

## Asociación de los polimorfismos rs2289669 en el gen MATE1 y rs622342 en el gen OCT1 con la efectividad terapéutica de la metformina en pacientes diabéticos del noreste de México.

Jorge Guía<sup>a</sup>, Isaías Balderas-Rentería<sup>a</sup>, Eder Arredondo-Espinoza<sup>a</sup>, Omar González<sup>a</sup>, Myrna Yeverino-Gutiérrez<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica, Av. Guerrero y Progreso, S/N, Col. Treviño, Monterrey, N.L. CP 64570. Mx.

\*E-mail: myrmayeverino@gmail.com.

**Palabras clave:** diabetes, metformina, polimorfismos.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad endócrino-metabólica caracterizada por hiperglucemia causada por una resistencia a la insulina<sup>1</sup>. Las diferentes terapias para la enfermedad incluyen un cambio de estilo de vida y el uso de fármacos antidiabéticos<sup>2</sup>. La metformina es el fármaco mayormente prescrito para la DM2<sup>3</sup>, se ha reportado que la metformina tiene una variabilidad de efectividad entre individuos, por lo que se han reportado ciertos genes involucrados en la farmacocinética de éste fármaco y en su diferencia de efectividad<sup>4</sup>, destacan los genes SLC22A1 que codifica para OCT1 (Transportador de cationes orgánicos) y SLC47A1 que codifica para MATE1 (Transportador de salida renal) y algunos polimorfismos presentes en estos genes han sido involucrados en una mejor respuesta al tratamiento en pacientes diabéticos<sup>5</sup>.

### Parte experimental

El estudio fue realizado con 96 voluntarios recién diagnosticados de DM2, se les evaluó la circunferencia de cintura (CC), la talla y el peso al inicio del estudio, además se cuantificó la HbA1c al inicio del tratamiento y 3 meses después. Se obtuvo el DNA mediante de la técnica de fenol-cloroformo y se cuantificó con espectrofotómetro NanoDrop®. La genotipificación se realizó por PCR-RFLP (Reacción en Cadena de la Polimerasa-Polimorfismos de Longitud de Restricción, por sus siglas en inglés) para el polimorfismo en MATE1 y por PCR en tiempo real para el polimorfismo en OCT1. La prueba de  $\chi^2$  fue utilizada para establecer el equilibrio de Hardy-Weinberg y para las asociaciones se realizaron pruebas de ANOVA entre los diferentes genotipos y las variables del estudio.

### Resultados y discusión

La población fue de 45 hombres y 51 mujeres, se reportó una edad promedio de 56.25 ( $\pm 11.09$ ), una estatura de 161.22 cm ( $\pm 11.23$ ), un peso de 77.59 kg ( $\pm 17.13$ ), una CC de 98.04 cm ( $\pm 12.41$ ), un IMC de 30.05 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 7.61$ ) y una HbA1c de 6.84% ( $\pm 0.89$ ). Los resultados de los diferentes genotipos y frecuencias alélicas para el polimorfismo en MATE1 fueron los siguientes: GG 32.3%, GA 44.8%, AA 37.5%, G 54.7% y A 45.3%. Los resultados para los genotipos y frecuencias alélicas para OCT1 fueron: CC 12.5%, CA 50.0%, AA 37.5%, C 37.5% y A 62.5%. La población estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg con una  $p=0.806$  para el polimorfismo en OCT1 y  $p=0.641$  para el polimorfismo en MATE1.

Al final de los 3 meses solamente 70 individuos siguieron con el tratamiento con una reducción promedio de HbA1c de 0.24 ( $\pm 0.47$ ), se encontró una asociación significativa entre el genotipo AA y una mayor reducción de la HbA1c ( $0.41 \pm 0.06$   $p=0.003$ )

comparado con los otros genotipos (CC  $0.34 \pm 0.01$  y CA  $0.31 \pm 0.04$ ) en el intervalo de reducción de 0.26-0.50 de HbA1c. Se ha genotipificado los polimorfismos en otras poblaciones alrededor del mundo, en Holanda en el 2010 han reportado para ambos polimorfismos las siguientes frecuencias: para MATE1 GG 32.0%, GA 49.0% y AA 19%, mientras que para OCT1 CC 13.0%, CA 48.0% y AA 39%<sup>6</sup>. En 2013 en Eslovaquia nuevamente estudiaron ambos genes obteniendo las siguientes frecuencias genotípicas: para MATE1 GG 30.0%, GA 50.0% y AA 20.0%, para OCT1 CC 5.0%, CA 41.0% y AA 54%<sup>7</sup>.

En el sur de la India en el 2014 se obtuvieron las siguientes frecuencias para OCT1: CC 6.0%, CA 28.0% y AA 66.0%<sup>8</sup>. Mientras que para MATE1 en China en el 2016 se reportaron las siguientes frecuencias<sup>9</sup>: GG 23.0% GA 48.0% y AA 29.0% y en 2017 en Irán reportaron<sup>2</sup>: GG 33.0%, GA 52.0% y AA 14.0%.

Para las asociaciones de los genotipos con la efectividad de la metformina, estudios realizados en Holanda reportan para el genotipo AA en OCT1 la mayor reducción en la HbA1c<sup>6</sup>, en el sur de la India los investigadores reportaron resultados similares, teniendo un mayor efecto terapéutico los pacientes con genotipo AA en OCT1<sup>8</sup>.

### Conclusiones

Se reportaron por primera vez en población mexicana las frecuencias para los polimorfismos rs2289669 en el gen MATE1 y rs622342 en el gen OCT1. Se encontró una asociación significativa entre el genotipo AA del gen OCT1 y una mayor reducción de los valores de HbA1c.

### Referencias

1. Balderas I. *Diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Un abordaje multidisciplinario*. 1ra ed.; El manual moderno: México, D.F., 2015.
2. Mousavi S.; Kohan L.; Yavarian M.; Habib A. *Mol Biol Res Com*. **2017**, 6, 91-94.
3. American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org> (consultado el 17 de abril de 2018).
4. Manolopoulos VG.; Ragia G.; Tavidou A. *Pharm*. **2011**, 12, 1161-1191.
5. Dawed A.; Zhou K.; Pearson E. *Pharm and Pers Med*. **2016**, 9, 17-29.
6. Becker M.; Visser L.; Van Schaik R.; Hofman A.; Vitterlinden A.; Stricker B. *Pham J*. **2010**, 20, 242-247.
7. Tkáč I.; Klimčáková L.; Javorský M.; Fabianová M.; Schroner Z.; Hermanová H.; Babjaková E.; Tkáčová R. *Diab, obes and metab*. **2013**, 15, 189-191.
8. Umamaheswaran G.; Praveen R.; Damodaran S.; Das A.; Adithan C. *Clin and Exp Med*. **2014**, 15, 511-517.
9. Xiao D.; Guo Y.; Li X.; Yin J.; Zheng W.; Qiu X.; Xiao L.; Liu R.; Wang S.; Gong W.; Zhou H.; Liu Z. *Int J of End*. **2016**