

# **Metabolismo de la Metformina y su relación con variantes en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2***

**Salto, Uruguay 2024**

**CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - Grupo 116**

Br. María Pía Andrade<sup>1</sup>  
Br. María Natalia Bertolotto<sup>1</sup>  
Br. Mauricio Coito<sup>1</sup>  
Br. Melina Marchessi<sup>1</sup>  
Br. Ruben Rastellino<sup>1</sup>  
Br. Julieta Suárez<sup>1</sup>

**Orientadores: Gabriela Burqueño Rodríguez,<sup>2</sup> Julio da Luz<sup>2</sup> y Ana María Soler<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Ciclo de Metodología Científica II 2024 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, CENUR Litoral Norte, Uruguay**

<sup>2</sup> **Laboratorio de Genética Molecular Humana. Departamento de Ciencias Biológicas - CENUR Litoral Norte**

## Índice

<b>Índice de Figuras y tablas</b> .....	2
<b>Abreviaturas utilizadas en el texto</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>Graphical Abstract.</b> .....	6
<b>Introducción</b> .....	7
<b>Definición</b> .....	7
<b>Tipos de diabetes</b> .....	7
<b>Factores de riesgo</b> .....	8
<b>Formas de presentación</b> .....	8
<b>Los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus son</b> .....	9
<b>Tratamiento</b> .....	9
<b>Farmacocinética y farmacodinámica de la metformina</b> .....	10
<b>Antecedentes</b> .....	12
<b>Planteo del problema</b> .....	13
<b>Justificación</b> .....	13
<b>Objetivos</b> .....	14
<b>Objetivos generales</b> .....	14
<b>Objetivos específicos</b> .....	15
<b>Metodología</b> .....	15
<b>Consideraciones éticas</b> .....	16
<b>Resultados</b> .....	17
<b>Discusión y conclusiones</b> .....	22
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	26
<b>Agradecimientos</b> .....	29
<b>Anexos</b> .....	30

## Índice de Figuras y tablas

<b>Figura 1.</b> Representación esquemática del transporte de la metformina en el epitelio intestinal, hígado y riñón.	<b>11</b>
<b>Tabla 1.</b> Frecuencia del alelo menos frecuente (MAF) en las poblaciones de Uruguay.	<b>16</b>
<b>Tabla 2.</b> Comparación de las frecuencias genotípicas de los 16 polimorfismos analizados en la población de Salto con otras poblaciones de Uruguay y del mundo.	<b>17</b>
<b>Tabla 3.</b> Distribución de los pacientes por edad y sexo.	<b>18</b>
<b>Tabla 4.</b> Valores del IMC en la muestra de pacientes.	<b>18</b>
<b>Tabla 5.</b> Niveles de hemoglobina glicosilada.	<b>18</b>
<b>Tabla 6.</b> Medición más reciente de niveles de hemoglobina glicosilada.	<b>19</b>
<b>Tabla 7.</b> Antidiabéticos orales.	<b>19</b>
<b>Figura 2.</b> Relación entre los porcentajes de la última medida de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con distintas variables clínicas y demográficas.	<b>20</b>
<b>Tabla 8.</b> Estadísticos descriptivos de la primera medida de HbA1c obtenida y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.	<b>20</b>
<b>Tabla 9.</b> Estadísticos descriptivos de la segunda medida de HbA1c obtenida y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.	<b>21</b>
<b>Tabla 10.</b> Estadísticos descriptivos del cambio de HbA1c entre la primera y segunda medida y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.	<b>21</b>

## **Abreviaturas utilizadas en el texto**

**SLC22A1:** Familia de portadores de soluto 22 miembro 1.

**SLC22A2:** Familia de portadores de soluto 22 miembro 2.

**OCT1:** Transportador catiónico 1.

**OCT2:** Transportador catiónico 2.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DM II:** Diabetes Mellitus tipo II.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**PTOG:** Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.

**AMPK:** Proteína quinasa activada por adenosin monofosfato.

**SNP:** Polimorfismo de nucleótido único.

**SNPs:** Polimorfismo de nucleótido simple.

**MAF:** Frecuencia del alelo menos común.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**RAP:** Red de atención del primer nivel.

**ASSE:** Servicios de salud del estado.

**CENUR:** Centro Universitario Regional Litoral Norte.

**UBA:** Unidad Básica Asistencial.

**OG1:** Obesidad Grado 1.

**OG2:** Obesidad Grado 2.

**OG3:** Obesidad Grado 3.

**FR:**Factor de riesgo.

**UY:** Uruguay.

**MVD:** Montevideo.

**RV:** Rivera.

**TBO:** Tacuarembó.

**LWK:** *Luhya in Webuye, Kenya.*

**YRI:** *Yoruba in Ibadán, Nigeria.*

**CLM:** *Colombian in Medellín.*

**PEL:** *Peruvian in Lima.*

**PUR:** *Puerto Rican in Puerto Rico.*

**MXL:** *Mexican ancestry in Los Angeles, California.*

**CHB:** *Han Chinese in Beijing, China.*

**CHS:** *Southern Han Chinese.*

**CEU:** *Utah residents with Northern and Western European ancestry.*

**IBS:** *Iberian populations in Spain.*

**TSI:** *Toscani in Italy.*

## **Resumen**

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica, con gran prevalencia en Uruguay, relevante por los daños orgánicos que ocasiona. El tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 es la metformina, aunque puede ajustarse con el tiempo.

Este estudio buscó identificar variantes en los genes *SLC22A1/OCT1* y *SLC22A2/OCT2*, involucrados en el metabolismo de la metformina, y analizar su posible relación con los antidiabéticos orales administrados en policlínicas de Salto. Se comparó la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con la dosis de metformina, sexo, IMC y edad de los pacientes, además se estudió la dosis administrada en función de dichos factores.

Se trató de un estudio observacional retrospectivo, donde se recolectó datos de historias clínicas de los pacientes y se utilizó datos del proyecto "Variabilidad genética humana en el Uruguay y aspectos micro evolutivos subyacentes", aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación (Nro.exp:121900-000022-22), con la Dra. Mónica Sans como responsable y el Dr. Julio da Luz como integrante.

Se determinó las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2*, se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se comparó los datos de la población de Salto con otras poblaciones uruguayas y del mundo. La comparación de los niveles de HbA1c con las variables categóricas se realizó por el test de Mann-Whitney debido a que no se pudo comprobar la normalidad de los datos.

A partir de los datos obtenidos, se discutieron los resultados y se intentó inferir si los datos genéticos pueden influir en el uso de metformina y el control de la glicemia.

*Palabras clave: Diabetes mellitus, Metformina, SLC22A1/OCT1, SLC22A2/OCT2.*

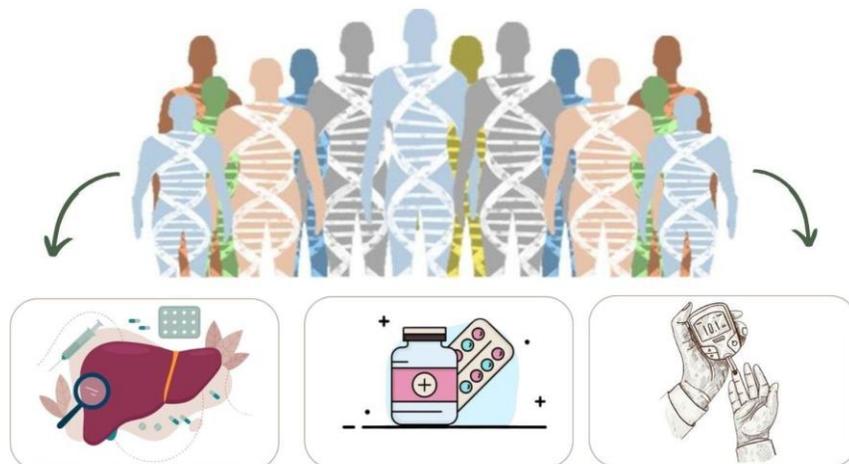
## Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, with high prevalence in Uruguay, relevant for the organic damage it causes. The first-line treatment for type 2 diabetes mellitus is metformin, although it can be adjusted over time.

This study sought to identify variants in the SLC22A1/OCT1 and SLC22A2/OCT2 genes, involved in metformin metabolism, and analyze their possible relationship with oral antidiabetics administered in polyclinics in Salto. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) was compared with the dose of metformin, sex, BMI, and age of the patients, and the administered dose was studied based on these factors.

This was a retrospective observational study, where data was collected from the patient's medical records, and data from the project "Human genetic variability in Uruguay and underlying microevolutionary aspects" was used, approved by the Ethics Committee of the Faculty of Humanities and Sciences. of Education (Exp No.:121900-000022-22), with Dr. Mónica Sans as responsible and Dr. Julio da Luz as a member. The genotypic and allelic frequencies of the variants in the SLC22A1 and SLC22A2 genes were determined, the Hardy-Weinberg equilibrium was calculated, and the Salto population data was compared with other Uruguayan and world populations. The comparison of HbA1c levels with categorical variables was performed using the Mann-Whitney test because the normality of the results were discussed from the data obtained, and an attempt was made to infer whether genetic data can influence the use of metformin and glycemic control.

## Graphical Abstract.



## **Introducción**

### **Definición**

“La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre), que con el tiempo conduce a daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios” (1).

Es un desorden metabólico caracterizado por hiperglicemias crónicas asociado a alteración del metabolismo proteico, lipídico y de hidratos de carbono que desencadenan disminución de la producción de insulina y/o alteraciones en la función de la misma (2).

### **Tipos de diabetes**

La diabetes mellitus se puede clasificar en DM tipo I, tipo II y otros tipos específicos. La diabetes tipo 1 se genera por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, esto genera una deficiencia absoluta de insulina (2).

En cambio, la diabetes tipo 2 es de etiología multifactorial, con componentes ambientales, étnicos y genéticos. Sin embargo, estos últimos explican solamente entre un 10% y 15% de la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. La diabetes tipo 2 consiste en la pérdida progresiva de la secreción de insulina y resistencia periférica a la misma (2).

Existen otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, diabetes mellitus neonatal, diabetes gestacional, enfermedades del páncreas exocrino y las inducidas por fármacos (como los glucocorticoides) (3).

En el estudio de investigación se hizo hincapié en DM tipo II, siendo este el tipo más común de diabetes y que actualmente afecta tanto a adultos, niños y adolescentes.

## **Factores de riesgo**

Algunos de los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 son los siguientes: edad, sexo, etnia, susceptibilidad genética, obesidad, diabetes gestacional, fármacos, inactividad física/sedentarismo, tabaquismo.

En cuanto a la edad y el sexo, la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad, y se observó que hay mayor prevalencia de hombres entre 30-69 años, y la prevalencia en mujeres mayor 70 años (2).

En lo que confiere a la etnia, en personas caucásicas se consideró menor el riesgo que en el resto de otras etnias estudiadas (asiáticos, hispanos, afrodescendientes) (2).

En cuanto a la susceptibilidad genética, se observó agregación familiar, donde las personas con una madre o padre con diabetes presentaron un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, independientemente del progenitor que la presentara. Además, el riesgo aumenta más si ambos progenitores padecen dicha enfermedad (2).

Dentro de los factores de riesgo, el más importante es el índice de masa corporal (IMC). Junto con la obesidad abdominal aumenta el riesgo de diabetes en varones (2).

Existe evidencia de que algunos fármacos favorecen el desarrollo de diabetes. Algunos estudios sugieren que los antipsicóticos atípicos son un factor de riesgo para la diabetes. Se ha observado que pacientes con esquizofrenia tratados con estos fármacos presentan una prevalencia de DM II mayor a la de la población general. También, se estudiaron diuréticos y betabloqueantes donde se describió un mayor riesgo de desarrollar diabetes al utilizar una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos (2).

## **Formas de presentación**

- Sintomática con un síndrome diabético precoz - presenta poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.
- Asintomática (3).

## **Los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus son**

- Síndrome diabético precoz y una glicemia en plasma venoso al azar  $\geq$  200 mg/dl.
- Dos glicemias basales en plasma venoso  $\geq$  126 mg/dl previo ayuno 8 hs.
- Dos glicemias en plasma venoso a las 2 horas  $\geq$  200 mg/dl en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- Una hemoglobina glicosilada  $\geq$  6,5% (4).

## **Tratamiento**

Aunque los enfoques de prevención y tratamiento difieren según los tipos de diabetes, existen estrategias bien establecidas para reducir la morbimortalidad, sea cual sea el tipo de diabetes, se debe tener en cuenta dos pilares fundamentales como es el tratamiento higiénico-dietético y farmacológico (2).

En esta instancia se hablará del tratamiento farmacológico de la DM II. El mismo se debe iniciar al momento del diagnóstico, mientras se empieza un tratamiento higiénico dietético.

Basar la elección del tratamiento en:

- La eficacia del tratamiento en término de respuesta metabólica.
- La seguridad y tolerabilidad del mismo.
- Las circunstancias clínicas individuales (comorbilidades, polifarmacia, etc.)
- Las preferencias y necesidades individuales del paciente.
- Los costos de los fármacos (2).

Dentro de los fármacos que se pueden utilizar para el tratamiento de la diabetes, los que se encuentran disponibles en las policlínicas a trabajar son los siguientes dos grupos: biguanidas (metformina) y sulfonilureas (glimpirida, glibenclamida) (4).

Siguiendo con el objetivo principal del trabajo de investigación, la metformina (fármaco antidiabético) es el fármaco recomendado como primera elección. Este actúa disminuyendo la resistencia a la insulina, y la producción hepática de glucosa (4).

La metformina ha demostrado ser eficaz en reducir la glicemia y la HbA1c, observándose disminuciones entre 1% y 2% de la HbA1c. Se considera el fármaco de elección para personas con diabetes asociadas a sobrepeso u obesidad. Además,

de ser un buen fármaco para disminuir la glicemia y la HbA1c, ayuda a los pacientes a la pérdida de peso. La reducción en el peso es de 1 a 5 kg más en comparación con las sulfonilureas y la insulina. La metformina en relación con los otros fármacos que se mencionaron no produce hipoglicemia como efecto adverso (2).

La dosis óptima en los pacientes es aproximadamente 2000 mg/día. Dentro de los efectos adversos frecuentes de la metformina se encuentran los gastrointestinales (dolor abdominal, náusea y diarrea). Por tal motivo, se debería partir de una dosis de 500 mg/día en dosis ascendentes, pudiendo llegar hasta 2000 mg/día, de manera de mejorar la tolerancia a la misma.

Un efecto adverso importante y grave es la acidosis láctica, teniendo una incidencia de 6,3 casos por cada 100.000 pacientes/año (2).

Por otra parte, respecto al grupo de las sulfonilureas se encuentran la glimepirida, glibenclamida, gliburida. Estas se consideran insulina secretagogos por su acción estimulando la liberación de insulina por las células beta del páncreas. Son eficaces en la reducción de HbA1c. Se deben considerar como tratamiento inicial cuando la metformina no se tolera o está contraindicada (2).

### **Farmacocinética y farmacodinámica de la metformina**

La metformina se absorbe a nivel del enterocito por la proteína *OCT1* codificada por el gen *SLC22A1*, que funciona como un canal transmembrana. Esta misma proteína es la principal vía de captación de la metformina a nivel hepático. La acción de la metformina es por vía de la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) que resulta en la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado. Además, *OCT1* interviene en la reabsorción de metformina a nivel de los túbulos renales (5).

Por otro lado, el transportador *OCT2* codificado por el gen *SLC22A2* se expresa en la membrana basolateral de los túbulos renales distales y facilita la absorción de metformina desde la circulación hacia las células epiteliales renales, para luego ser excretada nivel renal por otros transportadores *MATE1/SLC47A1* y *MATE2-K/SLC47A2* (Figura 1) (5).

Se han identificado más de 30 polimorfismos en el gen *SLC22A1/OCT1*, los cuales están asociados con diferentes respuestas a la metformina en varios grupos étnicos.

Entre estos, el polimorfismo Met408Val (rs628031) del gen *SLC22A1/OCT1* ha sido el más investigado, mostrando variaciones en la respuesta a la metformina según la población estudiada (6).

En relación con el gen *SLC22A2/OCT2*, se examinaron las consecuencias funcionales de cuatro variantes no sinónimas, M165I, A270S, R400C y K432Q con frecuencias alélicas de 1% o más. De estas, las variantes M165I y R400C presentaron actividad disminuida en ensayos *in vitro*. Estas variantes se observaron solamente en población afroamericana (7).

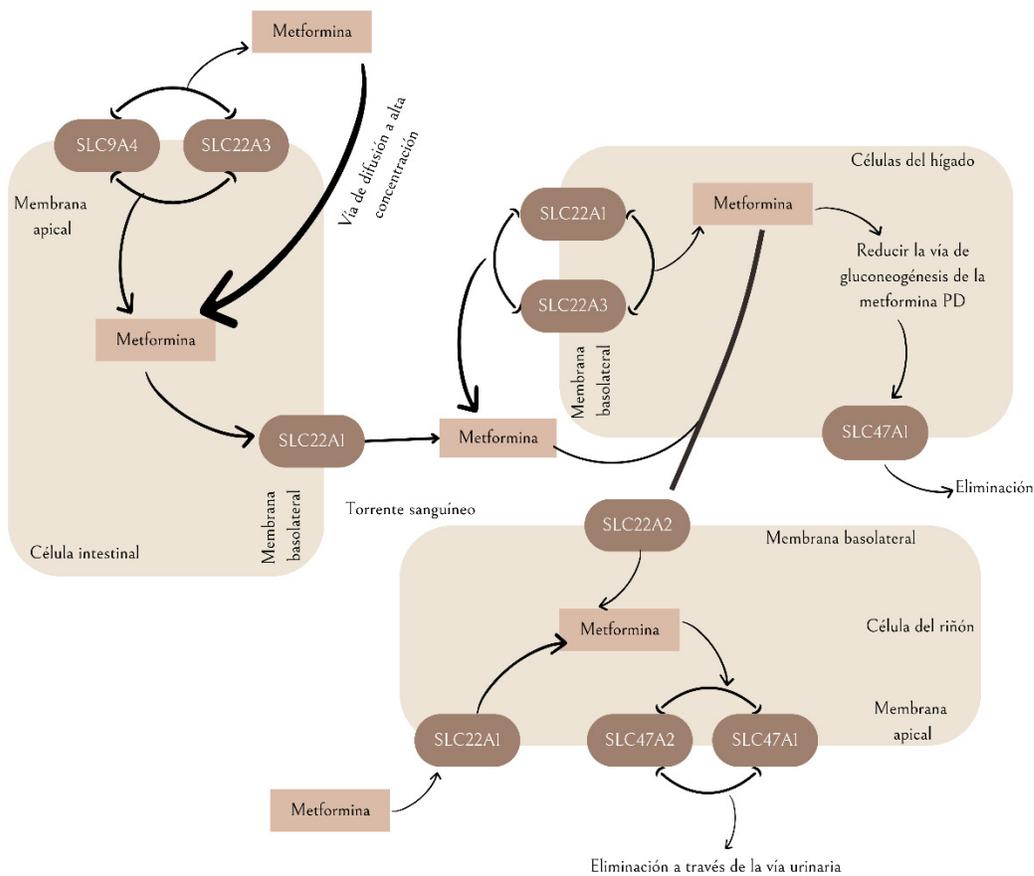


Figura 1. Representación esquemática del transporte de la metformina en el epitelio intestinal, hígado y riñón.

## **Antecedentes**

Un estudio realizado en China en el año 2015 reveló que variantes genéticas en el gen *SLC22A1* (rs1867351, rs4709400, rs628031 y rs2297374) pueden influir en la eficacia de la respuesta a la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

Los sujetos con el genotipo rs1867351 T/T o rs4709400 G/G mostraron una mayor reducción en la glucosa plasmática posprandial, teniendo en cuenta la comparación con los individuos que presentan diferentes genotipos de estos. Por otro lado, los sujetos con el genotipo rs2297374 C/T, rs4709400 G/G o rs628031 G/G exhibieron mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas. Por último, los sujetos con el genotipo rs1867351 T/T, rs628031 A/A o rs2297374 C/ mostraron mayor reducción en la prueba de hemoglobina glicosilada en comparación con los otros diferentes genotipos de estos. Este estudio concluye que los rs1867351, rs4709400, rs628031 y rs2297374 del gen *SLC22A1* tienen efectos selectivos sobre la glucosa plasmática posprandial, glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 en la población de Shanghái, tratados con metformina (8).

Un estudio similar, realizado en el año 2019 en la población de México, evaluó si las variaciones genéticas en los genes *SLC22A1*, *SLC22A2* podrían asociarse con una respuesta alterada a la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En este estudio se midieron los niveles de hemoglobina glicosilada en tres períodos del tratamiento, al inicio, a los seis meses y al año. Se analizaron cinco polimorfismos en los genes *SLC22A1* y los resultados revelaron que hay una asociación significativa entre tres genotipos de los estudiados (CC-rs622342, AA-rs628031, GG-rs594709) en el gen *SLC22A1*, con aumento en los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre durante el periodo de seguimiento pudiendo contribuir en la identificación de pacientes con una respuesta a la metformina alterada antes de iniciar el tratamiento (9).

Otro estudio realizado en la de Clínica de Diabetes del Hospital Universitario Rey Abdullah (KAUH), en Jordania, reveló que el SNP rs12194182 del gen *SLC22A3*, también involucrado en el transporte de metformina al hígado y a las células intestinales, se asoció con menores niveles de HbA1c. Sin embargo, este SNP no se

asoció con el control glicémico. Debido a la alta prevalencia de la enfermedad y sus complicaciones entre la población, los resultados de este estudio podrían proporcionar grandes beneficios a los pacientes en la terapia personalizada de DM II en Jordania. El inicio de un tratamiento individual temprano ayudaría en el pronóstico de la enfermedad y, podría, conducir a tasas más bajas de complicaciones de la DM II debido a regímenes de tratamiento mejores y más enfocados (10).

No obstante, se requieren más estudios para evaluar la variabilidad de la respuesta de la glicemia a la metformina en poblaciones específicas debido a las marcadas diferencias en los hábitos dietéticos a nivel mundial, especialmente en la ingesta de micronutrientes.

### **Planteo del problema**

El presente estudio se enfocó en comprender la magnitud, frecuencia y distribución del problema relacionado con la respuesta terapéutica variable de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. Se buscó entender cómo los polimorfismos genéticos en los genes *SLC22A1/OCT1* y *SLC22A2/OCT2* contribuyen a esta variabilidad y en qué medida afecta a diferentes grupos de población.

### **Justificación**

La diabetes mellitus es una enfermedad con especial relevancia en toda la región y principalmente en Uruguay.

Según la OPS en las últimas tres décadas la prevalencia de la DM II aumentó de manera significativa en países de todos los niveles de ingresos. A nivel mundial, en 2015 fue de 425 millones de personas. Hasta fines de 2023 se estimaban cifras nacionales cercanas al 7.6% de los adultos entre las edades de 25 y 64 años, y se especulaba que esa cifra iría en ascenso. La diabetes mellitus tipo 2 representa más del 95% de los casos (11).

Es una patología crónica que no solo afecta en la calidad de vida diaria de las personas, sino que también el daño orgánico avanza progresivamente con el tiempo, atacando el corazón, vasos sanguíneos, riñones, ojos y sistema nervioso, por lo que tiene severas consecuencias médicas en caso de no ser controlada adecuadamente.

En Uruguay el tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 es la metformina, muchas veces este tratamiento es fluctuante y va cambiando a lo largo del tiempo, agregando fármacos o cambiando el plan terapéutico. Como es el principal medicamento que se utilizará para controlar esta enfermedad, es evidente la gran importancia de que este fármaco actúe adecuadamente y sea utilizado efectivamente en pacientes que lo requieran, así como también la importancia de minimizar el riesgo que corren los pacientes que lo utilizan y no les es efectivo, no solo de la propia enfermedad, sino que también efectos adversos del tratamiento.

Se reconoce que existe conocimiento actual sobre el impacto de los polimorfismos genéticos y los factores ambientales en la respuesta a la metformina, pero aún hay aspectos por investigar. No está claro en qué medida las variantes genéticas contribuyen a las discrepancias en la respuesta terapéutica ni si existen soluciones efectivas para optimizar el tratamiento con este fármaco.

Esta investigación buscó generar conocimiento acerca de las variantes genéticas presentes en nuestra población y que podrían influir en el metabolismo de la metformina. Por otra parte, se analizó en una muestra de pacientes medicados con metformina, la dosis de esta, los niveles de glucosa en sangre, de HbA1c, edad, sexo e IMC y se identificó la variabilidad en la respuesta a la metformina. Estos datos junto con los datos genéticos nos indicaron posibles vías para la optimización del tratamiento con metformina, y a futuro la posibilidad de adecuar al tratamiento de acuerdo con el genotipo de los pacientes.

Los recursos para llevar a cabo la investigación estuvieron al alcance de los investigadores, se contó con la información del uso de la metformina, del tratamiento de la diabetes tipo 2 en las policlínicas de Salto, y la muestra de información genética de una base de datos de la población.

## **Objetivos**

### **Objetivos generales**

1. Identificar variantes en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2* involucradas en el metabolismo de la metformina en muestras de diferentes poblaciones del Uruguay, específicamente: Salto, Montevideo, Tacuarembó y Rivera.

2. Analizar en una muestra de pacientes de las policlínicas de Salto que consumen antidiabéticos orales, la dosis, niveles de glicemia, HbA1c y variables clínicas y paraclínicas.

### **Objetivos específicos**

- Identificar y determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de variantes en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2* en una muestra de la población de Salto y compararlas con otras poblaciones.
- Releva la dosis administrada de metformina, otros antidiabéticos orales, los niveles de glicemia, HbA1c, sexo biológico, índice de masa corporal (IMC) y edad de los pacientes.
- Comparar la hemoglobina glicosilada con la dosis de metformina, sexo, IMC y edad de los pacientes.

### **Metodología**

En este estudio se usaron datos ya disponibles del proyecto "Variabilidad genética humana en el Uruguay y aspectos micro evolutivos subyacentes", aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación (Nro. exp: 121900-000022-22), cuya responsable fue la Dra. Mónica Sans y el Dr. Julio da Luz uno de los integrantes. En este proyecto se genotiparon aproximadamente 800,000 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en 201 individuos uruguayos: 47 de Salto, 50 de Rivera, 42 de Montevideo, 16 de Tacuarembó y 46 individuos sin datos de residencia. De estos datos, se extrajeron los SNPs ubicados en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2*, involucrados en el transporte de la metformina.

Adicionalmente, durante aproximadamente tres meses se obtuvieron datos demográficos, clínicos y paraclínicos de pacientes que se atendían en policlínicas de la Red de Atención Primaria de la Administración de Servicios de Salud del Estado (RAP-ASSE). Los datos relevados fueron los siguientes: edad, sexo, IMC, antidiabéticos recetados, dosis de metformina, glicemia y hemoglobina glicosilada. Se excluyeron pacientes no diabéticos, insulino-dependientes, menores de edad y embarazadas.

Este proyecto contó con la autorización de las autoridades de la RAP-ASSE y fue

aprobado por el Comité de Ética para la Investigación del CENUR Litoral Norte (Nro. Exp:311170-000095-24).

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2* se determinaron por el método de conteo. El equilibrio de Hardy-Weinberg y la comparación con otras poblaciones se realizaron con el software Arlequín v. 3.5.2.2 (12). Los datos genéticos de otras poblaciones se obtuvieron de la base de datos Ensembl (13).

Las variables cuantitativas se compararon con variables categóricas mediante test no paramétricos debido a que las variables no cumplieron con el test de normalidad. Todos los test estadísticos se realizaron en RStudio con un intervalo de confianza del 95%.

### **Consideraciones éticas**

El proyecto desarrollado se enmarca en la línea de investigación en Farmacogenética Humana, del Laboratorio de Genética Molecular Humana del CENUR Litoral Norte.

En particular, en este proyecto se utilizaron datos ya disponibles del proyecto "Variabilidad genética humana en el Uruguay y aspectos microevolutivos subyacentes" aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación (Nro.exp:121900-000022-22) cuya responsable es la Dra. Mónica Sans y el Dr. Julio da Luz uno de los integrantes.

Todos los datos de los pacientes analizados ya fueron obtenidos, previa firma de un consentimiento y/o asentimiento informado. Uno de los riesgos de estos proyectos es la pérdida de confidencialidad de los pacientes participantes. Al trabajar con una base de datos ya dissociada de los pacientes e identificada con un código alfanumérico, se minimizó fuertemente la posibilidad de la pérdida de confidencialidad. Los investigadores trabajaron con una base de datos realizada previamente donde no hay datos que permitan la identificación de los pacientes.

Por otro lado, los datos obtenidos de pacientes de la RAP-ASSE fueron relevados en una planilla con un código de identificación alfanumérico para disminuir el riesgo de pérdida de confidencialidad.

Por lo expuesto anteriormente, se considera que los riesgos del desarrollo de este proyecto son mínimos y se han efectuado las acciones necesarias para minimizarlos.

## Resultados

De los aproximadamente 800000 SNPs se seleccionaron 47, ubicados entre las posiciones 160543008 y 160679630 (GRCh37) del cromosoma 6, donde se encuentran los genes *SCL22A1* y *SLC22A2*. De estos 47, 30 fueron monomórficos y por lo tanto fueron descartados y uno de ellos no fue encontrado en las bases de datos utilizadas. Los SNPs rs34130495 y rs628031 previamente asociados con el metabolismo de la metformina se encontraron entre los 16 SNPs polimórficos analizados. Todos los SNPs analizados se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la Tabla 1 se presenta la frecuencia de los 16 alelos analizados.

Tabla 1. Frecuencia del alelo menos común (MAF) en las poblaciones de Uruguay.

	Salto	Tacuarembó	Rivera	Montevideo	Uruguay
rs461473	0,04	0,03	0,09	0,11	0,11
rs683369	0,16	0,09	0,07	0,11	0,12
rs34130495*	0,01	0,00	0,02	0,00	0,02
rs628031*	0,32	0,38	0,28	0,32	0,47
rs9457843	0,12	0,06	0,12	0,12	0,15
rs662138	0,21	0,19	0,17	0,21	0,26
rs3798164	0,33	0,22	0,38	0,30	0,49
rs1564348	0,18	0,19	0,17	0,19	0,26
rs596881	0,06	0,16	0,08	0,10	0,16
rs694812	0,06	0,30	0,08	0,13	0,23
rs3103353	0,12	0,06	0,14	0,10	0,17
rs3127594	0,12	0,06	0,14	0,10	0,17
rs315988	0,19	0,19	0,22	0,20	0,31
rs315996	0,15	0,16	0,15	0,17	0,23
rs2279463	0,11	0,09	0,09	0,10	0,14
rs624249	0,32	0,38	0,34	0,38	0,53

\*SNPs asociados previamente con el metabolismo de Metformina.

Los datos genéticos de la población de Salto y de las otras poblaciones uruguayas fueron comparados con datos de 11 poblaciones mundiales relevados a partir de la base de datos Ensembl (Tabla 2). Las poblaciones usadas se detallan a continuación. Se usaron dos poblaciones africanas: LWK (*Luhya in Webuye, Kenya*), YRI (*Yoruba*

in Ibadán, Nigeria); cuatro poblaciones latinoamericanas: CLM (Colombian in Medellín), PEL (Peruvian in Lima), PUR (Puerto Rican in Puerto Rico), MXL (Mexican ancestry in Los Angeles, California); dos poblaciones asiáticas, CHB (Han Chinese in Beijing, China), CHS (Southern Han Chinese) y tres poblaciones de origen europeo, CEU (Utah residents with Northern and Western European ancestry), IBS (Iberian populations in Spain) y TSI (Toscani in Italy).

Tabla 2. Comparación de las frecuencias genotípicas de los 16 polimorfismos analizados en la población de Salto con otras poblaciones de Uruguay y del mundo.

	UY	MVD	RV	TBO	PEL	PUR	CLM	MXL	CEU	IBS	TSI	CHB	CHS	LWK	YRI
rs461473	0,35	0,13	1	<b>0,05</b>	0,77	0,37	0,77	1	<b>0</b>	0,14	<b>0</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	0,59	1
rs683369	0,36	0,62	0,1	0,65	<b>0</b>	0,64	0,95	<b>0,01</b>	0,32	0,34	1	0,25	1	<b>0</b>	<b>0</b>
rs34130495 <sup>a</sup>	1	<b>0</b>	0,36	1	1	1	1	1	1	0,43	1	0,31	0,31	0,32	0,3
rs628031*	0,94	0,95	0,79	0,62	<b>0</b>	0,29	0,9	<b>0</b>	0,16	0,14	0,85	<b>0,02</b>	0,5	0,91	0,24
rs9457843	0,74	0,74	0,52	0,64	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
rs662138	0,92	1	0,8	0,56	<b>0</b>	0,56	0,6	0,27	0,95	0,55	0,95	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
rs3798164	0,7	0,47	0,79	0,79	<b>0,05</b>	0,75	0,84	0,8	0,84	0,58	1	<b>0</b>	<b>0</b>	0,29	0,78
rs1564348	1	0,73	<b>0</b>	0,54	<b>0,01</b>	0,4	0,08	<b>0</b>	0,86	0,94	0,47	<b>0</b>	<b>0</b>	0,1	0,27
rs596881	1	0,75	0,77	0,13	<b>0</b>	<b>0</b>	1	0,76	0,36	0,58	0,91	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
rs694812	0,55	0,47	0,77	<b>0</b>	0,72	0,11	1	0,76	0,37	0,6	0,91	0,62	0,14	<b>0</b>	<b>0</b>
rs3103353	0,69	0,79	0,73	0,78	<b>0,01</b>	0,77	0,46	<b>0,02</b>	0,84	1	0,43	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	0,68	0,14
rs3127594	0,7	0,79	0,73	0,78	<b>0,01</b>	<b>0</b>	0,46	<b>0,02</b>	0,84	1	0,44	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	0,81	0,12
rs315988	0,72	0,77	0,57	0,87	<b>0,01</b>	0,54	0,82	<b>0,01</b>	0,91	0,72	0,88	0,96	0,91	<b>0</b>	<b>0</b>
rs315996	0,95	0,54	0,29	0,89	0,38	<b>0</b>	0,17	0,19	0,56	<b>0</b>	0,55	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
rs2279463	0,45	0,89	1	0,54	0,37	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	0,36	0,68	0,48	0,77	0,46	0,42	<b>0,01</b>	0,22
rs624249	0,87	0,74	1	0,15	<b>0</b>	0,71	1	0,37	0,68	0,61	0,11	<b>0,02</b>	<b>0</b>	<b>0,02</b>	0,6

Los datos demográficos, clínicos y paraclínicos recolectados de los 38 pacientes, se presentan en las tablas a continuación.

En la tabla 3, se presenta la distribución por sexo y edad de los pacientes.

Tabla 3. Distribución de los pacientes por edad y sexo.

Edad	Femenino	Masculino	Total
25-34	1	0	1
35-44	5	1	6
45-54	2	0	2
55-64	6	6	12
65-74	11	4	15
75-85	1	1	2
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>

Los valores del IMC de los pacientes son mostrados en la tabla 4 y agrupados en las 5 categorías de referencia.

Tabla 4. Valores del IMC en la muestra de pacientes.

<b>IMC</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
18,5-24,9 (normopeso)	1	0	1
25-29,9 (sobrepeso)	7	2	9
30-34,5 (obesidad G1)	6	4	10
35-39,9 (obesidad G2)	8	6	14
>40 (obesidad G3)	4	0	4
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>

Los valores de las dos mediciones de hemoglobina glicosilada se presentan en las siguientes tablas. La "primera" hemoglobina glicosilada corresponde a la medición más antigua y la "segunda" a la más actual que tenía el paciente. Se tuvo en cuenta un período máximo de 2 años.

Tabla 5. Niveles de hemoglobina glicosilada.

<b>Primera HbA1c</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
5,0-7,0	14	4	18
7,1-9,0	6	5	11
9,1-11,0	4	0	4
>11,1	2	3	5
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>

Tabla 6. Medición mas reciente de niveles de glicosilada

<b>Segunda HbA1c</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
5,0-7,0	12	4	16
7,1-9,0	6	6	12
9,1-11,0	5	1	6
>11,1	3	1	4
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>

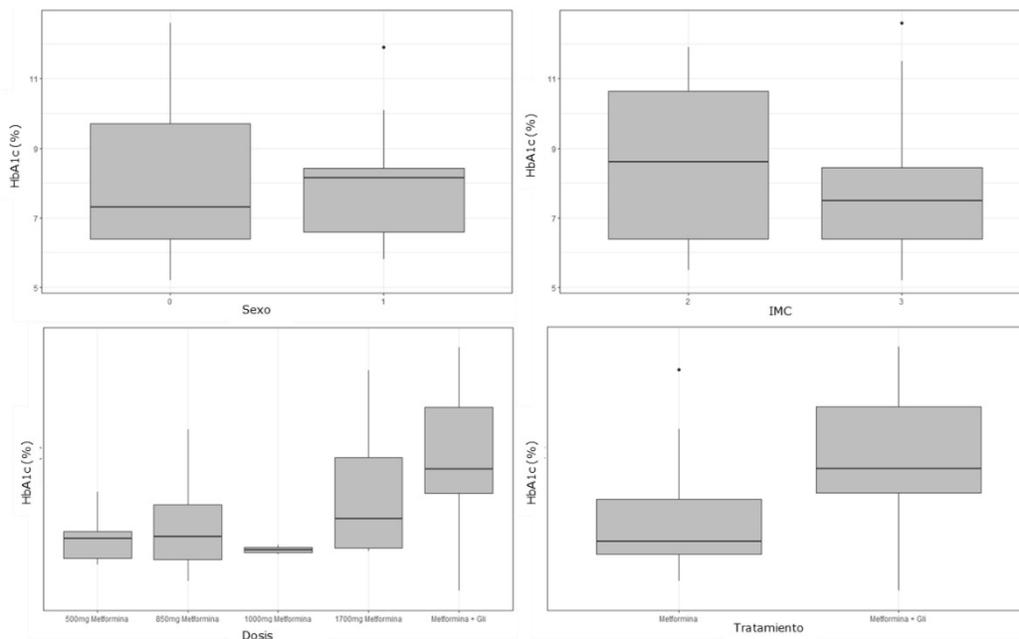
Los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes son mostrados en la tabla 7 y agrupados según la dosis de metformina sola y/o la adición de otro antidiabético oral (glibenclamida o glimepirida).

Tabla 7. Antidiabéticos orales

<b>Tratamiento</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
Metformina 500mg	3	2	5
Metformina 850mg	7	3	10
Metformina 1000mg	1	1	2
Metformina 1700mg	4	3	7
Metformina + otro antidiabetico oral	11	3	14
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>38</b>

En primer lugar, se testó la normalidad de los valores de HbA1c por el test de Shapiro-Wilk. En ninguno de los casos pudimos aceptar la hipótesis de normalidad. Por esa razón, la comparación de los niveles de HbA1c con las variables categóricas se realizó por el test de Mann-Whitney y se representaron gráficamente por medio de una gráfica de cajas y bigotes (Figura 2).

En las tablas 8 y 9 se presentan las comparaciones entre el porcentaje de HbA1c con el sexo, el IMC y el tipo de tratamiento. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de HbA1c con el sexo y el IMC. Si se observan diferencias significativas con el tratamiento, tanto en la primera como la última medida de HbA1c.



**Figura 2.** Relación entre los porcentajes de la última medida de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con distintas variables clínicas y demográficas. A. Porcentaje de HbA1c comparada con el sexo biológico (0, mujer; 1, varón) . B. Porcentaje de HbA1c comparada con el índice de masa corporal (IMC) (2, sobrepeso; 3, obesidad). C. Porcentaje de HbA1c comparada con la dosis y el tipo de hipoglucemiante. D. Porcentaje de HbA1c comparada con los distintos tipos de tratamiento.

**Tabla 8.** Estadísticos descriptivos de la primera medida de HbA1c y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mann-Whitney test <i>p</i>
<b>IMC</b>					
Sobrepeso	10	5,9	13,7	8,73	0,344
Obesidad	28	5,1	12,9	7,81	
<b>Sexo</b>					
Mujer	26	5,1	13,7	7,77	0,387
Varón	12	5,5	12,9	8,67	
<b>Tratamiento</b>					
Metformina	24	5,5	12,9	7,59	<b>0,037</b>
Metformina + otro*	14	5,1	13,7	8,85	

\*Metformina más otro antidiabético oral (glibenclamida o glimepirida).

**Tabla 9.** Estadísticos descriptivos de la segunda medida de HbA1c y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mann-Whitney test <i>p</i>
<b>IMC</b>					
Sobrepeso	10	5,5	11,9	8,63	0,407
Obesidad	28	5,2	12,6	7,80	
<b>Sexo</b>					
Mujer	26	5,2	12,6	8,02	0,777
Varón	12	5,8	11,9	8,02	
<b>Tratamiento</b>					
Metformina	24	5,5	11,9	7,32	<b>0,004</b>
Metformina + otro*	14	5,2	12,6	9,22	

\*Metformina más otro antidiabético oral (glibenclamida o glimepirida).

Para evaluar el efecto del tratamiento a lo largo del tiempo, comparamos las variables sexo, IMC y tratamiento con la diferencia entre los porcentajes de HbA1c de la

primera y de la última medida (Tabla 10). No se observaron diferencias significativas con ninguna de las variables analizadas.

**Tabla 10.** Estadísticos descriptivos del cambio de HbA1c entre la primera y segunda medida y comparación con variables clínicas y demográficas por el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mann-Whitney test <i>p</i>
<b>IMC</b>					
Sobrepeso	10	-2,1	1,7	-1,00	0,595
Obesidad	28	-4,7	2,3	-0,01	
<b>Sexo</b>					
Mujer	26	-2,1	2,3	0,25	0,257
Varón	12	-4,7	1,5	-0,65	
<b>Tratamiento</b>					
Metformina	24	-4,7	1,5	-2,71	0,168
Metformina + otro*	14	-2,1	2,3	0,37	

\*Metformina más otro antidiabético oral (glibenclamida o glimepirida).

### Discusión y conclusiones

En relación con los 16 polimorfismos analizados, se puede destacar que, en general no existen diferencias entre las distintas subpoblaciones del Uruguay. Aunque la población de Salto presenta diferencias significativas en relación con la de Tacuarembó para los rs461473 y rs694812, esto es probable que sea debido al bajo número de muestras (16) de Tacuarembó.

En cuanto a la comparación con las otras poblaciones analizadas, las poblaciones de Asia (CHB y CHS) y de Latinoamérica (PEL) son las que presentan el mayor número de SNPs con diferencias significativas en sus frecuencias. Es de destacar que las poblaciones de PEL y MXL (Perú y México respectivamente) son las que presentan mayor componente nativo americano y por lo tanto las más relacionadas con las poblaciones asiáticas (13). Luego, las otras poblaciones que presentan el mayor número de SNPs con diferencias significativas son las africanas (LWK y YRI). Las

poblaciones con las que se presentan el menor número de diferencias significativas son con las europeas (CEU, IBS y TSI) y las restantes dos latinoamericanas (PUR y CLM).

De los dos alelos previamente reportados como asociados a la respuesta a la metformina, solo el rs628031 presenta frecuencias relevantes en nuestra población. El alelo A del rs628031 presenta una frecuencia intermedia en la población de Salto (0,32) comparada con la observada en poblaciones asiáticas (0,259) y africanas (0,269) y las europeas (0,414). Es de destacar que el alelo A se ha reportado asociada a una peor respuesta al tratamiento con metformina medida como el cambio en el porcentaje de HbA1c (14).

En cuanto a los datos recabados en policlínica, observamos que más del doble de los participantes fueron mujeres. Esta situación no se condice con lo reportado en la encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles del año 2013, que dice que no existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia por sexo (15). Esto se podría explicar por la población que se atiende en las policlínicas barriales en las cuales se hizo el estudio. La población que se atiende en esta policlínica está conformada mayoritariamente por mujeres mayores. Por otra parte, hay reportes a nivel latinoamericanos que indican que las mujeres consultan más a los servicios de salud comparadas con los hombres (16), lo cual podría influenciar en el número de mujeres captadas en nuestro trabajo.

La mayoría de los pacientes eran mayores de 55 años, en línea con lo reportado en guías clínicas que indican que la prevalencia de diabetes aumenta con la edad (2).

Aproximadamente el 98% de los individuos, 37 de 38 individuos, (Tabla 4) tiene un IMC aumentado (sobrepeso o mayor), coincidente con lo reportado en la Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio del año 2017, que indica que el IMC elevado es el mayor factor de riesgo para la diabetes tipo 2.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de HbA1c entre las categorías IMC y sexo. Tampoco observamos diferencias cuando comparamos el cambio entre los porcentajes de la primera y la segunda medida de HbA1c con el IMC y el sexo.

La ausencia de diferencias significativas entre los porcentajes de HbA1c y entre la diferencia entre la primera y segunda medida de HbA1c con las categorías del IMC puede ser explicada por varios motivos. En primer lugar, se debe tener en cuenta que la muestra que se tomó es pequeña. Por otra parte, más allá de que se cuenta con dos valores de HbA1c tomados en un periodo de dos años, solamente se cuenta con una medida de IMC que no siempre está relacionada con el momento de medida de la HbA1c. También, el tiempo entre una medida y otra es variable entre los pacientes en los registros de las historias médicas. Para determinar esta relación entre obesidad y HbA1c sería necesario hacer un estudio longitudinal con un mayor número de pacientes.

Con respecto a la relación entre la HbA1c y el sexo, tampoco se obtuvo diferencias significativas. Al igual que en la comparación anterior, esto podría explicarse, por el tamaño de la muestra y la relación con las otras variables no consideradas en la comparación.

Con respecto al tratamiento y el porcentaje de HbA1c, en ambas mediciones se observó que los pacientes que recibían el segundo escalón del tratamiento presentaron porcentajes significativamente mayores de HbA1c que los que recibían solo metformina. Esto puede explicarse porque estos pacientes son los que no responden adecuadamente al tratamiento y en los que es más difícil alcanzar una buena respuesta. El paciente puede mantenerse controlado con un nivel más bajo en el tratamiento.

Por otra parte, la falta de relación significativa entre el tratamiento y la variación de la HbA1c puede ser explicada por varios factores: mala adherencia, ajuste inadecuado de dosis o medicamento, transgresión dietética, sedentarismo, etc. Que pueden enmascarar el efecto del tratamiento. Es de destacar que más de la mitad de

los pacientes presentaban en la última medida HbA1c, valores mayores a 7% (Tabla 6), indicativos de un mal control.

También debemos tener en cuenta la implicancia de los factores genéticos de los pacientes que pueden influir en la respuesta a la metformina, en particular aquellas variantes en genes involucrados en la farmacocinética de la metformina.

En la muestra de Salto se encontró que, para el rs628031, la frecuencia del alelo A es del 32%. Distintos trabajos han mostrado que el alelo A está asociado a una respuesta más pobre a la metformina (6). Teniendo en cuenta la frecuencia del alelo A del rs628031 en la población de Salto y la proporción de pacientes que se encuentran mal controlados, sería interesante analizar el efecto de esta variante en pacientes tratados con metformina en Salto e intentar cuantificar su efecto de manera separada de otros factores como la adherencia al tratamiento, transgresión dietética, etc. Si se puede determinar que esta variante explica parte de la mala respuesta a la metformina, se podría adecuar la dosis en función del genotipo de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Diabetes [Internet]. Paho.org. [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Dra. Andrea Arbelo Médica Internista. Diabetóloga. Fondo Nacional de Recursos. Dra. Rosana Gambogi Médica Internista. Diabetóloga. Especialista en gestión de servicios de salud. Fondo Nacional de Recursos. Dr. Enzo Pereyra Médico Internista. Diabetólogo. Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay. Dra. Laura Sola Médica Nefróloga. Epidemióloga. Cátedra de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. UDELAR. Lic. Estela Skapino Magister en nutrición. Especialista en nutrición en enfermedades crónicas no transmisibles. Escuela de Nutrición . Dra. Silvia Texeira Médica especialista en medicina familiar y comunitaria. Cátedra de medicina familiar y comunitaria. Facultad de Medicina. UDELAR. Dra. Anabel Vignoli Médica internista. Diabetóloga. Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay, representante del interior. Lic. Virginia Vodanovich Magister en nutrición. Programa de Nutrición, Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio. 2017.
3. Borstnar CR, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. Medicina Interna. 19a ed. Elsevier; 2020.
4. IntraMed. Estándares de atención en DIABETES GUÍA 2023 para atención primaria Asociación Americana de Diabetes [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.intramed.net/UserFiles/2023/files/guia\\_diabetes2023\\_%283%29.pdf](https://www.intramed.net/UserFiles/2023/files/guia_diabetes2023_%283%29.pdf)
5. PharmGKB [Internet]. PharmGKB. [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165948259>
6. Eloy A Zepeda-Carrillo, E. A., Ramos-Lopez, O., Martínez-López, E., Barrón-Cabrera, E., Bernal-Pérez, J. A., Velasco-González, L. E., ... & Torres-Valadez, R. (2022). Effect of metformin on glycemic control regarding carriers of the SLC22A1/OCT1 (rs628031) polymorphism and its interactions with dietary micronutrients in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 1771-1784.

7. Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2008;9(4):415–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.4.415>
8. Zhou, Y., Ye, W., Wang, Y., Jiang, Z., Meng, X., Xiao, Q., Zhao, Q., & Yan, J. (2015). Genetic variants of OCT1 influence glyceimic response to metformin in Han Chinese patients with type-2 diabetes mellitus in Shanghai. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464716/>
9. Reséndiz-Abarca, C. A., Flores-Alfaro, E., Suárez-Sánchez, F., Cruz, M., Valladares-Salgado, A., del Carmen Alarcón-Romero, L., Vázquez-Moreno, M. A., Wachter-Rodarte, N. A., & Gómez-Zamudio, J. H. (2019). Altered glyceimic control associated with polymorphisms in the *SLC22A1 (OCT1)* gene in a Mexican population with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: A cohort study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(10), 1384–1390. <https://doi.org/10.1002/jcph.1425>
10. AL-Eitan, L., Almomani, B., Nassar, A., Elsaqa, B., & Saadeh, N. (2019). Metformin pharmacogenetics: Effects of *SLC22A1*, *SLC22A2*, and *SLC22A3* polymorphisms on glyceimic control and HbA1c levels. *Journal of Personalized Medicine*, 9(1), 17. <https://doi.org/10.3390/jpm9010017>
11. Diabetes [Internet]. Paho.org. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
12. Excoffier, L. y HEL Lischer (2010) Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*. 10: 564-567.
13. Peter W Harrison, M Ridwan Amode, Olanrewaju Austine-Orimoloye, Andrey G Azov, Matthieu Barba, If Barnes, Arne Becker. **Ensembl 2024** *Nucleic Acids Res.* 2024, 52(D1):D891–D899. PMID: 37953337. Disponible: [10.1093/nar/gkad1049](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1049)
14. Medina-Muñoz, S. G., Ortega-Del Vecchyo, D., Cruz-Hervert, L. P., Ferreyra-Reyes, L., García-García, L., Moreno-Estrada, A., & Ragsdale, A. P. (2023).

Demographic modeling of admixed Latin American populations from whole genomes. *The American Journal of Human Genetics*, 110(10), 1804-1816.

15. 2ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de salud [Internet]. [citado el 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/2DA\\_ENCUESTA\\_NACIONAL\\_final2\\_digital.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final2_digital.pdf)
16. Scii.es. [citado el 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992005001100003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001100003)

## **Agradecimientos**

Dar las gracias en primer lugar al curso de Metodología Científica II y sus coordinadores por estar siempre presentes, acercarnos al mundo de la investigación y hacernos comprender la importancia de, como futuros médicos, tener conocimientos en dicha disciplina.

Por otro lado, agradecer al Departamento de Investigación de CENUR, Litoral Norte por abrirnos las puertas y brindarnos un lugar donde poder trabajar.

Por último y no menos importante, un profundo agradecimiento al Dr. Julio da Luz quien nos orientó y transmitió tranquilidad desde el día uno.

Su conocimiento en el área y continuo apoyo fue algo crucial para que este trabajo fuese llevado a cabo y estamos muy agradecidos.

## **Anexos**

Consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación.

### **“Metformina y su relación con variantes en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2* involucrados en su metabolismo en la población de Salto.”**

**Investigadores:** Br María Pia Andrade, Br María Natalia Bertolotto, Br Mauricio Coito, Br Melina Marchessi, Br Ruben Rastellino, Br Julieta Suarez.

**Tutor responsable:** Dr. Julio da Luz, Laboratorio de Genética Molecular Humana. Departamento de Ciencias Biológicas. CENUR Litoral Norte-sede Salto. Universidad de la República. UdelareEmail: [jdal@fmed.edu.uy](mailto:jdal@fmed.edu.uy)

Policlínica de Barrio Albisu y Unidad Básica Asistencial 8 y 3. Red de Asistencia Primaria (RAP). Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE)

Dirección: Gral Rivera 1350, Salto Teléfono:47334816

Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio, por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia y/o amigos antes de tomar su decisión. Si decide participar en esta investigación, usted deberá firmar este consentimiento y se le entregará una copia del mismo.

## **Hoja de Información del proyecto**

El proyecto de investigación se trata de una monografía anual que se llevará a cabo por estudiantes de medicina de 6to año. En este proyecto los estudiantes intentarán relacionar la eficacia del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina, fármaco administrado de primera línea en las policlínicas de Salto, con las variantes genéticas en los genes *SLC22A1* y *SLC22A2*, los cuales intervienen en el procesamiento del fármaco a nivel del organismo.

En el marco de nuestra práctica clínica le solicitaremos a los pacientes que se atienden en la UBA 8, UBA 3 y en la Policlínica de Barrio Albusu, y que les hayan recetado metformina para el control de la glucemia, algunos datos incluidos en su historia clínica desde el 2022 a la fecha. Estos datos serán: nivel de glucosa en sangre, nivel de hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal, sexo, edad, dosis de metformina y relevamiento de otros fármacos involucrados en el control de la glucemia. Se relevarán estos datos, dado que pueden influir en el control y la respuesta al tratamiento de la enfermedad con metformina.

El objetivo de la investigación es analizar en pacientes que consumen antidiabéticos orales de policlínicas de Salto, la dosis del medicamento, los niveles de glicemia y las variables clínicas y paraclínicas.

### **2. Riesgos y beneficios del proyecto.**

En cuanto a los beneficios que recibirán los pacientes que participen del proyecto, se destaca que su colaboración en la investigación generará conocimientos generales a nivel poblacional acerca del tratamiento de la enfermedad.

En cuanto a los riesgos, puede encontrarse la mínima posibilidad de la pérdida de confidencialidad en el transcurso de la investigación, estos riesgos serán minimizados mediante la identificación de los datos recolectados con un número en lugar del nombre del paciente. Los datos serán analizados por un modelo estadístico en el cual no se los vincula con su identidad.

## Declaración de participación libre y voluntaria

La participación de los pacientes en el proyecto es voluntaria, y la negativa a participar no influirá en la calidad recibida durante la consulta, ni en consultas posteriores, y no tendrá consecuencias. Los pacientes que acepten participar de la investigación podrán retirarse libremente en cualquier momento en caso de así desearlo, sin tener que dar explicaciones.

Ante cualquier pregunta o duda acerca de la investigación se puede contactar con el responsable del proyecto, Julio da Luz, Laboratorio de Genética Molecular Humana, CENUR Litoral Norte-sede Salto. Teléfono: 098933220; e-mail: jdal@fmed.edu.uy

Al firmar este consentimiento:

Declaro que he leído y conozco del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y acepto voluntariamente y sin renunciar a ninguno de mis derechos. Puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones. Estoy dispuesto a participar en el proyecto de investigación titulado “Metformina y su relación con variantes en los genes SLC22A1 y SLC22A2 involucrados en su metabolismo en la población de Salto.”

\*Firma del PARTICIPANTE

.....

Fecha.....

Aclaración.....C.I.....

.....

\*Firma del investigador responsable y Aclaración

.....

La realización de esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética y por el Consejo del CENUR Litoral Norte de la Universidad de la República.

Ante cualquier consulta al Comité de Ética, dirigirse a [comite.etica@litoralnorte.udelar.edu.uy](mailto:comite.etica@litoralnorte.udelar.edu.uy),  
Teléfono 473 34816 – Interno 120”.

Distinguir entre Consentimiento informado de letrado de Consentimiento informado de imposibilitados a leer y/o firmar.

En caso de que la persona no sepa o no pueda escribir su nombre, se anotará en la parte inferior la siguiente leyenda: “He dado mi consentimiento verbal de participar en el proyecto y es testigo de ello (nombre y parentesco con la persona a interrogar, si lo hubiera) de que otorgué mi consentimiento por escrito”.



Departamento  
de Ciencias Biológicas  
CENUR Litoral Norte - Udelar



CENUR  
Litoral Norte  
Salto



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Salto, 3 de mayo de 2024.

Coordinación del curso de Metodología Científica II  
Facultad de Medicina

De mi mayor consideración:

Por la presente, quién suscribe, Director del Departamento de Ciencias Biológicas (DCB) del CENUR Litoral Norte, manifiesta su aval para que se lleve adelante el plan de trabajo presentado (adjunto) por quien suscribe y sus estudiantes del curso de Metodología Científica 2 de la Facultad de Medicina, Udelar, grupo 116. Los tutores del grupo 116 son la Dra. Ana María Soler, la Mag. Gabriela Burgueño y quien suscribe.

Las estudiantes María Pia Andrade, María Natalia Bertolotto, Mauricio Coito, Melina Marchessi, Ruben Rastellino y Julieta Suárez tienen el aval para realizar en las instalaciones del DCB su trabajo, denominado: *Metformina y su relación con variantes en los genes SLC22A1 SLC22A2 involucrados en su metabolismo en la población de Salto*, durante la duración del curso.

Sin otro particular, saluda a Uds. atentamente,

Prof. Agr. Dr. Julio da Luz  
Depto. de Ciencias Biológicas  
CENUR Litoral Norte  
Udelar



**Departamento  
de Ciencias Biológicas**  
CENUR Litoral Norte - Udelar



**CENUR**  
**Litoral Norte**  
Salto



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Salto, 31 de mayo de 2024.

Comité de Ética Institucional para la investigación con seres humanos  
CENUR Litoral Norte

De mi mayor consideración:

Por la presente declaro que conozco y apruebo toda la información presentada por el grupo 116 del curso de Metodología Científica 2 de la carrera de Dr. en Medicina al Comité de Ética del CENUR Litoral Norte.

Sin otro particular, saluda a Uds. atentamente,

Prof. Agr. Dr. Julio da Luz  
Depto. de Ciencias Biológicas  
CENUR Litoral Norte  
UdelaR