

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



**POLIMORFISMOS CON RELACIÓN A LA
RESPUESTA DE FÁRMACOS UTILIZADOS
EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

Autor: Carolina Elvira Rodríguez Pereira

Villaviciosa de Odón, (6 de junio de 2024)

Índice

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| ÓMICA Y FARMACOGENÉTICA | 2 |
| DIABETES MELLITUS TIPO 2..... | 2 |
| TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS..... | 3 |
| OBJETIVOS | 7 |
| METODOLOGÍA DEL TRABAJO | 7 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 8 |
| METFORMINA | 8 |
| SULFONILUREAS | 15 |
| INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 | 19 |
| INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE GLUCOSA Y SODIO (SGLT2) | 22 |
| POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA PREDISPOSICIÓN DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y A LA ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS FÁRMACOS | 24 |
| CONCLUSIONES..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA | 27 |
| ANEXOS..... | 30 |
| ABREVIATURAS | 30 |

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia, resultado de una alteración en la producción, liberación o acción de la insulina. Es multifactorial y está influenciada principalmente por factores ambientales y genéticos. Esta condición representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y muestra una prevalencia creciente.

El desarrollo y avance en las diferentes áreas de las ómicas y la farmacogenética ha facilitado el estudio de los polimorfismos genéticos y su impacto en la acción de los medicamentos. Esto permite identificar el tratamiento óptimo para cada paciente según su perfil genético, aumentando la eficacia y reduciendo los efectos adversos con base genética asociados al medicamento.

El presente estudio se basa en una revisión sistemática de la literatura científica sobre farmacogenética y DM2. Con el objetivo de analizar los distintos polimorfismos asociados a alteraciones en la respuesta a los fármacos empleados en el tratamiento de la DM2, subrayando la relevancia de la farmacogenética en la optimización del tratamiento de esta enfermedad. Para ello se incluyeron estudios que examinan la relación entre polimorfismos genéticos y la respuesta a medicamentos utilizados en el tratamiento de la DM2, como metformina, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-4 (DPP-4I), inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2I) y agonistas del GLP-1.

Los resultados del estudio indican que existen diversos polimorfismos que pueden modificar el efecto de los hipoglucemiantes. Además, se identificó que algunas de estas variantes también están asociadas a una predisposición a desarrollar DM2. Asimismo, se determinó que los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores del SGLT2 son los fármacos más seguros en términos de variabilidad terapéutica.

Palabras claves: Polimorfismo, Diabetes Mellitus tipo 2, farmacogenética, metformina, sulfonilureas, inhibidores dipeptidil peptidasa-4, inhibidores de cotransportador sodio y glucosa 2, agonistas GLP-1.

Introducción

Ómica y farmacogenética

La ómica es el estudio integral de diversos conjuntos biológicos, como genes, proteínas, ARN y metabolitos, permitiendo analizar sus relaciones con distintos componentes moleculares. Por ejemplo, estudia cómo los genes afectan la susceptibilidad a enfermedades, el metabolismo y la respuesta a fármacos, lo cual da origen a la farmacogenómica. (1).

La farmacogenética estudia cómo la variabilidad genética entre individuos puede afectar a la respuesta de los fármacos, combinando los conocimientos de la farmacología, que analiza cómo los fármacos interactúan con el cuerpo, y la genética, que estudia la función, regulación y expresión de los genes. El objetivo principal de la farmacogenética es la medicina personalizada, en la que, en función de las características genéticas del paciente, se determina el tratamiento óptimo para minimizar los posibles efectos adversos y aumentar la eficacia del tratamiento farmacológico (1).

Gracias a los avances en la tecnología de genotipado y secuenciación, impulsados por el Proyecto del Genoma Humano y al desarrollo de métodos estadísticos, se ha podido estudiar las asociaciones de marcadores de ADN en el genoma con rasgos o enfermedades (GWAS) (2). En el caso de enfermedades como la Diabetes, que presentan componentes genéticos asociados a la susceptibilidad de padecerla, permiten identificar los procesos patológicos relacionados a su predisposición. En determinadas ocasiones, las mismas variantes genéticas asociadas a la predisposición de DM2 también están relacionadas con la eficacia de los fármacos (3).

Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, caracterizada por una hiperglucemia crónica y una alteración del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, causada por una alteración en la producción, liberación o acción de la insulina y suele desarrollarse en adultos, aunque cada vez más se diagnostican en niños y adolescentes (4).

Entre todos los tipos existentes de Diabetes Mellitus la más frecuente entre la población es la de tipo 2 que está presente entre el 90% y el 95% de los casos (4). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2013, unos 347 millones de personas presentaban DM2 a nivel mundial (3). Se prevé que el número de personas afectadas por esta enfermedad aumente a 578 millones para el año 2030, lo que representa un incremento del 10,2% (5). Es por este

motivo que en esta revisión bibliográfica se ha decidido estudiar la DM2, por ser la más común y por afectar a un mayor porcentaje de la población entre todos los tipos de diabetes, siendo una de las enfermedades con mayor prevalencia en el mundo (4).

Una de las principales causas del desarrollo de DM2 es la aparición de resistencia a la insulina. La insulina es una hormona anabólica sintetizada y secretada por las células beta del páncreas; esta hormona favorece la captación de glucosa por las células de distintos tejidos para su posterior metabolización y obtención de energía, a través de un proceso llamado glucolisis (6).

Tratamiento de la Diabetes Mellitus

El tratamiento de la Diabetes Mellitus varía en función de la alteración metabólica que presente el paciente, el estado funcional de la secreción de insulina, los niveles de glucosa en sangre y de la hemoglobina glicosilada. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) recomienda comenzar el tratamiento cuando el paciente presenta niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) superiores a 6,5% o niveles de glucosa en plasma venoso superiores a 110 mg/dl (4).

El tratamiento de la DM2 depende del avance de la enfermedad, de otras patologías y de complicaciones derivadas de la diabetes que presente el paciente. Como tratamiento de primera opción se suele recurrir a antidiabéticos orales, sin embargo, en función del control de la glucemiasse pueden realizar tratamientos combinados con otros antidiabéticos orales o con el uso de insulinas (4).

Los estudios farmacogenéticos de fármacos antidiabéticos se han centrado especialmente sobre la metformina, el tratamiento de primera línea en Diabetes Mellitus tipo 2. En otros fármacos antidiabéticos, los estudios han involucrado a un grupo pequeño de participantes y se han enfocado en las enzimas, transportadores y dianas implicadas en la metabolización de estos fármacos, realizando los estudios en un número limitado de genes (7).

Metformina

La metformina es un antidiabético oral del grupo de las biguanidas, es utilizado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, no dependiente de insulina. El mecanismo de acción por el que actúa todavía no se conoce con exactitud, pero se ha determinado que disminuye la concentración de glucosa plasmática, aumenta la captación y la utilización de glucosa en las células musculares y disminuye la absorción intestinal de glucosa. También, reduce la producción hepática de la glucosa, es decir, disminuye la gluconeogénesis, produciendo una

mejora significativa del perfil glucémico, tanto basal como posprandial. Además, aumenta la sensibilidad de la insulina al incrementar la actividad tirosina quinasa asociado al receptor de insulina(8,9). La metformina también está asociada a una disminución de la HbA1c, presión arterial, triglicéridos y colesterol total y carece del riesgo de producir acidosis láctica e hipoglucemias, como se han descrito en los casos de otras biguadinas y antidiabéticos (9).

Sulfonilureas

La sulfonilurea es un grupo farmacológico insulinosecretor, que actúa sobre los receptores de las células beta pancreáticas estimulando la secreción de insulina preformada, pero sin estimular su síntesis, por este aspecto este tratamiento solo se utiliza en pacientes que no presentan un deterioro en la función de las células beta pancreáticas (10). Su utilización como monoterapia no se ve recomendada por su capacidad de producir hipoglucemias, además de su incapacidad de protección frente al avance del deterioro de las células. Es por esta razón que el uso de las sulfonilureas suele estar combinada con metformina o glitazonas (10).

Las sulfonilureas se clasifican en función de los radicales terminales presenten en su estructura. Las primera generación son tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida y tolazamida y las de segunda generación glibenclamida, glipizida, glibornurida, gliquidona, gliclazida y glimepirida, entre todas, la más utilizada es la gliclazida debido a su vida media corta y bajo riesgo de producir hipoglucemia (10).

Las sulfonilureas se unen al receptor 1 de sulfonilurea (SUR-1) que se encuentran en la membrana de la célula beta pancreáticas. Este receptor está formado por cuatro subunidades formadoras del poro del canal de potasio dependiente de ATP Kir 6.2 y cuatro subunidades reguladoras del receptor SUR, que forman en conjunto el canal KATP (10,11). La unión de las sulfonilureas al receptor SUR, provoca un cierre del canal de potasio, generando despolarización de la membrana que provoca la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y su entrada a la célula. Este aumento intracelular de calcio provoca la liberación de insulina, proceso demostrado en la **figura 1**(11).

Además, de estimular la secreción de insulina, se ha observado que las sulfonilureas disminuyen la secreción de glucagón y, en algunos estudios, se han descrito un aumento del transporte de glucosa en el músculo o el adipocito, favoreciendo su metabolización, el aumento de la glucólisis y la inhibición de la gluconeogénesis hepática (10,12).

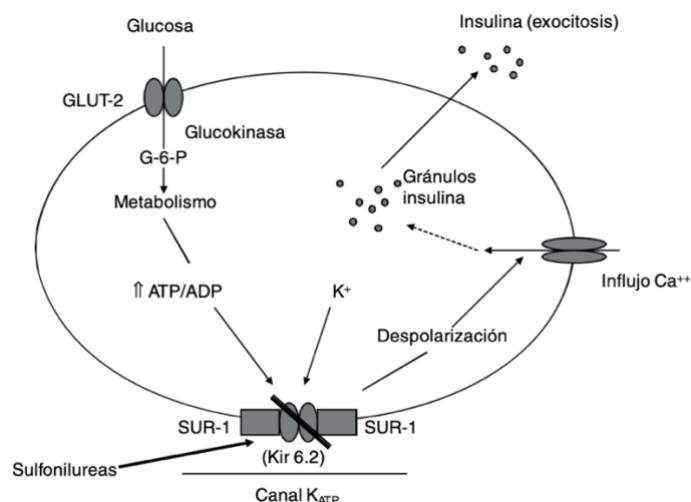


Figura 1: Representación de mecanismo de acción de las sulfonilureas. SUR-1: receptor de sulfonilureas; Kir 6.2: unidad interna rectificadora. Adaptado de Pallardo Sánchez, 2008 (10).

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa (DPP4I) son cianopirrolidinas que producen una inhibición competitiva frente a la glucoproteína DPP-4, también conocida como adenosina desaminasa (13). La DPP-4 es una enzima aminopeptidasa que produce la inactivación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del polipéptido inhibidor gástrico (GIP), mediante la separación del dipéptido N-terminal de estas proteínas (13). La DPP-4 tiene diferentes tipos de sustratos además de GLP-1 y GIP, como son varios factores cardíacos y neuropéptidos y su inhibición produce otros efectos sistémicos que se deben tener en cuenta ante los DPP4I (13).

El mecanismo de acción de los DPP4I, es inhibir la DPP-4 de formas reversible impidiendo la hidrólisis de las incretinas endógenas y bloqueando su inactivación. A consecuencia de esto producen un aumento de los niveles de las hormonas incretinas GLP1 y GIP (14).

Las hormonas GLP1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido inhibidor gástrico) se liberan luego de la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina de manera dependiente a los niveles de glucosa en sangre. A su vez, el GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón por lo que, los inhibidores DPP4 al producir un aumento de estas hormonas, permiten un mejor control de los niveles de glucosa en sangre (2,15). El control de la glucemia produce mejorías sobre el perfil lipídico y sobre la reducción del porcentaje de la HbA1. No obstante, a diferencia de otros tratamientos hipoglucemiantes los DPP4I reducen la pérdida de funcionalidad de las células B pancreáticas (13).

Los inhibidores de DPP4 se recomiendan como tratamiento de segunda línea para pacientes que requieren de una terapia combinada para lograr un control adecuado de los niveles glucémicos. También se aconseja en los casos donde el uso de metformina o sulfonilurea provoquen hipoglucemias recurrentes o efectos adversos (2). Los inhibidores de dipeptidil peptidasa son la sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, teneligliptina, alogliptina y linagliptina, siendo el más utilizado la sitagliptina por su mayor seguridad (13,14).

Inhibidores del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2)

Los inhibidores del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2) son fármacos anti hiperglucemiantes que actúan inhibiendo los transportadores de sodio y glucosa, que se expresa en los túbulos contorneados proximales (16). Su mecanismo de acción es inhibir la reabsorción de glucosa presente en la luz tubular después de su filtración por el glomérulo, favoreciendo la eliminación de glucosa por la orina (glucosuria) y consiguiendo disminuir los niveles de glucosa en sangre y los niveles de HbA1c (17).

Los inhibidores de SGLT2, al inhibir la reabsorción de glucosa y sodio, producen un aumento de la concentración de sodio en el túbulo distal, como resultado se produce una inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, consiguiendo disminuir la presión arterial y generando un efecto cardioprotector junto al hipoglucemiante (17). Existen cuatro inhibidores de SGLT2 que son empaglifozina, canaglifozina, dapagliflozina y ertuglifozina (16,17).

Agonistas del GLP-1

Los agonistas de GLP-1 son un grupo de antidiabético que actúan sobre los receptores de GLP-1. Estos fármacos son análogos del péptido similar al glucagón 1, una hormona intestinal sintetizada en las células L del intestino, cuya secreción depende de las concentraciones de glucosa en el lumen del intestino delgado. Los agonistas de GLP-1, replican las mismas funciones fisiológicas de la hormona endógena, incluyendo la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, síntesis de insulina, inhibición de la secreción del glucagón y la regulación del vaciado gástrico (18).

Los agonistas del GLP-1, al igual que los inhibidores de DPP4, se utilizan como segunda línea en el tratamiento de DM2, específicamente en paciente que no logran un control glucémico adecuado o que sufren de hipoglucemias recurrentes (2). Los agonistas de GLP-1 más utilizados en la clínica son dulaglutida, exenatida, semaglutida y liraglutida (18).

Objetivos

Con el avance y auge de la terapia individualizada para conseguir el mejor tratamiento terapéutico en función de las características genéticas de los pacientes, se estableció como objetivo principal analizar los distintos polimorfismos asociados a una alteración en la respuesta de los fármacos utilizados en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Como objetivos secundarios se encuentran:

- Analizar qué polimorfismos están asociados a la susceptibilidad de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 y que a su vez están asociados a una alteración en la respuesta de los fármacos.
- Determinar cuál es el fármaco con el menor número de polimorfismos asociados a respuestas farmacológicas negativas o nulas, y al mismo tiempo, el más seguro en términos de variabilidad terapéutica en la población española.
- Determinar cuáles son los marcadores genéticos más relevantes de analizar asociados a una alteración en el tratamiento farmacológico con metformina.

Metodología del trabajo

Para llevar a cabo el Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos. Se ha obtenido la información de las bases de datos OMIM y PharmGKB que relaciona los genes humanos con trastornos genéticos y los polimorfismos que afectan a los fármacos respectivamente. También, se ha obtenido de artículos de bases de datos como Pubmed, Medline complete, National Library of Medicine (NIH), realizando búsquedas avanzadas utilizando las palabras claves ‘Type 2 diabetes’, ‘polymorphisms’, ‘metformin’, ‘sulfonylurea’, ‘dipeptidyl peptidase-4 inhibitors’, ‘sodium glucosa cotransporter 2 inhibitors’, ‘GLP1 agonists’ utilizando el operador booleano ‘AND’ y aplicando filtros como ‘Free Full Text’.

Para la realizar la búsqueda de artículos, se utilizaron como criterios de inclusión artículos que se hayan sido publicados desde 2009 a 2024 y artículos en inglés y castellano. Como criterios de exclusión se aplicó para artículos repetidos en las diferentes bases de datos, publicaciones en idiomas diferentes a el castellano o inglés, que superen los 15 años de haber sido publicados, estudios con resultados inconcluyentes sobre el efecto de un polimorfismo sobre el fármaco,

artículos que describen polimorfismos asociados a otros fármacos de los estudiados, obteniendo resultados de la búsqueda descritos en la **figura 2**.

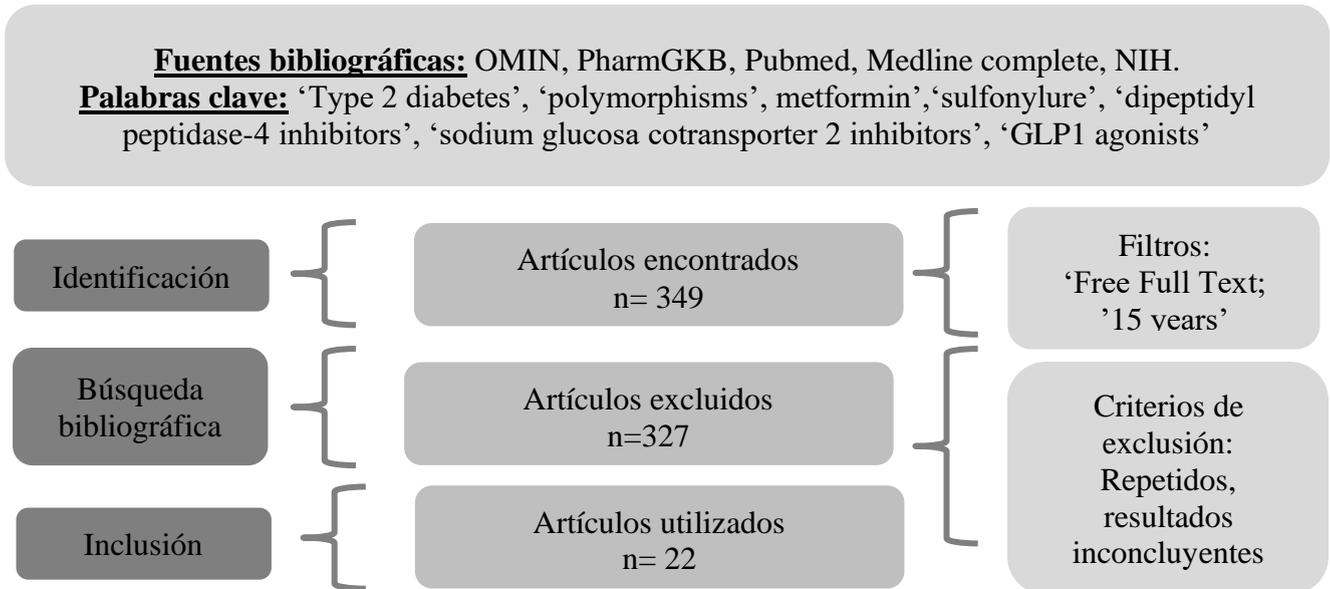


Figura 2: esquema de la búsqueda bibliográfica de artículos científicos para la elaboración del TFG.

Resultados y discusión

Metformina

La metformina es un agente hipoglucemiante que disminuye la concentración de glucosa plasmática tanto basal como posprandial y mejora la sensibilidad de insulina al aumentar su captación por las células y estimular su metabolización (9).

En el proceso absorción, distribución, metabolismo y excreción de la metformina (proceso ADME) participan un gran número de proteínas (figura 3). En su absorción participan los transportadores PMAT y OTC3, trasladando la metformina desde el lumen intestinal al enterocito; en el transporte desde el interior del enterocito a la sangre participa el transportador OTC1. La absorción de metformina por hepatocitos es realiza por los transportadores OTC1 Y OTC3 y por último, el proceso de eliminación de metformina se puede realizar a través de la bilis donde participa MATE1 o por excreción por la orina participando los transportadores MATE1 y MATE2 como se muestra en la **figura 3** (19).

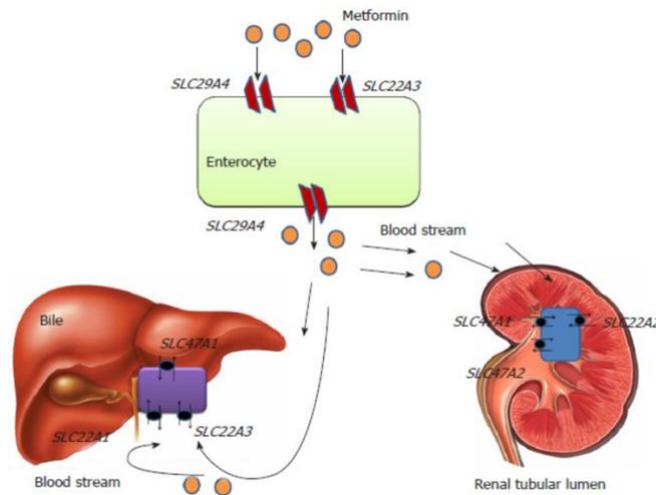


Figura 3: Transportadores responsables de la absorción y eliminación de metformina. PMAT y OTC3 absorción de metformina del lumen intestinal hacia el enterocito. OTC1 encargado del transporte desde el enterocito a la sangre. OTC1 y OTC3 absorción de metformina en los hepatocitos. Eliminación de metformina en la bilis por MATE1. Absorción en las células epiteliales del riñón a través de OTC2. MATE1 y MATE2 excreción de metformina por la orina. Adaptado de Singh et al., 2016 (12).

La metformina no es metabolizada en el hígado, excretándose por la orina sin cambios en su estructura molecular, esta eliminación por el riñón esta mediada por los transportadores **OTC2/SLC22A2**. Se han descrito distintos polimorfismos en el gen *SLC22A2* que tienen un efecto significativo ($P < 0,05$) en las farmacodinámicas y farmacocinéticas para la metformina en sujetos de descendencia europea (20).

El gen *SLC22A2* codifica el transportador de cationes orgánicos 2 (**OCT2**) presente en la membrana de las células del túbulo renal y se encarga de transportar la metformina al interior del túbulo proximal, influyendo en la eliminación de la metformina del organismo (20). Variaciones en este gen generan una disminución del aclaramiento renal, produciendo un aumento de los niveles plasmáticos de la metformina que genera un aumento de su acción (20). Las variaciones no sinónimas encontradas que generan este fenotipo son rs202929874 (Thr199Ile), rs145450955 (Thr201Met) y rs316019 (Ala270Ser) (2,12,21). De las variantes mencionadas anteriormente, la que presenta mayor frecuencia en la población caucásica es rs316019 (Ala270Ser), con una frecuencia del 16% (20).

Existen otros polimorfismos rs3119309, rs7757336 y rs2482030 que son intergénicos, ubicados entre el gen *SLC22A2* y *SLC22A3* en su región promotora por lo que, en vez de producir una alteración en la proteína a la que codifican, producen una alteración en la expresión del gen

(21). En los polimorfismos descritos se muestra un aumento de la expresión, produciendo un aumento de eliminación de metformina, consiguiendo una reducción de su vida media (2,21).

La captación de metformina por los hepatocitos están medidas por **OTC1** codificado por el gen *SLC22A1*. El OTC1 transporta la metformina al interior de la célula, una vez dentro de la célula la metformina inhibe la expresión de genes implicados en la gluconeogénesis, mediante la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, que produce un aumento de AMP y una disminución de ATP y a su vez estas concentraciones bajas de ATP producen la activación de LKB1 dependiente de AMPK y la inhibición de la enzima fructosa-1,6-bisfosfatasa implicada en la gluconeogénesis, proceso que requiere de 6 moléculas de ATP para su funcionamiento, obteniendo como resultado final una inhibición de la gluconeogénesis (22).

Las mutaciones descritas en este gen pueden generar una disminución del transporte de la metformina al interior de la célula, provocando una reducción de la inhibición de gluconeogénesis y sensibilidad de la insulina (3). En diferentes estudios se ha identificado que las mutaciones rs34130495 (G401S), rs72552763 (*420del*), rs12208357 (R61C) y rs34059508 (G465R) presente en el gen *SLC22A1* están asociados a una disminución del efecto de la metformina, por consecuencia una reducción de la capacidad de reducir la hiperglucemia (2,12,19,21,22). Se ha descrito también para estas variaciones, una intolerancia a la metformina por su acumulación en los enterocitos debido a la alteración de su transporte (19,22). La frecuencias encontradas para estos polimorfismos fueron para la variante rs122083571 una media de 78% y 32% para la variante rs72552763 (23).

Las mutaciones que se han descrito anteriormente son las más comunes, aunque existen otra gran variedad de polimorfismos con los mismos efectos sobre la disminución de la acción de la metformina y un menor control de la glucemia, estos polimorfismos son rs2297374 (Pro341Leu), rs4646272 (Pro283Leu), rs34104736 (Ser189Leu), rs36103319 (Gly220Val), rs200684404 (Pro117Leu) y rs756787089 (Arg206Cys) (21). Las frecuencia de las variante encontradas en el estudio fueron para la variante rs2297374 un 40% y para la variante rs4646272 una frecuencia entre 20% y 67% con una media de 53,5% (23).

A diferencias de las mutaciones anteriores, se ha identificado la mutación rs628031 (Met408Val), relacionada con una mayor acción de la metformina, obteniendo que los paciente con genotipo A/A se les reducía los niveles de HbA1c, mientras que los pacientes con genotipo A/G, no se encontró mucha diferencia en los porcentajes de HbA1c; en pacientes homocigotos

para el alelo A/A, es más frecuente que presenten efectos secundarios por el mayor efecto de la metformina (2,21,22). El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de la variante rs628031 está presente en la población caucásica con una frecuencia de 40% (23).

En otro estudio se ha descrito un SNP para la variante rs622342 producido por un cambio de adenina por citosina y se detalló que en pacientes homocigotos para el alelo mutado C/C, el efecto hipoglucemiante de la metformina era menor, mientras que los pacientes homocigotos A/A tenían 5,6 veces más probabilidad de responder correctamente a la metformina (12,24). El SNP rs622342 presenta una frecuencia entre 5% a 37% con una media de 23,5% en caucásicos (23). El gen *SLC22A1* es muy polimórfico y el efecto de sus variantes es muy diverso, por lo que, dependiendo de la mutación se puede producir un aumento o disminución del efecto de la metformina, que se debe tener en cuenta al analizar un estudio genético de este gen.

El gen *SLC2A2* codifica para el transportador de glucosa específico de las células beta pancreáticas (**GLUT2**), su función es translocar la glucosa extracelular al interior de la célula para proceder a su metabolismo y tras producirse ATP se desencadena una cascada de señalización que conduce a una liberación de insulina (25). El transportador GLUT2 también está relacionado con la detección de glucosa en los islotes pancreáticos necesarios para comenzar la producción de insulina, actuando como sensor de glucosa (25).

Se ha identificado un SNP rs8192675 en el gen *SLC2A2*, producido por un cambio de una timina por una citosina que produce una menor expresión del transportador, conduciendo a una menor translocación intracelular de la glucosa y por ende, un aumento de la glucemia; identificándose que pacientes homocigotos para este SNP presentan una menor respuesta de la metformina (19,22). En estos casos un aumento de la dosis de metformina no genera cambios en la evolución de la patología ya que, al ser afectada la expresión de la proteína, la concentración del transportador presente en la célula sigue siendo afectada y este aumento de dosis puede generar riesgo de toxicidad por acumulación de metformina en sangre, siendo mejor opción un cambio de fármaco.

La metformina es transportada mayormente por las proteínas mencionados anteriormente como OTC1 y OTC2, pero su eliminación y captación en los hepatocitos también está mediado por los transportadores MATE 1 y MATE (12).

El gen *SLC47A1* codifica el transportador **MATE1** encargado de transportar al exterior de las células compuestos catiónicos como la metformina, y se expresa en las membranas luminal de los túbulos renales proximales y apicales y las membranas de los hepatocitos (12). Variaciones que producen alteraciones en la actividad del transportador MATE1 pueden generar un aumento de las concentraciones hepáticas de la metformina (12). El polimorfismo del gen *SLC47A1* que se ha descrito es rs2289669, el cual presenta una frecuencia de 20% (22). Esta mutación es producida por un cambio de una guanina por una adenina que se relaciona con un aumento del efecto de la metformina producido por una reducción de la excreción y aclaramiento renal, consiguiendo una disminución del doble del porcentaje de la HbA1c en pacientes homocigotos A/A en comparación con pacientes sin mutación (2,12,21,22,24). Existen otras mutaciones en este gen con menor frecuencia que la anterior, que están asociadas a una disminución del transporte de la metformina, estas mutaciones son rs77630697 (G64D), rs77474263 (L125F), rs35790011 (V338I), rs76645859 (V480M), rs35395280 (C497F) y rs149774861 (D328A) (21).

El gen *SLC47A2* codifica el transportador **MATE 2**, que se expresa en las células de los túbulos renales proximales y distales, siendo uno de los transportadores implicados en la eliminación de fármacos y toxinas. Se ha descrito la mutación rs562968062 (Gly211Val) en el gen *SLC47A2* que produce una pérdida total de la actividad del transportador (2,21). Otras variaciones no sinónima del gen *SLC47A2* (485 C>T) y (1177 G>A) asociados a una disminución de la eliminación de metformina por la orina y por ende mayor concentración y efecto de esta biguanida (2). Este mismo efecto se ha identificado en el polimorfismo rs146901447 (Pro162Leu) (21). Por último, la variante rs12943590 (130 G>A) ubicado en el promotor del gen produce un aumento de la expresión de la proteína que se ha relacionado a una elevada eliminación de la metformina (2,12,21). La frecuencia encontrada de la variante rs12943590 en el estudio realizado con 2657 personas es de un 45,8% (20) .

El gen *IRS1* codifica la proteína IRS1 que es una proteína con ausencia de actividad enzimática intrínseca, pero que participa como proteína de unión y activación de moléculas implicadas en la transducción de señales, en específico las que son sometidas a una fosforilación en el residuo tirosina por la acción de la quinasa unida al receptor de insulina (21,26). Actúa como intermediaria entre las proteínas de señalización con dominios de homología Src-2 (proteínas SH2) y los receptores de insulina (GH1) (26). La unión de la insulina a su receptor produce una activación de la quinasa que fosforila los intermediarios IRS1 e IRS2 (26).

El cambio de serina por glicina en la posición 892 (Ser892Gly), producido cerca de los motivos de fosforilación de tirosina, provoca una pérdida de los sitios de fosforilación y una disminución de la transducción de las señales, afectando el metabolismo de la glucosa (26). Los polimorfismos más frecuente en del gen *IRS1* es el rs1801278 (Gly972Arg) y se encuentra asociado con la reducción de la eficacia de metformina y sulfonilurea (21).

La metformina como se ha comentado anteriormente no es metabolizada en el hígado por lo que, para su eliminación, no está involucrada ninguna de las enzimas hepáticas. Esto genera una ventaja frente al resto de fármacos hipoglucemiantes que en su mayoría requieren de ser metabolizador por el complejo citocromo para su eliminación, siendo la metformina el tratamiento de elección para personas que presentan polimorfismos en estas enzimas.

La mayoría de las mutaciones encontradas que afectan a la metformina vienen dadas por polimorfismos de la familia de transportadores implicados en las distintas fases del proceso ADME de la metformina, siendo sus variantes los principales candidatos para ser estudiados cuando se quiere realizar una terapia individualizada, o en pruebas genéticas realizadas ante una sospecha de reacción adversa o ineficacia relacionada con la metformina.

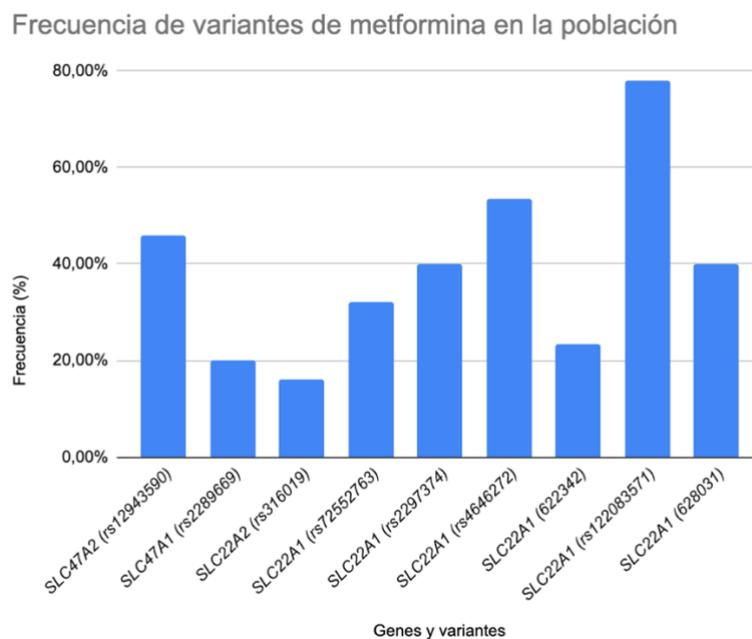


Figura 4: gráfico representativo de la frecuencia de cada gen con sus variantes específicas que se han asociado a la alteración de la metformina. Figura de elaboración propia.

Con este análisis de las frecuencias de cada variante en la población se puede observar que el SNP rs122083571 del gen *SLC22A1* es el que presenta una mayor prevalencia en la población, siendo cercana al 90%, esta alta frecuencia permite que sea el principal candidato para ser analizado frente a presencia de ineficacia o efectos adversos de la metformina. El segundo que presenta mayor frecuencia es la variante rs4646272 del gen *SLC22A1* y de tercero el rs12943590 del gen *SLC47A2*, siendo estas las variantes que más alteraciones producen en la acción de metformina en la población. En general las variantes con mayor frecuencia en la población son las del gen *SLC22A1* por lo que, es el principal gen que se debe analizar ante una sospecha de ineficacia y efectos adversos producido por metformina.

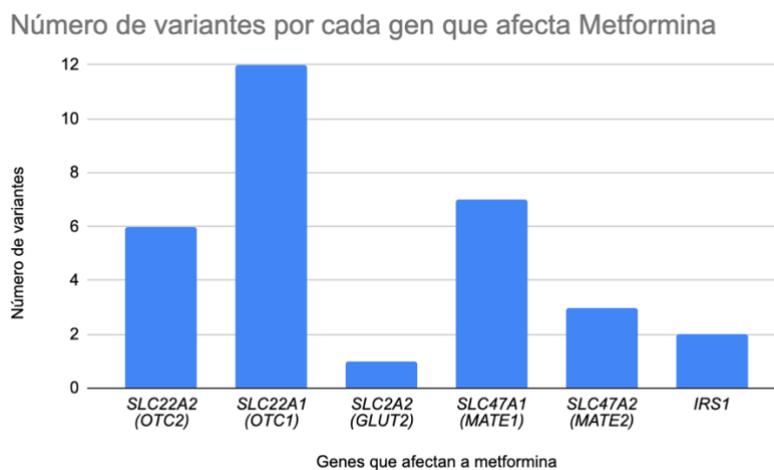


Figura 5: gráfico representativo del número de variantes por cada gen que se han asociado a la alteración de la metformina. Figura de elaboración propia.

En este gráfico se observa que el gen con mayor presencia de mutaciones que afectan a la acción de la metformina es el *SLC22A1*, seguido de *SLC47A1* y *SLC22A2*. Esto nos permite saber que el proceso más afectado es el transporte mediado por OTC1 de metformina desde el enterocito a la sangre y la absorción de metformina en los hepatocitos; seguido por *SLC47A1* (MATE1) que afecta la excreción por la orina y de tercer lugar el transportador OTC2 que se encarga de la absorción de metformina por las células del riñón. Todas estas mutaciones alteran las concentraciones de metformina en sangre, ya sea aumentando o disminuyendo su concentración, alterando la vida media del fármaco. El gen *SLC22A1* al ser el que presenta mayor número de variantes, aumenta las probabilidades de que alteraciones en la eficacia de metformina sean debidas por este gen, siendo candidato a ser el principal gen a ser analizados seguidos de los *SLC47A1*, *SLC22A2* y *SLC47A2*.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son metabolizadas por las enzimas del citocromo P2C9 (CYP2C9) y citocromo P2C19 (CYP2C19), estas enzimas participan en el metabolismo del 15% de los fármacos y su función es modificar la estructura molecular de los fármacos para favorecer su eliminación, teniendo una consecuencia directa sobre su actividad y acción farmacológica (27). Estas enzimas son altamente polimórficas y se han descrito más de 80 SNPs asociados al gen que las codifica, generando así grandes diferencias metabólicas en los fármacos (27).

Las sulfonilureas más utilizadas clínicamente son glipizida y gliburida, por lo que los polimorfismos que afecten a su acción son los más relevantes a conocer. En estudios farmacocinéticos han descrito que el metabolismo de la gliburida se encuentra más afectada por polimorfismos presentes en el *CYP2C9*, mientras que la gliclazida al ser metabolizada principalmente por *CYP2C19*, los polimorfismos asociados a este citocromo son los que generan más alteraciones en el efecto de la gliclazida (28).

Se han asociados que los polimorfismos del gen *CYP2C9**2 rs1799853 (Arg144Cys) y *CYP2C9**3 rs10509681 (Ile359Leu) están relacionados a una reducción de su actividad enzimática, generando así una disminución de la eliminación de las sulfonilureas, provocando una mayor respuesta al tratamiento (28). El aumento de concentración de sulfonilurea en sangre a su vez, está relacionado a un mayor riesgo de hipoglucemias por lo que, ante la presencia de estos polimorfismos se debe tener en cuenta un análisis farmacocinético para elegir la dosis efectiva con ausencia de efectos adversos (28). La frecuencia en la que las variantes del *CYP2C9* producen hipoglucemia es de un 60% frente a un 39% en pacientes sin variantes en el gen (28).

Se han identificado otros polimorfismos que generan mutaciones sin sentido, es decir que la proteína resultante no tiene actividad o actividad disminuida asociadas con disminución de la actividad enzimática en comparación con la proteína de tipo salvaje (29). Las variantes identificadas en el exón 3 del gen son *CYP2C9**72 (Arg149Val), *CYP2C9**73 (Arg150Cys) y del exón 4 y 8 se han descrito la variantes *CYP2C9**74 (Gln214His) y *CYP2C9**75 (Asn418Thr) respectivamente (29).

Estudios sobre la actividad de *CYP2C19* han determinado que los pacientes que son homocigotos para los polimorfismos *CYP2C19**2 rs4244285 (Arg139Lys) y *CYP2C19**3 rs4986893 (Lys399Arg) son metabolizadores lentos, mientras que los pacientes homocigotos

para el genotipo *CYP2C19*1* de tipo salvaje son metabolizadores rápidos, siendo los heterocigotos para estos alelos metabolizadores intermedios (28). Mediante estudios se ha demostrado que los pacientes que eran metabolizadores lentos se asociaban a un aumento de la vida media plasmática de la gliclazida, siendo más eficaz el tratamiento en comparación con los metabolizadores rápidos (12,21,28). Al ser más efectivo las sulfonilureas en pacientes descritos como metabolizadores lento, los niveles de glucosa en sangre se controlan de manera más eficiente y rápido, esto puede producir efectos adversos como hipoglucemias provocadas por el efecto prolongado de las sulfonilureas, en estos casos se recomienda disminuir la dosis pautada de sulfonilureas. En pacientes metabolizadores rápido y lentos para este fármaco se recomienda utilizar otros antidiabéticos en los que en su metabolismo no intervenga el *CYP2C9* y *CYP2C19*, como es el caso de la metformina.

De los polimorfismos mencionados con efecto sobre la farmacocinética de las sulfonilureas, el *CYP2C9*2* es de los polimorfismos más prevalentes en caucásicos con una frecuencia de 12,7% (27). Seguido a este se encuentra el *CYP2C9*3* con una prevalencia de 5,6% (28). Con respecto al *CYP2C19* la frecuencia en caucásicos para *CYP2C19*2* es 18% y 0,1% para el *CYP2C19*3* (28). La alta prevalencia de las mutaciones en *CYP2C9* lo hace candidato a ser uno de los principales polimorfismos a tener en cuenta para ser detectados en pruebas genéticas ante una sospecha de ineficacia de sulfonilureas.

Entre los genes de la superfamilia del citocromo P450, se encuentra **CYP2C8** relacionado con alteraciones en las sulfonilureas, en específico el polimorfismo *CYP2C8*3* que presenta las variantes rs11572080 (Arg139Lys) y rs10509681 (Lys399Arg), que se han relacionado con un incremento del metabolismo de la repaglinida, disminuyendo su biodisponibilidad y por ende su efecto (21).

Otros de los genes que se han determinado que pueden influir en la respuesta farmacológica de las sulfonilureas y la predisposición de DM2, es el gen **TCF7L2**. Este gen codifica a un factor de transcripción involucrado en la vía de señalización Wnt/B-cateinina (30). Del mismo modo, esta vía de señalización está regulada por el factor de transcripción B-cateinina/TCF, vía de señalización que influye en la división de las células beta, biosíntesis de proinsulina, secreción de insulina y sobre el efecto de las incretinas (30). Variaciones en la producción de este factor de transcripción, altera todos los procesos descritos anteriormente (30).

Se ha identificado que el polimorfismo rs7903146 (C>T) en el gen *TCF7L2* genera predisposición a diabetes, esto se ha detectado debido a que las concentraciones de glucosa plasmática más elevada debido al efecto reducido de las sulfonilureas en pacientes homocigotos para el alelo T/T en comparación con pacientes con el alelo C/C (12,21,30). También, se ha identificado que la predisposición puede estar determinada por una alteración en la secreción de incretinas y se ha observado que los pacientes con esta variante presentan niveles más altos de GLP-1, sin detectarse cambios en los niveles de glucosa o insulina, esto puede deberse a que los pacientes con variantes han adquirido resistencia a GLP-1 (30). En un estudio sobre la prevalencia de la mutación rs7903146, se ha obtenido una frecuencia de 14% para el genotipo T/T, mientras que para pacientes heterocigotos C/T fue de un 47,7% y los homocigotos para el alelo C/C fue de 38,3% en la población caucásica (31). La alta prevalencia de esta mutación, lo hace candidato para su identificación en pruebas genéticas cuando se estudia el origen genético del desarrollo de DM2 y en sospecha de ineficacia de sulfonilureas.

Se ha estudiado que los polimorfismos rs1225372, rs7903146 y rs290487 asociados al gen *TCF7L2* producen un aumento de la eficacia del tratamiento sulfonilurea, demostrándose que los pacientes con el genotipo T/T del polimorfismo rs1225372 presentan el doble de posibilidad de disminuir la HbA1c, en comparación con los pacientes con el genotipo C/C (2). Con respecto al polimorfismo rs290487 se ha concluido que los pacientes con el alelo T presentan mayor eficacia de repaglinida y se ha observado una disminución más rápida de la glucemia en comparación con los pacientes homocigotos para el alelo C (2,12,30).

El gen *ABCC8* codifica al casete de unión a ATP (ABC) del receptor **SUR-1** y funciona como modulador del canal KATP, las mutaciones descritas en este gen se han observado que puede disminuir o bloquear la acción del canal KATP, afectando la despolarización de la membrana celular alterando la secreción de insulina (2,21). Los polimorfismos encontrados en este gen han sido rs1799854 producida por un cambio de citosina por timina asociado a una disminución de la secreción de insulina y una menor reducción de HbA1c en pacientes homocigotos T/T y el rs757110 (Ser1369Ala), identificando que los pacientes con el alelo G consiguen mayor eficacia de glicazida y mitiglinnida junto con una disminución mayor de la HbA1C en comparación con los pacientes homocigotos para el alelo T/T que se ha observado una respuesta menor frente a repaglinida, glicazida y glibenclamida (2,12,21).

El gen *KCNJ11* pertenece a la subfamilia J del canal dependiente de voltaje de potasio y codifica, la subunidad Kir 6.2 del canal KATP, modulando la secreción de insulina (21). El polimorfismo no sinónimo rs5219 (Lys23Glu) produce una ineficacia de las sulfonilureas y por consecuencia menor control de la glucemia, al igual que la mutación rs5215 (Val1337Ile) (2,12).

El gen *KCNQ1* pertenece a la familia de canales de potasio dependientes de voltaje implicados en la secreción de insulina. Polimorfismos en este gen se han asociado a diferentes efectos sobre la sulfonilurea, en algunos casos se ha observado un aumento de la sensibilidad de repaglinica, encontrados en los polimorfismos rs2237892 y rs2237895 y en otros casos, una reducción de los efectos de la sulfonilurea como en el polimorfismo rs163184 (21).



Figura 6: gráfico representativo de la frecuencia de variantes específicas que se han asociado a la alteración de las sulfonilureas. Figura de elaboración propia.

Con este análisis de las frecuencias de cada variante en la población, se puede observar, que el gen *TCF7L2* con el alelo T/C es el que presenta una mayor prevalencia en la población con una frecuencia cercana al 50%, esta alta prevalencia permite que sea principal candidato para ser analizado frente a presencia de ineficacia o efectos adversos de las sulfonilureas. En segundo lugar, se encuentra la variante *CYP2C19*2*, por lo que, se destaca la importancia de estudiar también los polimorfismos asociados a el *CYP2C19* y *CYP2C9*, ya que presentan alta prevalencia en la población.

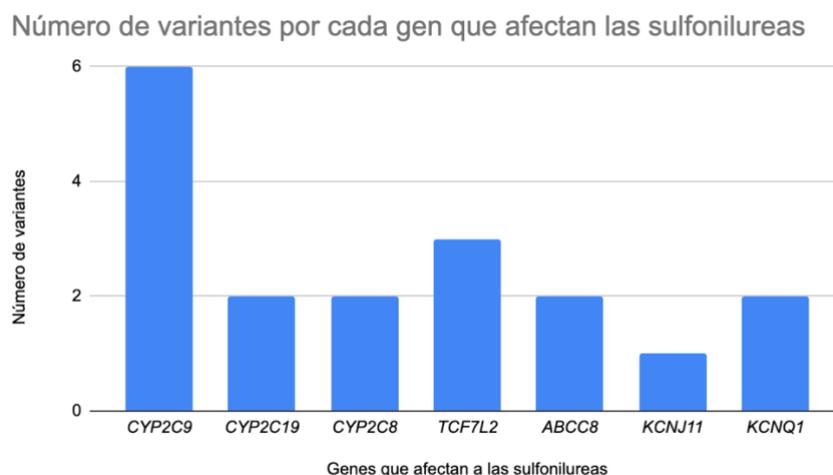


Figura 7: gráfico representativo del número de variantes por cada gen que se han asociado a la alteración de las sulfonilureas. Figura de elaboración propia.

Mediante este gráfico se observa que *CYP2C9* es el gen que presenta mayor número de variantes y consecuentemente *TCF7L2*. Los genes implicados en la metabolización de las sulfonilureas son los que presenta mayores variantes, en estos casos se debe analizar que polimorfismo en específico es el que presenta el paciente y si es homocigoto o heterocigoto para el alelo afectado, de esto va a depender de si el paciente va a ser metabolizador rápido o lento y, como consecuencia, si tendrá mayor o menor efecto la sulfonilurea. La determinación de estas mutaciones es muy conveniente ya que, es de las enzimas más implicadas en la metabolización de los fármacos, consiguiendo determinar la respuesta que tendrá el paciente frente a las sulfonilureas y a otros medicamentos.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

El gen *DPP4* codifica la enzima dipeptidil peptidasa-4, la cual es diana de fármacos DPP4I, por lo que, polimorfismos asociados a este gen van a tener un efecto directo sobre la acción de estos fármacos. Se ha descrito que los polimorfismos rs2909451 y rs759717 producen un mayor efecto de los DPP4I (2).

El gen *TCF7L2* codifica a un factor de transcripción implicado en la proliferación de las células beta y en la expresión del gen proglucagón implicado en la ruta de síntesis de GLP-1 (32). Se ha descrito que el alelo T del SNP rs7903146 es el que aporta la mutación, observándose que en pacientes homocigotos C/C y heterocigotos C/T presentan una disminución del 0,82% y 0,77% de la HbA1c respectivamente, mientras que para los homocigotos T/T la reducción de

HbA1c fue de 0,57% (21). Al analizar los niveles de glucosa plasmática posprandial a las dos horas, también se ha observado que los pacientes homocigotos C/C y heterocigotos C/T tienen una mayor disminución de los niveles de glucosa en comparación con pacientes homocigotos para el alelo T/T (21,32,33) .

Uno de los receptores con mayor importancia involucrados en la Diabetes Mellitus es el receptor de GLP-1 (**GLP1R**) involucrado en la respuesta a la secreción de insulina. Los DPP4I al bloquear la ruptura del péptido GLP-1, impiden la inactivación de la GLP-1, permitiendo obtener más concentraciones de GLP-1, que al interactuar con su receptor se produce la secreción de insulina. Debido a su implicación directa sobre la secreción de insulina, los polimorfismos relacionados a este gen, aumentan la susceptibilidad al desarrollo de DM2 y a la alteración de los DPP4I (2).

En algunos estudios se ha descrito una pérdida de función del receptor producido por los SNPs rs367543060 (Thr149Met), rs6923761 (Gly168Ser) (21). Por lo tanto, aunque los DPP4I inhiban la enzima DPP4 para que no se produzca la inactivación de GLP-1, esta mayor concentración de GLP-1 activa, no va a conseguir efectos sobre la secreción de insulina porque su receptor presenta menor actividad y, como consecuencia, se disminuye la secreción de insulina (2,21).

Otro polimorfismo que se ha descrito es rs3765467, producido por un cambio de adenina por guanina. Los pacientes con el alelo A/A han conseguido una mayor reducción en los niveles de HbA1c en comparación con los pacientes con el alelo G/G, que han presentado menor eficacia en los inhibidores de DPP-4 (34).

Estos polimorfismos también afectan a los antidiabéticos orales **agonistas de GLP-1**, que su diana terapéutica son los receptores de GLP-1, uniéndose a estos receptores y tras una cascada de señalización estimulan la secreción de insulina. En los estudios de los polimorfismos rs367543060 (Thr149Met) y rs6923761 (Gly168Ser), se han observado una relación directa con la disminución de la eficacia de los agonistas GLP-1 (35). En el mismo estudio también se ha descrito que el polimorfismo que más afectada a los agonistas GLP-1 era rs6923761 producido por un cambio de guanina por adenina, la frecuencia de homocigotos para este polimorfismo es de 50,3% y del genotipo G/A era de 40,6% en un estudio realizado con 87 personas (35).

Uno de los receptores que afecta a la acción de los DPP4I es el receptor polipeptídico inhibidor gástrico (**GIPR**), al que se le une el GIP, estimulando la secreción de insulina, siendo los DPP4I, los encargados de bloquear la inactivación de GIP (21).

El polimorfismo rs13306399 (Cys46Ser) altera la unión de GIP a su receptor y los polimorfismos rs13306403 (Arg316Leu), rs13306398 (Gly198Cys) y rs1800437 (Glu354Gln) disminuyen la expresión del receptor GIP. Todos estos polimorfismos descritos alteran la acción de los DPP4I, provocando que aunque se haya altas concentraciones de GIP, este no puede actuar sobre su receptor, ya sea por ineficacia de unión o baja expresión de la proteína, produciendo una menor secreción de insulina medida por el efecto de la incretina (21).

El gen **KCNQ1** codifica la subunidad alfa de un canal de potasio dependiente de voltaje que regula la secreción de insulina, el bloqueo de estos canales produce un aumento en la secreción de insulina y de los niveles de GLP1 y GIP. En este gen se ha descrito los polimorfismos rs151290 y rs163184 que se han asociado a un disminución de GLP-1 y una menor reducción de la HbA1c, produciendo una ineficacia frente inhibidores de DDP4 para pacientes con polimorfismos en este gen (21).

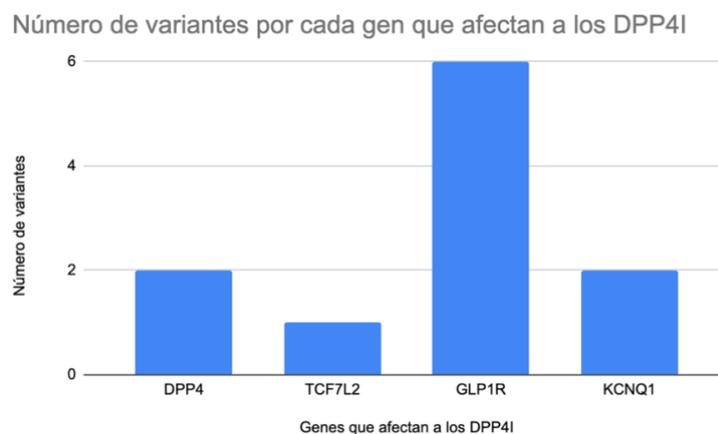


Figura 8: gráfico representativo del número de variantes por cada gen que se han asociado a la alteración de los DPP4I. Figura de elaboración propia.

En este gráfico se puede observar, que el gen que codifica al receptor GLP-1 es el que presenta mayor número de mutaciones. Además, es el gen que más se ha descrito en los diferentes estudios farmacogenéticos realizados sobre los inhibidores de DPP4. Por lo que, ante una sospecha de ineficacia o efecto adverso relacionado con los inhibidores de DPP4, el principal gen que se debe estudiar es DPP4I.

Inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2)

El gen *SLC5A2* codifica el cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT-2) que se encarga del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada (36). Se ha identificado el polimorfismo rs9934336 en este gen, producido por un cambio de guanina por adenina que tiene efecto sobre la excreción de glucosa por la orina (36). Esta mutación produce que la reabsorción de glucosa en el túbulo sea menor y que se excrete más en ausencia de hiperglucemia, además, la capacidad de reabsorción de glucosa en los mutantes disminuye aproximadamente entre 26% y 71% (36). Se ha identificado que los pacientes con el alelo A/A presentaban una disminución de la concentración de glucosa a los 30 minutos y del nivel de insulina a los 120 minutos, además, de una reducción de la HbA1c. Se ha determinado que esta mutación puede producir ineficacia del tratamiento, ya que al presentar menor actividad del cotransportador debida a la mutación, los inhibidores de SGLT2, no consiguen tener mucho efecto sobre estos transportadores (36).

Se han descrito otros polimorfismos con respuestas muy variadas sobre el cotransportador; estos SNP son rs311615, rs3813008 y rs3813007. El SNP rs3813007 se ha asociado a un aumento de niveles de glucosa, mientras que el SNP rs3813008, se ha relacionado a un incremento de la insulina (36).

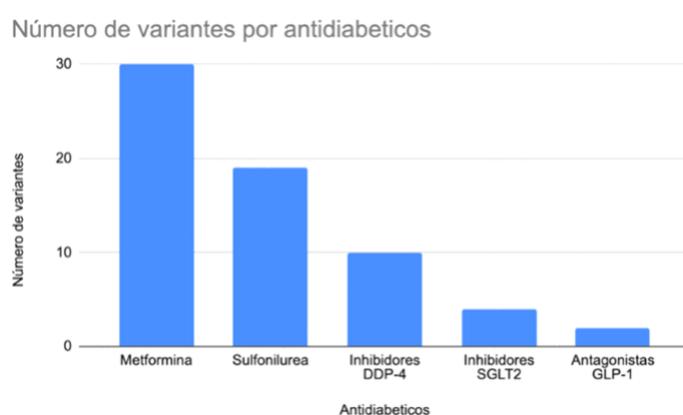


Figura 9: gráfico representativo del número de variantes de todos los genes descritos con efectos en la eficacia de cada antidiabético estudiado. Figura de elaboración propia.

En la gráfica se observa que la metformina es el antidiabético con mayor cantidad de polimorfismos que afectan a su acción, seguido de las sulfonilureas. Estos resultados pueden deberse a que son los grupos terapéuticos más estudiados y los que mayormente se han descritos por ser comúnmente utilizados para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2.

En función a los resultados obtenidos en este estudio, se puede observar que las sulfonilureas y la metformina son los que más variabilidad genética presentan, por lo que, son los que tienen una mayor probabilidad de presentar diferencias interindividuales en su acción farmacoterapéutica. Aunque estos dos grupos farmacológicos son los que presentan un mayor número de variantes asociadas, no significa en realidad que sean inseguros, en cambio, realzan el hecho de que se tengan que llevar a cabo estudios genéticos, para determinar si presentan los pacientes alguna mutación asociada a la respuesta farmacológica. Siendo los genes con mayor número de variantes, los mejores candidatos para ser incluidos en estudios farmacogenéticos dentro del práctica clínica, para reducir los efectos adversos asociados a medicamentos.

Tabla 1: tabla resumen donde se indica el gen con los polimorfismos descritos, el fármaco cuya acción es afectada por la presencia de un polimorfismo, el efecto generado de las variantes sobre el fármaco y referencias asociadas. Figura de elaboración propia.

| Gen | Polimorfismos | Fármaco afectado | Efecto | Referencia |
|----------------|--|-------------------------|---|-----------------------------|
| SLC22A2 | rs202929874, rs145450955, rs316019, rs3119309, rs7757336, rs2482030 | Metformina | Disminución de aclaramiento renal | (2) (12) (21) |
| SLC22A1 | rs34130495, rs72552763, rs122083571, rs34059508, rs2297374, rs4646272, rs34104736, rs36103319, rs200684404, rs75678708, rs622342, rs628031 | Metformina | Disminución de captación por hepatocitos | (2) (3) (22) (19) (21) (23) |
| SLC2A2 | rs8192675 | Metformina | Disminución de transporte al interior de células beta | (19) (22) |
| SLC47A1 | rs2289669, rs77630697, rs77474263, rs35790011, rs76645859, rs35395280 y rs149774861 | Metformina | Disminución de aclaramiento renal | (12) (24) (21) (22) (24) |
| SLC47A2 | rs562968062, rs146901447, rs12943590 | Metformina | Menor expresión del transportador | (2) (12) (21) |
| IRS1 | Rs1801278 | Metformina | Alteración de la metabolización | (26)(21)06/06/2024 19:55:00 |
| CYP2C9 | rs1799853, rs1050968, CYP2C19*72, CYP2C19*72, CYP2C19*74 y CYP2C19*75 | Sulfonilureas | Disminución de metabolización | (28) (27) (29) |
| CYP2C19 | rs4244285, rs4986893 | Sulfonilureas | Disminución de metabolización de sulfonilurea | (21) (12) (28) |
| CYP2C8 | rs11572080 y rs10509681 | Sulfonilureas | Incremento de metabolización de sulfonilureas | (21) |

| | | | | |
|---------------|---|------------------------|---|---------------|
| ABCC8 | rs1799854 | Sulfonilureas | Disminución de secreción de insulina | (2) (21) (12) |
| KCNJ11 | rs5215, rs5219 | Sulfonilureas y DPP4I | Alteración de la secreción de insulina | (2) (12)(21) |
| TCF7L2 | rs1225372, rs7903146 y rs290487 | Sulfonilureas y DPP4I | Alteración de la secreción de insulina | (30)(32) |
| KCNQ1 | rs2237892, rs2237895, rs163184, rs151290 | Sulfonilureas y DPP4I | Alteración de la secreción de insulina | (21) |
| DPP4 | rs2909451 y rs759717 | DPP4I | Disminución de efecto de los DPP4I | (2) |
| GLP1R | rs367543060, rs6923761, rs3765467 | DPP4I y agonista GLP-1 | Menor actividad del GLP1R y menor secreción de insulina | (34)(35) |
| SLC5A2 | rs9934336, rs311615, rs3813008 y rs3813007 | Inhibidor de SGLT-2 | Alteración del cotransportador SGLT-2 | (36) |
| GIRP | rs13306403, rs13306398, rs1800437, rs13306399 | DPP4I | Disminución de secreción de insulina | (21) |

Polimorfismos asociados a la predisposición de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 y a la alteración de la respuesta de los fármacos

El gen *TCF7L2* está asociado con la aparición de DM2 ya que, es un factor de transcripción que regula la vía de señalización Wnt canónica, regulando a su vez, la homeostasis de la glucosa y la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) y manteniendo la funcionabilidad de las células beta pancreáticas, por lo que, los polimorfismos descritos anteriormente asociados a este gen además de afectar a la eficacia de las sulfonilureas y DPP4I, alteran la homeostasis de la glucosa y secreción de insulina, generando predisposición en los pacientes que presentan estos polimorfismos (29,31). En algunos estudios se ha descrito que el SNP rs7903146, es el más asociados a DM2 en la población caucásica (37).

Los polimorfismos asociados al gen *KCNJ11*, que codifica el canal dependiente de voltaje de potasio, alteran la función del receptor SUR-1 encargado de la despolarización de la célula. Mutaciones que se han descrito relacionados a esta alteración de la despolarización de la célula, junto a la menor secreción de insulina se han relacionado con el desarrollo de DM2 y con las alteraciones de la acción de las sulfonilureas y DPP4I (21,29,38). Los polimorfismos asociados a la predisposición de DM2 son rs5213, rs5210, rs5218, rs5215, rs5219, rs886288 y rs2285676 (12,38).

Otros de los genes asociados a el receptor SUR-1, es el gen *ABCC8* que codifica a la subunidad de unión al ATP del receptor SUR-1 y actúa como modulador del canal KATP. Se ha

determinado un SNP que provoca una mutación sin sentido, rs67254669 (Cys418Arg), que produce alteraciones en la secreción de insulina y que a su vez está asociado con el desarrollo de DM2 y cambios en la acción de las sulfonilureas (37)

El gen *KCNQ1* codifica la subunidad alfa de un canal de potasio dependiente de voltaje que regula la secreción de insulina, el bloqueo de estos canales produce un aumento de la secreción de insulina y de los niveles de GLP1 y GIP (39). Polimorfismos asociados a este gen están relacionados con la predisposición de DM2 y a una alteración del efecto de las sulfonilureas y los inhibidores de DPP4, estos polimorfismos descritos son rs117601636, rs2283228, rs231362, rs231356, rs2237895, rs8181588 y rs163177, que producen una alteración en los canales de potasio bloqueando la secreción de insulina (39)

Mutaciones en el gen *IRS1* están asociados a la aparición temprana de DM2 debido a que este gen está implicado en la cascada de señalización producida por la fosforilación de la tirosina quinasa acoplada al receptor de insulina (21). La variante rs1801278 es la que se ha identificado con la aparición temprana de DM2 y en la alteración del efecto de la metformina (21).

Tabla 2: tabla resumen donde se indica el gen con los polimorfismos descritos, el fármaco cuya acción es afectada por la presencia de un polimorfismo, el efecto generado de las variantes y referencias asociadas. Figura de elaboración propia.

| Gen | Polimorfismo | Fármaco afectado | Efecto | Referencia |
|---------------|---|-----------------------|---|------------|
| <i>TCF7L2</i> | rs7903146 | Sulfonilureas y DPP4I | Alteración de homeostasis de la glucosa y secreción de insulina | (29,31,37) |
| <i>KCNJ11</i> | rs5213, rs5210, rs5218, rs5215, rs5219, rs886288 y rs2285676 | Sulfonilureas y DPP4I | Alteración del receptor SUR-1, disminución de secreción de insulina | (12,38) |
| <i>KCNQ1</i> | rs117601636, rs2283228, rs231362, rs231356, rs2237895, rs8181588 y rs163177 | Sulfonilureas y DPP4I | Bloqueo de secreción de insulina, por alteración en los canales potasio | (39) |
| <i>ABCC8</i> | rs67254669 | Sulfonilureas | Alteración en la secreción de insulina | (37) |
| <i>IRS1</i> | rs1801278 | Metformina | Alteración de la fosforilación del receptor de insulina | (21) |

Conclusiones

Mediante la realización de este estudio bibliográfico sobre los distintos polimorfismos asociados a una alteración en la respuesta de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, se puede concluir que existen diversos polimorfismos que están relacionados con una respuesta ineficaz o la aparición de efectos secundarios en los medicamentos. Esto se debe a las variaciones genéticas interindividuales, lo que resalta la importancia del análisis de estos polimorfismos ante una sospecha de ineficacia o efecto adverso y previo a la prescripción del medicamento para determinar la mejor opción terapéutica en función del perfil genético del paciente.

Este estudio revela que varios polimorfismos no solo afectan a un grupo terapéutico de fármacos, sino que también impactan en diferentes antidiabéticos que no tiene relación en su mecanismo de acción, siendo más frecuentes los genes relacionados con el metabolismo de estos fármacos. Además, se observó que varios de los polimorfismos descritos para cada fármaco también, están asociados con la predisposición a padecer Diabetes Mellitus tipo 2. Por lo tanto, un estudio genético puede determinar tanto el origen de la enfermedad como los fármacos que se deben evitar en función de la variabilidad genética del paciente. Además, un mayor número de variantes hace a estos genes candidatos a ser incluidos en los estudios farmacogenéticos realizados en la práctica clínica con el objetivo de evitar efectos adversos.

En respuesta a los objetivos secundarios, mediante el estudio de los polimorfismos relacionados con cada fármaco antidiabético estudiado se puede concluir que el fármaco que presenta menor número de variantes asociados a la respuesta farmacológica son los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de GLP-1, determinándose que pueden ser más seguros en términos de variabilidad genética. Con respecto a los marcadores genéticos más relevantes asociados a la alteración farmacológica de la metformina, se encuentra el SNP rs122083571 del gen *SLC22A1*, que presenta una alta frecuencia en la población, al igual que el resto de variantes asociados al gen *SLC22A1*, siendo el principal candidato para el estudio genético. Por último, los polimorfismos están asociados a la susceptibilidad de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 y que a su vez están asociados a una alteración en la respuesta de los fármacos son los genes *TCF7L2*, *KCNJ1*, *KCNQ1*, *IRS1* y *ABCC8*, siendo candidatos para estudios genéticos ante la sospecha de diabetes tipo 2.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, debido a su alta prevalencia y morbilidad por complicaciones. Además, al ser una enfermedad crónica el sistema sanitario invierte mucho en medicamentos y atención sanitaria en estos pacientes. El estudio farmacogenético de esta enfermedad permite predecir los genes que están asociados a la susceptibilidad a padecer esta enfermedad consiguiendo ser tratada en etapas iniciales, reduciendo las complicaciones y el avance de la enfermedad, permitiendo una reducción de los gastos sanitarios asociados. Este estudio nos permite conocer los genes relacionados a una alteración en el efecto de los fármacos utilizados en la diabetes tipo 2, por lo que, junto al conocimiento del perfil genético del paciente nos facilita decisión sobre la mejor opción terapéutica, reduciendo el gasto de medicamentos asociados a tratamientos ineficaces y disminuir las probabilidades de reacciones adversas producidas por las variaciones genéticas.

Bibliografía

1. Abad Santos F, Novalbos J. Impacto estratégico de la Medicina individualizada. Implicaciones en la clínica de la farmacogenética. *Rev Adm Sanit Siglo XXI*. 1 de octubre de 2008;6(4):601-12.
2. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, Danilova MM, Glotov AS. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes—Progress and Prospects. *Int J Mol Sci*. enero de 2020;21(18):6842.
3. Olivares L, Villanueva M, Aparicio E, Yauri A, Medina R, De la Sota N, et al. Polimorfismo Val/Met en gen OCT1 de respuesta a metformina en muestras de Lima y Puno. Enfoque farmacogenético de la diabetes. *An Fac Med*. abril de 2017;78(2):126-31.
4. Mediavilla Bravo JJ. la diabetes mellitus tipo 2. *Med Integral*. 1 de enero de 2002;39(1):25-35.
5. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. *Arch Cardiol México*. 2023;93(1):30-6.
6. Fernando Carrasco N, José Eduardo Galgani F, Marcela Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de septiembre de 2013;24(5):827-37.
7. Srinivasan S, Yee SW, Giacomini KM. Chapter Fourteen - Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs. En: Brøsen K, Damkier P, editores. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2018 [citado 1 de junio de 2024]. p. 361-89. (Pharmacogenetics; vol. 83). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358918300243>
8. Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 9 de marzo de 2023;14:1118848.
9. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. julio de 2014;19(7):658-64.

10. Pallardo Sánchez LF. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 1 de marzo de 2008;55:17-25.
11. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* marzo de 2010;8(3):359-72.
12. Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 10 de agosto de 2016;7(15):302-15.
13. Alfonso Figueredo E, Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Batista Acosta Y, Peña Garcell Y. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cuba Med.* septiembre de 2016;55(3):239-56.
14. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, Renom-Guiteras A, Vögele A, Reeves D, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 16 de octubre de 2017;17(Suppl 1):226.
15. Matsui M, Takahashi Y, Takebe N, Takahashi K, Nagasawa K, Honma H, et al. Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity. *J Diabetes Investig.* marzo de 2015;6(2):173-81.
16. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auremma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res.* 1 de febrero de 2022;176:106062.
17. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
18. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clínica.* 1 de septiembre de 2014;143:2-7.
19. Florez JC. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia.* septiembre de 2017;60(9):1648-55.
20. Yoon H, Cho HY, Yoo HD, Kim SM, Lee YB. Influences of Organic Cation Transporter Polymorphisms on the Population Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects. *AAPS J.* 1 de abril de 2013;15(2):571-80.
21. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* marzo de 2019;35(3):e3109.
22. Damanhoury ZA, Alkreaty HM, Alharbi FA, Abualhamail H, Ahmad MS. A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *Int J Med Sci.* 1 de enero de 2023;20(1):142-50.
23. Mofo Mato EP, Guewo-Fokeng M, Essop MF, Owira PMO. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 6 de julio de 2018;97(27):e11349.
24. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med.* 1 de noviembre de 2015;15(4):511-7.
25. Shen Z, Hou Y, Zhao G, Tan L, Chen J, Dong Z, et al. Physiological functions of glucose transporter-2: From cell physiology to links with diabetes mellitus. *Heliyon.* 15 de febrero de 2024;10(3):e25459.
26. García-Escalante MG, Suárez-Solís VM, López-Ávila MT de J, Pinto-Escalante D del C, Laviada-Molina H. Efecto de los polimorfismos Gly972Arg del gen IRS1, SNP43 del gen

- CAPN10 y Pro12Ala del gen PPARG2 sobre la falla secundaria a sulfonilureas y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 de Yucatán, México. *Investig Clínica*. marzo de 2009;50(1):65-76.
27. Zhao FL, Zhang Q, Wang SH, Hong Y, Zhou S, Zhou Q, et al. Identification and drug metabolic characterization of four new CYP2C9 variants CYP2C9*72-*75 in the Chinese Han population. *Front Pharmacol* [Internet]. 13 de diciembre de 2022 [citado 25 de mayo de 2024];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1007268/full>
 28. Wang K, Yang A, Shi M, Tam CCH, Lau ESH, Fan B, et al. CYP2C19 Loss-of-function Polymorphisms are Associated with Reduced Risk of Sulfonylurea Treatment Failure in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(2):461-9.
 29. Fang X, Miao R, Wei J, Wu H, Tian J. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder. *Comput Struct Biotechnol J*. 25 de octubre de 2022;20:5935-51.
 30. Srinivasan S, Kaur V, Chamarthi B, Littleton KR, Chen L, Manning AK, et al. TCF7L2 Genetic Variation Augments Incretin Resistance and Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH). *Diabetes Care*. 11 de enero de 2018;41(3):554-61.
 31. Carrasco Espí P, Rico Sanz J, Ortega Azorín C, González Arráez JI, Ruiz de la Fuente S, Asensio Márquez EM, et al. Consistente asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen TCF7L2 con mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 1 de mayo de 2011;23(3):125-32.
 32. Zimdahl H, Itrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014;57(9):1869-75.
 33. Nóvoa Medina Y, Domínguez García Á, Quinteiro González S, García Cruz LM, Santana Rodríguez A. Hiperinsulinismo congénito en Gran Canaria. *An Pediatría*. 1 de agosto de 2021;95(2):93-100.
 34. Han E, Park HS, Kwon O, Choe EY, Wang HJ, Lee Y ho, et al. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 4 de noviembre de 2016;95(44):e5155.
 35. Luis DA de, Pacheco D, Aller R, Izaola O, Bachiller R. Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. *Nutr Hosp*. abril de 2014;29(4):889-93.
 36. Xu B, Li S, Kang B, Fan S, Chen C, Li W, et al. Role of SLC5A2 polymorphisms and effects of genetic polymorphism on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors response. *Mol Biol Rep*. 1 de noviembre de 2023;50(11):9637-47.
 37. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. noviembre de 2018;50(11):1505-13.
 38. Wiebe JC, Wägner AM, Novoa Mogollón FJ. Genética de la diabetes mellitus. *Nefrología*. 1 de mayo de 2011;2(1):111-9.
 39. Xu J, Zhang W, Song W, Cui J, Tian Y, Chen H, et al. Relationship Between KCNQ1 Polymorphism and Type 2 Diabetes Risk in Northwestern China. *Pharmacogenomics Pers Med*. 31 de diciembre de 2021;14:1731-51.

Anexos

Abreviaturas

SNP: polimorfismo de un solo nucleotido

SGLT2: cotransportador de glucosa y sodio 2

DPP4I: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

HbA1c: hemoglobina glicosilada

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción

GSIS: secreción de insulina estimulada por glucosa

GWAS: estudio de asociación de genoma completo

OMS: Organización Mundial de la Salud

IDF: Federación Internacional de Diabetes

SUR: receptor de sulfonilureas

GLP1: péptido 1 similar al glucagón

GIP: polipéptido inhibidor gástrico

GH1: receptor de insulina

-