

Efectividad de la metformina en pacientes con diabetes tipo II según variantes en el gen SLC22A1

Effectiveness of Metformin in patients with type II diabetes related to variants in the SLC22A1 gene

Eficácia de Metformina em doentes com diabetes tipo II, relacionado com variantes do gene SLC22A1

- Pablo Yang^{1a}, Juan Carlos Nicolás^{1bc}, Cristian Ariel Galván^{1ac}, Pablo Vélez^{1d}, Luciano Da Ronco^{1c}, Gustavo Tomás Díaz^{3e}, Dante Miguel Beltramo^{4ad}, Néstor Walter Soria^{2ac}

¹ Bioquímico.

² Doctor en Ciencias Químicas.

³ Médico.

⁴ Doctor en Ciencias Químicas. investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

^a Cátedra de Biotecnología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555, (X5016DHK) Córdoba, Argentina.

^b Cátedra de Análisis Clínicos I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555, (X5016DHK) Córdoba, Argentina.

^c Laboratorio de Análisis Clínicos Especializados (LACE), Avenida Vélez Sarsfield 528, (X5000JJS) Córdoba, Argentina.

^d Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba (CEPROCOR), Santa María de Punilla (X5164), Córdoba, Argentina.

^e Centro Médico San Ricardo Pampurri, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

La diabetes *mellitus* tipo II (DM II) es una enfermedad que afecta una gran cantidad de individuos. Un medicamento empleado en el tratamiento de los pacientes es la metformina. Este medicamento es transportado al interior de los hepatocitos por un transportador codificado por el gen SLC22A1. Variantes en el gen con actividad reducida pueden disminuir la cantidad de metformina disponible en el hígado y reducir la respuesta terapéutica. Se propuso evaluar diferentes parámetros bioquímicos en relación a la dosis de metformina y la presencia de variantes en el transportador. Se estudiaron 103 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM II, tratados con 1700 mg/día de metformina por más de 6 meses. Se analizaron 5 polimorfismos en el gen SLC22A1, glucemia, HbA1c, función hepática, perfil lipídico y renal. Los niveles de HbA1c y de glucemia fueron más elevados en los pacientes que presentaban los polimorfismos R61C, G401S, M420del y G465R aunque la diferencia fue estadísticamente significativa sólo para la HbA1c en los pacientes que presentaban las variantes M420del y G465R ($p=0,0273$ y $0,0018$, respectivamente). La presencia de polimorfismos con actividad reducida en el gen SLC22A1 afecta los niveles de glucemia y de HbA1c en pacientes con DM II cuando son tratados con metformina.

Palabras clave: diabetes tipo II * farmacogenética * gen SLC22A1 * metformina * polimorfismos

Summary

Diabetes mellitus type II (DM II) is a disease that affects a large number of individuals. One of the drugs used for the treatment is metformin. Metformin is delivered into hepatocytes by a transporter encoded by the SLC22A1 gene. Gene variants with reduced activity may decrease the amount

of metformin available in the liver and reduce the therapeutic response. Various biochemical parameters were evaluated in relation to the metformin dose and the presence of transporter variants. A total of 103 patients older than 18 diagnosed with DM II who were treated with 1700 mg/day of metformin for more than six months were studied. Five polymorphisms in the SLC22A1 gene were analyzed as well as glycemia, HbA1c level, liver function, and lipid and kidney profiles. HbA1c and glycemia levels were higher in patients with the R61C, G401S, M420del and G465R polymorphisms; although the difference was statistically significant only for HbA1c in patients with the M420del and G465R variants ($p=0.0273$ and 0.0018 , respectively). Polymorphisms with reduced activity in the SLC22A1 gene affect blood glucose levels and HbA1c in patients with DM II when they are treated with metformin.

Key words: diabetes type II * pharmacogenetics * SLC22A1 gene * metformin * polymorphisms

Resumo

O diabetes mellitus tipo II (DM II) é uma doença que afeta uma grande quantidade de indivíduos. Um medicamento utilizado no tratamento dos doentes é a metformina. Esse medicamento é transportado no interior dos hepatócitos por um transportador codificado pelo gene SLC22A1. Variantes no gene com atividade reduzida podem diminuir a quantidade de Metformina disponível no fígado e reduzir a resposta terapêutica. Propôs-se avaliar diferentes parâmetros bioquímicos em relação à dose da metformina e à presença de variantes no transportador. Foram estudados 103 pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM II tratados com 1700 mg/dia de metformina por mais de 6 meses. Foram analisados 5 polimorfismos no gene SLC22A1; glicemia, HbA1c, função hepática, perfil lipídico e renal. Os níveis de HbA1c e de glicemia foram superiores em doentes que apresentavam os polimorfismos R61C, G401S, M420del e G465R; embora a diferença seja estatisticamente significativa apenas para o HbA1c nos doentes que apresentavam as variantes M420del e G465R ($p=0,0273$ e $0,0018$; respectivamente). A presença de polimorfismos com atividade reduzida no gene SLC22A1 afeta os níveis da glicemia e do HbA1c em doentes com DM II quando são tratados com metformina.

Palavras-chave: diabetes tipo II * farmacogenética * gene SLC22A1 * metformina * polimorfismos

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo II (DM II) es una enfermedad crónica que afecta a gran cantidad de individuos en todo el mundo.

La metformina es uno de los hipoglucemiantes más utilizados en el tratamiento de pacientes con DM II (1). La biodisponibilidad de la metformina no es completa y existen grandes diferencias interindividuales luego de la administración oral (20%–70%) (2-4).

Se especula que el mecanismo de acción de la metformina es mediante la reducción de la producción hepática de glucosa, disminución de la absorción intestinal, incremento del transporte de glucosa dentro de las células e inhibición de la gluconeogénesis; aunque el mecanismo exacto de acción no se conoce (5). Los últimos hallazgos le confieren a la metformina propiedades antiateroscleróticas, hipotensoras y anticancerosas. Además, se han encontrado otras propiedades pleiotrópicas, tales como la disminución de lípidos plasmáticos, disminución del estrés oxidativo e incremento en la actividad fibrinolítica (5).

La metformina es transportada por transportadores catiónicos (OCTs) tanto a nivel renal como hepático. En humanos, el OCT1 (*Organic Cation Transporter 1*; nombre del gen: *Solute Carrier Family 22A1* (SLC22A1)) se expresa

en la membrana basolateral de los hepatocitos y media el ingreso hepático de metformina (6-8). A diferencia de lo que sucede en hígado, el OCT2 (*Organic Cation Transporter 2*; nombre del gen: *Solute Carrier Family 22A2* (SLC22A2)) se expresa fundamentalmente en riñón y permite el ingreso de metformina a las células del tubo proximal (8)(9). Estudios realizados en un ratón *knockout* para el gen OCT1 demostraron que la concentración renal de metformina fue 30 veces más baja que en ratones normales. Además, los niveles de metformina en sangre eran más elevados mientras que los efectos hipoglucemiantes eran menores (6)(10)(11).

El *clearance* de metformina ocurre fundamentalmente a nivel renal y no sufre prácticamente ninguna transformación a nivel hepático. Debido a que el *clearance* renal es mucho más elevado que la velocidad de filtración glomerular, el principal mecanismo de eliminación es entonces a través de secreción tubular activa (12).

Muchos polimorfismos en el gen SLC22A1 han sido descritos (13-19). No obstante, existen controversias entre la presencia de polimorfismos en este gen y la efectividad hipoglucemiante de la metformina (20).

En este estudio se calculó la frecuencia de una serie de polimorfismos presentes en el gen SLC 22A1: R61C (rs12208357), P341L (rs2282143), M420del (rs35191146), G401S (rs34130495) y G465R (rs34059508) en pacien-

tes caucásicos con DM II que viven en la ciudad de Córdoba, Argentina, tratados con 1700 mg/día de metformina por un período superior a 6 meses y con valores normales de *clearance* de creatinina. Además, se analizaron glucemia, niveles sanguíneos de HbA1c, función hepática y perfil lipídico.

Materiales y Métodos

PACIENTES

Ciento tres pacientes con DM II no relacionados que residen en la ciudad de Córdoba participaron en este estudio y fueron reclutados en el laboratorio LACE, siendo 44 hombres y 59 mujeres (edad promedio: 62,4 años, r=33-90 años). Todos recibieron 1700 mg/día de metformina por lo menos durante 6 meses. El estudio fue realizado de acuerdo a normas de la Declaración de Helsinki y aprobado por los Comités de Ética del Instituto Oulton - Romagosa y del Ministerio de Salud de Córdoba. Todos los sujetos recibieron, completaron y firmaron el consentimiento informado.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se evaluaron valores de glucemia, niveles de HbA1c, función hepática (AST, ALT, bilirrubina, ALP), perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL - Col, LDL - Col) y perfil renal (albúmina y creatinina urinarias).

DETECCIÓN DE POLIMORFISMOS EN EL GEN SLC22A1

Se obtuvo el ADN de los pacientes de sangre periférica usando el equipo comercial *Wizard Genomic DNA Purification Kit* (Promega, Madison, EE.UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se estudiaron 5 diferentes polimorfismos en el gen SLC22A1 (R61C, P341L, M420del, G401S y G465R), los cuales se analizaron mediante la técnica de PCR-RFLP (*PCR-restriction fragment length polymorphism assay*) usando *primers* específicos (diseñados por este equipo) (Tabla I) en un termociclador MJ Research (Waltham, Massachusetts, EE.UU.).

La reacción de PCR se realizó usando 80 ng del ADN de los pacientes; 3 µL del *buffer* 5X de la enzima; 200 µM de cada dGTP, dATP, dCTP y dTTP; 10 µM de cada *primer* específico del polimorfismo *Forward* y *Reverse*, 0.6 U de Go-Taq polimerasa (Promega) y agua csp 15 µL. Los parámetros de ciclado fueron: 94 °C durante 2 min y luego 35 ciclos de 94 °C por 50 s, 58 °C por 50 s y 72 °C por 60 s y una extensión final a 72 °C por 5 min.

Los productos de amplificación fueron digeridos con endonucleasas de restricción específicas (Tabla I), luego separados por electroforesis en geles de agarosa (2,5% p/v) y visualizados por irradiación con luz ultravioleta luego de la tinción con bromuro de etidio.

Se tomaron 5 muestras al azar para ser analizadas por secuenciación del ADN, a fin de verificar si los resultados obtenidos por la técnica de PCR - RFLP eran coincidentes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizó el *software* GraphPad Prism, versión 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, EE.UU.) para calcular el *chi* cuadrado, considerando una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$. Las frecuencias genotípicas y alélicas observadas para las diferentes variantes del gen SLC22A1 fueron comparadas con las esperadas de acuerdo a la Ley de Hardy-Weinberg.

Resultados

Los parámetros bioquímicos analizados se presentan en la Tabla II.

Las frecuencias genéticas y alélicas fueron calculadas para 5 polimorfismos del gen SLC22A1 (R61C, P341L, M420del, G401S y G465R) encontrándose todas en equilibrio de Hardy-Weinberg (Tabla III).

Se detectó al menos un polimorfismo en el gen SLC22A1 en 65 de los 103 pacientes analizados. Los niveles de HbA1c y de glucemia fueron más elevados en los pacientes que presentaban los polimorfismos R61C y

Tabla I. Secuencia de primers, endonucleasas de restricción y tamaños de los fragmentos de restricción esperados.

Polimorfismo en el gen SLC22A1	Secuencia del Primer (5' → 3')	Tamaño del Fragmento	Endonucleasa de Restricción	Tamaño del Fragmento Digerido (pb)	
				N	M
R61C	F: TGATCAGATGGCCACGTGCATT R: GAGCCGGGCGTGCATACAC	607 pb	<i>HhaI</i>	26, 83, 87, 100 y 311	26, 100, 170 y 311
P341L	F: TGCCCTTGTCATGGGTGTAAGC R: AGCGTGCTGATTCTGCCTGGA	267 pb	<i>TseI</i>	267	86 y 181
M420del	F: CTCAGGTTACGGACTCTGTGCT R: CACTGTGCACGGCCCTCAAT	381 pb	<i>NlaIII</i>	6, 36, 48, 114 y 177	6, 48, 114 y 213
G401S	Idem F M420del Idem R M420del	381 pb	<i>Sau96I</i>	14, 34, 110 y 223	14, 110 y 257
G465R	F: TGTTGCCCTGTGCTGCAAATCTC R: GCCCACTGCCGAGCTGCAAAA	870 pb	<i>BsaXI</i>	166, 346 y 358	346 y 524

N: alelo normal, M: alelo mutado, pb: pares de base.

Tabla II. *Parámetros bioquímicos analizados en la población de estudio (promedio).*

	Mujeres	DE	Hombres	DE	Media	DE
Hb Glicosilada (%)	6,84	1,01	6,97	0,96	6,9	0,99
Glucemia (mg/dL)	122,4	30,96	136,2	26,79	128,3	29,92
CT (mg/dL)	203,2	43,44	208,80	74,52	205,60	58,49
HDL (mg/dL)	44,32	12,33	41,05	9,79	42,92	11,37
LDL (mg/dL)	120,2	34,55	123,5	29,08	121,6	32,22
TG (mg/dL)	170	102,7	192,86	107,8	179,7	105
Creatinina (mg/dL)	0,79	0,18	0,92	0,16	0,86	0,18
Clearance (mL/min)	95,47	17,7	91,66	12,1	93,84	15,61
GPT/ALT (mUI/mL)	18,42	8,15	28,43	19,85	22,7	15,12
GOT/AST (mUI/mL)	17,69	4,21	24,13	9,28	20,57	7,59

DE: desviación estándar.

Tabla III. *Frecuencias genotípicas y alélicas en la población estudiada.*

Polimorfismo	Genotipo (n/frec.)						Frecuencia alélica		Hardy-Weinberg	
	wt/wt		wt/mut		mut/mut		wt	mut	X ² test	Valor de p
R61C	92	0,893	11	0,107	0	0,000	0,947	0,053	0,3280	0,5670
P341L	98	0,951	5	0,049	0	0,000	0,976	0,024	0,0637	0,8007
M420del	65	0,631	36	0,350	2	0,019	0,806	0,194	1,4068	0,2356
G401S	86	0,835	15	0,146	2	0,019	0,908	0,092	1,7490	0,1860
G465R	92	0,893	10	0,097	1	0,010	0,942	0,058	1,3650	0,2427

n: Número de pacientes; frec: frecuencia; wt: alelo salvaje (*wild type*); mut: alelo mutado

G401S aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla IV A y B).

Los pacientes con los alelos M420del y G465R presentan niveles más elevados de HbA1c ($p=0,0273$ y $p=0,0018$, respectivamente) (Tabla IV A). En estas tablas (Tabla IV A y B) se presentan los valores de glucemia y HbA1c para los pacientes que recibieron 1700 mg/día de metformina, no encontrándose diferencia

significativa en los otros parámetros bioquímicos analizados (datos no mostrados).

Finalmente, el método de PCR - RFLP descrito en este trabajo para la detección de cada polimorfismo en el gen SLC22A1 ha resultado ser simple, económico y eficaz (el resultado del secuenciamiento del ADN coincidió en todas las muestras analizadas, Figura 1).

Tabla IV. *Relación de los niveles de HbA1c (A) y glucemias (B) en función de la presencia de los polimorfismos en el gen SLC22A1.*

A

Polimorfismo	HbA1c (%) (media, DE, n)			p
	wt/wt	wt/mut+ mut/mut		
R61C	6,872 ± 0,1033 (92)	7,095 ± 0,3032 (11)		ns
P341L	6,904 ± 0,1000 (98)	6,748 ± 0,4894 (5)		ns
M420del	6,732 ± 0,1123 (65)	7,176 ± 0,1745 (38)		0,0273
G401S	6,846 ± 0,1074 (86)	7,147 ± 0,2296 (17)		ns
G465R	6,792 ± 0,09696 (92)	7,764 ± 0,3301 (11)		0,0018

DE: desviación estándar; n: Número de pacientes; wt: alelo salvaje (*wild type*); mut: alelo mutado

B

Polimorfismo	Glucemia (mg/dL) (media, DE, n)			p
	wt/wt	wt/mut+ mut/mut		
R61C	127,4 ± 3,060 (92)	135,5 ± 10,56 (11)		ns
P341L	128,8 ± 3,062 (98)	117,2 ± 8,749 (5)		ns
M420del	124,6 ± 3,482 (65)	134,6 ± 5,231 (38)		ns
G401S	127,8 ± 3,177 (86)	130,8 ± 7,995 (17)		ns
G465R	126,3 ± 3,099 (92)	144,6 ± 8,304 (11)		ns

DE: desviación estándar; n: Número de pacientes; wt: alelo salvaje (*wild type*); mut: alelo mutado.

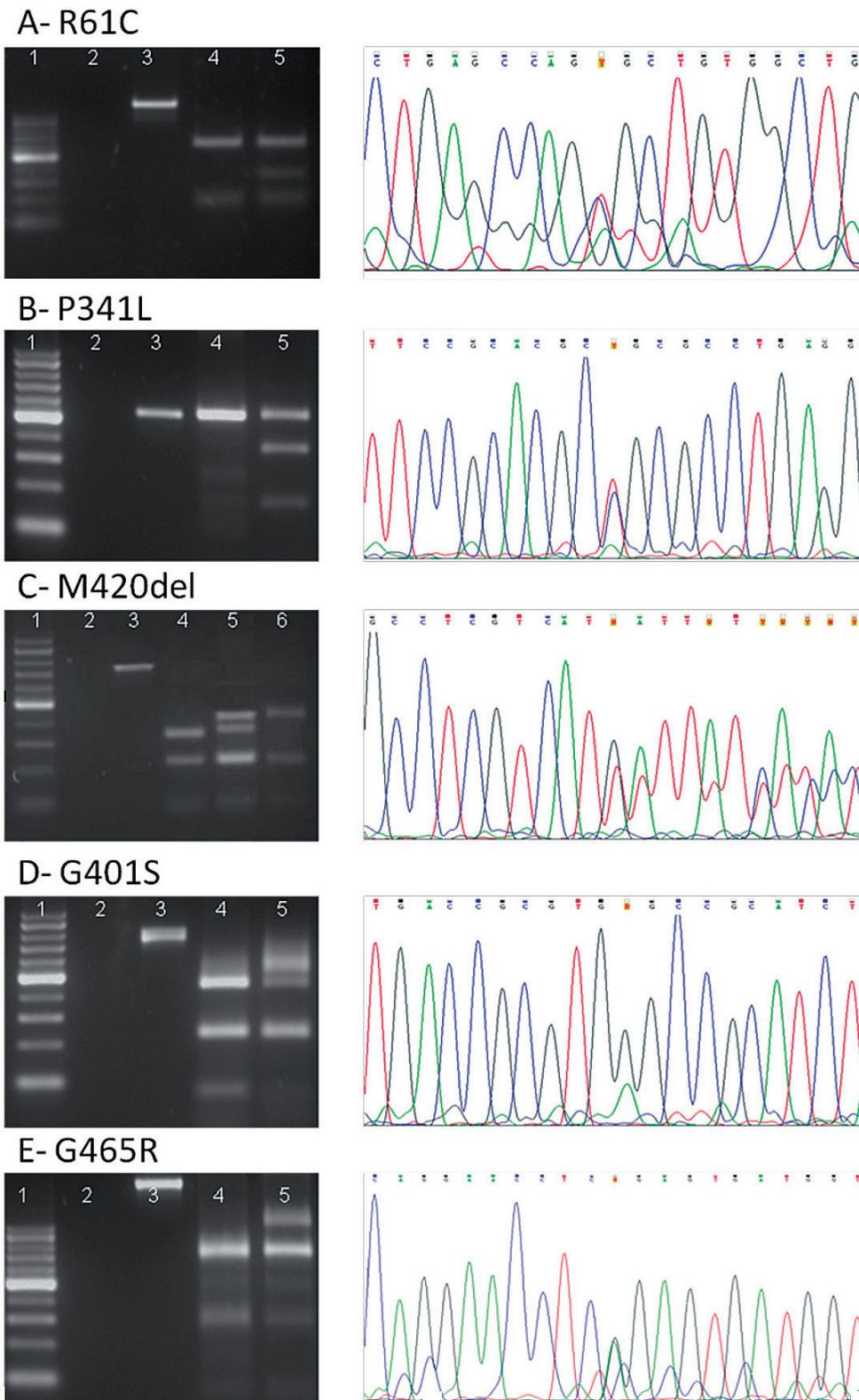


Figura 1. Izquierda: Electroforesis en geles de agarosa al 2,5% p/v de los productos de PCR para cada polimorfismo digeridos con la enzima de restricción correspondiente. 1: marcador de peso molecular de 50 pb (la banda más intensa corresponde a 250 pb), 2: blanco de PCR, 3: producto de PCR sin digerir, 4: muestra de individuo homocigota wild type, 5: muestra de individuo heterocigota, 6: muestra de individuo homocigota mutado. Derecha: Secuencias de ADN de muestras heterocigotas para cada polimorfismo.

Discusión y Conclusiones

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabéticos, se estima que el número de diabéticos en el mundo actualmente es de 366 millones, y el mismo aumentaría hasta alcanzar los 553 millones para el año 2030 (*Prevalence of Diabetes*, www.idf.org). Como consecuencia de estos números, en los últimos años ha crecido el interés por comprender las diferencias observadas en la efectividad terapéutica de diferentes hipoglucemiantes, entre ellos la metformina. Para este medicamento, se sabe que la presencia de variantes en el gen SLC22A1 que codifica al transportador OCT1 podrían explicar, al menos en parte, esas diferencias en la efectividad.

En este trabajo se propuso conocer cuál era la frecuencia de cinco polimorfismos en el gen SLC22A1 en 103 pacientes con DM II y su posible relación con los niveles de glucemia, HbA1c y dosis de metformina recibidas por los pacientes.

Trabajos realizados por diferentes investigadores han demostrado que el gen SLC22A1 es muy polimórfico (18) (20) (21). Los datos obtenidos en este trabajo muestran los valores de las frecuencias de variantes en el gen SLC22A1 en pacientes con DM II en Córdoba, Argentina (Tabla III).

Estudios funcionales realizados por Shu *et al.* (10) donde transfectaron de forma estable líneas celulares que expresaban al gen salvaje y a otras 12 variantes pudieron observar que a pesar de tener niveles de mensajero similares, el ingreso de metformina a la célula se veía disminuido. Este hallazgo podría explicarse por los reducidos valores de Vmax encontrados en las diferentes variantes. Este mismo grupo realizó otro análisis en el cual estudiaban a individuos sanos, algunos que tenían y otros que no tenían variantes en el gen SLC22A1. A los mismos se les administró glucosa de manera oral y se midió la glucemia obteniendo valores similares en todos los individuos. Además se observó que si a los mismos se les administraba metformina, las glucemias se normalizaban más rápidamente en aquellos individuos que no presentaban polimorfismos *versus* los que sí los tenían, por lo tanto el área bajo la curva era mayor en aquellos individuos que presentaban algún polimorfismo. También observaron que aquellos individuos con variantes en el gen SLC22A1 que recibieron oralmente glucosa tenían niveles más elevados de insulina dos horas post-administración.

Como se mencionó anteriormente, en los pacientes analizados se observaron niveles de HbA1c y de glucemia más elevados que en aquellos que presentaban los polimorfismos R61C, M420del, G401S y G465R, coincidiendo con lo encontrado por Shu (10). Además, los pacientes con los alelos 420del y 465R presentaban valores de HbA1c superiores con significación estadística ($p=0,0273$ y $p=0,0018$, respectivamente) (Tabla IV A).

La presencia de variantes en el gen SLC22A1 que confieren menor capacidad de transporte de metformina al interior del hepatocito podría explicar la presencia de niveles más elevados de HbA1c y de glucemia en estos pacientes. A pesar de estos hallazgos, es necesario realizar estudios más extensivos para ver si lo encontrado en este trabajo se repite en otras poblaciones. También se podría analizar a un grupo de pacientes vírgenes de tratamiento, dosar los niveles de HbA1c y glucemia y repetir esta cuantificación 6 meses post tratamiento con metformina, para poder comparar los beneficios del tratamiento y eventualmente sacar conclusiones más sólidas sobre el rol desempeñado por la presencia de variantes genéticas en el gen SLC22A1. Adicionalmente, pacientes de diferentes regiones de Argentina deberían ser analizados, ya que un perfil genético diferente puede existir al recibir este país diferentes corrientes migratorias y la respuesta al tratamiento eventualmente podría ser diferente.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo fue financiado por la Universidad Católica de Córdoba y el laboratorio LACE.

CORRESPONDENCIA

DR. NÉSTOR WALTER SORIA
Cátedra de Biotecnología
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Católica de Córdoba
Avenida Armada Argentina 3555
(X5016DHK), CÓRDOBA, Argentina
Tel/Fax: 54-351-4938060
E-mail: nestorwsoria@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
2. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes *mellitus*. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 235-46.
3. Pentikainen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 195-202.
4. Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, Liu CY, Lin ET, Goodman AM, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes *mellitus*. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1012-21.
5. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 277-85.

6. Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuvara H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 510-5.
7. Zhang L, Dresser MJ, Gray AT, Yost SC, Terashita S, Giacomini KM. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 913-21.
8. Gorboulev V, Ulzheimer JC, Akhoundova A, Ulzheimer-Teuber I, Karbach U, Quester S, *et al.* Cloning and characterization of two human polyspecific organic cation transporters. *DNA Cell Biol* 1997; 16: 871-81.
9. Kimura N, Okuda M, Inui K. Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2. *Pharm Res* 2005; 22: 255-9.
10. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, *et al.* Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007; 117: 1422-31.
11. Wang DS, Kusuvara H, Kato Y, Jonker JW, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 844-8.
12. Zolk O. Disposition of metformin: Variability due to polymorphisms of organic cation transporters. *Ann Med* 2012; 44: 119-29.
13. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes *mellitus*. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 242-7.
14. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Interaction between polymorphisms in the OCT1 and MATE1 transporter and metformin response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 38-44.
15. Chen L, Takizawa M, Chen E, Schlessinger A, Segenthaler J, Choi JH, *et al.* Genetic polymorphisms in organic cation transporter 1 (OCT1) in Chinese and Japanese populations exhibit altered function. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 42-50.
16. Itoda M, Saito Y, Maekawa K, Hichiya H, Komamura K, Kamakura S, *et al.* Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1). *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 308-12.
17. Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PI, Franks PW, Pollin TI, Hanson RL, *et al.* Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2010; 59: 2672-81.
18. Sakata T, Anzai N, Shin HJ, Noshiro R, Hirata T, Yokoyama H, *et al.* Novel single nucleotide polymorphisms of organic cation transporter 1 (SLC22A1) affecting transport functions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 789-93.
19. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, Donnan PT, Doney AS, Leese G, *et al.* Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes* 2009; 58: 1434-9.
20. Shu Y, Leabman MK, Feng B, Mangravite LM, Huang CC, Stryke D, *et al.* Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5902-7.
21. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, *et al.* Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 591-5.

Recibido: 11 de marzo de 2013

Aceptado: 17 de febrero de 2014