

La farmacogenómica y su papel en la farmacología de la diabetes.
Pharmacogenomics and its role in the pharmacology of diabetes

Herrera-Alvarado*, Chavely-Julissa*

*Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Ambato – Ecuador.
cherrera9618@uta.edu.ec

Recibido: 10 de enero del 2021

Revisado: 25 de febrero del 2021

Aceptado: 24 de marzo del 2021

Resumen

La farmacogenómica es una disciplina que combina la farmacología y la genética para estudiar cómo los genes de una persona pueden influir en su respuesta a los medicamentos. En el caso de la diabetes, la farmacogenómica juega un papel importante en la farmacología al ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad. La diabetes es una enfermedad crónica que afecta el metabolismo de la glucosa en el cuerpo, y existen diferentes tipos de diabetes, como la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. El tratamiento de la diabetes generalmente incluye cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y ejercicio regular, junto con medicamentos orales o inyectables, como la insulina. En la farmacogenómica se utilizan dos métodos principales para identificar variantes genéticas asociadas con la respuesta a los medicamentos: los estudios de asociación genómica amplia (GWAS, por sus siglas en inglés) y los estudios de genes candidatos. Los estudios de asociación genómica amplia exploran todo el genoma en busca de variantes genéticas asociadas con la respuesta a los medicamentos, mientras que los estudios de genes candidatos se centran en genes específicos que se sabe que están involucrados en el metabolismo de los medicamentos o en las vías biológicas relevantes para la diabetes.

Palabras clave: Diabetes, farmacogenómica, variantes genéticas, respuesta a medicamentos, estudios de asociación genómica amplia, estudios de genes candidatos, tratamiento, metformina.

Abstract

Pharmacogenomics is a discipline that combines pharmacology and genetics to study how a person's genes can influence their response to drugs. In the case of diabetes, pharmacogenomics plays an important role in pharmacology by helping to personalize treatment and improve the efficacy and safety of drugs used to treat this disease. Diabetes is a chronic disease that affects glucose metabolism in the body, and there are different types of diabetes, such as type 1 diabetes and type 2 diabetes. Diabetes treatment usually includes lifestyle changes, such as a healthy diet and regular exercise, along with oral or injected medications, such as insulin. Two main methods are used in pharmacogenomics to identify genetic variants associated with drug response: genomic wide association studies (GWAS) and candidate gene studies. Genomic wide association studies scan the entire genome for genetic variants associated with drug response, while candidate gene studies focus on specific genes known to be involved in drug metabolism or biological pathways relevant to diabetes.

Keywords: Diabetes, pharmacogenomics, genetic variants, drug response, genomic wide association studies, candidate gene studies, treatment, metformin.

Introducción

La farmacogenómica es una disciplina que combina la farmacología y la genética para estudiar cómo los genes de una persona pueden influir en su respuesta a los

medicamentos. En el caso de la diabetes, la farmacogenómica juega un papel importante en la farmacología al ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar la

eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad. (1) La diabetes es una enfermedad crónica que afecta el metabolismo de la glucosa en el cuerpo, y existen diferentes tipos de diabetes, como la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. El tratamiento de la diabetes generalmente incluye cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y ejercicio regular, junto con medicamentos orales o inyectables, como la insulina. (2)

Metodología

Estudios de asociación genómica amplia (GWAS, por sus siglas en inglés): Estos estudios exploran todo el genoma en busca de variantes genéticas asociadas con la respuesta a los medicamentos. Se comparan los genomas de individuos que tienen una buena respuesta a un medicamento con aquellos que tienen una respuesta deficiente para identificar las

variantes genéticas que pueden estar involucradas. (1) (2) Estudios de genes candidatos: Se centran en genes específicos que se sabe que están involucrados en el metabolismo de los medicamentos o en las vías biológicas relevantes para la diabetes. Estos estudios investigan las variantes genéticas en esos genes y su relación con la respuesta al tratamiento. (3) Estos enfoques de investigación en farmacogenómica han permitido identificar variantes genéticas asociadas con la respuesta a medicamentos antidiabéticos como la metformina, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-4, entre otros. Esta información genética puede ser utilizada en la práctica clínica para mejorar la toma de decisiones terapéuticas y personalizar el tratamiento de la diabetes, maximizando la eficacia y minimizando los efectos adversos de los medicamentos. (4) (5)

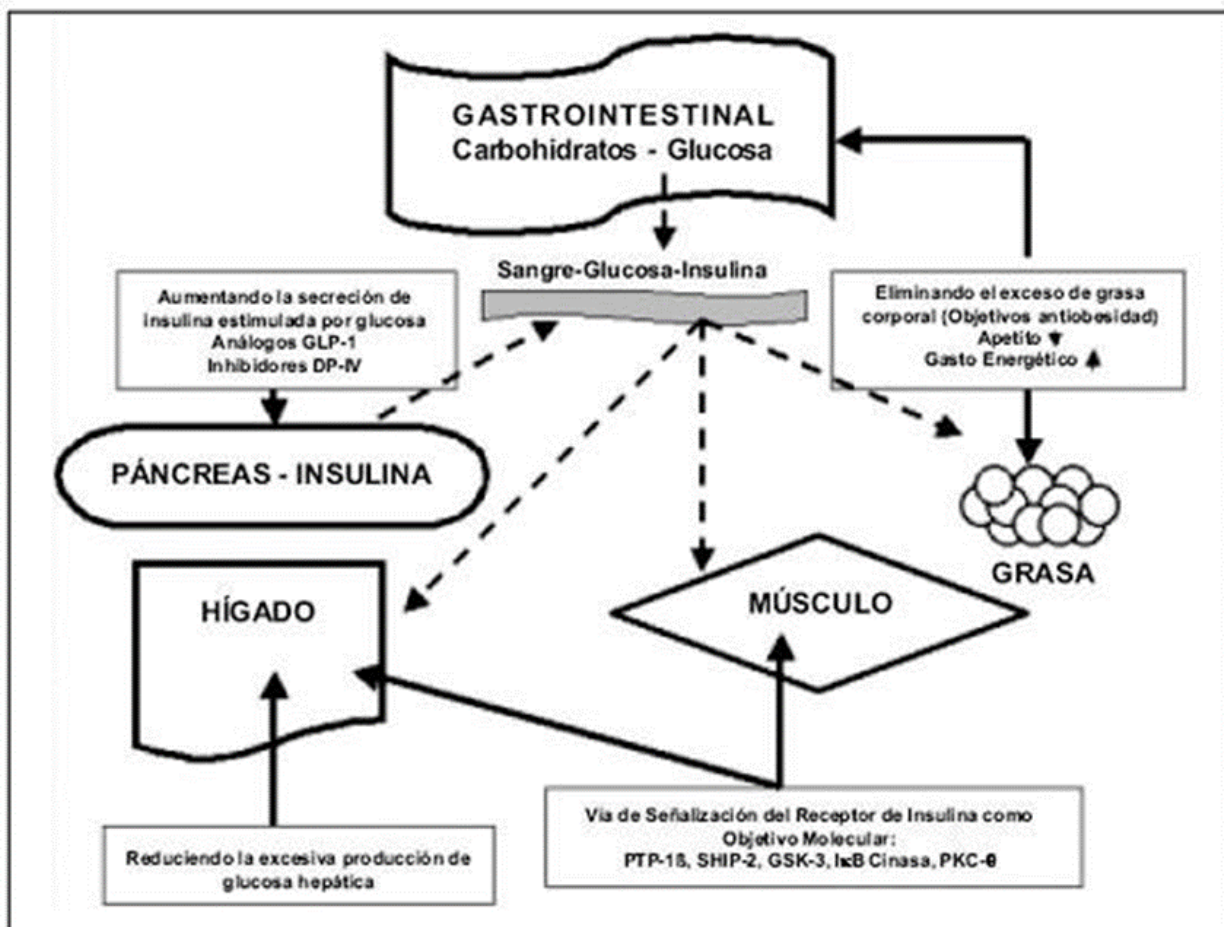


Figura 1. Farmacología de la Diabetes Mellitus

Hace referencia al estudio de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, incluyendo su mecanismo de acción, efectos farmacológicos, dosificación, eficacia y seguridad (5).

Existen diferentes clases de medicamentos antidiabéticos que actúan de manera distinta para ayudar a controlar los niveles de glucosa en sangre y mejorar los resultados clínicos en pacientes con diabetes. Algunas de las principales clases de medicamentos utilizados en la farmacología de la diabetes son las siguientes:

1. Medicamentos orales:

- Metformina: Es el medicamento oral de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actúa reduciendo la producción de glucosa en el hígado, mejorando la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y disminuyendo la absorción de glucosa en el intestino. (6)

- Sulfonilureas: Estos medicamentos estimulan la producción de la insulina por parte de las células β del páncreas. Ayudan a reducir los niveles de glucosa en sangre al aumentar la cantidad de insulina disponible. (11)

- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): Estos medicamentos inhiben la enzima DPP-4, que degrada las incretinas, hormonas que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la producción de glucosa en el hígado. (7)

- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): Estos medicamentos no permiten la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que provoca una eliminación de glucosa por medio de la orina, por lo cual disminuyen los niveles de glucosa en sangre. (10)

2. Insulina:

La insulina es una hormona crucial para el control de la glucosa en sangre. Se utiliza en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y en algunos casos de diabetes tipo 2 cuando otros medicamentos orales no son suficientes para controlar los niveles de glucosa. La insulina se administra por vía subcutánea y puede tener diferentes perfiles de acción (rápida, intermedia,

prolongada) para cubrir las necesidades de insulina a lo largo del día. (8)

3. Medicamentos inyectables no insulínicos:

- Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): Estos medicamentos aumentan la liberación de insulina, reducen la producción de glucosa en el hígado y disminuyen el apetito. Se administran por vía subcutánea y pueden tener un efecto duradero en el control de la glucosa en sangre. (9)

Estudios realizados para la eficacia de medicamentos para Diabetes Mellitus

Orales:

Estudios sobre metformina: La metformina es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se han realizado estudios clínicos para evaluar su eficacia en el control de la glucosa en sangre, así como su impacto en la reducción de complicaciones diabéticas a largo plazo. Estos estudios han demostrado que la metformina es efectiva para reducir los niveles de glucosa en sangre y mejorar los resultados clínicos en pacientes con diabetes tipo 2. (12)

Estudio sobre la Sulfonilureas: Un ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluó el efecto de la sulfonilurea glibenclamida en el control de la glucosa en sangre y los resultados clínicos en pacientes con diabetes tipo 2. Este estudio demostró que el tratamiento con glibenclamida mejoró el control de la glucosa en sangre y redujo el riesgo de complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía diabéticas. (12) (13)

Estudios sobre insulina: La insulina es un medicamento esencial para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y también se utiliza en casos de diabetes tipo 2 cuando otros tratamientos no son suficientes. Los estudios clínicos han evaluado diferentes formulaciones y regímenes de insulina, así como dispositivos de administración de insulina, para optimizar el control de la glucosa en sangre y minimizar el riesgo de hipoglucemia. (14)

Estudios sobre inhibidores del SGLT2: Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son una clase relativamente nueva de medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estos medicamentos reducen la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que resulta en una excreción de glucosa a través de la orina. Se han realizado estudios clínicos para evaluar su eficacia en el control de la glucosa en sangre, así como en la reducción de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. (14)

Estudio sobre inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): Evaluó el efecto del inhibidor de la DPP-4 sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Este estudio demostró que el tratamiento con sitagliptina no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el placebo. (15)

Insulina:

1. Estudio DCCT/EDIC: El Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y su continuación, el Estudio de Epidemiología de la Diabetes Intervenciones y Complicaciones (EDIC), fue un estudio multicéntrico que evaluó los beneficios a largo plazo del control intensivo de la glucosa mediante insulina en pacientes con diabetes tipo

1. El estudio demostró que el control intensivo de la glucosa mediante la administración de insulina redujo significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares, como la retinopatía diabética, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. (16)

2. Estudios de comparación de diferentes formulaciones de insulina: Se han realizado estudios comparativos para evaluar diferentes formulaciones de insulina, como insulina de acción rápida, insulina de acción intermedia e insulina de acción prolongada. Estos estudios han investigado la eficacia en el control de la glucosa en sangre, la frecuencia de las dosis, la flexibilidad en los horarios de las comidas y el riesgo de hipoglucemia. (17)

3. Estudios de dispositivos de administración de insulina: Se han realizado estudios para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes dispositivos de administración de insulina, como jeringas, plumas de insulina y bombas de insulina. Estos estudios han investigado aspectos como la comodidad, precisión en la dosificación y facilidad de uso de los dispositivos. (18)

4. Estudios de terapia intensiva con insulina en diabetes tipo 2: Se han llevado a cabo estudios en pacientes con diabetes tipo 2 para evaluar los beneficios y riesgos de la terapia intensiva con insulina en el control de la glucosa en sangre y la reducción de complicaciones. (19)

Medicamentos inyectables no insulínicos:

Estudios para el glucagón tipo 1 (GLP-1): El estudio Harmony Outcomes evaluó el agonista del receptor de GLP-1 albiglutida en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. El estudio demostró que el tratamiento con albiglutida redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el placebo.

Estos son solo algunos ejemplos de los estudios clínicos que se han llevado a cabo para evaluar los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes. Estos estudios son fundamentales para establecer la eficacia, seguridad y perfil de efectos secundarios de los medicamentos, y proporcionan evidencia científica para respaldar las decisiones terapéuticas en la atención de la diabetes. (20)

Medicamentos para la Diabetes Mellitus hechos con la farmacogenómica:

1. Metformina: La metformina es uno de los medicamentos más comunes y efectivos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La farmacogenómica ha identificado variantes genéticas que pueden influir en la respuesta a la metformina, como las variantes en los genes SLC22A1 y SLC22A2, que codifican transportadores de la metformina. Estas variantes pueden afectar la absorción y eliminación del medicamento, y conocer esta información genética puede ayudar a ajustar la dosis de metformina para optimizar su eficacia. (21)

2. **Sulfonilureas:** Las sulfonilureas son otro grupo de medicamentos antidiabéticos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La farmacogenómica ha identificado variantes genéticas en genes como KCNJ11 y ABCC8, que están asociados con la respuesta a las sulfonilureas. Estas variantes pueden influir en la función de los canales de potasio en las células beta pancreáticas y afectar la liberación de insulina. Conocer el perfil genético del paciente puede ayudar a seleccionar la sulfonilurea más adecuada y ajustar la dosis para lograr un control óptimo de la glucosa en sangre. (22)

3. **Inhibidores de la DPP-4:** Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) son medicamentos que aumentan los niveles de incretinas, hormonas que estimulan la liberación de insulina. La farmacogenómica ha identificado variantes genéticas en los genes DPP4 y TCF7L2 que pueden influir en la respuesta a los inhibidores de la DPP-4. Estas variantes pueden afectar la actividad de la enzima DPP-4 y la señalización de las incretinas. Conocer estas variantes puede ayudar a seleccionar el inhibidor de la DPP-4 más adecuado y personalizar el tratamiento. (22)

Estos son solo algunos ejemplos de cómo la farmacogenómica está contribuyendo al desarrollo de tratamientos más personalizados para la diabetes. A medida que se realicen más investigaciones y se obtenga más información sobre las variantes genéticas relevantes, es probable que se descubran nuevas asociaciones entre los genes y los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, lo que permitirá una medicina más precisa y eficaz para los pacientes. Es importante tener en cuenta que la implementación clínica de la farmacogenómica todavía está en desarrollo y se requiere más evidencia y guías clínicas para su aplicación generalizada.

Resultados

La farmacogenómica ha permitido una medicina más personalizada para el tratamiento de la diabetes. Al comprender

cómo los genes de una persona influyen en su respuesta a los medicamentos antidiabéticos, los médicos pueden tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento y ajustar las dosis para lograr un mejor control de la diabetes.

Ha revelado que las variantes genéticas pueden influir en la respuesta individual a los medicamentos antidiabéticos. Por ejemplo, en el caso de la metformina, se ha demostrado que las variantes genéticas en el gen SLCO1B1 están asociadas con una mayor acumulación de metformina en el hígado, lo que puede afectar su eficacia. Conocer la información genética de un paciente puede ayudar a los médicos a seleccionar el medicamento adecuado y ajustar la dosis para maximizar su eficacia.

Discusión

La farmacogenómica ayuda a predecir la respuesta de un paciente a los medicamentos antidiabéticos en términos de seguridad y efectos adversos. Algunas variantes genéticas están asociadas con un mayor riesgo de efectos secundarios. Por ejemplo, en el caso de las sulfonilureas, ciertas variantes genéticas en los genes KCNJ11 y ABCC8 están asociadas con un mayor riesgo de hipoglucemia. Conocer estas variantes genéticas puede ayudar a los médicos a seleccionar la dosis adecuada y evitar complicaciones.

Conclusiones

Desempeña un papel importante en la farmacología de la diabetes al permitir una medicina más personalizada y precisa. Al estudiar cómo las variantes genéticas individuales influyen en la respuesta a los medicamentos antidiabéticos, la farmacogenómica proporciona información valiosa para seleccionar el tratamiento más adecuado y ajustar las dosis de manera personalizada y mejorado nuestra comprensión de la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos antidiabéticos, lo que ha llevado a una medicina más personalizada y eficaz en el tratamiento de la diabetes. A medida que se avanza en la investigación en

este campo, se espera que la implementación clínica de la farmacogenómica continúe expandiéndose y mejore aún más el manejo de la diabetes. Agradecimientos

Referencias

1. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2C9 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for sulfonylureas: a report from the Personalized-Dose versus Fixed-Dose Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6): 587-596.
2. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes*. 2009;58(6): 1434-1439.
3. Sesti G, Marini MA, Cardellini M, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5): 1394-1398.
4. Tatosian DA, Guo T, Tricoli LJ, et al. Pharmacogenetic analysis of HNF4A polymorphisms with variable sulfonylurea pharmacokinetics. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(1): 96-105.
5. Scheen AJ. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1): 43-57.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S1-S232.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2020. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-494.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
12. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
18. Becker ML, Pearson ER, Tkáč I, et al. Clinical pharmacogenetics of antidiabetic drugs: current status and future directions. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(4):316-327.
19. Hulman A, Swen JJ, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics of oral antidiabetic

drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(1):43-61.

20. Rau T, Erney B, Gores R, et al. Stereoselective pharmacokinetics of lansoprazole and omeprazole in CYP2C19 extensive and poor metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(4):368-382.

21. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2011;43(2):117-120.

22. Tavendale R, Tsaprouni L, Barratt BJ, et al. CYP2C8 is a polymorphic enzyme: implications for the use of paclitaxel and other CYP2C8 substrates. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):553-564.