

# Contribuciones de la farmacogenética al tratamiento de precisión de la diabetes y la hipercolesterolemia

Hugo A. Barrera-Saldaña,<sup>1,2,3,4\*</sup> Rafael B. R. León-Cachón,<sup>5,6,7</sup> Vanessa González-Covarrubias,<sup>8</sup> Héctor E. Sánchez-Ibarra<sup>9</sup> y Fernando Lavalle-González<sup>3,10,11</sup>

<sup>1</sup>Vitagénesis, Monterrey, Nuevo León, México; <sup>2</sup>Innbiogem, LANSEIDI-FarBiotec, Laboratorio Nacional, CONACyT, Ciudad de México, México;

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. <sup>4</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; <sup>5</sup>Laboratorio de Inmunología, Oasis of Hope Hospital, Tijuana, Baja California, México. <sup>6</sup>Xsomeware, Servicios de Consultoría Científica, Monterrey, Nuevo León, México. <sup>7</sup>Centro de Diagnóstico Molecular y Medicina Personalizada, Departamento de Ciencias Básicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México; <sup>8</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Goodgene, Distrito Guro, Seúl, República de Corea; <sup>10</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; <sup>11</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México

## Resumen

**Antecedentes:** La medicina personalizada permite seleccionar el medicamento y la dosis según la información genética del paciente, lo cual resulta imperativo en el tratamiento de la diabetes y la hipercolesterolemia, padecimientos de alta prevalencia en México. **Objetivo:** Integrar investigaciones farmacogenéticas y genómicas sobre antidiabéticos y antihipercolesterolemicos en pacientes mexicanos. **Material y métodos:** Se integraron investigaciones propias, relacionándolas con similares de laboratorios nacionales y extranjeros. **Resultados:** En los tratamientos farmacológicos antidiabéticos, las variantes en los genes ABCC8 y KCNJ11 se encontraron consistentemente asociadas a la respuesta a sulfonilureas, en tanto que variantes en los genes SLC47A1, SLC28A1 y ABCG2 explicaron hasta 55 % de la variabilidad en la respuesta a metformina. Respecto a la hipercolesterolemia, el tratamiento con atorvastatina estuvo influido por variantes en los genes MTHFR, DRD3, GSTM3, TNF $\alpha$  MDR1, SLCO1BI, ABCB1, CYP2D6, CYP2B6, NAT2 y COMT. **Conclusión:** Se destacó la necesidad de integrar a la farmacogenética en la práctica clínica para lograr un mayor éxito terapéutico en la diabetes y la hipercolesterolemia.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes tipo 2. Fenotipos. Genotipos. Hipercolesterolemia. Población mexicana.

## Contributions of pharmacogenetics to personalized precision therapy of diabetes and hypercholesterolemia

## Abstract

**Background:** Personalized medicine allows the selection of the drug and dose based on the patient's genetic information, which is imperative in the treatment of diabetes and hypercholesterolemia, diseases with high prevalence in Mexico. **Objective:** To integrate pharmacogenetic and genomic research on antidiabetic and antihypercholesterolemic drugs in Mexican patients. **Material and methods:** We integrated our research, relating it with similar research from national and foreign laboratories. **Results:** For antidiabetic pharmacological treatments, variants in the ABCC8 and KCNJ11 genes were consistently associated with the response to sulfonylureas, while variants in the SLC47A1, SLC28A1 and ABCG2 genes explained up to 55% of the variability in the response to metformin. Regarding hypercholesterolemia, atorvastatin treatment is influenced by variants in the genes MTHFR, DRD3, GSTM3, TNF $\alpha$  MDR1, SLCO1BI, ABCB1, CYP2D6, CYP2B6, NAT2 and COMT.

### \*Correspondencia:

Hugo A. Barrera-Saldaña

E-mail: habarrera@gmail.com

0016-3813© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-10-2024

Fecha de aceptación: 06-12-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000326

Gac Med Mex. 2025;161:99-107

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

**Conclusion:** Our findings highlight the need to integrate pharmacogenetics into clinical practice to achieve greater therapeutic success in diabetes and hypercholesterolemia.

**KEYWORDS:** Type 2 diabetes. Phenotypes. Genotypes. Hypercholesterolemia. Mexican population.

## Introducción

En México, la diabetes tipo 2 (DT2) constituye una patología prevalente, de rápido crecimiento, que tiene un origen genético y ambiental, con profundas implicaciones en la salud pública.<sup>1</sup> Quienes la padecen, además de trastornos del metabolismo de la glucosa, presentan cambios en los lípidos séricos, como la hipercolesterolemia, lo que origina aterosclerosis. Con la gran diversidad de comorbilidades asociadas y grados de respuesta al tratamiento, lograr el control de estos pacientes es aún una asignatura pendiente.<sup>2-4</sup>

En este contexto, considerar las variabilidades genotípicas, e incluso las fenotípicas del paciente, es primordial en el éxito o fracaso de la respuesta a los tratamientos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos. Para ello, la farmacogenética, al abordar la amplia variación del componente genético y revelar su influencia sobre las capacidades metabólicas heredadas en cada paciente, permite guiar la posología de tratamientos farmacológicos. El impacto de la variabilidad individual en su absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos es tan considerable, que solo 5.9 % de la población diabética responde adecuadamente a los antidiabéticos y no son pocos los pacientes que experimentan sus efectos adversos.<sup>1,5-11</sup> Igual ocurre con la variación en genes asociados a la farmacodinamia de tales medicamentos.

Para la hipercolesterolemia, las estatinas constituyen la primera elección de tratamiento, principalmente atorvastatina, pero existen variantes genéticas que condicionan su eficacia y seguridad.<sup>7,12-16</sup>

Por lo anterior, se integraron resultados de investigaciones independientes de nuestro laboratorio en pacientes con DT2 y en voluntarios de estudios clínicos de atorvastatina, las cuales se enfocaron en evaluar los impactos de variantes genéticas en la respuesta a tratamientos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos, comparándolos con los de otros grupos en México y el resto del mundo.

## Material y métodos

En una de nuestras investigaciones sobre el efecto de la variación genética y la respuesta a antidiabéticos

orales (principalmente sulfonilureas, como glibenclamida en 90 % de la población estudiada y glimepirida en el 10 % restante, por lo general en combinación con biguanidas como la metformina), que se practicó en 495 pacientes mexicanos con DT2 principalmente del noreste de México, se estudiaron factores fenotípicos y genotípicos determinantes de la respuesta a dichos tratamientos. En otra, se estudió la variación genética en 100 pacientes diabéticos en tratamiento con metformina; las muestras de ADN se preservaron a -80 °C. Para el estudio de atorvastatina, se dispuso de cohortes de ensayos clínicos con voluntarios masculinos jóvenes, sin obesidad y que aprobaron los exámenes físicos y clínicos.<sup>2,3,8</sup> Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masas; los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante el método no compartimental.

Los ADN de los individuos reclutados en cada proyecto de investigación aquí integrado fueron obtenidos de sangre periférica y analizados con microarreglos para 669K marcadores (GSA 24 v1.0, San Diego, California, Estados Unidos), con Pharmachip® (Progenika Biopharma, España) o mediante sondas TaqMan® (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos). Dependiendo del estudio realizado, se recurrió a diversos métodos estadísticos para analizar los resultados: DCA (Direct Coupling Analysis), PLINK,  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher. Los modelos de asociación y la predicción se desarrollaron con el programa R.

## Resultados

Se integraron nuestras investigaciones asociativas de genotipo-fenotipo independientes para tratamientos de la DT2 y la hipercolesterolemia. El enfoque fue buscar asociaciones entre variantes en genes asociados a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de farmoquímicos, aunque también a la farmacodinamia de algunos de ellos, con las respuestas a los tratamientos.

Los genes estudiados, sus efectos, las cohortes usadas para el estudio y las técnicas empleadas se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Variación farmacogenética y respuesta a fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos

Gen	SNP de referencia	Genotipo	Efecto de los fármacos	Cohorte	Técnica	Referencia
<b>Antidiabéticos</b>						
<i>ABCC8</i>	rs757110	A/A A/C C/C	Influye en la respuesta a sulfonilureas. A/C presentan una mayor reducción de HbA1c	495	RT-PCR	1
<i>KCNJ11</i>	rs5219	C/C C/T T/T	El genotipo C/T muestra mejor respuesta de las sulfonilureas en la reducción de los niveles de HbA1c			
<i>SLC47A1</i>	rs2453580	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a niveles más bajos de HbA1c en el tratamiento con metformina	100	Illumina-GSA array	8
<i>SLC28A1</i>	rs11073802	A/A A/C C/C	La variante C se asocia a mayores niveles de HbA1c en pacientes que reciben metformina			
<i>ABCG2</i>	rs11723264 rs6854688	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a reducción en los niveles de HbA1c bajo el régimen de metformina			
<i>TBC1D4</i>	rs9593061	A/A A/C C/C	El alelo A se asocia a mayores niveles de HbA1c en la medicación con metformina, que influye en la resistencia a la insulina			
<i>AIRD5B</i>	rs7915739 rs2393781	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a niveles más bajos de HbA1c en los tratamientos con metformina			
<b>Antihipercolesterolémicos</b>						
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C/C C/T T/T C/T y T/T	Las variantes con T están asociadas a metabolizadores lentos	60	Microarray PHARMachip	2
<i>DRD3</i>	rs6280	Ser9Gly C/C C/T T/T C/T y C/T:	Las variantes con T presentan mayor exposición al fármaco			
<i>GSTM3</i>	rs1799735	*A/*A *A/*B	La presencia del alelo B resulta en una mayor exposición al fármaco, aumentando la eficacia y a su vez el riesgo a efectos adversos			
<i>MDR1</i>	rs1045642	C/C C/T y T/T	Los portadores de la variante T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina			
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	C/C+C/T T/T	Los portadores del alelo C pueden presentar mayor exposición a atorvastatina			
<i>AGTR1</i>	rs5186	A/A, A/C, C/C, A/ A+C/C	Las variantes C/T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina	60	RT-PCR	7
<i>BDKRB2</i>	rs1799722	C/C, C/T, T/T, C/ C+T/T	Las variantes con T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina			

Tabla 1. Variación farmacogenética y respuesta a fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos

Gen	SNP de referencia	Genotipo	Efecto de los fármacos	Cohorte	Técnica	Referencia
Antihipercolesterolémicos						
<i>ABCB1</i>	rs1045642	C/C C/T T/T	La variante C/C está asociada a una absorción más baja de atorvastatina y menor concentración en plasma	60	RT-PCR	<a href="#">3</a>
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T/T C/C+C/T	Las variantes C/C y C/T se asocian a una mayor exposición y riesgo de efectos secundarios			
<i>CYP2D6</i>	rs1135840	C/C y C/G G/G	Afecta los parámetros de eliminación y vida media de atorvastatina			
<i>COMT</i>	rs4680	A/A A/G G/G	Las variantes con G acumulan atorvastatina, aumentando el riesgo de efectos adversos			
<i>CYP2B6</i>	rs3745274	G/G G/T T/T	Las variantes G/G y T/T están asociadas a un metabolizador intermedio, mientras G/T a metabolización normal			
<i>NAT2</i>	rs1208	A/A A/G y G/G	La variante A/A se asocia a una tasa de acetilación más lenta de la atorvastatina			

SNP: polimorfismo de nucleótido único.

Para los antidiabéticos, en una cohorte de 495 pacientes diabéticos se encontró que factores fenotípicos y genotípicos influyen en la respuesta al tratamiento con sulfonilureas, que se refleja en los niveles de HbA1c, los cuales fueron medidos tres meses después de la prescripción del medicamento.<sup>1</sup> De entre los factores fenotípicos destacan el índice de masa corporal > 30, el cual no mostró correlación con dicha respuesta, la duración de la diabetes en los respondedores (> 8.54 años,  $p = 6.34 \pm 0.47$ ) y no respondedores (> 12.14 años,  $p = 9.40 \pm 1.92$ ) y la edad al diagnóstico (> 45 años,  $p = 9.40$ ); estos dos últimos factores mostraron mayor correlación con la variación genética (específicamente con *ABCC8*-rs757110 Ala1369Ser y *KCNJ11*-rs5219 Glu23Lys).<sup>1</sup>

Los portadores heterocigotos de la variante *ABCC8*-rs757110 mostraron una mayor reducción de HbA1c con sulfonilureas, en comparación con los portadores homocigotos de la misma ( $p = 0.029$ ) y con los genotipos homocigotos de tipo silvestre ( $p = 0.012$ ). Los genotipos homocigotos de la variante *KCNJ11*-rs5219 y de su versión tipo silvestre (sin la variante) tuvieron una menor respuesta a las sulfonilureas en comparación con los genotipos heterocigotos ( $p = 0.039$ ).<sup>1</sup>

En el estudio sobre niveles en plasma de la HbA1c, medidos después de la administración con metformina

en 100 pacientes, los genes *SLC47A1* (rs2453580), *SLC28A1* (rs2290271) y *ABCG2* (rs11723264 y rs6854688) mostraron impacto en el resultado del tratamiento; resalta el papel de las dos últimas variantes genéticas en la resistencia a la insulina y la regulación de la adipogénesis. En el tratamiento con metformina, también se observó diferencia de casi el doble en la frecuencia alélica para *ARID5B*-rs7915739 al comparar pacientes con niveles bajos de HbA1c  $\leq 7.5\%$  con frecuencia alélica menor de 0.480 *versus* pacientes con niveles de HbA1c > 8 % con frecuencia alélica menor de 0.280 ( $p = 0.009$ ). Se observó una tendencia similar para *ARID5B*-rs2393781 ( $p = 0.011$ ), *ABCG2*-rs11723264 ( $p = 0.008$ ) y *SLC28A1*-rs11073802 ( $p = 0.005$ ), lo que confirmó la prevalencia de estas variantes en pacientes con diabetes y niveles de glucosa no controlados.<sup>8</sup>

Para abordar la variabilidad en la respuesta a la atorvastatina, se revelaron tres fenotipos metabólicos: lento (30 %), normal (41.66 %) y rápido (28.33 %). Se encontró que seis variantes genéticas tenían un efecto significativo en su farmacocinética: *MTHFR* (rs1801133), *DRD3* (rs6280), *GSTM3* (rs1799735), *TNF $\alpha$*  (rs1800629), *MDR1* (rs1045642) y *SLCO1B1* (rs4149056). La combinación de variantes en *MTHFR*, *DRD3* y *MDR1* se asoció al fenotipo de metabolizador lento.<sup>2</sup>

Siguiendo con la farmacogenética de la atorvastatina en ensayos de discriminación alélica subsecuentes, se genotiparon los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes del angiotensinógeno (*AGT*), del receptor tipo 1 de la angiotensina II (*AGTR1*) y del receptor de bradiquinina B2 (*BDKRB2*); se evaluaron sus efectos sobre los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina. Se observó que los portadores de los genotipos A/C y C/T en *AGTR1* y *BDKRB2*, respectivamente, tenían valores más altos de área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última medición y desde el tiempo 0 extrapolado al infinito, y valores más bajos de aclaramiento de la fracción de dosis absorbida en comparación con los portadores homocigotos silvestres ( $p < 0.05$ ). Solo el genotipo C/C de *BDKRB2* se asoció al fenotipo de metabolizador rápido. Estos datos sugieren que los genes *AGTR1* y *BDKRB2* están involucrados en la farmacocinética de atorvastatina; un hallazgo novedoso que requiere confirmación en estudios posteriores.

Finalmente, extendiendo el estudio del metabolismo de la atorvastatina, se detectó que cuatro fenotipos metabolizadores explican la variación farmacocinética de atorvastatina y se evaluó el impacto de las variantes *SLCO1B1*-rs4149056, *ABCB1*-rs1045642, *CYP2D6*-rs1135840, *CYP2B6*-rs3745274, *NAT2*-rs1208 y *COMT*-rs4680 sobre la farmacocinética de la atorvastatina ( $p < 0.05$ ). Las variantes en los genes *SLCO1B1* y *ABCB1* parecieron impactar en forma más importante en los niveles de atorvastatina y fueron especialmente críticas para el cambio y/o desplazamiento de un metabolizador intermedio a uno normal.

Además, en una revisión de 20 artículos similares con pacientes de poblaciones en México,<sup>5,17</sup> China,<sup>12,18</sup> Tailandia,<sup>15,19</sup> Reino Unido<sup>4,20</sup> y Corea,<sup>21,22</sup> entre otros países,<sup>9,16,23-35</sup> se constataron variantes genéticas, similares unas y diferentes otras, reportadas como determinantes en la respuesta tanto a fármacos antidiabéticos como antihipercolesterolémicos.

## Discusión

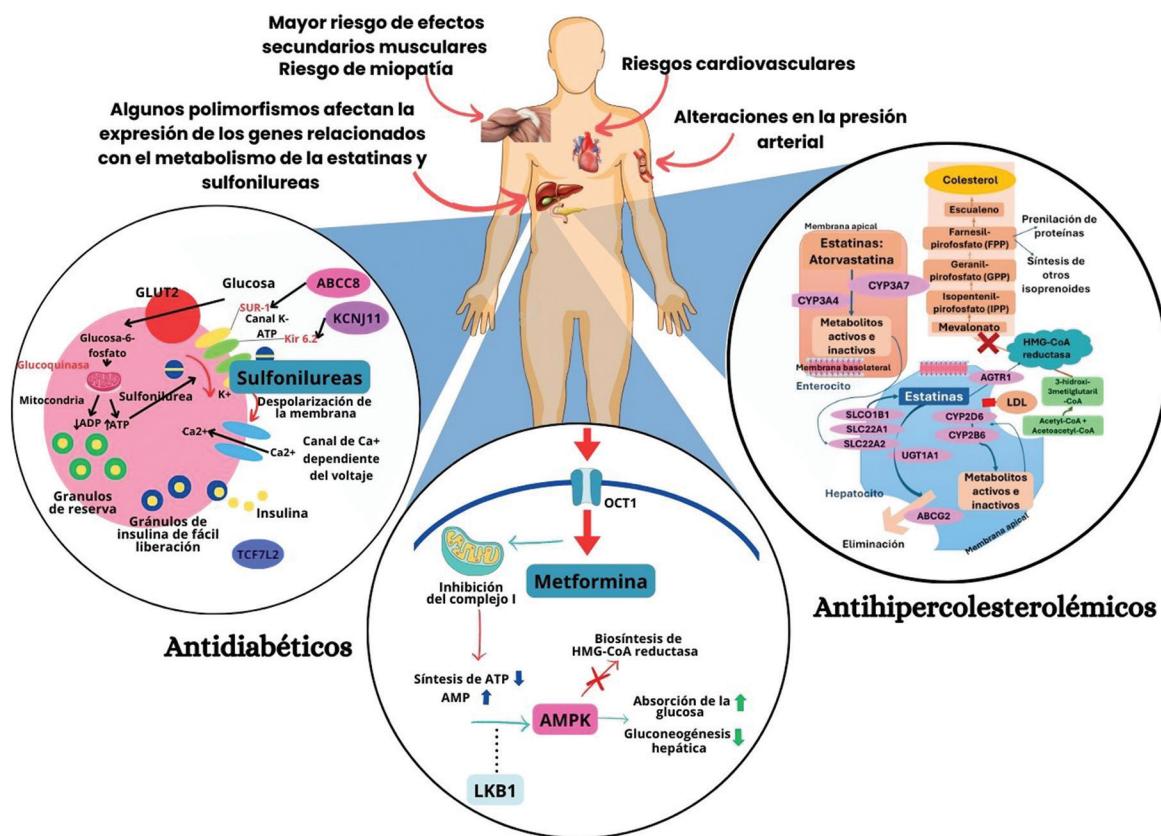
Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina en las células  $\beta$  del páncreas mediante la exocitosis de insulina. Este proceso es esencial para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DT2. Por su lado, el mecanismo de acción de la metformina consiste en que el fármaco induce en el hígado una leve inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, produciendo una disminución moderada

de la síntesis de adenosín trifosfato y el incremento concomitante de los niveles celulares de adenosín monofosfato.<sup>23</sup> El cambio en la relación de estas dos moléculas redundante en un efecto hipoglucemiante, produciendo un aumento a la sensibilidad a la insulina. Las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, clave en la síntesis de colesterol hepático (Figura 1).<sup>36-38</sup>

Nuestros estudios abordan las causas en la población mexicana de la amplia variabilidad en la respuesta a los tratamientos antidiabéticos con fármacos orales del tipo de las sulfonilureas como la glibenclamida y la biguanida metformina, así como con estatinas como atorvastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se encontró que factores fenotípicos y genotípicos influyen en dicha respuesta en el primer caso y profundizamos en la farmacogenética del segundo caso.

En lo referente a antidiabéticos orales,<sup>1</sup> se evidenció que dos variantes genéticas, *ABCC8*-Ala1369Ser y *KCNJ11*-Glu23Lys, mostraron un impacto en la respuesta a la reducción de los niveles de Hb1Ac con el tratamiento con sulfonilureas. Los pacientes heterocigotos para estas variantes mostraron una reducción promedio de 1.2 % en los niveles de HbA1c ( $p < 0.05$ ), en comparación con los homocigotos carentes de estas variantes. Los genotipos homocigotos para ambas variantes tuvieron una menor respuesta a las sulfonilureas en comparación con los portadores heterocigóticos. Estos resultados coinciden con hallazgos de asociación entre la variante *ABCC8*-Ala1369Ser y la reducción del nivel de HbA1c en pacientes chinos tratados con sulfonilureas.<sup>12,18</sup> En contraste, estudios en poblaciones caucásicas sobre la variante *KCNJ11*-Glu23Lys y su posible efecto en la reducción de Hb1Ac en respuesta a las sulfonilureas no mostraron tal asociación.<sup>4</sup>

Resultó de interés revelar que factores fenotípicos como el índice de masa corporal > 30, la duración de la diabetes > 10 años y la edad al diagnóstico > 45 años se asocian a variabilidad en la respuesta a los tratamientos con antidiabéticos orales, resaltando la importancia de las estratificaciones fenotípicas de los pacientes diabéticos.<sup>1</sup> En una segunda investigación sobre la metformina,<sup>8</sup> se documentó la influencia de variantes en los genes *TBC1D4* y *ARID5B* sobre los niveles de HbA1c en pacientes tratados con dicho antidiabético. En particular, estas variantes explicaron hasta 55 % de la variabilidad observada, subrayando la importancia de los transportadores y otros



**Figura 1.** Mecanismos de acción de los fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos (estatinas) en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina para controlar la glucosa. La metformina induce leve inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo la síntesis de adenosín trifosfato y aumento en los niveles celulares de adenosín monofosfato, resultando en una miríada de efectos benéficos. Las estatinas reducen el colesterol LDL al inhibir la enzima clave de la síntesis del colesterol, la HMG CoA reductasa. Adaptado de las referencias 5, 36-38.

componentes celulares relacionados con el metabolismo de los medicamentos dirigidos al control de la glucosa.<sup>8</sup>

Se destaca la relevancia de las variantes *SLC22A1* (*Arg61Cys/Met61Val*) y *SLC22A2* (*Ala270Ser/Met240Del*) en los genes codificantes para los transportadores OCT1 y OCT2, respectivamente, fundamentales en la disposición farmacocinética de la metformina. Estos transportadores son responsables de la captación de este fármaco en las células hepáticas y renales, regulando su concentración en el plasma. La variabilidad en estos genes afecta el proceso de transporte al modificar la eficiencia con la que la metformina es absorbida y eliminada del organismo, alterando la concentración del fármaco disponible y, por lo tanto, su eficacia clínica.<sup>4</sup> En cuanto a su farmacodinamia, esta biguanida actúa suprimiendo la producción hepática excesiva de glucosa a través de la reducción de la gluconeogénesis. Otros efectos

incluyen un aumento en la captación de glucosa, incremento en la señalización de insulina, disminución en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e incremento en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.<sup>4,10</sup> Aunque no se encontró una asociación significativa entre estas variantes y los niveles de HbA1c ( $8.38 \pm 0.36$ ) en pacientes tratados con metformina, la variación en *SLC22A1* y *SLC22A2* afecta la biodisponibilidad de la metformina al influir en su capacidad de ingresar en las células y actuar sobre la gluconeogénesis hepática, mecanismo clave en la regulación de la glucosa (Figura 1).<sup>4,36-38</sup>

El análisis del papel de la genética en el tratamiento de la DT2 también abarcó 1535 variantes genómicas asociadas a los niveles de HbA1c. La variante *ARID5B-rs7915739* se asoció a la reducción de los niveles de este biomarcador de la enfermedad. En *TBC1D4-rs9593061* se encontró una asociación con niveles más altos de HbA1c. El gen *TBC1D4* está

involucrado en la regulación del transporte de la glucosa a través de la insulina, y cualquier variante puede afectar la sensibilidad a esta y la homeostasis de la glucosa.

Por otro lado, se conoce que el gen *TBC1D4* interviene en la regulación de la glucosa a través de la activación de la vía de señalización de la insulina, para regular el transporte de glucosa hacia los tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético.<sup>8</sup> Este proceso es análogo al papel que desempeñan *OCT1* y *OCT2* en la glucosa bajo la administración de metformina.<sup>8</sup> Variantes en el gen *TBC1D4* trastornan la translocación de los transportadores de glucosa a la membrana celular al afectar la capacidad de las células para captar glucosa en respuesta a la insulina y, por ende, su eficacia.<sup>8</sup> Dado que este gen también participa en la regulación de la glucosa, su genotípido podría ser útil para identificar a los pacientes susceptibles a beneficiarse.<sup>8</sup>

En atorvastatina se encontró que seis variantes en ciertos genes (*MTHFR*, *DRD3*, *GSTM3*, *TNF $\alpha$* , *MDR1* y *SLCO1B1*) influyen en la velocidad de metabolización de la atorvastatina (lenta, normal o rápida). La combinación de variaciones en los genes *MTHFR*, *DRD3* y *MDR1* produce un aumento de 30 % en el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo, lo que sugirió un metabolismo más lento del medicamento, con una reducción de 25 % en la tasa de depuración del fármaco, comparada con los metabolizadores normales ( $p < 0.05$ ) y, por ende, un mayor riesgo de efectos secundarios.<sup>2</sup>

También se observó que el gen *SLCO1B1*, involucrado en el transporte de estatinas hacia los hepatocitos, muestra un impacto en la farmacocinética de la atorvastatina.<sup>2,4</sup> *SLCO1B1* codifica el transportador OATP1B1, que facilita la captación de la atorvastatina en el hígado, donde el fármaco se metaboliza.<sup>2,4</sup> Sus variantes genéticas, como rs4149056, se han asociado a disminución en la función del transportador, reduciendo la captación hepática de la atorvastatina, elevando sus concentraciones plasmáticas y, por ende, el riesgo de efectos adversos como la miopatía, la rabdomiolisis y la hepatotoxicidad.<sup>2,3</sup> En los portadores de rs4149056, la concentración plasmática de atorvastatina se incrementó 30 %, lo que confirma la importancia de adaptar la dosis acorde al perfil genético para mejorar la seguridad del tratamiento (Tabla 1).<sup>3</sup>

Al gen *ABCB1* o *MDR1* se le atribuye un papel en la disposición de diversos fármacos, incluidas las estatinas.<sup>3,25</sup> El transportador que codifica es clave en la expulsión de fármacos de las células hacia el lumen

intestinal, lo que afecta la biodisponibilidad de atorvastatina. Variantes como *MDR1*-rs1045642 alteran su función, modificando la eliminación y la concentración del fármaco.<sup>3,25</sup> Metabólicamente, la variabilidad en *ABCB1* puede reducir la excreción de la atorvastatina, lo que incrementa el riesgo de sus efectos adversos.<sup>3,24</sup>

Adicionalmente, se reveló que *AGTR1*-rs5186 y *BDKRB2*-rs1799722 influyen en la farmacocinética de la atorvastatina en los portadores de los genotipos A/C y C/T, respectivamente, incrementando 40 % el área bajo la curva ( $p < 0.01$ ) y reduciendo 20 % la eliminación del fármaco ( $p < 0.05$ ).<sup>7</sup> Finalmente, se encontró que variantes en los genes *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP3A5* impactan en el metabolismo de la atorvastatina, cuya tipificación podría ser útil para personalizar la dosis.<sup>2,3,22,38</sup>

En resumen, aunque se han señalado variaciones genéticas similares que afectan la respuesta a la atorvastatina en poblaciones europeas y asiáticas,<sup>17-35</sup> los resultados refuerzan la relevancia de estos hallazgos en la población mexicana. La identificación de variantes genéticas clave en nuestra población resalta la necesidad de estrategias de dosificación personalizadas, cruciales para el control efectivo de la DT2 y la hipercolesterolemia.

## Conclusiones

Los hallazgos respaldan la necesidad de optimizar los tratamientos contra la diabetes y la hipercolesterolemia, cuyas fallas de control son causa principal de alta morbilidad y mortalidad en la población mexicana.<sup>2,3,7,8</sup> Las variantes identificadas en genes clave, como *SLCO1B1*, *MTHFR*, *AGTR1*, *BDKRB2* y *MDR1*, desempeñan un papel determinante en la eficacia y seguridad de los tratamientos con sulfonilureas/biguanidas (metformina) y estatinas (atorvastatina) en la población mexicana. Los hallazgos aquí integrados para estas dos epidemias subrayan la necesidad de implementar la farmacogenética como una herramienta estándar en la medicina personalizada para un mejor control de la DT2 y la hipercolesterolemia.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a A. Briano-Martínez, S. Cárdenas-Ramos, A. Alonso-Martínez y V. Velázquez-Flores, por su valiosa asistencia en la elaboración del manuscrito; al doctor F. Valenzuela, por invalables sugerencias; así como al CONACyT.

## Financiamiento

Se recibió financiamiento de CONACyT (252952 del programa de Ciencia Básica y ECO-2015-C01-260826, 185427, 294875 y 280114, y los fondos de PEI-CONACYT y FIT-CONACYT).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sánchez-Ibarra HE, Reyes-Cortes LM, Jiang XL, Luna-Aguirre CM, Aguirre-Trevino D, Morales-Alvarado IA, et al. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol.* 2018;9:320. DOI: 10.3389/fphar.2018.00320
- León-Cachón RBR, Ascacio-Martínez JA, Gamino-Peña ME, Cerdá-Flores RM, Meester I, Gallardo-Blanco HL, et al. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC Cancer.* 2016;16(1):74. DOI: 10.1186/s12885-016-2062-2
- León-Cachón RBR, Bamford AD, Meester I, Barrera-Saldaña HA, Gómez-Silva M, Bustos MFG. The atorvastatin metabolic phenotype shift is influenced by interaction of drug-transporter polymorphisms in Mexican population: results of a randomized trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):8900. DOI: 10.1038/s41598-020-65843-y
- Nasykova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, Danilova MM, Glotov AS. Pharmacogenetics of type 2 diabetes—progress and prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6842. DOI: 10.3390/ijms21186842
- De Medrano Sainz JIS, Serra MB. Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med.* 2023;4(4):353-364. DOI: 10.1515/almed-2023-0064
- Figueroa MAC, Lujambio IM, Gutiérrez TA, Hernández MFP, Ramírez EYE, Guzmán DJ, et al. Association of the rs5186 polymorphism of the AGTR1 gene with decreased eGFR in patients with type 2 diabetes from Mexico City. *Nefrologia.* 2023;43(5):546-561. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.06.010
- Herrera-González S, Martínez-Treviño D, Aguirre-Garza M, Gómez-Silva M, Barrera-Saldaña H, León-Cachón R. Effect of AGTR1 and BDKRB2 gene polymorphisms on atorvastatin metabolism in a Mexican population. *Bio-med Rep.* 2017;7(6):579-584. DOI: 10.3892/bmrep.2017.1009
- González-Covarrubias V, Sánchez-Ibarra H, Lozano-González K, Villicaña S, Texis T, Rodríguez-Dorantes M, et al. Transporters, TBC1D4, and ARID5B variants to explain glycated hemoglobin variability in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology.* 2021;106(11-12):588-596. DOI: 10.1159/000517462
- Sivadas A, Sahana S, Jolly B, Bhowar RC, Jain A, Sharma D, et al. Landscape of pharmacogenetic variants associated with non-insulin antidiabetic drugs in the Indian population. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024;12(2):e003769. DOI: 10.1136/bmjdrc-2023-003769
- Naem AAA, Al-Terehi MN, Ghafil FA, Ataya FS, Batiha GE, Alexiou A, et al. The influence of OCT3 and MATE2 genetic polymorphisms in poor response to metformin in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;7(5):e486. DOI: 10.1002/edm2.486
- Khoshejat M, Kavousi K, Banaei-Moghaddam AM, Moosavi-Movahedi AA. Unraveling the molecular heterogeneity in type 2 diabetes: a potential subtype discovery followed by metabolic modeling. *BMC Medical Genomics.* 2020;13(1):119. DOI: 10.1186/s12920-020-00767-0
- Zhang L, He S, Li Z, Gan X, Li S, Cheng X, et al. Apolipoprotein E polymorphisms contribute to statin response in Chinese ASCVD patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):129. DOI: 10.1186/s12944-019-1069-5
- Jiang Z, Wu Z, Liu R, Du Q, Fu X, Li M, et al. Effect of polymorphisms in drug metabolism and transportation on plasma concentration of atorvastatin and its metabolites in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2023;14:1102810. DOI: 10.3389/fphar.2023.1102810
- Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J.* 2016;18(1):153-159. DOI: 10.1038/tpj.2016.82
- Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021. DOI: 10.1002/cpt.2557
- Alhawari H, Jarrar Y, AlKhatib MA, Alhawari H, Momani M, Zayed A, et al. The association of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, apolipoprotein E, and solute carrier organic anion genetic variants with atorvastatin response among Jordanian patients with type 2 diabetes. *Life.* 2020;10(10):232. DOI: 10.3390/life10100232
- Sivkov A, Chernus N, Gorenkov R, Sivkov S, Sivkova S, Savina T. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):157. DOI: 10.1186/s12944-021-01586-7
- Lei HP, Qin M, Cai LY, Wu H, Tang L, Liu JE, et al. UGT1A1 rs4148323 A allele is associated with increased 2-hydroxy atorvastatin formation and higher death risk in Chinese patients with coronary artery disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:586973. DOI: 10.3389/fphar.2021.586973
- Vanwong N, Tipnoppanon S, Nakorn CN, Srisawasdi P, Rodcharoen P, Medhasi S, et al. Association of drug-metabolizing enzyme and transporter gene polymorphisms and lipid-lowering response to statins in Thai patients with dyslipidemia. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2022;15:119-130. DOI: 10.2147/pgpm.s346093
- Turner RM, Fontana V, Zhang JE, Carr D, Yin P, Fitzgerald R, et al. A genome-wide association study of circulating levels of atorvastatin and its major metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):287-297. DOI: 10.1002/cpt.1820
- 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.* 2013;15(2):571-580. DOI: 10.1208/s12248-013-9460-z
- Park JW, Kim JM, Lee HY, Noh J, Kim KA, Park JY. CYP3A5\*3 and SLCO1B1 c.521T>C polymorphisms influence the pharmacokinetics of atorvastatin and 2-hydroxy atorvastatin. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1491. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071491
- Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Rev Endocrinol.* 2023;19(8):460-476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4
- Lalatović N, Ždraljević M, Antunović T, Pantović S. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):17895. DOI: 10.1038/s41598-023-44792-2
- Tuleutayeva RY, Makhatova AR, Rakhyzhanova SO, Zhazykayeva LK, Kozhakhetova DK. Candidate genes for prediction of efficacy and safety of statin therapy in the Kazakh population. *Twin Res Human Genet.* 2023;26(4-5):299-305. DOI: 10.1017/thg.2023.28
- Sarsenbayeva A, Jui BN, Fanni G, Barbosa P, Ahmed F, Kristófi R, et al. Impaired HMG-CoA reductase activity caused by genetic variants or statin exposure: impact on human adipose tissue,  $\beta$ -cells and metabolome. *Metabolites.* 2021;11(9):574. DOI: 10.3390/metabo11090574
- Lönnberg KI, Tornio A, Hirvensalo P, Keskkitalo J, Mustaniemi AL, Kiiski JI, et al. Real-world pharmacogenetics of statin intolerance: effects of SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 variants. *Pharmacogenet Genomics.* 2023;33(7):153-160. DOI: 10.1097/fpc.0000000000000504
- Stillemans G, Paquot A, Muccioli GG, Hoste E, Panin N, Åsberg A, et al. Atorvastatin population pharmacokinetics in a real-life setting: influence of genetic polymorphisms and association with clinical response. *Clin Transl Sci.* 2021;15(3):667-679. DOI: 10.1111/cts.13185
- Kolovou G, Kolovou V, Ragia G, Mihas C, Diakoumoukou O, Vasiliadis I, et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin. *Genet Mol Biol.* 2015;38(2):129-137. DOI: 10.1590/s1415-4757382220140239
- Zubiaur P, Benedicto MD, Villalpalo-García G, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Román M, et al. SLCO1B1 phenotype and cyp3a5 polymorphism significantly affect atorvastatin bioavailability. *J Pers Med.* 2021;11(3):204. DOI: 10.3390/jpm11030204
- Proietti R, Neto GAM, Kunzova S, Lo Re O, Ahola-Olli A, Heliste J, et al. Pharmacogenomic profile of a central European urban random population-Czech population. *PLoS ONE.* 2023;18(4):e0284386. DOI: 10.1371/journal.pone.0284386
- Maslub MG, Radwan MA, Daud NAA, Sha'aban A. Association between CYP3A4/CYP3A5 genetic polymorphisms and treatment outcomes of atorvastatin worldwide: is there enough research on the Egyptian population? *Eur J Med Res.* 2023;28(1):381. DOI: 10.1186/s40001-023-01038-1
- Awadallah EA, Hasan NS, Awad MAM, Kamel SA, Yousef RN, Musa NI, et al. Associations of GCKR, TCF7L2, SLC30A8 and IGFB polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian populations. *Jordan J Biol Sci.* 2019;13(3):383-389. Disponible en <https://ijbs.hu.edu.jo/files/vol13/n3/Paper%20Number%202018.pdf>
- Alvarado AT, Muñoz AM, Ybañez-Julca RO, Pineda-Pérez M, Tasayco-Yataco N, Benedéz MR, et al. SLCO1B1 and CYP3A4 allelic variants associated with pharmacokinetic interactions and adverse reactions induced by simvastatin and atorvastatin used in Peru: clinical implications. *J Pharmacy Pharmacogenes Res.* 2023;11(6):934-952. DOI: 10.56499/jppres23.1686\_11.6.934

35. Kim S, Seo JD, Yun YM, Kim H, Kim TE, Lee T, et al. Pharmacokinetics and genetic factors of atorvastatin in healthy Korean subjects. *Front Genet.* 2022;13:83697. DOI: 10.3389/fgene.2022.836970
36. Dagli-Hernandez C, Zhou Y, Lauschke VM, Genvigir FDV, Hirata TDC, Hirata MH, et al. Pharmacogenomics of statins: lipid response and other outcomes in Brazilian cohorts. *Pharmacol Rep.* 2021;74(1):47-66. DOI: 10.1007/s43440-021-00319-y
37. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria.* 2011;36(2):97-108. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.010
38. Guan Z, Wu K, Li R, Yin Y, Li X, Zhang S, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: efficacy and safety. *J Clin Pharmacy Ther.* 2019;44(6):858-867. DOI: 10.1111/jcpt.13025