

Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con falla secundaria a sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2: revisión documental

Mónica Vianney Ayala-Martínez², Nidia Samara Rodríguez-Rivera¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.1> Ciudad de México

Resumen

La diabetes tipo 2 es una patología caracterizada por una deficiencia en la secreción de insulina y una baja sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción. El tratamiento en segunda línea consta de hipoglucemiantes orales llamados sulfonilureas (SU), que promueven la liberación de insulina al bloquear los canales de potasio dependientes de ATP. Con el transcurso del tratamiento se presenta una desensibilización gradual a las SU, conocida como falla secundaria a sulfonilureas (FS-SU), que puede estar relacionada a factores genéticos.

El objetivo del presente trabajo es encontrar asociaciones entre variaciones genéticas específicas: polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), con la falla secundaria a sulfonilureas, a partir de una revisión documental. Encontramos 4 polimorfismos asociados a la FS-SU: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), rs7903146, en diferentes poblaciones. Mientras que rs7756992 del gen CDKL1 no presentó una asociación significativa con la FS-SU pero sí una mejor respuesta a sulfonilureas. Se sustenta el uso de SNPs como marcadores que nos brinden información y sean auxiliares en la toma de decisiones en tratamientos para la DT2 y, a su vez, para implementar estrategias de medicina personalizada.

Palabras clave

Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipoglucemiantes, Sulfonilureas, Farmacogenética.

Abstract

Type 2 diabetes is a pathology characterized by insulin secretion deficiency and low sensitivity of peripheral tissues to its action. Second-line treatment consists of oral hypoglycemic agents called sulfonylureas (SU), which promote insulin release by blocking ATP-dependent potassium channels. Gradual desensitization to SU occurs over the course of treatment, known as secondary sulfonylurea failure, which may be related to genetic factors.

The purpose of the present study is to find associations between specific genetic variations: single nucleotide polymorphisms (SNPs) with secondary sulfonylurea failure, based on literature review. We found 4 polymorphisms associated with secondary sulfonylurea failure: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), and rs7903146, in different populations. While rs7756992 of the CDKL1 gene did not show a significant association, it did show a better response to sulfonylureas. The use of SNPs as markers that provide us with information and are auxiliary in decision-making in treatments for type 2 diabetes and, in turn, to implement personalized medicine strategies is supported.

Keywords:

Type 2 Diabetes Mellitus, Hypoglycemic Agents, Sulfonylureas, Pharmacogenetics.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

² Facultad de Ciencias, UNAM

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología, UNAM

Email: nidia.rodriguez@comunidad.unam.mx

ORCID 0000-0002-1760-181X

Introducción.

La diabetes es una patología con una prevalencia en aumento a nivel mundial y en México. Se caracteriza por una deficiencia en la secreción de insulina y una baja sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción. La asociación americana de diabetes (ADA por sus siglas en inglés) la define como un desorden metabólico crónico que se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a los efectos de la insulina y una deficiencia relativa de la misma ^[1]; estos factores coexisten de manera diferencial en cada paciente, por lo que se cataloga como una enfermedad heterogénea ^[2,3].

Su prevalencia aumenta de forma acelerada. La Federación Internacional de Diabetes estima que para 2045 habrá 629 millones de personas con esta patología, en comparación con los 425 millones de personas en 2017 ^[4]. En México, es la segunda causa de muerte en nuestro país y su tendencia estandarizada por edades no ha hecho más que aumentar ^[5]. ENSANUT 2018 reportó que la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo aumento del 7.6 % en 2006 a 14.4 % ^[6-8].

De todos los tipos de diabetes, aproximadamente el 90% son pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) ^[9].

La terapia para la DT2 incluye modificaciones en el estilo de vida y cuando el control glucémico se vuelve deficiente se utilizan diversos agentes hipoglucemiantes. Se han reportado asociaciones de éxito de diversos tratamientos prescritos en México para pacientes diabéticos ambulatorios: metformina-glibenclamida (OR 6.76), glibenclamida (OR 5.82), metformina (OR 3.86) y acarbosa (OR 3.5) ^[10].

Las sulfonilureas (SU) son uno de los más utilizados debido a su bajo costo y buena capacidad para reducir los niveles de HbA1c ^[2,4]. En México, en el primer nivel de atención las guías de práctica clínica recomiendan el uso de metformina como fármaco de primera línea cuando los valores de HbA1c es $\leq 7.9\%$ y la terapia dual de metformina + la sulfonilurea glibenclamida cuando no se logra control con la monoterapia o cuando la HbA1c se encuentra entre 8 a 8.5% ^[11,12].

A pesar de ser un fármaco de segunda línea, las SU siguen siendo muy utilizadas, son recomendadas por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) cuando fracasa la monoterapia con metformina ^[13]; sobre todo, en regiones donde el costo del tratamiento es un factor determinante ^[14]. En México glibenclamida es la SU más utilizada ^[11].

Las sulfonilureas promueven la secreción de insulina actuando sobre el canal de potasio sensible a ATP (KATP). Los KATP se expresan en muchos tipos celulares desencadenando potenciales de acción que tienen diferentes respuestas biológicas dependiendo el tipo celular ^[15,16]. Este canal es un hetero octámero formado por subunidades Kir6.x y SUR.x ^[9].

Las sulfonilureas se unen al receptor SUR bloqueando la entrada de potasio (K⁺), provocando el descenso en el flujo de K⁺ intracelular, la membrana se despolariza y hay una apertura de canales de calcio (Ca⁺) dependientes de voltaje. El aumento del Ca⁺ intracelular provoca la contracción de los filamentos de acto-miosina responsables de la exocitosis de la insulina, y de esta forma la insulina se secreta rápidamente en grandes cantidades ^[17].

Eventualmente, se presenta una desensibilización gradual en la secreción de insulina por sulfonilureas y el control glucémico en los pacientes se vuelve deficiente. Este fenómeno es conocido como falla secundaria a sulfonilureas y se presenta de forma diferencial entre los pacientes ^[2,18].

Además de los factores clínicos, los factores genéticos son de interés en la aparición de la falla secundaria debido a que se han asociado diversos polimorfismos con variaciones en la respuesta a sulfonilureas ^[4].

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) representan más del 80% de todos los polimorfismos conocidos y se proponen como los principales responsables de las diferencias fenotípicas entre individuos de la misma especie

[19]. Los SNPs son cambios puntuales que ocurren en el genoma con una frecuencia de 1 en 1000 pb, para ser considerados como tales deben estar presentes por lo menos en 2% de una población [20].

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión documental de estudios relacionados con las causas de la falla secundaria a sulfonilureas y su relación con la presencia de variaciones genéticas específicas, en este caso polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs.

Materiales y métodos

Utilizamos la base de datos de PUBMED (NCBI) introduciendo los términos “secondary failure” y “sulfonilurea” unidos mediante el operador booleano “AND”, con un resultado de búsqueda de 348 artículos que posteriormente fueron acotados por publicaciones entre los años 1994 y 2023, 216 artículos resultaron de ese filtro; de los cuales se seleccionaron cinco, por ser los que contenían los polimorfismos de interés y ser previamente trabajados por nuestro grupo: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), rs7903146, rs7756992 y rs2237892 (Figura 1).

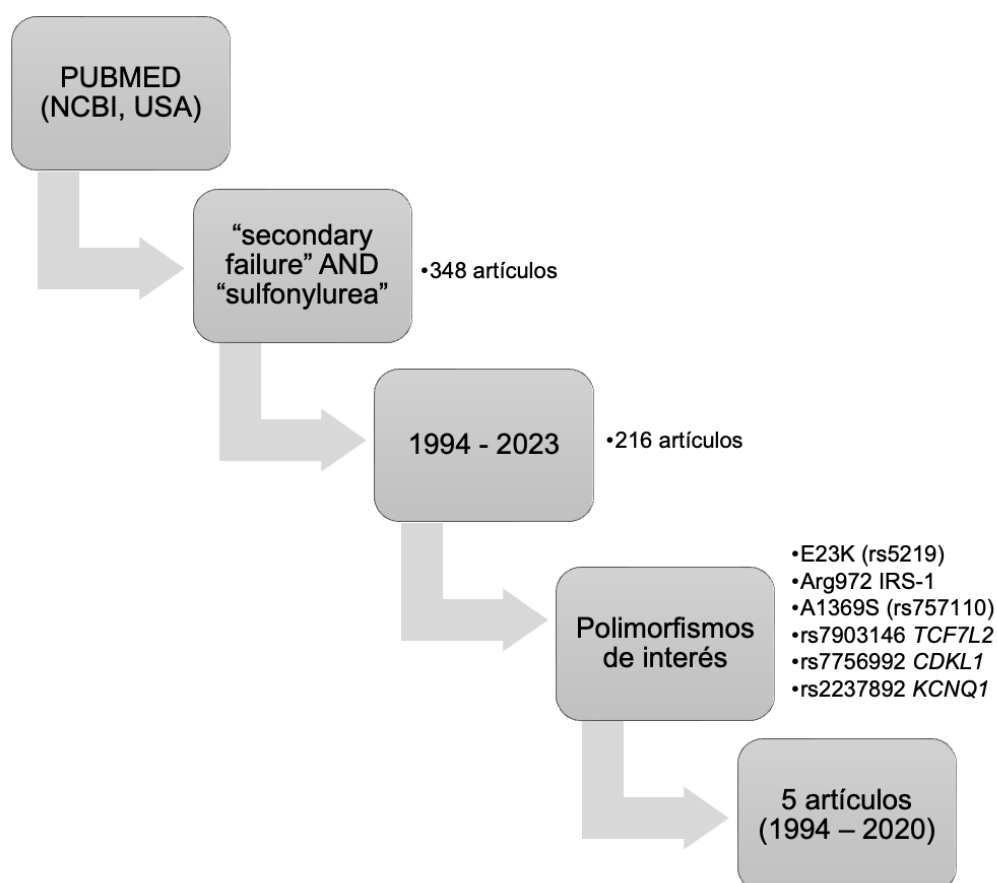


Figura 1. Metodología utilizada para búsqueda y selección de la información.

Resultados

Los principales resultados de la revisión se resumen en la Tabla 1. Respecto a los polimorfismos E23K y Arg972 de los genes KCNJ11 y IRS-1 respectivamente, los autores coinciden en que ambos marcadores se encuentran asociados con la presencia de falla secundaria a sulfonilureas [4,18] y también se encuentran asociados con la baja sensibilidad del canal de potasio sensible a ATP a SU, esto coincide con la presencia de alteraciones en la secreción de insulina. Estos resultados para E23K fueron obtenidos de poblaciones japonesa, egipcia, europea-caucásica, china y malaya [3,9,21]; para Arg972 los resultados se obtuvieron de población egipcia [3]. La presencia del polimorfismo A1369S de ABCC8 en población china, caucásica, egipcia y malaya, disminuye la sensibilidad del canal de potasio sensible a ATP [4], altera la respuesta a SU [9] y también se encontró una asociación con FS-SU. A1369S aumenta la respuesta glucémica en una fase temprana en el tratamiento con SU y se propone su uso como predictor independiente de FS-SU en población malaya [4].

La variante del gen TCF7L2 , IVS3C/T (rs7903146) mostró tener asociación con un fallo en la terapia combinada entre metformina y sulfonilureas [9]; mientras que en los polimorfismos rs7756992 de CDKL1 y rs2237892 de KCNQ1 se encontraron asociaciones con el aumento de riesgo en DT2, pero ninguna relación con la falla secundaria a sulfonilureas o indicios de una respuesta diferencial en terapia con SU [4].

SNP	Gen (Proteína)	Población	Efecto	Refs.
E23K (rs5219)	KCNJ11 (Kir6.2)	Japonesa Egipcia Europea China Malaya	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Sensibilidad metabólica de KATP.	[3,4,9,18,21]
Arg972 (rs1801278)	IRS-1 (IRS-1)	Egipcia	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Secreción de insulina.	[3]
A1369S (rs757110)	ABCC8 (SUR1)	China Caucásica Egipcia Malaya	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Sensibilidad metabólica de KATP. ↑ Respuesta glucémica en la fase temprana de SU.	[4,9]

SNP	Gen (Proteína)	Población	Efecto	Refs.
IVS3C/T (rs7903146)	TCF7L2 (TCF)	China Caucásica Egipcia	Asociado a FS-SU en terapia combinada con metformina.	[9]
rs7756992	CDKL1 (CDKL1)	Malaya	No se encontró asociación con FS-SU. Mejora respuesta a SU.	[4,22]
rs2237892	KCNQ1 (KCNQ1)	Malaya	No se encontró asociación con FS-SU.	[4,22]

SU: sulfonilureas; FS-SU: falla secundaria a sulfonilureas; KATP: canal de potasio dependiente de ATP; Met: metformina.

Discusión

Una de las razones por las cuales hay una reducción a la respuesta a sulfonilureas es el proceso de apoptosis que experimentan las células β pancreáticas debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad propias de la DT2 por su carácter crónico.

La función reducida de las células β y el aumento de la resistencia a la insulina dificultan aún más el logro de los objetivos glucémicos ^[4], pero al haber variabilidad dentro de los pacientes con estilos de vida y un control farmacológico similar, esto sugiere que hay más factores implicados en la respuesta diferencial a estos fármacos. Los componentes moleculares, aún no están claros, pero se ha sugerido que los factores genéticos pueden predisponer a la respuesta inadecuada a los agentes antidiabéticos orales ^[3,21].

Basándonos en los distintos trabajos consultados para esta revisión, los polimorfismos E23K (rs5219) de KCNJ11, Arg972 (rs1801278) de IRS-1, A1369S (rs757110) de ABCC8 y IVS3C/T (rs7903146) de TCF7L2 están asociados a falla secundaria a sulfonilureas, ya sea en monoterapia o terapia combinada con metformina (Tabla 1) y en el caso de rs7756992 de CDKL1 este brinda una mejoría en la respuesta al tratamiento. No hay discordancia entre los autores consultados sobre

los resultados presentados en la Tabla 1, aunque se citan algunos trabajos en donde no se encontró asociación alguna entre los polimorfismos de interés y la falla secundaria, de ahí la idea de estudiarlos con distintas herramientas, pues cada estudio tiene limitaciones que requieren consideración ^[21].

Las SU son fármacos accesibles y con una efectividad alta al inicio del tratamiento, los SNPs relacionadas con falla secundaria pueden ser utilizados como marcadores que nos brinden información y sean auxiliares en la toma de decisiones en tratamientos para la DT2 ^[18].

El objetivo final de la farmacogenética es el desarrollo de la medicina personalizada a través de perfiles genéticos individuales que puedan predecir qué individuos con una condición médica específica responderán a una terapia médica específica durante un tiempo determinado ^[9].

Conclusiones:

En pacientes con tratamiento de sulfonilureas, la presencia de alguno de estos polimorfismos puede incrementar la probabilidad de presentar falla secundaria a sulfonilureas, que conlleva complicaciones a largo plazo tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina. Es posible que genotipos específicos puedan predisponer a un menor tiempo útil del tratamiento con SU.

El estudio de estos polimorfismos como biomarcadores en población mexicana es de interés por el contexto de la DT2 en el país y podría ser útil en la implementación de estrategias de medicina personalizada.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado gracias al financiamiento del Programa UNAM-PAPIIT IA207723.

Referencias

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care [Internet] 2021 [citado 2022 jun 9];44:S15–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33298413>
2. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, et al. Secondary sulfonilurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract 2005;70.
3. Sisi AE, Metwally SS, Dawood NA. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonilurea in Egyptian patients with type 2 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab 2011;2:155–64.
4. Loganadan NK, Huri HZ, Vethakkan SR, Hussein Z. Clinical and genetic predictors of secondary sulfonilurea failure in Type 2 diabetes patients: The SUCLINGEN study. Pharmacogenomics 2020;21.
5. OMS. Diabetes: perfiles de los países 2016 obtenidos por la OMS [Internet]. 2016 [citado 2022 jul 26]; Available from: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/material/108/diabetes-perfiles-de-los-paises-2016-obtenidos-por-la-oms>
6. Hernandez AM, Rivera DJ, Shamah-Levy T, Cuevas NL, Gómez AML, Gaona PE, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Informe final de resultados [Internet]. 2016;151. Available from: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados.
8. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernandez-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. Nutr Rev [Internet] 2017;75:4–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049745>
9. Song J, Yang Y, Mauvais-Jarvis F, Wang YP, Niu T. KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 polymorphisms and the response to sulfonilurea treatment in patients with type 2 diabetes: A bioinformatics assessment. BMC Med Genet 2017;18.
10. Diaz de Leon-Castaneda C, Altagracia-Martinez M, Kravzov-Jinich J, Cardenas-Elizalde Mdel R, Moreno-Bonett C, Martinez-Nunez JM. Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. Clinicoecon Outcomes Res [Internet] 2012;4:57–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427724>
11. Instituto Mexicano del Seguro Social, Salud CN de ET en. Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 en el primer nivel de Atención [Internet]. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2014. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
12. Zarate A, Barsuto L, Saucedo R, Hernandez-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;3:293–6.
13. Social IM del S, editor. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica [Internet]. 2018; Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
14. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care [Internet] 2020;43:S98–110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862752>
15. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. Physiol Rev [Internet] 2010;90:291–366. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086079>
16. Tinker A, Aziz Q, Li Y, Specterman M. ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. Compr Physiol [Internet] 2018;8:1463–511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215858>
17. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonilureas and their use in clinical practice. Archives of

- Medical Science 2015;11.
18. Shimajiri Y, Yamana A, Morita S, Furuta H, Furuta M, Sanke T. Kir6.2 E23K polymorphism is related to secondary failure of sulfonylureas in non-obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4.
 19. Shastri BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol* [Internet] 2009 [citado 2023 mar 7];578:3–22. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx/2443/19768584/>
 20. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* [Internet] 1999;234:177–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037811199900219X>
 21. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic β -cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91.
 22. Loganadan NK, Huri HZ, Vethakkan SR, Hussein Z. Pharmacogenetics of sulfonylurea-induced hypoglycemia in Type 2 diabetes patients: The SUCLINGEN study. *Pharmacogenomics* 2021;22:1057–68.