

Asociación entre el polimorfismo rs622342 y control de HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2.

Carlos Miguel Bartolo Montiel¹, Juan Arcadio Molina Guarneros¹, Adiel Ortega Ayala^{1,*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i4.1> Ciudad de México

Resumen

Antecedentes: La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad caracterizada por una inadecuada respuesta celular a la insulina. El tratamiento de primera línea es la metformina, sin embargo, existe un importante problema de falta de control glucémico en México. Entre los factores asociados a dicho descontrol se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). **Objetivo:** Determinar si existe una asociación entre la presencia del polimorfismo rs622342 con un inadecuado control de la DT2 definido por HbA_{1c}. Se incluyeron estudios con criterio de control de HbA_{1c} <7%, con pacientes en tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambas y genotipificados para rs622342. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de información en la Base de datos Pubmed y Scopus utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) para "Diabetes Mellitus", "Metformin" y "rs622342". Se realizó un análisis estadístico mediante el software RevMan5 considerando la proporción de pacientes con HbA_{1c}<7% y un modelo genotípico dominante para rs622342. **Resultados:** Cuatro estudios fueron elegibles, encontrando que, los pacientes con DT2 portadores del genotipo AC+CC poseen un OR=1.77 para el no control de la DT2, respecto a los portadores AA [OR=1.77, (IC95%: 1.21-2.59); p=0.003]. **Conclusiones:** Los pacientes con DT2 que reciben metformina, sulfonilureas, o ambas y que son portadores del genotipo AC+CC del polimorfismo rs622342 del gen SLC22A1, se encuentran asociados a un inadecuado control de la DT2. **Palabras clave:** Diabetes Mellitus, metformina, sulfonilureas, Polimorfismo de un solo nucleótido y HbA_{1c}.

Abstract

Background: Type 2 diabetes (T2D) is a disease characterized by an inadequate cellular response to insulin. The first-line treatment is metformin, however, there is a significant problem of lack of glycemic control in Mexico. Among the factors associated with this lack of control are single nucleotide polymorphisms (SNP). **Objective:** To determine if there is an association between the presence of the rs622342 polymorphism with inadequate control of DM2 defined by HbA_{1c}. Studies were included with a control criterion of HbA_{1c} <7%, with patients treated with metformin, sulfonylureas or both and genotyped for rs622342. **Methods:** An information search was carried out in the Pubmed and Scopus databases using MeSH (Medical Subject Headings) terms for "Diabetes Mellitus", "Metformin" and "rs622342". A statistical analysis was performed using RevMan5 software considering the proportion of patients with HbA_{1c}<7% and a dominant genotypic model for rs622342. **Results:** Four studies were eligible, finding that patients with T2D carrying the AC+CC genotype have an OR=1.77 for not controlling T2D, compared to AA carriers [OR=1.77, (95% CI): 1.21-2.59]; p=0.003]. **Conclusions:** Patients with T2D who receive metformin, sulfonylureas or both and who are carriers of the AC+CC genotype of the rs622342 polymorphism of the SLC22A1 gene are associated with inadequate control of T2D. **Key words:** Diabetes, metformin, sulphonylureas, Single Nucleotide Polymorphisms and HbA_{1c}.

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México 04510, México; molina_ja2007@yahoo.com.mx, carlos.bartolo.montiel@gmail.com.

*Autor de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de farmacología, UNAM. E-mail: ad.ortega@unam.mx; Tel.: +(52)-554-008-1014 ORCID: 0000-0003-1300-5364. Dr. Juan A. Molina Guarneros ORCID: 0000-0002-1946-0408. M.P.S.S. Carlos Miguel Bartolo Montiel ORCID: 0009-0005-5561-8507

Introducción.

La diabetes es una enfermedad crónica, donde el cuerpo no produce suficiente insulina (diabetes tipo 1) o no la utiliza adecuadamente (diabetes tipo 2), que afecta a millones de personas en todo el mundo, lo que representa una carga significativa para los sistemas de salud ⁽¹⁾. El control adecuado de la glucemia es un componente crucial en el manejo de la diabetes. Un buen control glucémico ayuda a reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes, como las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica y la ceguera ⁽²⁾.

Sin embargo, existe una variabilidad significativa en la respuesta individual al tratamiento de la diabetes. Esto sugiere que existen factores que influyen en el control glucémico, tanto factores no modificables (como la edad, el sexo y la genética) como factores modificables (como la dieta, el ejercicio y el apego al tratamiento) ^(3,4).

Entre los factores genéticos que explican esta variabilidad en el control glucémico se encuentran los polimorfismos (existencia de múltiples variantes de un mismo gen en una población) de los transportadores de metformina, ya que es el tratamiento de primera elección para la DT2 ⁽⁴⁾, estos polimorfismos pueden afectar la eficacia del tratamiento y generar reacciones adversas ^(5,6).

Se ha reportado que ciertos polimorfismos del gen *SLC22A1*, que codifica para el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT-1), están asociados con la respuesta a metformina en pacientes con DT2. Entre estos polimorfismos, el polimorfismo identificado como rs622342, el cual es un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), donde sucede un cambio de base (1386C>A) de una citosina por una adenina en una región intrónica entre el intrón 8 y el exón 9 del gen *SLC22A1*, se ha reportado su asociación al no control de diabetes definido por HbA1c $\geq 7\%$ ⁽⁷⁾.

OCT-1 es una proteína transmembrana ubicada en el enterocito, el hepatocito y la célula tubular renal. Facilita la absorción de metformina en el intestino, su captación por el hígado y

su excreción por el riñón. Al ser una variante intrónica, el polimorfismo rs622342 podría afectar la expresión de *SLC22A1*, resultando en cambios de la función de transportador de OCT-1 ⁽⁸⁾ aunque probablemente, el efecto también puede ser resultado de otros SNPs funcionales con quienes este SNP se encuentre en desequilibrio ligado ⁽⁹⁾, como rs72552763 ($D' = 0.8253$, $p = 2e-16$), también de *SLC22A1* ⁽¹⁰⁾, donde la presencia del alelo menor está relacionada con una disminución de la captación de metformina en hasta 3.4 veces comparado con el genotipo wild type ⁽¹¹⁾.

El presente estudio tuvo como objetivo realizar sistemáticamente una revisión de artículos para evaluar la asociación entre el polimorfismo rs622342 y el control de Diabetes Mellitus tipo 2, en pacientes en tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambas, utilizando el valor de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor de 7% como criterio de no control.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de información en la Base de datos Pubmed utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) para "Diabetes Mellitus", "Metformin" y "rs622342", debido a que sólo se seleccionó 1 artículo, se decidió ampliar la búsqueda al no utilizar términos MeSH en PubMed y buscar en la base de datos Scopus utilizando los términos: Diabetes, Metformin y el término rs622342 (All fields) conectados por el operador booleano AND. En total se identificaron 134 artículos de los cuales se seleccionaron 4 (Tabla 1).

Metodología de búsqueda de la información			
Metodología de búsqueda	Base de datos	Resultados (n)	Seleccionados (n)
("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Metformin"[Mesh] AND "rs622342"	PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	9	1
"SLC22A1" OR "rs622342" AND "Diabetes" AND "Metformin"	Scopus https://www2-scopus-com.pbidi.unam.mx	74	2
	PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	51	1
TOTAL		134	4

Tabla 1. Número de artículos encontrados y seleccionados de acuerdo a la metodología de búsqueda en las distintas bases de datos.

Los artículos fueron seleccionados realizando un tamizaje por resumen para determinar si trataban sobre investigación en DT2 en humanos y que se evaluara el polimorfismo de interés. Posteriormente se realizó una revisión más exhaustiva de los artículos que cumplieran estos criterios para determinar si el criterio de control era un valor de HbA1c >7%, si se reportaba frecuencia de control y no control con base en el polimorfismo de interés y si la población para dicho polimorfismo se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg (Figura 1).

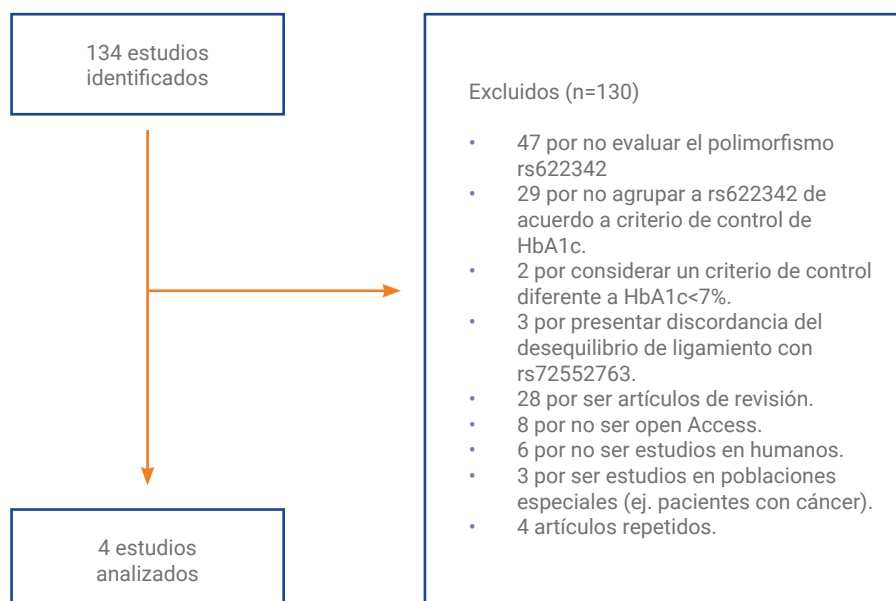


Figura 1. Diagrama de flujo con los criterios de exclusión de los artículos que no fueron incluidos.

El análisis estadístico se realizó mediante el software RevMan5, para lo cual se obtuvieron los datos del total de pacientes de cada estudio que padecieran Diabetes Mellitus tipo 2 y recibieron tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambas, y que reportan el polimorfismo de interés (rs622342).

Se dividió a los pacientes que cumplían dichas características mediante una tabla de contingencia, siendo el factor de riesgo presentar el polimorfismo, y el evento el control o no control de la Diabetes Mellitus tipo 2. Para agrupar a los pacientes mediante la presencia del polimorfismo se utilizó un modelo genotípico dominante ⁽¹²⁾, formando un grupo con el genotipo AA y otro grupo juntando el genotipo AC+CC (Tabla 2).

Resumen de las frecuencias de pacientes con DT2 agrupados por control y no control de %HbA1c para el polimorfismo rs622342.					
Gen (SNP)	Genotipo	Total (n)	Control (n)	No control (n)	Referencia
SLC22A1 (rs622342)	AA AC + CC	41 62	22 26	19 36	Ortega A. et al; 2022 ⁽¹³⁾
	AA AC + CC	88 69	33 25	55 44	Laith N et al., 2019 ⁽¹⁴⁾
	AA AC + CC	85 42	67 26	18 16	Abdel Hameed., et al 2019 ⁽¹⁵⁾
	AA AC + CC	80 42	68 25	12 17	Umamaheswaran et al., 2015 ⁽⁷⁾

Tabla 2. Resumen de las frecuencias del SNP rs622342 del gen SLC22A1 mediante modelo genotípico dominante (AA vs AC+CC) de los pacientes estudiados en los 4 estudios seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión.

Resultados

De los 4 artículos seleccionados, se dividieron a los pacientes mediante un modelo genotípico dominante, es decir, un grupo con el genotipo AA y otro con el genotipo AC+CC, los cuales, a su vez, se dividen en eventos (descontrol de Diabetes Mellitus tipo 2 evaluado mediante criterio de HbA1c>7%) y total, que hace referencia a todos los individuos que conforman ese grupo. A continuación, se observa que cada estudio tiene un determinado peso dependiendo del tamaño de su muestra y un OR con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de dicho OR. Posteriormente se puede observar un gráfico de cajas y bigotes donde cada OR se representa por un cuadrado azul y el IC95% se representa por las líneas negras horizontales. Finalmente se observa el OR conjunto de los 4 estudios analizados representado por un diamante negro cuyas puntas horizontales representan el IC95% (Figura 2).

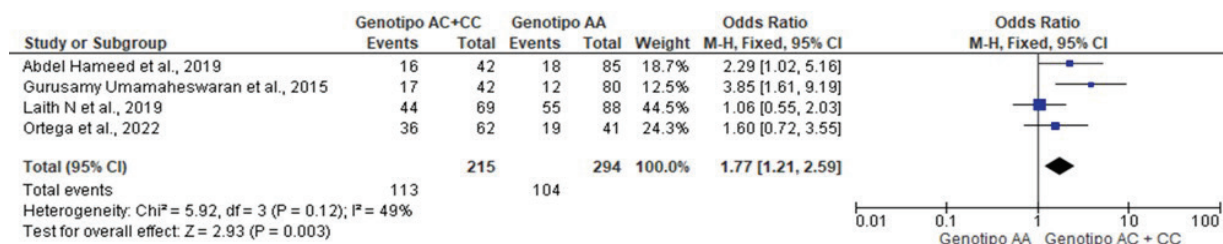


Figura 2. Gráfico de Forest Plot donde se muestra el Odds Ratio (OR) y el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) como cajas azules y bigotes negros. El OR conjunto se muestra como un rombo negro debajo de las cajas y bigotes.

Los datos del análisis muestran que el OR calculado es de 1.77 con un IC95% de 1.21 a 2.59, y un valor de $p=0.003$. El valor de $I^2=49\%$ indica una heterogeneidad entre los estudios aceptables.

A continuación, en el gráfico de funnel plot, se puede observar en el eje y el error estándar del logaritmo del tamaño del efecto ($SE(\log(OR))$), mientras que en el eje x se observa el tamaño del efecto (OR). Cada estudio se representa mediante un círculo blanco con contorno negro. Además, se observa un embudo conformado por líneas azules punteadas dentro podemos notar que se encuentran los 4 estudios analizados, dicha característica orienta que la heterogeneidad entre los estudios evaluados es baja, lo cual sugiere que no hay evidencia de un sesgo de publicación significativo (Figura 3).

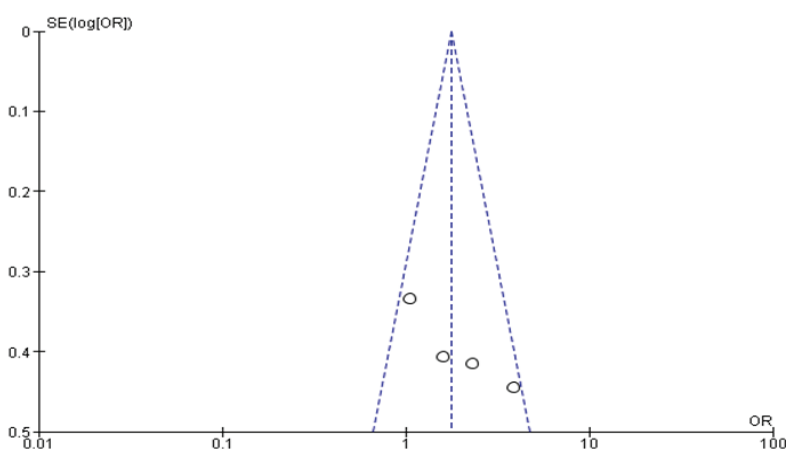


Figura 3. Funnel plot donde cada estudio se representa como un círculo blanco con circunferencia negra.

Discusión

Los resultados indican que el grupo de pacientes con DT2 y que son portadores del alelo menor C del polimorfismo rs622342 (AC+CC), tienen un riesgo 1.77 veces mayor de estar no controlados comparados con el grupo portador del genotipo AA. Este trabajo encontró evidencia significativa que sugiere que, la presencia del polimorfismo rs622342 está asociado con un mayor riesgo de no control de la diabetes, definido por un nivel de HbA1c superior al 7%.

Sin embargo, es importante considerar que otros factores, como la dosis de metformina, la concentración plasmática de metformina, el cumplimiento del tratamiento, las comorbilidades y el estado renal, también pueden influir en el control de la DT2^(3,4). Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para confirmar los hallazgos del presente estudio y determinar la importancia clínica de esta asociación.

Recientemente, un estudio longitudinal publicado por Chen et al., 2022⁽¹⁶⁾, que estudió a 82 pacientes provenientes de Chaoshan, China, tratados con metformina como monoterapia, sugiere que, existe diferencia en la disminución de la HbA1c y de la glucosa en ayuno al comparar entre genotipos de rs622342. Otro estudio realizado por Naja et al., 2020⁽¹⁷⁾, que estudió a 88 pacientes libaneses tratados con metformina + glibenclamida, encontró en el seguimiento a 3 y 6 meses que, los pacientes portadores del alelo A, tuvieron una mayor disminución de la HbA1c en ambos puntos en el tiempo.

Debido a lo anterior, el tiempo es una variable que debe considerarse en estudios posteriores por lo que se deberían realizar estudios longitudinales para evaluar si los pacientes portadores del alelo menor C del polimorfismo rs622342 del gen *SLC22A1*, se asocia con un nivel de %HbA1>7% o un mayor riesgo de complicaciones en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2.

Además, se deben incluir otros factores que pueden afectar las concentraciones plasmáticas de metformina, como el IMC, el peso, la dieta y las modificaciones al estilo de vida⁽¹⁵⁾.

Conclusiones:

Los hallazgos de este trabajo, pueden tener importantes implicaciones clínicas para el manejo de la diabetes, pues el SNP rs622342 puede utilizarse como biomarcador para identificar a aquellos pacientes que están en mayor riesgo de no presentar un adecuado control de la HbA1c, y que pueden beneficiarse de un seguimiento más estrecho y una terapia mejor ajustada. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y entender mejor los mecanismos subyacentes de esta asociación genética con el no control de la diabetes.

Agradecimientos

Se agradece al Programa de Apoyo a proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica: PAPIIT-DGAPA IN205121.

Contribuciones al trabajo

Conceptualización: Adiel Ortega Ayala, Carlos Miguel Bartolo Montiel, Juan Arcadio Molina Guarneros.

Revisión de artículos: Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala.

Redacción: Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala.

Análisis estadístico: Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala.

Metodología: Adiel Ortega Ayala.

Validación: Adiel Ortega Ayala, Juan Arcadio Molina Guarneros, Carlos Miguel Bartolo Montiel.

Software: Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala, Juan Arcadio Molina Guarneros.

Escritura: Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala.

Escritura (revisión y edición): Carlos Miguel Bartolo Montiel, Adiel Ortega Ayala, Juan Arcadio Molina Guarneros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. (2021). Diabetes. Recuperado el 7 de marzo de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Secretaría de Salud. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2018: Resultados Nacionales. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/559249/ENSANUT.pdf>. Acceso: 08 de marzo 2023.
3. Secretaría de Salud. (2018). Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en Adultos en México del 2018. Recuperado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/321002/DiabetesMellitusTipo2.pdf>. Acceso: 08 de marzo 2023.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 2021; 44(Supplement 1), S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>. Acceso: 08 de marzo 2023.
5. Huang, C., & Florez, J. C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: Potential implications for clinical practice. *Genome Medicine*, 2011; 3(11). <https://doi.org/10.1186/gm292>. Acceso: 15 febrero 2023.
6. Staiger, H., Schaeffeler, E., Schwab, M., & Häring, H. Pharmacogenetics: Implications for modern type 2 diabetes therapy. *Pharmacogenomics*, 2015; 9(11), 1651-1664. doi:10.2217/14622416.9.11.1651. Acceso: 15 febrero 2023.
7. Umamaheswaran, G., Praveen, R. G., Damodaran, S. E., Das, A. K., & Adithan, C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin and Exp Med*, 2015; 15(4), 511–517. <https://doi.org/10.1007/s10238-014-0322-5>. Acceso: 27 febrero 2023.
8. Becker, M. L., Visser, L. E., van Schaik, R. H., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., & Stricker, B. H. (2009). Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *The pharmacogenomics journal*, 9(4), 242–247. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.15>. Acceso: 2 de febrero de 2024.
9. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH (2011). OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*. Feb;12(1):79-82. doi: 10.1007/s10048-010-0254-5. Acceso: 02 de febrero 2024.
10. Cahua-Pablo JÁ, Gómez-Zamudio JH, Reséndiz-Abarca CA, Tello-Flores VA, Eulogio-Metodio Y, Ramírez-Vargas MA, et al. Genetic variants in SLC22A1 are related to serum lipid levels in Mexican women. *Lipids*. 2022; 57: 105–114. <https://doi.org/10.1002/lipid.12334>. Acceso: 02 de febrero 2024.
11. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. 2007 May;117(5):1422-31. doi: 10.1172/JCI30558. Acceso: 06 febrero 2024.
12. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;31(1):88–94. Acceso: 15 febrero 2023.
13. Ortega-Ayala, A., Rodríguez-Rivera, N. S., de Andrés, F., Llerena, A., Pérez-Silva, E., Espinosa-Sánchez, A. G., & Molina-Guarneros, J. A. Pharmacogenetics of Metformin Transporters Suggests No Association with Therapeutic Inefficacy among Diabetes Type 2 Mexican Patients. *Pharmaceuticals*, 2022; 15(7). <https://doi.org/10.3390/ph15070774>. Acceso: 15 febrero 2023.

14. Al-Eitan, L. N., Almomani, B. A., Nassar, A. M., Elsaqa, B. Z., & Saadeh, N. A. Metformin pharmacogenetics: Effects of SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 polymorphisms on glycemic control and HbA1c levels. *J. Pers. Med.* 2019; 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.3390/jpm9010017>. Acceso: 15 febrero 2023
15. Ebid, A. I. M., Ehab, M., Ismail, A., Soror, S., & Mahmoud, M. A. The influence of SLC22A1 rs622342 and ABCC8 rs757110 genetic variants on the efficacy of metformin and glimepiride combination therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Journal of Drug Assessment.* 2019; 8(1), 115-121. doi: 10.1080/21556660.2019.1615873. Acceso: 27 febrero 2023
16. Chen P, Cao Y, Guo Y, Xu Q, Wang X, Zhang L, Liu Z, Chen D, Chen S, Chen S. Association of SLC22A1 rs622342 and ATM rs11212617 polymorphisms with metformin efficacy in patients with type 2 diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2022 Feb 1;32(2):67-71. Doi: 10.1097/FPC.0000000000000454. PMID: 34545025. Acceso: 13 febrero 2023.
17. Naja K, Salami A, El Shamieh S, Fakhoury R. rs622342 in SLC22A1, CYP2C9*2 and CYP2C9*3 and Glycemic Response in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Metformin/Sulfonylurea Combination Therapy: 6-Month Follow-Up Study. *J. Pers. Med.* 2020 Jun 20;10(2):53. doi: 10.3390/jpm10020053. PMID: 32575674; PMCID: PMC7354490. Acceso: 13 febrero 2023.