

## Respuesta a metformina en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): Rol de las variantes genéticas

Pamela Invernizzi<sup>1</sup>, Nicolás Crisosto<sup>2</sup>, Amanda Ladrón de Guevara<sup>3</sup>, Manuel Maliqueo<sup>4</sup>, Nelson Varela<sup>5</sup>, Bárbara Echiburú<sup>6</sup>.

### Response to metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Role of genetic variants

**Resumen:** La metformina es un hipoglicemiante ampliamente utilizado en el tratamiento de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) por su acción como sensibilizante a la insulina, demostrando tener múltiples efectos favorables en parámetros clínicos y bioquímicos. Especial interés ha causado la variabilidad interindividual en el tratamiento con metformina, que se manifiesta con una respuesta subóptima en diversos grados o con la presencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. Hasta ahora, pocos estudios han caracterizado este fenómeno en el SOP, así como los mecanismos que le subyacen. Se ha propuesto que variantes de genes envueltos en el transporte y acción de metformina podrían contribuir a la heterogeneidad de su respuesta. En este sentido, se han identificado polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) en los transportadores de cationes orgánicos, en las proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas, y en proteínas quinasas; cuyas principales acciones son a nivel intestinal, hepático y renal, afectando la absorción, distribución y excreción de metformina, probablemente por modificaciones en su farmacocinética. Hasta ahora los escasos estudios disponibles en el SOP han identificado SNPs que estarían afectando la eficacia del tratamiento, sin embargo, no se ha profundizado en los efectos adversos asociados a las variantes genéticas. Es evidente que dichas variantes tienen relevancia clínica y que debieran ser consideradas al diseñar un tratamiento farmacológico, para optimizar su efectividad y minimizar reacciones adversas. El objetivo de este artículo es revisar la información sobre las variantes genéticas asociadas a la variabilidad en la respuesta del tratamiento con metformina en el SOP.

**Palabras clave:** Efectos adversos; Metformina; Síndrome de ovario poliquístico; Variantes genéticas.

**Abstract:** Metformin is a hypoglycemic agent widely used in the treatment of women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) due to its action as an insulin sensitizer and its multiple favorable effects on clinical and biochemical parameters. There is great concern regarding the inter-individual variability in the response to metformin treatment, which may manifest as a suboptimal effect to varying degrees or by the presence of adverse effects, mainly gastrointestinal. Until now, scarce studies have characterized this phenomenon in PCOS, as well as the mechanisms that underlie it. It has been proposed that genetic variants involved in metformin transport and action could contribute to the heterogeneity of its response. In this sense, single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified in organic cation transporters, in multi-drug and toxin extrusion proteins, and in protein kinases; whose main actions are at the intestinal, hepatic and renal levels, affecting the absorption, distribution and

1. Médico, Endocrinólogo, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

2. Médico, Endocrinólogo, PhD en Ciencias Biomédicas, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios; Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile; Unidad de Endocrinología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

3. Médico, Endocrinólogo, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

4. Tecnólogo Médico, PhD en Ciencias Biomédicas, Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

5. Tecnólogo Médico, PhD en Ciencias Biomédicas, Laboratorio de Carcinogénesis y Farmacogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

6. Ingeniero en Biotecnología Molecular, Magister en Ciencias Biológicas, Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia:

Bárbara Echiburú. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.  
barbaraechiburu@med.uchile.cl

Financiado por Proyecto SOCHED N° 2018-08.

Recibido: 16-09-2021  
Aceptado: 28-12-2021

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

*excretion of metformin, probably due to modifications in the pharmacokinetics of the drug. Until now, the few studies available on PCOS have identified SNPs that may be affecting the efficacy of the treatment. However, the adverse effects associated with genetic variants have not been studied in depth. These variants may have clinical relevance and should be considered when designing a pharmacological treatment, to optimize its effectiveness and minimize adverse reactions. The objective of this article is to review the information on genetic variants associated with variability in the response to metformin treatment in PCOS.*

*Keywords: Adverse effects; Genetic variants; Metformin; Polycystic ovary syndrome.*

### **Síndrome de ovario poliquístico y uso de metformina**

El síndrome de ovario poliquístico es una de las patologías endocrino-metabólicas de mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva, pudiendo variar entre 7-15%, según el origen de la población y el criterio empleado para su diagnóstico<sup>1</sup>. El hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, la oligo-anovulación crónica y la morfología de ovarios poliquísticos son las principales características que definen este síndrome<sup>2</sup>. A pesar de que aún no se conocen completamente los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de SOP, la resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia compensatoria constituye uno de los factores centrales de su patogénesis y se reconoce como una característica intrínseca de la patología<sup>3</sup>.

Dado que el SOP constituye una entidad muy heterogénea, la elección de una estrategia de tratamiento depende de factores como la edad, etapa reproductiva y severidad de los componentes metabólicos y reproductivos. No obstante, existe consenso en que el enfoque terapéutico debe estar orientado a corregir el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas a la RI y al hiperinsulinismo. Además, se ha reconocido que la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a cualquier medida<sup>4</sup>. En este sentido, la recomendación inicial es el cambio de estilo de vida, lo que incluye dieta y ejercicio; medida que debiera mantenerse prolongadamente y que generalmente va acompañada de tratamiento con metformina<sup>5</sup>.

La metformina es una biguanida que ha estado en uso por más de 50 años, constituyendo el hipoglicemiente de primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2). La racionalidad del uso de metformina en el SOP se basa en su acción como insulino sensibilizante. El hecho de que aproximadamente el 75% de las mujeres normopeso y el 95% de las mujeres con sobrepeso y obesidad con SOP presentan RI, llevó a emplear y masificar el uso de metformina<sup>3,6</sup>. Se sugiere el uso de metformina en el SOP en caso de alteraciones en la sensibilidad a la insulina, como terapia de primera línea en mujeres con DM2 o intolerancia a la glucosa que no modifican el estilo de vida y como terapia de segunda línea para aquellas con irregularidades menstruales que no pueden tomar anticonceptivos hormonales<sup>6,7</sup>. El interés del uso terapéutico de metformina en el SOP se ha despertado por el reconocimiento de sus acciones pleiotrópicas en varios tejidos sensibles a la insulina y en la práctica clínica se utiliza en mujeres de todas las edades<sup>6</sup>.

El primer estudio que informó efectos beneficiosos de la

metformina en el SOP encontró que 2 meses de tratamiento con dosis de 1.500 mg/diarios en mujeres obesas producía atenuación de la hiperinsulinemia, reducción de la concentración de andrógenos y recuperación de la función ovárica con regularización de la ciclicidad menstrual<sup>8</sup>. Posteriormente, otro estudio confirmó estos hallazgos y demostró una asociación entre la reducción de los andrógenos y una disminución de la actividad ovárica de la 17,20 liasa<sup>9</sup>. Dentro de los efectos clínicos y antropométricos se ha observado que facilita la pérdida de peso con reducción del índice cintura cadera, regulariza la ciclicidad menstrual y disminuye progresivamente la severidad del acné y del hirsutismo<sup>10,11</sup>. Respecto a parámetros endocrinos, se ha reportado disminución de la concentración de andrógenos circulantes, principalmente testosterona, DHEA y del índice de andrógenos libres, reducción de LH y aumento de SHBG plasmática<sup>10,11</sup>. Metabólicamente, se ha observado reducción de la insulina y glucosa en ayuno y del tejido adiposo subcutáneo y visceral, retraso en el debut de la diabetes y corrección de la dislipidemia<sup>11</sup>. Un metaanálisis concluyó que los beneficios descritos para la metformina en el SOP se observaban especialmente en las mujeres con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>(<sup>12</sup>). Aunque el efecto preventivo de la metformina sobre la diabetes gestacional aún es controvertido, previamente demostramos que fue efectiva en reducir esta patología a la mitad en mujeres chilenas embarazadas con SOP que fueron tratadas durante toda la gestación<sup>13</sup>. Otros estudios concuerdan con nuestros resultados y concluyen además, que favorece un óptimo desarrollo fetal y disminuye el riesgo de desarrollar síndrome hipertensivo del embarazo<sup>14</sup>.

A pesar de la demostrada eficacia de metformina, se ha observado que existe gran variabilidad en su respuesta clínica<sup>15</sup>, la que se expresa como una respuesta subóptima o nula, o con la presencia de reacciones adversas, principalmente malestares gastrointestinales. Ambas manifestaciones comprenden lo que se ha denominado variabilidad interindividual en la respuesta frente al tratamiento con metformina y, probablemente, se explican por su farmacocinética y farmacodinámica. Mientras que la acción farmacológica de metformina está determinada principalmente por su absorción a nivel de los hepatocitos, su farmacocinética es modulada por transportadores de transmembrana, de cationes orgánicos (OCTs) y proteínas transportadoras multidrogas y de extrusión de toxinas (MATEs)<sup>16,17</sup>.

### **Mecanismos de acción de la metformina**

La metformina actúa mejorando la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos, favoreciendo la disminución de la

concentración circulante de insulina y glucosa en ayuno y postprandial, mediante la reducción de la producción hepática de glucosa y por aumento de la utilización de glucosa periférica<sup>18,19</sup>. Además, tiene un efecto positivo en el endotelio y tejido adiposo, independiente de su acción en la concentración de glucosa e insulina<sup>20</sup>. La biodisponibilidad oral de metformina es baja (50%-60%) y su efecto antihiper glucémico es mayor por vía oral que por vía intravenosa, reforzando al tracto gastrointestinal como un sitio importante de utilización de glucosa estimulada por metformina<sup>21</sup>.

Aunque el hígado es el órgano objetivo primario, la metformina actúa sobre otros tejidos, como músculo esquelético, tejido adiposo, endotelio y ovario, lo que explicaría parcialmente, sus múltiples efectos en el SOP. Reduce la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y la gluconeogénesis hepática al inhibir el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que promueve la activación de la proteína adenosina quinasa 5 monofosfato (AMPK) y aumenta la absorción de glucosa en las células musculares y hepáticas<sup>22,23</sup>. A nivel molecular, se ha demostrado un modo de acción común dependiente de AMPK en prácticamente todos los tejidos y un modo de acción independiente que podría ser tejido específico<sup>24,25</sup>.

A pH fisiológico, la metformina se comporta como molécula hidrófila, por lo tanto, se transporta activamente a través de transportadores de cationes orgánicos en enterocitos, hepatocitos y células epiteliales renales<sup>17</sup>. Después de su administración oral, el paso limitante en la disposición de metformina es la absorción intestinal. Luego, es captada a nivel hepático y finalmente excretada por acción renal, principalmente a través de la orina (>90%) sin someterse a una biotransformación significativa<sup>17,26,27</sup>. Los transportadores que median su absorción, distribución tisular y eliminación incluyen OCTs, MATEs, transportadores de monoamina plasmática (PMAT) y transportadores de serina y colina<sup>27,28</sup>. El fármaco es transportado desde el intestino al torrente sanguíneo por PMAT y OCT1<sup>28</sup>, internalizado al hígado por OCT1 y OCT3, a los riñones por OCT2 y pasa de las células del túbulo proximal a la orina a través de MATE1 y MATE2<sup>26,28</sup>.

Dado que estos transportadores tienen un papel preponderante en la acción y distribución de la metformina, es lícito plantear que las diferencias interindividuales en la respuesta de metformina podrían ser producto de la presencia de variantes o polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) en estos genes o en vías involucradas en su metabolismo.

### **Variabilidad frente al tratamiento con metformina: Respuesta subóptima y reacciones adversas**

Se ha descrito que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con metformina muestran una respuesta deficiente en diversos grados, ya que no responden al tratamiento o lo hacen sólo parcialmente<sup>15,17</sup>, cifra que podría alcanzar un 50% en el SOP<sup>29</sup>. Además, se ha observado que existe un porcentaje de sujetos que sufren efectos secundarios, principalmente molestias gastrointestinales, las que habitualmente se atenúan los primeros meses<sup>23</sup>.

Es probable que en el SOP, la heterogeneidad clínica y

fisiopatológica, expliquen parcialmente la variabilidad de los resultados del tratamiento con metformina<sup>30</sup>, además se ha hecho complejo comparar la efectividad del tratamiento ya que se evalúan diferentes parámetros clínicos y bioquímicos dependiendo del foco del estudio, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes, en que la eficacia se evalúa por cambios en la concentración de glicemia y/o de hemoglobina glicosilada. Si bien, se ha intentado utilizar índices derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en el SOP, estos parámetros resultan poco adecuados, ya que todo indica que el intestino sería el principal sitio de acción de metformina<sup>31</sup>.

La efectividad del tratamiento con metformina en el SOP depende de múltiples factores. Estudios señalan que el IMC sería el principal predictor de su respuesta y ratifican que los mayores beneficios se observan en presencia de sobrepeso y obesidad<sup>12,29,32,33</sup>. Respecto a la eficacia reproductiva, la edad avanzada, el tiempo de infertilidad y la severidad del hiperandrogenismo tendrían un impacto desfavorable en la respuesta al embarazo<sup>33,34</sup>. En cuanto a la dosis de metformina, un estudio prospectivo demostró que se asociaba directa y significativamente con el porcentaje de pérdida de peso en mujeres obesas con SOP, pero no con cambios en parámetros hormonales ni del perfil lipídico<sup>32</sup>. Los efectos terapéuticos de este fármaco en las pacientes con una respuesta deficiente deben controlarse cuidadosamente, ya que puede ser necesario un aumento de la dosis para lograr una mejora, no obstante, esto podría causar efectos adversos<sup>20</sup>.

Se reconoce la existencia de efectos secundarios asociados al tratamiento con metformina, sin embargo, pocos estudios han evaluado este aspecto en el SOP. Estudios en mujeres adultas con SOP han reportado que lo más común son las alteraciones gastrointestinales en el 10 a 50% de las pacientes, molestias que habitualmente son pasajeras y no debieran prolongarse más allá de unos días o semanas<sup>10,35</sup>, pero que sin embargo, tienen un efecto nocivo sobre la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. Otras molestias reportadas incluyen diarrea, náuseas, flatulencia, indigestión, vómitos y dolores abdominales y en menor porcentaje dispepsia y sabor metálico en la boca<sup>10,20</sup>. Un metaanálisis, que incluyó 358 mujeres con dosis de metformina habituales en la práctica clínica (1.500-1.700 mg/día), concluyó que las molestias gastrointestinales ocurrían en 10-62% de las pacientes y eran de intensidad leve a moderada, sólo 1 estudio informó abandono de tratamiento debido a molestias inaceptables<sup>36</sup>. En general, <5% de las mujeres con SOP no logran tolerar la metformina como resultado de efectos adversos prolongados<sup>30</sup>.

Según antecedentes en población diabética, el efecto secundario más común por tratamiento con metformina es la diarrea con una frecuencia de 23%, seguido de 15% de molestias abdominales diversas, 12% de náuseas y 6% de vómitos<sup>37</sup>. Otros efectos secundarios más graves son poco frecuentes y afectan principalmente a personas con comorbilidades, que utilizan ciertos medicamentos concomitantemente o que han sido sometidas a cirugía gástrica<sup>18,38</sup>. Si bien, aún no se conocen completamente los mecanismos fisiológicos responsables de la intolerancia digestiva de la metformina, se hipotetiza que

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

sería producto de una acumulación del fármaco en el tejido intestinal<sup>39</sup>. Además, es probable que este medicamento pueda alterar la flora intestinal e induzca malabsorción de macro y micronutrientes<sup>40</sup>.

Se reconoce que la metformina es un fármaco eficaz, seguro y de bajo costo, pero que presenta variabilidad interindividual respecto a la eficacia clínica y bioquímica. Por lo tanto, se ha postulado que componentes ambientales y genéticos contribuyen a la variación en la respuesta de metformina, lo cual refleja diferencias fenotípicas en la acción y distribución de la droga<sup>17</sup>.

### Variantes genéticas como posibles moduladoras de la respuesta de metformina en el SOP

Se ha planteado que factores genéticos tienen un papel preponderante en regular la farmacocinética y farmacodinámica de metformina y los subsecuentes efectos clínicos que subyacen a la variación de la respuesta de metformina<sup>15,30,41</sup>. Particularmente, se ha sugerido que SNPs en genes relacionados con el transporte y acción de metformina, y en proteínas quinasas que participan en vías de fosforilación de AMP y del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial estarían involucrados<sup>41,42,43</sup>.

Los OCT han sido uno de los principales focos de estudio en la respuesta de metformina<sup>44</sup>, debido a que los genes SLC22A1, SLC22A2 y SLC22A3 que codifican OCT 1, OCT2 y OCT3 respectivamente, son altamente polimórficos<sup>43</sup>. Dado que estos transportadores se expresan principalmente en el hígado, intestino y riñón; variantes genéticas podrían afectar la absorción, distribución y eliminación del fármaco<sup>44</sup>. Se ha observado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que existe una relación entre la concentración de glucosa y expresión y actividad de las proteínas OCT<sup>45</sup>. En este sentido, variantes de función reducida de OCT1, el principal transportador hepático de metformina, se han asociado con molestias gastrointestinales<sup>46</sup>. La disminución del transporte de metformina a través de OCT1 aumenta la concentración de metformina circulante y en el intestino, lo que aumentaría el riesgo de intolerancia gastrointestinal, aunque el mecanismo preciso sigue siendo incierto.

Uno de los estudios con mayor número de sujetos que ha evaluado variantes genéticas asociadas a la respuesta de metformina en el SOP es el de Schweighofer y cols., el cual incluyó 10 polimorfismos en los genes OCT1, OCT2 y ATM en 676 mujeres austriacas<sup>29</sup>. Además, en este estudio se estimó la eficacia del tratamiento en función de malas respondedoras y no respondedoras frente a parámetros derivados de la PTGO. Los resultados indican que 7 de los polimorfismos fueron altamente prevalentes, y aunque no presentaron una asociación directa entre las variantes y la respuesta a metformina, se observó una asociación de SNPs de OCT1 y OCT2 con altas concentraciones de péptido C, antes de comenzar el tratamiento<sup>29</sup>. Además, se demostró que una respuesta deficiente se daba en pacientes heterocigotas en al menos uno de los SNP investigados; mientras que las no respondedoras correspondían a mujeres homocigotas (ambos alelos no funcionales) para al menos uno de los SNPs. Finalmente, el estudio señaló que 50% de las

pacientes podrían ser "malas respondedoras" a la terapia con metformina y 30% no responderían *a priori*, lo que se asoció a la presencia de las variantes. Interesantemente, los autores plantearon que a pesar de la alta prevalencia de algunas mutaciones en estos transportadores en mujeres con SOP, el tratamiento es eficaz, probablemente debido a que la cantidad reabsorbida de metformina en pacientes heterocigotas es suficiente para lograr su efecto o porque otros mecanismos o variantes actuarían compensatoriamente. En este estudio se observó que las respuestas asociadas a la presencia de los SNPs se observaban mejor en mujeres de peso normal, sugiriendo que en mujeres obesas probablemente el tejido adiposo pueda enmascarar el efecto del genotipo, debido a que expresa una serie de factores que influyen en el metabolismo de la glucosa<sup>29</sup>.

Un estudio reciente de Pedersen et al. reportó resultados muy similares a los encontrados por Schweighofer, concluyendo que de las 8 variantes estudiadas en los genes OCT1, HNF1A, MATE1, MATE2-K y ATM ninguna fue determinante en modular la sensibilidad a la insulina, el peso corporal o el perfil lipídico tras 12 meses de tratamiento con 2.000 mg diarios de metformina en mujeres danesas con SOP<sup>47</sup>. Estudios recientes parecían indicar que el SNP rs11212617 del gen ATM era una variante prometedora en la regulación de la glucosa en respuesta de metformina<sup>48</sup>, sin embargo, no se pudo corroborar esa asociación en pacientes con SOP<sup>29,47</sup>. Por otro lado, antecedentes señalan que variantes de MATE1 y MATE2 podrían generar alteraciones en la excreción de metformina hacia la orina, en cooperación con OCT<sup>29</sup>. En población diabética, polimorfismos de MATE1 estarían asociados con la respuesta de glucosa frente al tratamiento con metformina, específicamente rs2289669 afecta la exposición del fármaco y mejora el efecto hipoglucemiante<sup>50</sup>. Por su parte, las variantes rs12943590 de MATE2 y rs2252281 de MATE1 participan en la disposición y respuesta de metformina en sujetos controles y diabéticos<sup>51</sup>. Dichas variantes fueron investigadas en el estudio de Pedersen, sin embargo, no se encontraron estas asociaciones<sup>47</sup>. A su vez, variantes genéticas de OCT2 se han asociado con aumento de la concentración plasmática de metformina y con disminución de su excreción renal en diabetes y población china sana<sup>50,52</sup>, pero no en mujeres con SOP<sup>42</sup>.

A diferencia de los resultados reportados por Schweighofer y Pedersen, Gambineri et al. mostraron en mujeres italianas con SOP que 2 SNPs de OCT1 (rs12208357 y rs34059508) eran determinantes en la respuesta de la insulina y lípidos frente al tratamiento con metformina, proporcionando evidencia de que el genotipo de OCT1 estaría afectando la respuesta hepática en esta población<sup>53</sup>. Estudios señalan que rs72552763, la variante funcional más común de OCT1, estaría asociada con efectos secundarios gastrointestinales en población general y diabética asiática y caucásica<sup>54,55</sup>, y con menor distribución hepática de metformina, al igual que rs12208357<sup>16</sup>. Lamentablemente estos hallazgos no han sido corroborados en el SOP, ya que los efectos gastrointestinales no han sido evaluados en función de las variantes genéticas.

Un estudio realizado en mujeres taiwanesas con SOP

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

confirmó que la presencia de los SNPs rs683369 y rs628031 de OCT1 se asociaban con un aumento en la sensibilidad a la insulina luego de 6 meses de tratamiento con metformina, y que la variante rs316019 de OCT2 no parecía tener efecto<sup>56</sup>. Se ha postulado que la heterocigocidad en OCT1 y OCT2 conduce a una captación hepática reducida o un aclaramiento renal más alto de metformina<sup>42,52</sup>, dando como resultado una menor activación de AMPK<sup>57</sup>.

Finalmente, el estudio de Legro et al. reportó resultados bastante concluyentes respecto a la evaluación de polimorfismos del gen STK11 (LKB1), un gen quinasa expresado en el hígado, demostrando que la variante rs8111699 se asociaba con la respuesta ovulatoria frente al tratamiento con metformina en mujeres infértiles con SOP, particularmente la presencia del alelo C se relacionó con una respuesta ovulatoria deficiente, siendo la condición homocigota más severa<sup>34</sup>. Los autores no tienen una explicación precisa para esta asociación que, hasta ahora, sólo ha sido reportada en ese estudio.

Debido a la dificultad en la interpretación de los estudios

genéticos de polimorfismos únicos, se ha intentado desarrollar modelos que integren distintas covariables. Un estudio que desarrolló un modelo semi-mecanístico en individuos sanos, demostró que la variabilidad en la absorción explicaba mejor la farmacocinética general de la metformina, en comparación a variables como peso corporal y función renal<sup>58</sup>. Otro estudio demostró que el efecto combinado de 2 polimorfismos (OCT2 y MATE2) serían responsables de la disminución de glucosa en sujetos con T2DM<sup>59</sup>. Finalmente, es probable que otros mecanismos también estén involucrados, como indica un estudio que describió por primera vez que la administración de metformina tiene efecto sobre la regulación epigenética, sugiriendo que la metilación del ADN modularía la acción y respuesta del fármaco<sup>60</sup>.

Lamentablemente, los estudios en mujeres con SOP no han considerado la presencia de efectos adversos en el tratamiento con metformina asociados a las variantes genéticas, motivo por el cual sólo discutimos la presencia de polimorfismos en función de la variabilidad de la respuesta clínica y bioquímica (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de artículos que involucran variantes genéticas asociadas a la respuesta del tratamiento con metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Caracterización pacientes	Tratamiento metformina	Gen/variante	Efecto	Autor/publicación
40 mujeres danesas con SOP (Rotterdam), 18-39 años.	2.000 mg diarios metformina ( $\pm$ ACO), por 12 meses.	OCT1: rs12208357 y rs72552763; HNF1A: rs1169288 y rs2464196; MATE1: rs2289669 y rs2252281; MATE2-K: rs12943590 y ATM: rs11212617.	Sin cambios significativos de peso corporal, perfil lipídico y sensibilidad evaluada por PTGO asociados a las variantes genéticas post-tratamiento.	Pedersen AJT et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 122(2): 239-44.
87 mujeres taiwanesas con SOP (Rotterdam), 18-45 años.	1.500 mg diarios, por 6 meses.	OCT1: rs683369 y rs628031 y OCT2: rs316019.	Mujeres portadoras de las variantes de OCT1 tuvieron mayor aumento de la sensibilidad a la insulina post-tratamiento con metformina.	Chang HH et al. Int J Mol Sci. 2019; 20(7).
98 mujeres infértiles con SOP (HA y anovulatorias crónicas), 28 $\pm$ 4 años.	2.000 mg diarios, por 30 semanas.	STK11: rs8111699 y rs741765.	Alelo C de rs8111699 asociado con menor posibilidad de ovulación post tratamiento con metformina.	Legro RS et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008; 93(3): 792-800.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

...continuación Tabla 1.

676 mujeres austriacas con SOP (Rotterdam), 27±7 años.	Sin detalles.	OCT1: rs12208357 (R61C), rs34059508 (R61C), xrs34447885 (S14F), rs34104736 (S189L), rs36103319 (G220V), rs683369 (P160L), y rs628031 (M408V); OCT2: rs316019 (A270S) y ATM: rs11212617 .	No se observaron asociaciones de las variantes genéticas con los parámetros de la PTGO, perfil lipídico y esteroides sexuales post-tratamiento.	Schweighofer N et al. Pharmacogenomics. 2014; 15(3): 305-17.
150 mujeres italianas con SOP (Rotterdam), 18-45 años.	1.000-2.700 mg diarios, por 6 meses.	OCT1: rs12208357 (R61C), rs34130495 (G401S), rs34059508 (G465R) y rs72552763 (420del).	Variaciones genéticas en OCT1 estarían asociadas con la heterogeneidad en la respuesta del perfil lipídico y secreción de glucosa e insulina derivada de la PTGO, sin cambios en el peso corporal o esteroides sexuales. Efecto acentuado a medida que aumentaba el número de variantes.	Gambineri A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(10): E204-E208.

Abreviaciones: OCT: transportador de cationes orgánicos; HNF1A: factor nuclear 1 alfa de hepatocito; MATE: extrusión de múltiples fármacos y toxinas; ATM: ataxia telangiectasia mutado, HA: hiperandrogenismo, PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Conclusiones

El tratamiento con metformina es uno de los más utilizados en mujeres con SOP, no sólo para corregir la resistencia a la insulina, sino que también otros aspectos metabólicos, reproductivos y clínicos. Dado que el motivo de prescripción varía dependiendo del motivo de consulta y de la severidad de las alteraciones, ha sido difícil evaluar sistemáticamente la variabilidad interindividual que se presenta con este tratamiento. Esta variabilidad podría afectar hasta un 50% de las mujeres con SOP y se expresa como una respuesta deficiente o nula y con la presencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. La naturaleza de esta variabilidad no está completamente clara, pero se ha sugerido que compromete factores individuales, étnicos y genéticos. Antecedentes indican que en el SOP variantes en los genes que codifican para el transportador OCT1 involucrado en la absorción intestinal y distribución hepática del fármaco y en STK11 involucrado en la cascada de señalización hepática, podrían modular la respuesta bioquímica y clínica del tratamiento con metformina. Aunque es evidente la relevancia que podrían tener los SNPs en estos y otros genes relacionados con la farmacocinética de metformina, se dispone de escasos estudios en el SOP. Más aún, la presencia de efectos adversos asociados a variantes genéticas en el SOP es un aspecto que no ha sido explorado. En este escenario, es necesario ampliar los estudios que permitan explicar la variabilidad en la respuesta de metformina en el SOP e identifiquen pacientes que serían buenos candidatos para

recibir este tratamiento, optimizando su eficacia y minimizando potenciales efectos secundarios.

Referencias

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 28-38 e25.
2. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-47.
3. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013; 28(3): 777-784.
4. Sir-Petermann T. Síndrome de Ovario Poliquístico: Nuevas perspectivas. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2008; 1(4).
5. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *The Medical Journal of Australia.* 2011; 195(6): S65-112.
6. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009; 30(1): 1-50.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4565-4592.
8. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994; 43(5): 647-654.
9. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion

- in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 335(9): 617-623.
10. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019; 12(5): 34-38.
  11. Loverro G, Lorusso F, De Pergola G, Nicolardi V, Mei L, Selvaggi L. Clinical and endocrinological effects of 6 months of metformin treatment in young hyperinsulinemic patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(3): 217-224.
  12. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Pena A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(4): 479-489.
  13. Crisosto N, Echiburu B, Maliqueo M, Perez V, Ladron de Guevara A, Preisler J, et al. Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: Possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 218-224.
  14. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(5): 575-592.
  15. Todd JN, Florez JC. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(4): 529-539.
  16. Sundelin E, Gormsen LC, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, et al. Genetic Polymorphisms in Organic Cation Transporter 1 Attenuates Hepatic Metformin Exposure in Humans. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2017; 102(5): 841-848.
  17. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50(2): 81-98.
  18. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: An overview. *Clin Sci (Lond).* 2012; 122(6): 253-270.
  19. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes & vascular disease research.* 2008; 5(3): 157-167.
  20. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: An old medication of new fashion: Evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(2): 193-212.
  21. Bailey CJ, Mynett KJ, Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994; 112(2): 671-675.
  22. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *The Biochemical journal.* 2000; 348 Pt 3: 607-614.
  23. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Annals of internal medicine.* 2002; 137(1): 25-33.
  24. Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291(5): E867-77.
  25. Daval M, Fougelle F, Ferre P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. *J Physiol.* 2006; 574(Pt 1): 55-62.
  26. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(11): 820-827.
  27. Staud F, Cervený L, Ahmadimoghaddam D, Ceckova M. Multidrug and toxin extrusion proteins (MATE/SLC47); role in pharmacokinetics. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(9): 2007-2011.
  28. Muller J, Lips KS, Metzner L, Neubert RH, Koepsell H, Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). *Biochem Pharmacol.* 2005; 70(12): 1851-1860.
  29. Schweighofer N, Lerchbaum E, Trummer O, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. Metformin resistance alleles in polycystic ovary syndrome: pattern and association with glucose metabolism. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(3): 305-317.
  30. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008; 358(1): 47-54.
  31. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care.* 2016; 39(2): 198-205.
  32. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4593-4598.
  33. Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 91(6): 2557-2567.
  34. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93(3): 792-800.
  35. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine.* 1999; 131(4): 281-303.
  36. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. ([https://www.monash.edu/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/___data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf)).
  37. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(4): 473-481.
  38. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011; 34(6): 1295-300.
  39. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016; 59(3): 426-35.
  40. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014; 9(7): e100778.
  41. 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(10): 2672-2681.
  42. Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen D, Meineke I, Schmidt T, Sehr D, et al. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(3): 299-306.
  43. Florez JC. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60(9): 1648-1655.
  44. Liang X, Giacomini KM. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. *J Pharm Sci.* 2017; 106(9): 2245-2250.
  45. Grover B, Buckley D, Buckley AR, Cacini W. Reduced expression of organic cation transporters rOCT1 and rOCT2 in experimental diabetes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2004; 308(3): 949-956.
  46. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Pearson ER, et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016; 33(4): 511-514.
  47. Pedersen AJT, Stage TB, Glinborg D, Andersen M, Christensen MMH. The Pharmacogenetics of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 122(2): 239-244.
  48. Out M, Becker ML, van Schaik RH, Lehert P, Stehouwer CD, Kooy A. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: A post hoc analysis of an RCT. *Pharmacogenomics.* 2018; 19(8): 715-726.
  49. Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. *Br J Pharmacol.* 2011; 164(7): 1817-1825.
  50. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes.* 2009; 58(3): 745-749.
  51. Stocker SL, Morrissey KM, Yee SW, Castro RA, Xu L, Dahlin A, et al. The effect of novel promoter variants in MATE1 and MATE2 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2013; 93(2): 186-194.
  52. Song IS, Shin HJ, Shim EJ, Jung IS, Kim WY, Shon JH, et al. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84(5): 559-562.
  53. Gambineri A, Tomassoni F, Gasparini DI, Di Rocco A, Mantovani V, Pagotto U, et al. Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(10): E204-E208.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

54. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012; 22(9): 659-666.
55. Christensen MMH, Hojlund K, Hother-Nielsen O, Stage TB, Damkier P, Beck-Nielsen H, et al. Steady-state pharmacokinetics of metformin is independent of the OCT1 genotype in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 2015; 71(6): 691-697.
56. Chang HH, Hsueh YS, Cheng YW, Ou HT, Wu MH. Association between Polymorphisms of OCT1 and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7).
57. Zhang Y, Wang Y, Bao C, Xu Y, Shen H, Chen J, et al. Metformin interacts with AMPK through binding to gamma subunit. *Mol Cell Biochem*. 2012; 368(1-2): 69-76.
58. Stage TB, Wellhagen G, Christensen MMH, Guiastronac B, Broesen K, Kjellsson MC. Using a semi-mechanistic model to identify the main sources of variability of metformin pharmacokinetics. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2019; 124(1): 105-114.
59. Phani NM, Vohra M, Kakar A, Adhikari P, Nagri SK, D'Souza SC, et al. Implication of critical pharmacokinetic gene variants on therapeutic response to metformin in Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(11): 905-911.
60. Elbere I, Silamikelis I, Ustinova M, Kalnina I, Zaharenko L, Peculis R, et al. Significantly altered peripheral blood cell DNA methylation profile as a result of immediate effect of metformin use in healthy individuals. *Clin Epigenetics*. 2018; 10(1): 156.