulfonylureumderivaat. Deze was gedefinieerd als de eerste periode van minimaal 270 aaneengesloten dagen na start van de therapie waarin geen dosisaanpassing plaatsvond van het sulfonylureumderivaat of metformine en waarin geen insuline gestart werd. Secundaire eindpunten waren ten eerste de hoogte van de stabiele dosering sulfonylureumderivaten en ten tweede de

titratietijd tot het bereiken van een stabiele dosis. Om de verschillende sulfonylureumderivaten samen te kunnen analyseren, werd de voorgeschreven dosis (in mg) gedeeld door de normdosis uit het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Patiënten werden gegenotypeerd met behulp van TaqMan-assays (Applied Biosystems, Nieuwerkerk aan den IJssel) voor SNP's in *TCF7L2*, *KCNJ11*, *HHEX/IDE*, *SLC30A8*, *CDKAL1*, *CDKN2A/CDKN2B*, *IGF2BP2*, *KCNQ1*, *PPARG*, *FTO*, *NOTCH2*, *WFS1*, *JAZF1*, *THADA*, *CDC123/CAMK1D*, *TSPAN8/LGR5*, *ADAMTS9*, *MTNR1B*. De SNP in *HNF-1β* werd bepaald met pyrosequencing (Isogen Life Science, Maarssen). Per patiënt werd een genetische risicoscore berekend op grond van het aantal DM2-risicoallelen. Elke patiënt kon 0-2 risicoallelen per SNP hebben en dus een minimale score van 0 en een maximale score van 40 voor de 20 SNP's. Patiënten werden op basis van de risicoscore ingedeeld in drie risicogroepen. De laag- en hoogrisicogroep bestonden uit de quintielen met het laagste respectievelijk hoogste aantal risicoallelen. De overige drie quintielen werden ingedeeld in de intermediairrisicogroep. Deze indeling is gebaseerd op een publicatie waarin werd beschreven dat patiënten in het quintiel met het grootste aantal DM2-risicoallelen minder in staat waren hun insulineafgifte aan te passen aan de toegenomen insulineresistentie dan patiënten in het quintiel met het kleinste aantal risicoallelen [3]. De gegevens werden geanalyseerd met SPSS versie 16.0 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

**Resultaten**

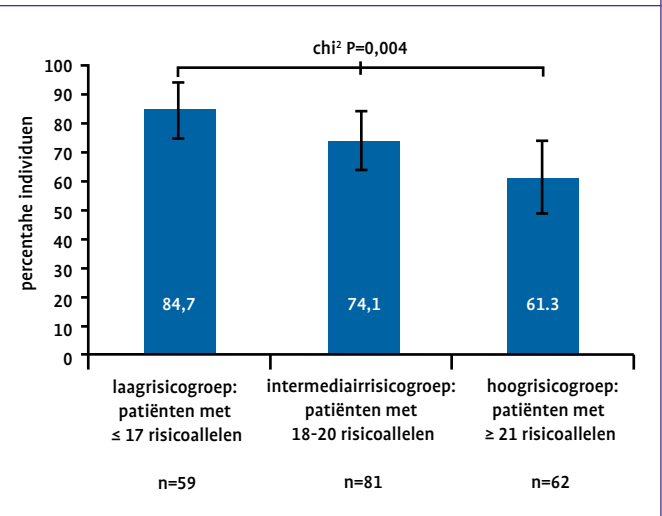
In totaal waren gegevens beschikbaar van 202 DM2-patiënten. De berekende genetischerisicoscore varieerde van 10 tot 26. De quintielen met het laagste aantal risicoallelen (≤ 17) en met het grootste aantal risicoallelen (≥ 21) bestonden uit respectievelijk 59 en 62 patiënten. Patiënten in de hoogrisicogroep waren bij hun eerste recept voor een sulfonylureumderivaat gemiddeld jonger dan patiënten in de intermediair- en laagrisicogroep (respectievelijk 57,3, 62,6 en 64,0 jaar; P = 0,001). De gemiddelde *follow-up*-duur was 5,9 jaar, wat overeenkomt met het feit dat de meeste patiënten (75%) na 2000 zijn gestart met een sulfonylureumderivaat. De patiënten kregen gemiddeld 26 SUD-recepten voorgeschreven tijdens de studieperiode, met een mediane duur van 90 dagen per recept.

Van de patiënten bereikten 148 (73%) het primaire eindpunt van stabiele SUD-dosering. Patiënten in de hoogrisicogroep hadden een lagere kans om stabiel te worden dan mensen in de intermediair- en laagrisicogroep (respectievelijk 61,3%, 74,1% en 84,7%; P = 0,004) (figuur 1).

Ook na correctie voor leeftijd bij het eerste SUD-recept, voor gebruik van metformine, voor leeftijd en voor geslacht bleef de genetischerisicogroep significant geassocieerd met het bereiken van een stabiele dosis. Patiënten in een hogere risicogroep hadden een 1,7 keer kleinere kans om stabiel ingesteld te raken (P = 0,044). Het regressiemodel verklaarde 29% van de variantie in het bereiken van een stabiele dosis.

Vervolgens werd gekeken naar het effect van de risicogroep op de hoogte van de stabiele dosering. De drie risicogroepen verschilden niet in startdosis [laagrisicogroep 0,60, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,53-0,68; intermediairrisicogroep 0,62, BI95 0,56-0,68; hoogrisicogroep 0,62, BI95 0,56-0,68; P = 0,75]. Tussen

**FIGUUR 1**  
Percentage patiënten met diabetes mellitus type 2 dat stabiel wordt ingesteld op een sulfonylureum-preparaat



de risicogroepen werd ook geen verschil gevonden in de stabiele dosis waarop patiënten werden ingesteld (laagrisicogroep 0,90, BI95 0,75-1,05; intermediairrisicogroep 0,84, BI95 0,74-0,94; hoogrisicogroep 0,95, BI95 0,72-1,17; P = 0,97). Ten slotte is gekeken naar de relatie tussen de risicogroep en de tijd die nodig was om de stabiele dosis sulfonylureumderivaat te bereiken. Patiënten in de hoogrisicogroep hadden een tweevoudig respectievelijk vijfvoudig langere titratietijd dan patiënten in de intermediair- en laagrisicogroep (mediane tijd tot stabiele dosis respectievelijk 160, 59 en 31 dagen; P = 0,007). In een multivariate Cox-regressieanalyse met als factoren de leeftijd bij het eerste SUD-recept, metforminegebruik en geslacht, was de genetischerisicogroep niet statistisch significant geassocieerd met de tijd tot stabiele dosis (*hazard ratio* 0,81, BI95 0,75-1,01; P = 0,058).

**Beschouwing en conclusie**

Dit is het eerste onderzoek naar de relatie tussen risicoallelen voor DM2 en de behandeling met sulfonylureumderivaten. De belangrijkste bevinding is dat patiënten met meer dan 17 risicoallelen een 1,7 keer kleinere kans hebben om stabiel ingesteld te worden op een sulfonylureumderivaat. Ook lijkt voor deze patiënten een langere titratieperiode nodig, hoewel dit niet statistisch significant was. Het aantal risicoallelen had geen relatie met de hoogte van de stabiele dosis. Geneesmiddelrespons wordt bepaald door de farmacokinetiek en -dynamiek van een geneesmiddel. Bij sulfonylureumderivaten is tot nog toe vooral onderzoek gedaan naar genetische variatie in *CYP2C9*, dat van invloed is op de farmacokinetiek van deze middelen. Aanwezigheid van het *CYP2C9\*3*-allel geeft een verhoogd risico op een hypoglykemie [4, 5]. Bij patiënten die zijn ingesteld op tolbutamide, zijn de allelen *CYP2C9\*2* en *CYP2C9\*3* geassocieerd met een lagere dosis dan bij patiënten met het homozygote genotype *CYP2C9\*1/\*1* [6]. Ook hebben deze patiënten

een grotere kans op een succesvolle monotherapie met sulfonylureumderivaten [7]. In een recent onderzoek vonden wij evenwel geen statistisch significant effect van het CYP2C9-genotype op de voorgeschreven stabiele dosis [2].

Het effect van genetische variatie op de farmacodynamiek van sulfonylureumderivaten is veel minder onderzocht. Voor polygenetische DM2 zijn associaties beschreven met de genen *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ABCC8*, *IRS1* en *NOS1AP* [8]. Van deze genen zijn alleen *KCNJ11* en *TCF7L2* in genoombrede associatieonderzoeken in verband gebracht met een verhoogd risico op DM2. Het variantallel *E23K* van *KCNJ11* is geassocieerd met falen op de behandeling met een sulfonylureumderivaat, maar er zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd [9]. Voor *TCF7L2* is beschreven dat individuen met het TT-genotype een 1,73 keer lagere kans hadden om een HbA<sub>1c</sub> < 7% te bereiken in de eerste 3-12 maanden van behandeling [10]. In het hier gepresenteerde onderzoek was geen van de risicoallelen afzonderlijk significant geassocieerd met het bereiken van een stabiele dosering sulfonylureumderivaat. De meest waarschijnlijke oorzaak hiervoor is de relatief kleine studiepopulatie en de kleine effectgrootte van de afzonderlijke risicoallelen.

Het concept dat ziektegerelateerde genen ook van invloed kunnen zijn op de behandeluitkomst, is niet volstrekt nieuw. Zo is bijvoorbeeld beschreven dat genetische variatie in het gen dat codeert voor de 5-HT<sub>2A</sub>-receptor, geassocieerd is met de respons op clozapine en met een verhoogde kans op het krijgen van schizofrenie [11, 12]. DM2 is een verzameling ziektes met een gemeenschappelijk fenotype maar met pathofysiologisch verschillende (genetisch bepaalde) oorzaken. Afhankelijk van de oorzaak kan een bepaald geneesmiddel al dan niet werkzaam zijn. Ons onderzoek vormt een *proof of principle* van het concept dat de multigenetische oorsprong van DM2 uiteindelijk kan leiden tot het onderscheiden van subgroepen patiënten met DM2 die een andere behandeling nodig hebben. Replicatie van onze resultaten in een tweede cohort en opheldering van het mechanisme dat aan de beschreven effecten ten grondslag ligt, zijn echter noodzakelijk. Concluderend kan worden gesteld dat allelen die een verhoogd risico op DM2 geven, ook geassocieerd zijn met de respons op de behandeling met sulfonylureumderivaten. Mogelijk kan in de toekomst de behandeling van DM2 worden verbeterd door rekening te houden met het individuele genetische profiel van de patiënt.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.J. Swen.

#### LITERATUUR

- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131(4):281-303.
- Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, et al. Effect of CYP2C9 polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulfonylureas in primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2010;11(11):1517-23.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220-32.
- Holstein A, Plaschke A, Ptak M, et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):103-6.
- Ragia G, Petridis I, Tavidou A, et al. Presence of CYP2C9\*3 allele increases risk for hypoglycemia in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Pharmacogenomics.* 2009;10(11):1781-7.
- Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, et al. Cytochrome P450 2C9 \*2 and \*3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):288-92.
- Zhou K, Donnelly L, Burch L, et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):52-6.
- Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(3):359-72.
- Sesti G, Laratta E, Cardellini M, 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(6):2334-9.
- Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in *TCF7L2* influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTS study. *Diabetes.* 2007;56(8):2178-82.
- Arranz MJ, Munro J, Birkett J, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet.* 2000;355(9215):1615-6.
- Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1996;67(1):103-5.