

# **Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones**

## **METFORMIN**

Metformin, the only biguanide currently available commercially, is more than an oral hypoglycemic agent, it is also a glycoregulatory drug. The molecular features of its mechanism of action are not well defined, but its main action is based on an increase of insulin sensitivity in the liver and on facilitating glucose transport in situations of hyperglycemia and insulin resistance. Metformin is currently the initial drug of choice in patients with type 2 diabetes mellitus with and without excess weight. Its use in combination with oral antidiabetic agents (sulfonylureas, meglitinides, glitazones, alpha-glucosidase inhibitors) and insulin improve its therapeutic profile. Clinically, its positive effect on glycemic control is complemented by other actions such as avoidance of weight gain and improvement of lipid and cardiometabolic risk. The efficacy of metformin has been demonstrated in studies of diabetes mellitus prevention and other indications associated with insulin resistance.

**Key words:** Metformin. Type 2 diabetes mellitus. Insulin resistance. Biguanides.

## **Metformina**

A. SOTO, M.J. IGLESIAS, M. BUÑO Y D. BELLIDO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña. España.*

La metformina, la única biguanida actualmente comercializada, es más que un hipoglucemante oral, un fármaco glucorregulador. Los aspectos moleculares de su mecanismo de acción no se conocen completamente, pero su acción fundamental se basa en el incremento de la sensibilidad hepática a la insulina y la facilitación del transporte de glucosa en situaciones de hiperglucemia y resistencia a la insulina. En la actualidad, se considera el fármaco de elección en el tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con y sin exceso de peso. Su utilización en tratamiento combinado con antidiabéticos orales (sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas, inhibidores de las alfa-glucosidases) e insulina mejora su perfil terapéutico. Su efecto positivo en el control de la glucemia se ve complementado en su uso clínico por otras acciones, y evita la ganancia de peso corporal, y la mejoría de perfil lipídico y de riesgo cardiometabólico. La metformina ha demostrado eficacia en estudios de prevención de diabetes mellitus y en otras indicaciones asociadas a la resistencia a la insulina.

*Palabras clave:* Metformina. Diabetes mellitus tipo 2. Insulinorresistencia. Biguanidas.

## **INTRODUCCIÓN**

Desde su introducción en 1957, la metformina, estructuralmente relacionada con la aminoguanidina, se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1,2</sup>. La metformina es la única biguanida disponible en Europa y, desde 1995, en Estados Unidos<sup>3</sup>. Se utiliza tanto en monoterapia como en combinación con otros tipos de antidiabéticos orales o insulina, y de esta manera ofrece un perfil único de efectos terapéuticos. El efecto de la metformina para reducir los valores de glucosa es complementado por efectos potencialmente beneficiosos en los perfiles lipídicos y en varios parámetros micro y macrovasculares. La metformina no causa un aumento de peso y tiende a reducir el hiperinsulinismo, lo que sirve para contrarrestar la resistencia de insulina y sus secuelas clínicas.

Típicamente, la metformina reduce la hiperglucemia basal en 1 a 3 mmol/l y disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en el 1 al 2%<sup>4-6</sup>. Sin embargo, la metformina por sí sola no desencadena hipoglucemia; de ahí su designación como agente antihiperglucemante. La metformina parece requerir la presencia de la insulina para reducir los valores de la glucosa en sangre, aunque el fármaco no estimula la secreción de insulina. La metformina ejerce una variedad de acciones dependientes e independientes de la insulina, aunque los efectos independientes de la insulina no son un sustituto de la insulina. Por otra parte, la metformina tiene diversas acciones en diferentes tejidos que explican su mecanismo de acción antihiperglucemante<sup>7,8</sup>.

La metformina tiene efectos beneficiosos adicionales en los pacientes con DM2, incluyendo la reducción del peso, la disminución del hiperinsulinismo, la mejoría del perfil lipídico, el aumento de la fibrinólisis y la mejoría de la función endotelial<sup>9</sup>. Estas ventajas y su buen margen de se-

Correspondencia: Dr. D. Bellido Guerrero.  
Hospital, 29-31, 4.º A. 15401 Ferrol. La Coruña. España.  
Correo electrónico: diego\_bellido@arrakis.es

**TABLA 1. Principales efectos del tratamiento combinado con antidiabéticos orales**

	Sulfonilurea + metformina	Meglitinida + metformina	Metformina +inhibidor alfa glucosidasas	Metformina + glitazona	Triple terapia*
Descenso de la glucemia Basal		MET: basal; MEG: posprandial	MET: basal; IG: posprandial	Basal	MET y GZ: basal; IG: posprandial
Descenso de la HbA <sub>1c</sub> 1-2%	1-2%	0,5-1,5	0,5-1	1-1,5	0,5-1,5
Hipoglucemias Frecuentes ↑ al añadir SU		Menos que con SU ↑	Muy poco frecuentes Sin aumento ↑	Muy poco frecuentes ↑	Poco frecuentes ↑ al añadir GZ
Cambios de peso Lípidos ↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir MET	↑ al añadir SU ↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir MET	↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir MET	↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir MET	↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir GZ	↓ Tg, C total y cLDL. ↑ cHDL al añadir GZ
Efectos adversos	Diarrea y acidosis láctica	Diarrea y acidosis láctica	Diarrea, flatulencia y acidosis láctica	Diarrea, acidosis láctica, hepatotoxicidad, edemas, descompensación IC	Diarrea, acidosis láctica, hepatotoxicidad, edemas, descompensación IC (GZ), flatulencia (IG)

C: colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GZ: glitazonas; IC: insuficiencia cardíaca; IG: inhibidores de alfa glucosidasas; MEG: meglitinida; MET: metformina; SU: sulfonilureas; Tg: triglicéridos.

\*Sulfonilurea +metformina + glitazona (o inhibidor de glucosidasas).

guridad han conducido a los investigadores a considerar la metformina para su uso en estados resistentes a la insulina antes del desarrollo de hiperglucemia<sup>10-12</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción de la metformina han sido, durante muchos años, controvertidos, y se han propuesto múltiples lugares de acción, incluidos la disminución de la síntesis hepática de glucosa, el incremento del depósito de glucosa, la mejoría de la secreción de insulina y la disminución de la absorción intestinal de glucosa. Sin embargo, los mecanismos moleculares de la metformina todavía no han sido claramente identificados. A escala celular, la metformina, en presencia de unos valores adecuados de insulina, aunque no necesariamente elevados, estimula varias de sus funciones biológicas y de esta manera aumenta la sensibilidad a la insulina. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el lugar de acción de la metformina parece ser el propio receptor insulínico, que regula los procesos de señalización posreceptor de la insulina<sup>13,14</sup>. Recientes datos revelan que la proteíncinasa dependiente del 5 adenosín-monofosfato (AMPK) es una posible diana intracelular de la metformina<sup>15</sup>. Mediante la fosforilización de proteínas claves, la AMPK actúa como regulador del metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como de la regulación de la energía celular<sup>16</sup>.

## Efectos antihiperglucemiantes

Los efectos glucorreguladores principales de la metformina implican la supresión de la liberación hepática de glucosa, el hecho de favorecer la utilización periférica de la glucosa, la disminución de la utilización de los ácidos grasos libres (AGL) y el aumento del recambio glucémico, particularmente en el lecho esplénico (tabla 1). Además, la metformina altera la glucosa, que es controlada por los eritrocitos y reduce la hipertrigliceridemia. Así, la metformina puede afectar a una variedad de procesos glucorreguladores por vía directa e indirecta, mejorando el patrón metabólico.

La variedad de efectos ejercidos por la metformina parece estar relacionada, al menos en parte, con las diferentes concentraciones del fármaco en diversos tejidos, horas después de su administración.

## Síntesis hepática de la glucosa

La tasa de producción hepática de glucosa está incrementada en los pacientes con DM2. Hay suficiente evidencia *in vivo*<sup>17</sup> e *in vitro*<sup>18</sup> que indica que la metformina actúa directamente en el hígado, reduciendo la gluconeogénesis, al incrementar la sensibilidad hepática a la insulina y aumentar la extracción hepática de ciertos sustratos gluconeogénicos, como el lactato, el piruvato, la alanina, la glutamina y el glicerol (fig. 1)<sup>19-21</sup>. En ausencia de insulina, el efecto de la metformina es pequeño. Sin embargo, en presencia de insulina, las concentraciones terapéuticas de la metformina pueden suprimir la gluconeogénesis y de esta manera mostrar un efecto sinérgico con la insulina<sup>20,21</sup>. Se encontró que este efecto aumentaba en presencia de concentraciones elevadas de glucosa<sup>22</sup>. Por otra parte, la metformina contrarresta las acciones gluconeogénicas del glucagón<sup>22,23</sup>. Mientras que las concentraciones bajas de metformina promueven la acción antigluconeogénica de la insulina, concentraciones más elevadas pueden ejercer varios efectos no dependientes de la insulina que contribuyen a una reducción de la producción hepática de la glucosa. Éstos incluyen la disminución de la respuesta hepática en la síntesis de los de precursores de la gluconeogénesis, como el lactato y los posibles aminoácidos<sup>18,24</sup>. Altas concentraciones de metformina podrían, a su vez, disminuir la proporción entre la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) mitocondrial y la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH), que da lugar a una reducción del adenosín trifosfato (ATP) citosólico<sup>18</sup>, lo que podría causar una ligera disminución del ATP celular, suficiente para aumentar el flujo a través de la piruvato cinasa<sup>25</sup>.

Además de la supresión parcial de la gluconeogénesis, la metformina también parece reducir la síntesis hepática de la glucosa al disminuir la tasa global de glucogenólisis<sup>8</sup>. La disminución tanto de la gluconeogénesis como de la glucogenólisis, mediados por la metformina, probablemente refleje en parte el efecto supresor del fármaco en la actividad del glucagón<sup>22,23</sup> y la restauración de la capacidad de la insulina de inhibir la actividad de la glucocinasa, lo que podría explicar la mejoría de la acción de la insulina en el hígado<sup>26-28</sup>. La metformina también disminuye la actividad de la 6 glucosa-fosfatasa en el hígado de animales diabéticos y en las células hepáticas resistentes a la insulina, lo que indica otros medios de reducir la salida hepática de la glucosa<sup>8,27,29-31</sup>.

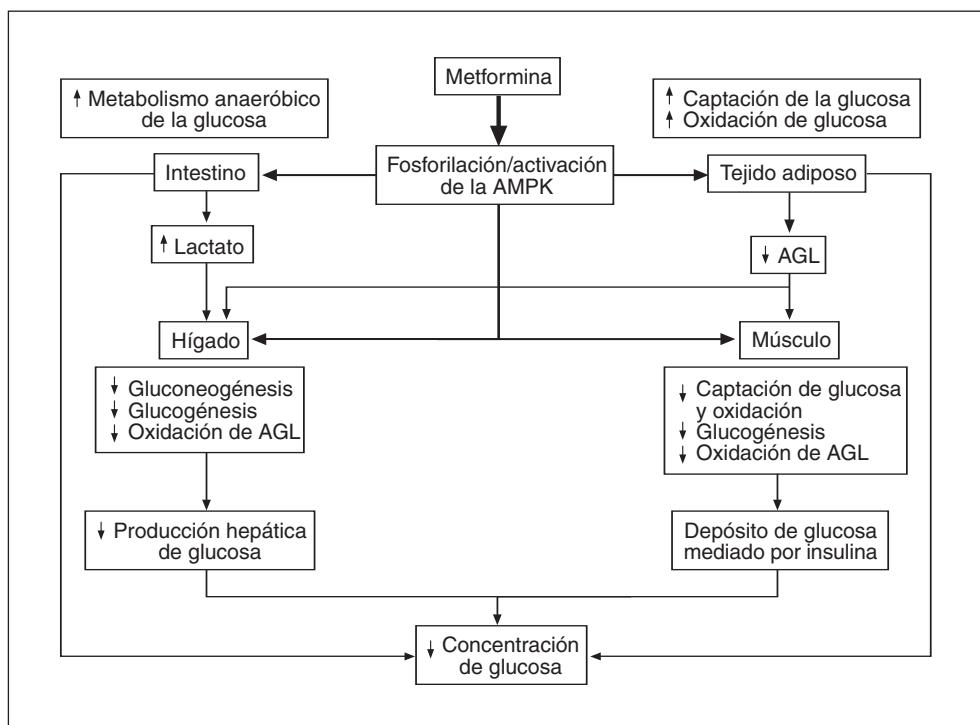


Fig. 1. Mecanismos de acción de la metformina. AGL: ácidos grasos libres; AMPK: AMP-activada proteína cinasa.

### Utilización periférica de glucosa

Diversos estudios han demostrado que la metformina incrementa el transporte de glucosa en situaciones de hiperglucemia y/o resistencia a la insulina, pero no lo estimula en condiciones de normoglucemía y ausencia de insulina<sup>8,32</sup>. Varios estudios han demostrado que la administración de metformina favorece la captación de glucosa y síntesis de glucógeno en el músculo de animales diabéticos<sup>33-36</sup> y en pacientes con DM2<sup>37</sup>. Por una parte, la glucosa se transforma en el músculo en glucógeno, y por otra, se oxida, pero no se produce un incremento en la producción de lactato por el músculo esquelético<sup>7,8</sup>.

Por otro lado, la metformina también estimula la captación de la glucosa por el tejido adiposo<sup>7,8,38,39</sup>. En el tejido adiposo, la glucosa captada se oxida y se favorece la lipogénesis. Sin embargo, estas acciones en tejidos periféricos *in vitro* requieren concentraciones farmacológicas elevadas y son tardías<sup>8</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales la metformina aumenta la captación de glucosa en estos tejidos en los estadios de resistencia a la insulina pueden atribuirse principalmente al incremento de la translocación y a la actividad de los transportadores de glucosa en las membranas plasmáticas.

### Oxidación de ácidos grasos

Los valores elevados de ácidos grasos libres son característicos de la DM2 y de la obesidad, y contribuyen a una mayor producción hepática de glucosa, así como al desarrollo de la resistencia a la insulina. Estudios *in vitro* en el músculo y el hígado han demostrado que las biguanidas pueden reducir la tasa de oxidación de ácidos grasos que acontece en la matriz mitocondrial<sup>40</sup>.

En estudios calorimétricos indirectos en pacientes con DM2, la metformina redujo la oxidación de los lípidos,

mientras que la oxidación de la glucosa se incrementó ligeramente<sup>41,42</sup>. La oxidación de los AGL (cerca del 15 al 25%) condiciona un menor aporte energético para la gluconeogénesis, con lo que se logra un equilibrio en el ciclo de Randle entre la glucosa y los ácidos grasos<sup>42</sup>. La metformina puede disminuir el recambio de los ácidos grasos y reducir la circulación de AGL, probablemente al aumentar la vía de la reesterificación más que disminuir la vía de la lipólisis. Sin embargo, los valores disminuidos de AGL parecen ser insuficientes para explicar la reducción en la oxidación de los ácidos grasos, lo que indica una acción directa de la metformina, independiente de las concentraciones basales de insulina<sup>42</sup>.

Uno de los beneficios terapéuticos que a menudo ofrece la metformina es la reducción de los valores circulantes de triglicéridos en los pacientes con hipertrigliceridemia; esto es, asociado con una menor síntesis y un mayor aclaramiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>1,8,43,44</sup>. Esta mejoría lipídica condiciona indirectamente un ambiente metabólico más favorable y reduce la hiperglucemia, al disminuir la resistencia a la insulina<sup>45,46</sup>.

### Recambio de la glucosa

Parte de la capacidad antihiperglucemiante de la metformina se debe a un incremento del recambio de glucosa, especialmente en el lecho esplénico, acción independiente de la insulina<sup>47,48</sup>. Este efecto parece lograrse, al menos en parte, por las elevadas concentraciones que la metformina alcanza en el intestino delgado, lo que estimula el metabolismo anaeróbico de la glucosa y da lugar a la liberación del lactato al sistema portal. En efecto, la metformina ocasiona una mayor estimulación de la utilización de glucosa por el intestino que por el músculo esquelético<sup>35,47,48</sup>. El lactato, por otra parte, es metabolizado por vía hepática y en los tejidos periféricos<sup>48</sup>.

Los eritrocitos de los pacientes con DM2 muestran un descenso de la captación de glucosa y de los depósitos de glucógeno en condiciones de hiperglucemia<sup>49</sup>. Es interesante destacar que la metformina corrige estas alteraciones y aumenta la captación de glucosa y los valores de glucógeno en estas células<sup>49</sup>. Esto confirma la visión de que la metformina puede promover ciertos mecanismos del transporte de la glucosa no dependientes de la insulina (así como dependientes de ésta).

## TRATAMIENTO ORAL CON METFORMINA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es una de las enfermedades con mayor impacto social y sanitario, dada su elevada prevalencia, sus complicaciones crónicas y la alta mortalidad que conlleva<sup>50</sup>. Todos los pacientes requieren consejo médico y la mayoría necesita medicación. Aunque se dispone de distintos agentes antihiperglucemiantes, no está claro cuál de ellos y en qué subgrupos de pacientes estos fármacos producen un mayor beneficio en prevención primaria, tanto en cuanto a la mortalidad como a la morbilidad coronaria, cerebrovascular, enfermedad renal o retinopatía<sup>51</sup>. Actualmente, se dispone de estudios científicos que indican que estas complicaciones pueden prevenirse y reducirse con un control metabólico intensivo y multifactorial<sup>52,53</sup>.

Fue el United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)<sup>54</sup> el que demostró que, en los pacientes obesos con DM2, la elección de la metformina como fármaco de primera línea proporcionó más beneficios que riesgos, cuando se comparó con el tratamiento convencional o el tratamiento intensivo con otros fármacos (sulfonilureas e insulina). Además, en el estudio UKPDS<sup>55</sup> la metformina fue el único fármaco que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con DM2 y responsables del 80% de la mortalidad de estos pacientes. De todos modos, la relación entre la dosis de metformina y el descenso de los episodios cardiovasculares no está clara. En los pacientes con sobrepeso tratados con metformina se observó una mejoría significativa de todas las complicaciones finales (32%), de la mortalidad asociada a la DM (42%), de la mortalidad total (36%), así como del riesgo de infarto agudo de miocardio (39%) y de accidente cerebrovascular (41%). Las reducciones observadas en cuanto a la presencia de cualquier complicación final de la DM, de todas las causas de mortalidad y de accidente cerebrovascular, fueron también significativas respecto a los pacientes que recibieron sulfonilureas o insulina<sup>55</sup>. El descenso del infarto agudo de miocardio observado con el tratamiento con metformina en el estudio UKPDS no se atribuyó a la disminución de la HbA<sub>1c</sub> o a un mayor efecto en los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, como los lípidos. En consecuencia, se han valorado otros efectos vasoprotectores potenciales de la metformina en factores de riesgo cardiovascular no clásicos, como la inflamación, la fibrinólisis o la hipercoagulabilidad.

Siguiendo las recomendaciones del Consenso Europeo<sup>56</sup>, si después de 3 meses de tratamiento con dieta y ejercicio la HbA<sub>1c</sub> es superior al 6,5%, se debería instaurar un tratamiento con un fármaco antidiabético oral. Pero, recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) han realizado una declaración conjunta del tratamiento adecuado de la hiperglucemia en los individuos con diagnóstico de DM2<sup>57</sup>. La intervención temprana con metformina, en ausencia de contraindicaciones, en combinación con cambios del estilo de vida (dieta y ejercicio), debería ser el primer pilar del tratamiento de un paciente con DM2, con el

objetivo de alcanzar y mantener los valores recomendados de control glucémico (p. ej., HbA<sub>1c</sub> < 7% para la mayoría de los pacientes). Se recomendó la metformina como primer escalón terapéutico de la DM2, ya que ha demostrado ser efectiva tanto en pacientes con normopeso como con obesidad<sup>58,59</sup>, sin producirse ganancia ponderal ni hipoglucemia, con una alta aceptación y un relativo bajo coste.

La metformina se considera el fármaco de elección como tratamiento inicial en todo paciente con DM2, tenga o no exceso de peso<sup>60</sup>. Es la única biguanida recomendada actualmente, ya que la fenformina y la buformina parecen tener un riesgo inaceptablemente elevado de acidosis láctica<sup>13</sup>. Su principal mecanismo de acción es la reducción de la gluconeogénesis hepática y, en menor medida, el aumento de la captación de glucosa por parte de las células musculares<sup>12</sup>. La dosis inicial recomendada es medio comprimido de 850 mg, 1 o 2 veces al día (desayuno y/o cena), durante la ingesta, para disminuir los efectos adversos gastrointestinales. Asimismo, para evitarlos, la dosis se irá incrementando progresivamente cada 7-10 días, hasta un máximo de 2.000 mg, ya que el 85% de los pacientes consigue la máxima reducción de HbA<sub>1c</sub> con dosis de 2.000 mg, sin obtener disminuciones adicionales cuando se llega a 2.500 mg<sup>61</sup>.

## Metformina y sulfonilureas

La eficacia de la metformina a largo plazo en disminuir la glucosa es similar a la de las sulfonilureas, con una reducción de la glucosa plasmática en ayunas de 36-72 mg/dl, correspondiente a un descenso de HbA<sub>1c</sub> de entre el 1,5 y el 2%, pero con la diferencia de que no se acompaña de ganancia ponderal ni de hipoglucemias y se asocia también con una mejoría de la presión arterial (PA), del perfil lipídico y del estado de hipercoagulabilidad que presentan estos pacientes. Estos efectos parecen ser independientes del efecto de antihiperglucemiantes, aunque una disminución de los triglicéridos y los AGL probablemente ayuda a mejorar la sensibilidad de la insulina y beneficia el ciclo glucosa-AGL. El efecto es dependiente de la presencia de alguna función endógena de la célula beta e independiente del peso, la edad y la duración de la diabetes. En algunos estudios, se ha demostrado, incluso, que la metformina provoca una disminución de peso debido a la reducción del apetito y de la ingesta calórica<sup>12</sup>. En el estudio UKPDS, a los 9 años de tratamiento con monoterapia (metformina, sulfonilurea o insulina), menos de la cuarta parte de los pacientes presentaba valores de HbA<sub>1c</sub> < 7%. En el caso de los pacientes con sobrepeso tratados únicamente con metformina, solamente el 13% se mantenía bien controlado a los 9 años. Por tanto, para mejorar el control glucémico, todas las guías actualmente aconsejan añadir un segundo fármaco oral para aprovechar el efecto sinérgico de diferentes mecanismos de acción, así como para reducir la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos, al permitir la utilización de dosis menores. La combinación metformina y sulfonilureas constituye la asociación más potente, la que presenta una mayor experiencia de uso y la potencialmente más beneficiosa, ya que incide en los 2 principales mecanismos fisiopatológicos de la DM2: la deficiencia de insulina (sulfonilureas) y la resistencia a la insulina (metformina). Disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA<sub>1c</sub> en un 1,5-2%, aunque aumenta la incidencia de hipoglucemias cuando es la sulfonilurea la que se añade al tratamiento<sup>9,62</sup>. Al añadir metformina a la sulfonilurea también se ha observado una disminución de un 10-15% del colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos, y un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Además, hay evidencia que muestra un marcado beneficio del tratamiento

con metformina, al disminuir la lipemia posprandial<sup>63,64</sup>. Aunque la mayoría de los estudios se ha realizado con glibenclamida, cabe pensar que el resto de sulfonilureas será igualmente eficaz. A pesar de que en el estudio UKPDS<sup>55</sup> se observó un aumento significativo de la mortalidad relacionada con la diabetes en los pacientes tratados con metformina y dosis plenas de sulfonilureas, actualmente se acepta que esta asociación es segura y de elección cuando fracasa cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia<sup>65</sup>.

En el estudio de De Fronzo et al<sup>62</sup>, 422 pacientes con control deficiente con glibenclamida fueron asignados a placebo o metformina. En el grupo de placebo, la HbA<sub>1c</sub> aumentó en 0,2 puntos, mientras que en el de metformina se redujo en 1,7 puntos al cabo de 29 semanas. Por su parte, el estudio de Hermann et al<sup>66</sup> estableció que la mejora en la HbA<sub>1c</sub> es independiente del fármaco con que se inicie el tratamiento. Así, 144 pacientes tratados sólo con dieta y control deficiente fueron distribuidos aleatoriamente a empezar por glibenclamida o metformina, o la asociación de ambos. Los 2 grupos de monoterapia necesitaron el otro fármaco para conseguir mejorar el control. Al cabo de 6 meses, los descensos de la HbA<sub>1c</sub> fueron del 2,3% para los que comenzaron por metformina, el 2% para los que lo hicieron por glibenclamida y el 2,2% para los que empezaron con ambas a la vez. Todos los pacientes consiguieron valores de HbA<sub>1c</sub> < 7%. Aunque la mayor parte de los estudios se ha realizado con glibenclamida, cabe esperar mejoras similares con otras sulfonilureas y, probablemente, con menores efectos adversos. Así pues, en el estudio de Charpentier et al<sup>67</sup>, 372 pacientes fueron asignados a seguir con metformina, cambiar a glimepirida o añadir este fármaco durante 5 meses. La asociación comportó una disminución adicional de 0,8 puntos de HbA<sub>1c</sub>. Otra opción de tratamiento con 2 fármacos es iniciarlos con dosis bajas de ambos fármacos.

### Metformina y meglitinidas

La asociación de metformina y meglitinidas teóricamente podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales que la asociación de metformina con una sulfonilurea, con un menor número de hipoglucemias, aunque no hay estudios comparativos al respecto y el coste sería mayor<sup>68</sup>.

Hay varios estudios sobre esta modalidad terapéutica. Uno fue el realizado por Moses et al<sup>69</sup>, en el que al tratamiento con metformina se añadieron 4 mg de repaglinida en las 3 comidas y se observó una disminución de la HbA<sub>1c</sub> de un 1,1% respecto al grupo placebo, así como una ganancia ponderal de 2,4 kg. El 33% de estos sujetos presentó algún episodio de hipoglucemia. En el estudio de Horton et al<sup>70</sup>, realizado con 120 mg de nateglinida en las 3 comidas, se obtuvo una reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0,6% respecto a metformina en monoterapia. En este trabajo, la aparición de hipoglucemias fue de un 16% frente al 4% con placebo, y se produjo un aumento de peso no significativo de 0,9 kg, frente a 0,1 kg con placebo.

Finalmente, un estudio comparativo más reciente entre ambas asociaciones confirmó los resultados de los anteriores estudios, con una reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0,7% con nateglinida (360 mg/día) y del 0,3% con repaglinida (5 mg/día), sin diferencias significativas en cuanto a la insulinenia, el aumento de peso o la incidencia de hipoglucemias<sup>71</sup>.

### Metformina y glitazonas

La adición de una glitazona en pacientes tratados con metformina se asocia a una reducción de la glucemia, de la HbA<sub>1c</sub>, la concentración de insulina, la presión arterial (PA), los triglicéridos, los AGL y la albúminuria, por lo que sería de utilidad en pacientes con síndrome metabólico. En el es-

tudio de Fonseca et al<sup>72</sup>, a los pacientes tratados con metformina se les añadió 4 y 8 mg de rosiglitazona, respectivamente, y se obtuvo una disminución de la HbA<sub>1c</sub> del 1-1,2% (según la dosis) respecto al grupo placebo, pero con una ganancia ponderal media de 2,9 kg. Así, este estudio sugiere que la adición de rosiglitazona al tratamiento con metformina mejora el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta respecto al uso de metformina sola<sup>72</sup>. De forma similar, en el estudio Einhorn et al<sup>73</sup>, al tratamiento con metformina se añadieron 30 mg de pioglitazona, y se obtuvo una disminución de la HbA<sub>1c</sub> del 0,8% con una ganancia ponderal de 2,4 kg.

### Metformina e inhibidores de la alfaglucosidasa

Hay muy pocos estudios acerca de la eficacia de la asociación metformina-acarbosa, y sus resultados son inferiores a los de la asociación de sulfonilureas con metformina. Esta asociación produciría una disminución de la glucemia posprandial por un efecto del inhibidor alfa. Se debe tener en cuenta el riesgo de que se potencien sus efectos secundarios y la interferencia en la biodisponibilidad de la metformina.

En el UKPDS<sup>74</sup> se observó una disminución de la HbA<sub>1c</sub> no significativa del 0,3%, a los 3 años. Estudios posteriores<sup>75,76</sup> han observado reducciones similares, tanto con acarbosa como con miglitol.

### Triple terapia oral

Cuando el control metabólico es insuficiente con 2 fármacos y la HbA<sub>1c</sub> es inferior al 8%, existe la posibilidad de añadir un tercer fármaco oral al tratamiento, aunque hay pocos estudios que hayan evaluado la efectividad de esta modalidad terapéutica<sup>77,78</sup>. Resulta relativamente más costoso que el tratamiento con insulina<sup>79</sup>, pero es una alternativa a la insulinización, cuando el paciente no la acepta o hay problemas para su uso.

En la tabla 1 se exponen los principales efectos de la asociación de metformina con otros fármacos.

### Metformina e insulina

Según el consenso de la ADA y la EASD<sup>57</sup>, si tras 2-3 meses los cambios en el estilo de vida y las dosis máximas toleradas o eficaces de metformina no alcanzan los objetivos terapéuticos (HbA<sub>1c</sub> > 7%), debería añadirse otra medicación, y considerarse la insulina en pacientes con una HbA<sub>1c</sub> > 8,5% o con síntomas secundarios a la hiperglucemia, dada su mayor eficacia en disminuir la glucemia. Se debería plantear la misma pauta terapéutica si tras la asociación de fármacos no se alcanzaran los objetivos, con HbA<sub>1c</sub> > 8,5%. Varios estudios<sup>54,80,81</sup> han confirmado la eficacia de la asociación de metformina e insulina, como el de Yki-Jarvinen et al<sup>80</sup>, que compararon, en 96 pacientes con DM2, la eficacia durante 1 año de la insulina nocturna combinada con glibenclamida, metformina y ambos fármacos. En este estudio se llegó a la conclusión de que la pauta con insulina nocturna y metformina evitaba el aumento de peso que se observa con otras asociaciones, y conseguía un mejor control glucémico y un menor número de hipoglucemias; si bien, como crítica hay que comentar que el grupo con insulina nocturna y metformina fue al que más dosis de insulina se administró, lo cual pudo justificar su mejor control glucémico. Hay otros trabajos que confirman el efecto de la metformina en la menor ganancia ponderal y el menor número de hipoglucemias<sup>14,54</sup>.

Asimismo, la adición de metformina a pacientes tratados con insulina pero con un mal control metabólico consigue una mejoría en los valores de HbA<sub>1c</sub>, con menos dosis de insulina y con un peso estable o menor. Son varios los tra-

**TABLA 2. Estudios sobre prevención de la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa**

Estudio	Intervención	RR (%)	p frente a placebo
Diabetes Prevention Program Study (DPP) (n = 3.234)	Estilo de vida	58	p < 0,001
	Metformina	31	p < 0,001
Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (n = 522)	Troglitazona	75	p < 0,001
Da Qing IGT and Diabetes Study (n = 110.660)	Dieta y ejercicio	58	p < 0,001
STOP-NIDDM (n = 1.418)	Dieta y ejercicio	42	p < 0,001
Indian Diabetes Prevention Program (n = 531)	Acarbosa	25	p = 0,0015
TRIPOD (n = 266)	Modo de vida	28,5	p = 0,018
DREAM (n = 5.269)	Metformina	26,4	p = 0,029
XENDO (n = 3.305)	Metformina + modo de vida	28,2	p = 0,022
	Troglitazona	55	p = 0,009
	Rosiglitazona	60	p < 0,001
	Orlistat	37	p = 0,0032

RR: riesgo relativo.

jos que estudian la utilidad de añadir metformina a los pacientes con resistencia a la insulina y con sobrepeso, en los que no se ha logrado un control glucémico adecuado a pesar de recibir tratamiento con dosis múltiples y elevadas de insulina. Se resumen en la tabla 2.

### METFORMINA EN PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2<sup>82</sup>

La prevalencia de la DM está incrementándose como una epidemia en el mundo. Dada su morbilidad y mortalidad, está emergiendo el concepto de prevención primaria entre los pacientes que presentan unos valores de glucosa basal alterados (glucosa venosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl) o intolerancia a la glucosa (glucemia a los 120 min de una sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 200 mg/dl). Ambos estudios representan una fase intermedia entre la normalidad y la DM. Los sujetos con intolerancia a la glucosa o una glucosa basal alterada, no sólo se encuentran en riesgo de desarrollar diabetes<sup>83,84</sup>, sino que existe también multitud de evidencias científicas que nos indican que se encuentran también en riesgo de presentar algún episodio de enfermedad cardiovascular<sup>83,85</sup>.

Por todo ello, se diseñaron varios estudios encaminados a prevenir la aparición de DM2. Son estudios aleatorizados y controlados en sujetos con tolerancia disminuida a la glucosa cuyo objetivo primario es evaluar diferentes programas de modificación en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas, encaminadas a prevenir o retrasar la aparición de diabetes. Los primeros fueron el estudio de prevención en diabetes (DPS)<sup>86</sup> y el programa de prevención de diabetes (DPP)<sup>87</sup>, realizados en el año 2001, que demostraron una disminución del riesgo de desarrollo de diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa, al mejorar el estilo de vida, con aumento de la actividad física, disminución del consumo de grasas y pérdida de peso. Como media, los pacientes que aplicaron esas medidas perdieron 3,5 kg y obtuvieron una disminución del 58% del riesgo de presentar diabetes mellitus. Otros 4 estudios pequeños han demostrado resultados similares. En el estudio DPP<sup>87</sup>, 3.234 sujetos fueron aleatorizados a 3 tipos distintos de intervención: placebo, metformina, 850 mg varias veces al día, y un programa de modificación del estilo de vida que incluía una pérdida ponderal del 7% y, al menos, 150 min de actividad física semanal. La media de edad de los participantes fue de 51 años, el índice de masa corporal medio, de 34 kg/m<sup>2</sup> y el tiempo medio de seguimiento, de 3 años. La incidencia de DM2 fue del 11% en el grupo placebo, del 7,8% en el grupo de metformina y del 4,8% en el grupo sometido a modificaciones del estilo de vida. Comparado con el grupo placebo, se observó una disminución del riesgo de

diabetes del 58%, con modificaciones del estilo de vida, al igual que se había observado en el estudio finlandés, y del 31% en el grupo tratado con metformina. La metformina fue más efectiva en los sujetos con un mayor índice de masa corporal y una mayor elevación de la glucemia en ayunas, y menos en ancianos<sup>88</sup>. Según estos resultados, la terapia con metformina en pacientes no ancianos, con sobrepeso e hiperglucemias moderadas, en los que han fallado las modificaciones del estilo de vida, parece ser una opción razonable para prevenir la DM2. Existe otro estudio de menor magnitud que ha utilizado la metformina con el fin de prevenir la aparición de DM2 en pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa. Es el estudio de Wenying et al<sup>89</sup>, realizado en China, que compara los efectos de los cambios en el estilo de vida, la acarbosa y la metformina con un grupo placebo en 321 sujetos. En este estudio, los 2 fármacos fueron superiores a la modificación del estilo de vida a la hora de disminuir la incidencia de DM2 durante el período de seguimiento de estos sujetos, que fue de 3 años; ambos fármacos presentaron reducciones de riesgo relativo superiores al 80%.

Se han realizado otros estudios de prevención. El estudio STOP-NIDDM<sup>90</sup> confirmó la eficacia de la acarbosa, al disminuir el riesgo de DM en un 36% en una población de riesgo similar. El estudio TRIPOD<sup>91</sup> mostró que la troglitazona podía reducir la incidencia de DM en mujeres hispanas con una historia de DM gestacional en un 55%. En 2004, el estudio XENDOS<sup>92</sup> propuso examinar la eficacia de un fármaco contra la obesidad, el orlistat, para prevenir el desarrollo de diabetes en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa durante un período de 4 años de seguimiento. En ese estudio, el orlistat, junto con los cambios en el estilo de vida, proporcionó una disminución del riesgo de desarrollo de DM del 37%, al evaluar a todos los pacientes. Recientemente, en 2006, se publicó el estudio DREAMS<sup>93</sup>, con rosiglitazona a dosis de 8 mg/día, que en una población de pacientes con intolerancia a la glucosa demostró una disminución del riesgo relativo de evolución a diabetes de un 60% (tabla 2).

Aunque estos distintos fármacos han demostrado su eficacia en retrasar la evolución a diabetes en los pacientes con intolerancia a la glucosa o glucosa basal alterada, por el momento no puede recomendarse ningún fármaco de forma aislada para prevenir la DM<sup>94</sup>.

### POTENCIALES USOS CLÍNICOS DE LA METFORMINA

#### Uso en el síndrome del ovario poliquístico

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por anovulación, infertilidad e hiperandrogenismo, con ma-

nifestaciones clínicas de ciclos menstruales irregulares, hirsutismo y/o acné. La enfermedad afecta a un 5-10% de las mujeres en edad fértil y es la causa más común de infertilidad femenina en Estados Unidos<sup>95</sup>. Tanto en mujeres delgadas como en obesas con SOP, la resistencia a la insulina<sup>96-98</sup> y el hiperinsulinismo con frecuencia son factores mayores que contribuyen a su patogenia, por un incremento de la secreción ovárica de andrógenos<sup>99,100</sup> y una disminución de la síntesis de la globulina transportadora de las hormonas sexuales<sup>101</sup>.

Los anticonceptivos orales (ACO) han sido la terapia tradicional para el tratamiento a largo plazo del SOP, pero recientemente se ha abogado por los fármacos sensibilizadores de la insulina (metformina y glitazonas) como posible tratamiento a largo plazo, más seguro y más eficaz que los ACO en mujeres con SOP. Es importante comparar directamente la eficacia y la seguridad de los sensibilizadores a la insulina frente a los ACO en el tratamiento a largo plazo de mujeres con SOP. En estudios incluidos en una reciente revisión de Cochrane<sup>102</sup>, hay una evidencia limitada para apoyar los ACO como más eficaces que la metformina en mejorar el patrón menstrual y reducir los valores de los andrógenos en plasma. Hay evidencia, también limitada, que demuestra que la metformina es más eficaz que los ACO en la reducción de la insulina en ayunas y sin aumentar los valores de triglicéridos. También hay escasa evidencia que demuestre que la metformina o los ACO son más eficaces en mejorar la clínica del hirsutismo o del acné, prevenir el desarrollo de DM2, reducir el peso corporal o las variables antropométricas relacionadas, reducir la presión arterial y disminuir los valores de glucosa o colesterol en ayunas. No hay datos acerca del desarrollo de la enfermedad cardiovascular o del cáncer endometrial a la hora de comparar, desde un punto de vista clínico, la metformina con los ACO.

Hay evidencia, también limitada, que demuestra que la asociación de metformina con los ACO es más eficaz que el tratamiento en monoterapia con ACO en mejorar la clínica del hirsutismo, aumentar los valores séricos de la globulina transportadora de hormonas sexuales, reducir el peso corporal o las variables antropométricas relacionadas, reducir las concentraciones de andrógenos en suero, y disminuir los valores en ayunas de parámetros metabólicos, como la insulina, la glucosa o los lípidos. No hay datos disponibles que apoyen la decisión terapéutica en el SOP en términos de tratar el acné, prevenir el desarrollo de DM2, la enfermedad cardiovascular o el cáncer endometrial, y reducir la presión arterial.

Igualmente, tampoco se dispone de datos que comparen los ACO con otros sensibilizadores de la insulina, como las glitazonas, solos o en combinación.

Por tanto, en resumen, los limitados datos disponibles de los estudios aleatorizados hasta la fecha no apoyan el uso preferencial de sensibilizadores a la insulina (glitazonas o metformina) o de los ACO (solos o en combinación) para el tratamiento a largo plazo del SOP. Sin embargo, debe tenerse en cuenta de nuevo que todos los ensayos disponibles son limitados en la duración del tratamiento y, por ello, los efectos a largo plazo no son conocidos.

Por último, los índices de finalización temprana del embarazo en mujeres con SOP han sido de hasta un 30-50% y la continuación de la terapia de la metformina durante la gestación se ha asociado recientemente con una disminución drástica en la frecuencia de abortos<sup>103,104</sup>. Estos datos han conducido a los obstetras a considerar la continuación de este fármaco durante el embarazo temprano en mujeres con SOP. La metformina se clasifica como fármaco de la categoría B durante el embarazo y no tiene aparentes efectos teratogénicos en mujeres diabéticas gestantes<sup>105,106</sup>.

## Uso en la enfermedad hepática grasa no alcohólica

El término *enfermedad hepática grasa no alcohólica* (EHGNA) se utiliza para describir un espectro de hallazgos histológicos, que comprende desde una simple acumulación de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), término empleado para describir una entidad clínica caracterizada por inflamación, acumulación de grasa y de tejido fibrótico en el hígado hasta el estado progresivo de cirrosis y fallo hepático. La EHGNA es extremadamente común en los pacientes con DM2 y síndrome metabólico.

Entre los distintos tratamientos empleados en la EHGNA, los efectos beneficiosos con los agentes sensibilizadores de la insulina se han demostrado en estudios piloto o no controlados, usando tanto la metformina<sup>107-109</sup> como las glitazonas<sup>110-112</sup>. Recientemente, en un ensayo aleatorizado se comparó, en 55 pacientes diagnosticados de EHGNA, el tratamiento con metformina (2 g/día) frente a la vitamina E (800 U/día). Al cabo de 12 meses, el tratamiento con metformina fue mejor que la vitamina E en el tratamiento de los pacientes con EHGNA<sup>113</sup>.

## Uso en la edad pediátrica

La epidemia de la obesidad en la niñez se asocia a un aumento del número de niños y adolescentes con DM2<sup>114</sup>, y predomina en grupos étnicos con un alto riesgo de presentar esta enfermedad<sup>115</sup>. Estos datos fueron confirmados en grupos multiétnicos en los Estados Unidos y en Italia<sup>116,117</sup>. Por estimaciones recientes, la DM2 puede ahora explicar casi la mitad de todos los casos nuevos de la DM en ciertos centros pediátricos<sup>118</sup>. En casi todas las series publicadas, el índice de masa corporal de los niños diagnosticados de DM2 excedía el percentil 95 de referencia para su edad. Por desgracia, en los niños, la pérdida de peso, siendo la piedra angular de la terapia para esta enfermedad, es tan difícil de alcanzar como en los adultos. Como resultado, la terapia farmacológica es a menudo necesaria para el control de la hiperglucemias. Las opciones farmacológicas para el tratamiento de la DM2 en niños se han incrementado en los 5 últimos años<sup>119</sup>.

El único fármaco aprobado para su uso en el tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica ha sido la metformina. Varios estudios han demostrado su seguridad y eficacia en el abordaje de los niños con DM2 y resistentes a la insulina<sup>120,121</sup> y parece prevenir la ganancia de peso adicional en estos niños<sup>120</sup>. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>121</sup>, se administró metformina a dosis de 1.000 mg, 2 veces al día, a pacientes con DM2 con edades comprendidas entre 10 y 16 años, durante un período de 16 semanas. La metformina disminuyó significativamente la HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (el 7,5 frente al 8,6%, respectivamente; p < 0,001). Además, es importante destacar que el 84% de los pacientes en tratamiento con metformina alcanzó una HbA<sub>1c</sub> < 7 frente al 22% en el grupo de placebo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la disminución de peso y el colesterol total (p = 0,04 frente a placebo). Un 25% de los participantes presentó diarrea transitoria y/o dolor abdominal.

## Uso en las alteraciones metabólicas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

El uso de la terapia antirretroviral altamente activa se ha asociado a una mejora drástica de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)<sup>122,123</sup>. Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) para el tratamiento de la in-

**TABLA 3. Efecto de la metformina en la composición de la grasa y los parámetros metabólicos en personas infectadas por el VIH en tratamiento antirretroviral**

Fármaco	Grasa visceral	Grasa subcutánea	Sensibilidad a la insulina	Lípidos	Efectos adversos
Metformina	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Empeora la lipoatrofia

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 4. Beneficios cardiovasculares de la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

Variables	Efectos de la metformina
Glucosa	D
Insulina	D
Peso	D a N
Presión arterial	N
Triglicéridos	D a N
Colesterol total	D a N
cLDL	D a N
cHDL	A a N
Lipoproteína (a)	D
Hipercoagulabilidad	D
Proteína C reactiva	D a N
Función endotelial	A
Eventos CV	D

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; A: aumenta; D: disminuye; N: neutro.

fección por el VIH, comenzaron a describirse anormalidades metabólicas (alteración del metabolismo de la glucosa y dislipemia) y cambios morfológicos (acumulación de grasa y lipoatrofia). Todavía no se pueden definir y entender completamente el mecanismo y la patogenia exacta de estas alteraciones metabólicas, pero la asociación con un riesgo creciente de enfermedad cardiovascular lo convierte en una probabilidad a tener en cuenta<sup>124,125</sup>. Estas alteraciones no son exclusivas de los regímenes terapéuticos que incluyen IP, y pueden aparecer con combinaciones de análogos de los nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI) exclusivamente, o NRTI con no análogos de los nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI).

La resistencia a la insulina puede considerarse el primer paso patogénico hacia intolerancia a la glucosa y una eventual DM en los pacientes infectados por el VIH, tratados con terapia antirretroviral<sup>126-128</sup>. Es bien sabido que la resistencia a la insulina y la dislipemia están íntimamente ligadas<sup>129</sup>. Los IP, a dosis farmacológicas, pueden deteriorar directamente la respuesta de los tejidos a las señales de la insulina, lo que proporciona una base fisiopatológica plausible para la hipótesis de que la resistencia a la insulina es el acontecimiento primario en el síndrome metabólico asociado a los IP<sup>130-132</sup>. La resistencia a la insulina da lugar a una disminución de la captación de glucosa en músculo y a una creciente liberación de AGL.

En relación con el tratamiento de la resistencia a la insulina, las intervenciones dietéticas y el ejercicio físico aeróbico moderado se aceptan como medidas sanitarias generales<sup>133</sup>. Si fuese necesaria una intervención farmacológica, las mejores opciones son probablemente los agentes de sensibilización a la insulina como la metformina y las glitazonas<sup>134-140</sup>.

En el tejido adiposo, la metformina promueve la reesterificación de los AGL e inhibe la lipólisis, lo que puede mejorar indirectamente la sensibilidad a la insulina, al disminuir la lipotoxicidad. Según estudios controlados con placebo, seleccionados al azar, la metformina mejora la sensibilidad

a la insulina, disminuye la concentración de triglicéridos e induce modestas reducciones del peso corporal, preferentemente en la grasa intraabdominal (tabla 3). Aunque en estos estudios<sup>136,137,140</sup> y otros<sup>141</sup> realizados en pacientes seropositivos, como efecto secundario de la metformina, se observó que este fármaco podría favorecer o agravar la lipoatrofia y, por consiguiente, no estaría recomendado en pacientes con predominio de la lipoatrofia periférica. El tratamiento con metformina provoca una disminución de los marcadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, como el activador tisular del plasminógeno (PAI-1) y el antígeno inhibidor del PAI-1<sup>142</sup>. La implicación de este efecto está aún por determinar. Este fármaco se ha relacionado con episodios de acidosis láctica, similares a los descritos en los pacientes en tratamiento antirretroviral. Este efecto secundario grave es excepcional<sup>136,137</sup>. Especialmente para agentes más nuevos como la rosiglitazona o la pioglitazona, no se dispone de datos suficientes acerca de su eficacia y tolerabilidad en pacientes infectados por el VIH.

#### EFFECTOS NO HIPOGLUCEMIANTES DE LA METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La metformina tiene efectos adicionales beneficiosos en los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 (tabla 4). El hiperinsulinismo, un importante componente del síndrome metabólico, puede ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria<sup>143,144</sup>, y la metformina ha demostrado, de forma consistente, poder disminuir los valores de insulina en los pacientes con DM2<sup>145-148</sup>, así como en otros estados de resistencia a la insulina<sup>149-151</sup>. La DM2 se caracteriza por una elevación de los AGL, los triglicéridos, el cLDL (pequeñas y aterogénicas) y un incremento del cHDL. El aumento de los AGL puede contribuir a incrementar la producción hepática de glucosa y a la resistencia periférica a la insulina<sup>152,153</sup>. La metformina disminuye ligeramente el colesterol total y el cLDL<sup>62,146,154</sup>, reduce los AGL<sup>146,155,156</sup> y los triglicéridos<sup>62,81,155,157</sup> y puede incrementar ligeramente el cHDL<sup>62,146,151,157</sup>. La metformina también disminuye los valores plasmáticos de lipoproteína (a)<sup>158,159</sup>.

Asimismo, la resistencia a la insulina está asociada a un descenso de la fibrinólisis, que provoca un incremento de riesgo de trombosis intravascular. La metformina tiene varios efectos hematológicos. Por una parte, desciende las concentraciones y la actividad del PAI-1<sup>148,160,161</sup>, el antígeno activador del plasminógeno tisular<sup>162</sup> y el factor de Von Willebrand<sup>162</sup>, y disminuye la adhesión y la agregación plaquetaria<sup>163</sup>. Todos estos efectos hematológicos de la metformina pueden mejorar la hipercoagulabilidad. Sin embargo, la metformina también puede elevar ligeramente los valores séricos de homocisteína, un potencial factor de riesgo cardiovascular, posiblemente mediante el descenso de los valores de vitamina B<sub>12</sub><sup>164,165</sup>. Por el momento, la implicación clínica de este efecto adverso no está clara.

La hipertensión arterial y la disfunción endotelial también son características comunes en los estados de resistencia a la insulina<sup>166,167</sup>. La metformina reduce mínimamente la PA en los pacientes con DM2<sup>168,169</sup> o bien no tiene efecto sobre

ella. Recientemente, se ha demostrado un efecto beneficioso de la metformina en la disfunción endotelial, al disminuir la endotelina-1, un importante marcador de disfunción endotelial y un potente vasoconstrictor, en pacientes con SOP, en mujeres con normopeso o con sobrepeso<sup>170</sup>. La proteína C reactiva, un importante marcador de inflamación y un emergente factor de riesgo cardiovascular no clásico<sup>171</sup>, se ha visto también disminuida después de 4 meses de tratamiento con metformina<sup>172</sup>.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Desde la introducción de la metformina para el tratamiento de la DM2, en 1957, se cuenta con una amplia experiencia y perspectiva para conocer su perfil de seguridad con sus riesgos y efectos adversos.

### Acidosis láctica

Las biguanidas se han relacionado durante años con la acidosis láctica, una alteración metabólica asociada a una elevada tasa de mortalidad (30-50%)<sup>173</sup>. Se trata de una alteración metabólica infrecuente y potencialmente fatal, que puede ocurrir cuando existe hipoxia e hipoperfusión tisular, caracterizada por una elevación de los valores de lactato en sangre ( $> 45 \text{ mg/dl}$ ;  $> 5 \text{ mmol/l}$ ), descenso del pH sanguíneo ( $< 7,35$ ) y alteraciones electrolíticas con elevación del anión GAP.

La metformina se ha asociado a la aparición de este trastorno en pacientes con DM2, pero con una incidencia de 10 a 20 veces inferior a la fenformina<sup>174</sup>. Esta elevada tasa de acidosis láctica (40-64 casos por 100.000 pacientes/año)<sup>175</sup> en pacientes tratados con fenformina hizo que en 1977 se suspendiera definitivamente el uso de dicho fármaco. La metformina difiere de la fenformina en su estructura molecular y sus características farmacocinéticas y, al contrario que aquella, la metformina (dimetilguanidina), al ser menos lipofílica, se une escasamente a las membranas mitocondriales, no inhibe la fosforilación oxidativa y no influye en la oxidación o el recambio del lactato y no presenta ninguna transformación metabólica. Por tanto, la metformina no incrementa la producción de lactato en el músculo esquelético, y cualquier incremento de los valores de lactato relacionado con la metformina no procede de tejidos periféricos. La acidosis láctica asociada a la metformina se clasifica como de «tipo B»<sup>176</sup>.

A pesar de tan amplia experiencia, la verdadera incidencia de la acidosis metabólica, fatal o no fatal, asociada a la metformina en pacientes con DM2 no se conoce, pero se barajan cifras en torno a los 2-9 casos por 100.000/año<sup>177</sup>. Un reciente metaanálisis de Salpeter et al<sup>178</sup>, tras analizar 194 estudios, no reveló ningún caso de acidosis láctica en el grupo de pacientes tratados con metformina (36.893 pacientes/año) ni en el grupo que no recibió metformina (30.109 pacientes/año). De su análisis estadístico se deduce que el límite superior de la incidencia real de la acidosis láctica asociada a metformina es de 8,1 casos por 100.000 pacientes/año y con otros tratamientos no biguanidas, de 9,9 casos por 100.000 pacientes/año. De ello se deduce que la metformina puede ser un mero espectador no causante de la acidosis láctica.

Por otra parte, de los estudios llevados a cabo para determinar si los valores en plasma de lactato o metformina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina que presentan acidosis láctica, se deduce que ni el grado de hiperlactatemia ni la acumulación de metformina tienen valor pronóstico<sup>178</sup>. Es más, los valores plasmáticos medios de metformina fueron superiores en los pacientes

que sobrevivieron y, por el contrario, los pacientes con las concentraciones más bajas de metformina ( $< 1 \text{ mg/l}$ ) son los que tuvieron un peor pronóstico. De igual modo, el mejor pronóstico en los pacientes con tasas más elevadas de metformina no se relacionó con un grado menos grave de hiperlactatemia, ya que los valores medios de lactato fueron similares. Lo que sí concurre en cada paciente es, al menos, un factor de riesgo concomitante para desarrollar acidosis láctica, como fallo orgánico, hemorragia, sepsis, etc., que cursan con hipoperfusión o hipoxia.

Según estos y otros hallazgos similares, la premisa de que el pronóstico de la acidosis láctica en pacientes con DM2 tratados con metformina depende de la elevación de los valores plasmáticos de dicho fármaco, sin tener en cuenta las situaciones patológicas del propio paciente, que predispone o provoca la elevación del lactato en sangre, no parece sostenerse. Esta presunción se ha perpetuado en la literatura médica y ha conducido a la consideración errónea de que la metformina es un agente tóxico, cuando, según las evidencias actuales, la magnitud de los beneficios de la metformina en la terapia de la DM2 supera con creces los riesgos.

Sin embargo, aún permanece la preocupación acerca de la aparición de acidosis láctica, con tan elevada mortalidad. Por ello, se establecen las siguientes contraindicaciones para el uso de la metformina<sup>67</sup>:

- Hipersensibilidad conocida a la metformina.
- Insuficiencia renal, con elevación de los valores de creatinina  $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$  en varones y  $\geq 1,4 \text{ mg/dl}$  en mujeres o disminución del filtrado glomerular ( $< 60 \text{ ml/min}$  para varones y  $< 70 \text{ ml/min}$  para mujeres).
- Alteración severa de la función hepática.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Compromiso hemodinámico agudo o estado hipóxico.
- Deshidratación.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.
- Uso de contraste iodoado para exámenes radiológicos.
- Edad avanzada ( $\geq 80$  años), a no ser que el aclaramiento de creatinina muestre que la función renal no esté alterada<sup>179</sup>.

En la práctica clínica, según se deduce de numerosos estudios, un amplio porcentaje de pacientes diagnosticados de DM2 tratados con metformina tienen al menos una contraindicación para su uso, sin incrementarse el riesgo de acidosis láctica. Una reflexión que realizan varios autores al respecto es que el seguimiento estricto de dichas recomendaciones reduciría el número de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con metformina prácticamente a la mitad<sup>176</sup>.

## Efectos adversos gastrointestinales

Los efectos no deseables gastrointestinales suceden hasta en un 50% de los pacientes que comienzan tratamiento con metformina<sup>180</sup>. Éstos incluyen molestias abdominales, náuseas, sabor metálico, anorexia y diarrea, suelen ser transitarios, y mejoran o desaparecen al reducir la dosis o al suspender el fármaco. Estos efectos pueden minimizarse comenzando por dosis bajas, de 500 mg, 1 o 2 veces al día, con las comidas y, gradualmente, titular la dosis creciente durante varias semanas. Si aparecen efectos adversos, se debe reducir la dosis a la previamente tolerada y esperar al menos 1 o 2 semanas antes de incrementarla. A pesar de esto, hasta un 10% de los pacientes no tolera la metformina a ninguna dosis<sup>181</sup>.

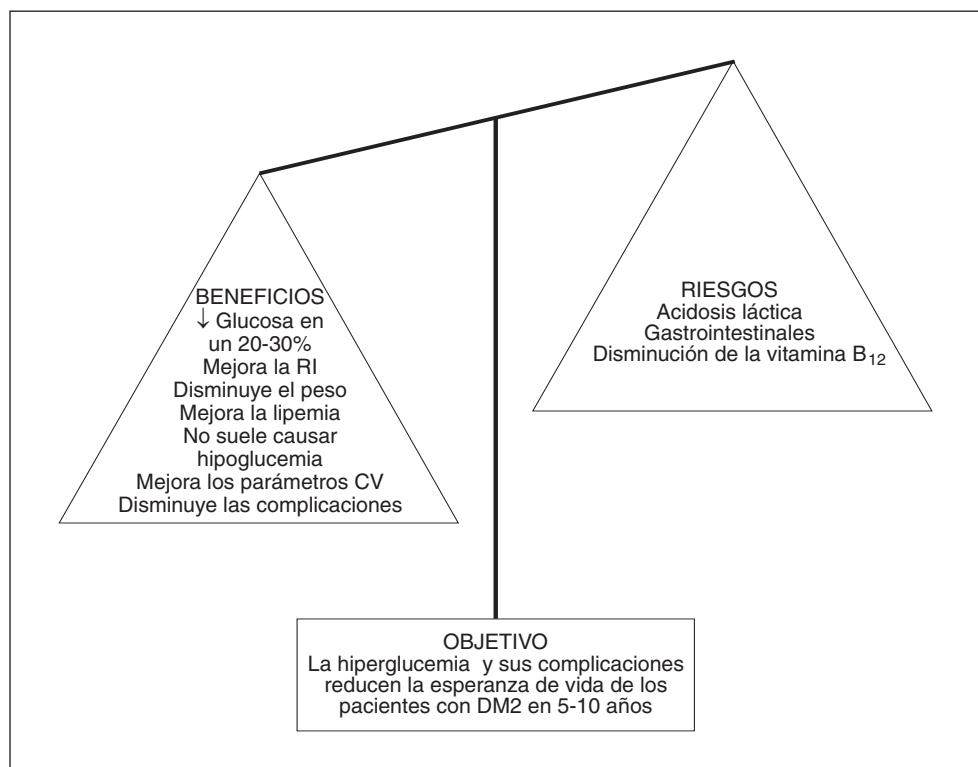


Fig. 2. Riesgos y beneficios del tratamiento con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RI: resistencia a la insulina.

### Efectos adversos hematológicos

De los pacientes con tratamiento prolongado con metformina, hasta un 10-30% desarrolla malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>, ya que la metformina reduce la absorción de cianocobalamina en el ileon distal<sup>182</sup>. Sólo en menos del 10% de los pacientes se detectan valores bajos de vitamina B<sub>12</sub> y parece estar relacionado con una ingesta insuficiente de calcio, reversible con la suplementación de dicho mineral. No obstante, es infrecuente que este hecho tenga repercusión clínica<sup>62</sup>, pues se han descrito pocos casos de anemia megaloblástica asociada a metformina. Deben, sin embargo, evaluarse anualmente los valores de hemoglobina e iniciarse la suplementación con vitamina B<sub>12</sub> si fuera necesario.

Por último, muy ocasionalmente, se han descrito reacciones cutáneas de hipersensibilidad a la metformina, así como vasculitis con neumonitis<sup>183</sup> o sin ella<sup>184</sup>.

### CONCLUSIONES

La metformina es un conocido, y generalmente bien tolerado, agente con efecto antihiperglucemante con un demostrado beneficio en los factores de riesgo cardiovascular y un buen resultado en pacientes con DM2 (fig. 2). Por tanto, se puede considerar que la metformina es un óptimo tratamiento de elección, junto con la dieta y el ejercicio, para los pacientes diagnosticados de DM2. Dado que se ha demostrado su eficacia y seguridad, un papel en la investigación de la metformina en la resistencia a la insulina es su uso en estadios de prediabetes, para prevenir la progresión a esta enfermedad. Además, la metformina se está utilizando para el control glucémico en los niños y los adolescentes diagnosticados de DM2, en mujeres no diabéticas con SOP para mejorar la función ovulatoria y en pacientes con esteatohepati-

tis no alcohólica. Los datos acerca de su seguridad y eficacia en estas nuevas áreas de tratamiento están emergiendo. Son necesarios más estudios antes de extender su uso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care. 1992;15:755-72.
2. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. N Engl J Med. 1996; 334:574-9.
3. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. Drug Saf. 1994;11:223-41.
4. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a metaanalysis. Diabetes Metab Rev. 1995;11:S57-62.
5. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995;333: 541-8.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249-58.
7. Bailey CJ. Metformin – an update. Gen Pharmacol. 1993;24:1299-309.
8. Wiernsperger NF. Preclinical pharmacology of biguanides. Handbook of Experimental Pharmacology. 1996;119:305-58.
9. Inzucchi SE. Metformin or thiazolidinediones as first-line therapy for type 2 diabetes: focus on cardiovascular protection. Pract Diabetol. 2002;21:7-12.
10. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with metformin-polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Bene-comfits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome: beyond ovulation induction. Hum Reprod. 2002;17:3016-26.
11. Cohn G, Valdes G, Capuzzi DM. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. Curr Cardiol Rep. 2001;3:416-23.
12. Mehner H. Metformin, the rebirth of a biguanide: mechanism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diab. 2001;109 Suppl 2:S259-64.
13. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med. 2002;137:25-33.
14. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. Diabetes Rev. 1998;6:89-131.
15. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in the mechanism of action of metformin. J Clin Invest. 2001;108:1167-74.

16. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol.* 1999; 277:E1-E10.
17. Jeng CY, Sheu WH, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1994;43:1440-4.
18. Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes.* 1997;46:1406-13.
19. Cook DE, Blair JB, Gilfillan C, Lardy HA. Mode of action of hypoglycaemic agents. IV. Control of the hypoglycaemic activity of phenylbiguanide in rats and guinea pigs. *Biochem Pharmacol.* 1973; 22:2121-8.
20. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmacol.* 1988;37:4353-8.
21. Wollen N, Bailey CJ. Metformin potentiates the antiguconeogenic action of insulin. *Diabete Metab.* 1988;14:88-91.
22. Yu B, Pugazhenthi S, Khandelwal RL. Effects of metformin on glucose and glucagon regulated gluconeogenesis in cultured normal and diabetic hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1994;48:949-4.
23. Alengrin F, Grossi G, Canivet B, Dolais-Kitabgi J. Inhibitory effects of metformin on insulin and glucagon action in rat hepatocytes involve post-receptor alterations. *Diabete Metab.* 1987;13:591-7.
24. Komori T, Hotta N, Kobayashi M, Sakakibara F, Koh N, Sakamoto N. Biguanides may produce hypoglycemic action in isolated rat hepatocytes through their effects on L-alanine transport. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993;22:11-7.
25. Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem.* 1993;213:1341-8.
26. Gawler D, Milligan G, Houslay MD. Treatment of streptozotocin-diabetic rats with metformin restores the ability of insulin to inhibit adenylate cyclase activity and demonstrates that insulin does not exert this action through the inhibitory guanine nucleotide regulatory protein Gi. *Biochem J.* 1988;249:537-42.
27. Gawler DJ, Wilson A, Houslay MD. Metformin treatment of lean and obese Zucker rats modulates the ability of glucagons and insulin to regulate hepatocyte adenylate cyclase activity. *J Endocrinol.* 1989;122: 207-12.
28. Melin B, Cherqui G, Blivet MJ, Caron M, Lascols O, Capeau J, et al. Dual effect of metformin in cultured rat hepatocytes: potentiation of insulin action and prevention of insulin-induced resistance. *Metabolism.* 1990;39:1089-95.
29. Minassian C, Tarpin S, Mithieux G. Role of glucose-6-phosphatase, glucokinase and glucose-6-phosphate in liver insulin resistance and its correction by metformin. *Biochem Pharmacol.* 1998;55:1213-9.
30. Saleh S, Abdel-Khalek A, Khayyal MT, Masri AM, Sharat AA. Studies of the effect of oral hypoglycaemic agents on hepatic glycogenolysis. *Pharmacol Res Commun.* 1974;6:539-50.
31. Pears JS, Jung RT, Burchell A. Contrasting effects of metformin on glucose-6-phosphatase from fed and diabetic livers [abstract]. *Diabetic Med.* 1990;7 Suppl 2:12.
32. Yoa RG, Rapin JR, Wiernsperger NF, Martinand A, Belleville I. Demonstration of defective glucose uptake and storage in erythrocytes from non-insulin dependent diabetic patients and effects of metformin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;20:563-7.
33. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokin.* 1996;30:359-71.
34. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, Andraghetti G, Falzetti G, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: in vivo and in vitro correlations. *Metabolism.* 1990;39:425-35.
35. Bailey CJ, Mynett KJ, Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994;112: 671-5.
36. Bailey CJ, Puah JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab.* 1986;12:212-8.
37. Damso P, Handberg A, Beck-Nielsen H. Reversibility of the defect in glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese NIDDMs treated with diet and metformin [abstract 1070]. *Diabetes.* 1990;39 Suppl 1:277.
38. Cigolini M, Bosello O, Zancanaro C, Orlandi PG, Fezzi O, Smith U. Influence of metformin on metabolic effect of insulin in human adipose tissue in vitro. *Diabete Metab.* 1984;10:311-5.
39. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care.* 1998;21:1301-5.
40. Muntoni S. Inhibition of fatty acid oxidation by biguanides: implications for metabolic physiopathology. *Adv Lipid Res.* 1974;12:311-77.
41. Riccio A, Del Prato S, Vigili de Kreuzenberg S, Tiengo A. Glucosa and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin. *Diabetes Metab.* 1991;17:180-4.
42. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes.* 1994;43:920-8.
43. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bruschi F, Alpi O, Coscelli C, Butturini U. Inhibition of carbohydrate induced hypertriglyceridemia by metformin. *Horm Metab Res.* 1984;16:85-7.
44. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;17:1093-9.
45. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia.* 1996;39:621-31.
46. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3-10.
47. Penicaud L, Hitier Y, Ferre P, Girard J. Hypoglycaemic effect of metformin in genetically obese (fa/fa) rats results from an increased utilization of blood glucose by intestine. *Biochem J.* 1989;262:881-5.
48. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol.* 1992;105:1009-13.
49. Yoa RG, Rapin JR, Wiernsperger NF, Martinand A, Belleville I. Demonstration of defective glucose uptake and storage in erythrocytes from non-insulin dependent diabetic patients and effects of metformin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;20:563-7.
50. Godoy A. Epidemiología de la diabetes mellitus y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
51. Richter B, Berger M, Bergerhoff K, Clar C, De Leiva A, Manning P, et al. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. En: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2001.
52. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
53. Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger.* 2003;165:2658-61.
54. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-52.
55. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352: 854-64.
56. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:716-30.
57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
58. Ong CR, Molyneaux LM, Contantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2361-4.
59. Donnelly LA, Doney ASF, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:128-33.
60. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579-93.
61. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohif JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;102:491-7.
62. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131:281-303.
63. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;17:1093-9.
64. Grosskopf I, Ringel Y, Charach G, Maherashak N, Mor R, Iaina A, et al. Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. *Diabetes Care.* 1997;20: 1598-602.
65. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:497-502.
66. Hermann LS, Schersten N, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care.* 1994;17:1100-9.
67. Hundar RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs.* 2003;63:1879-94.
68. Mata Cases M, Franch Nadal J, Goday Arno A. Tratamiento oral con metformina en la diabetes mellitus tipo 2: monoterapia y tratamiento oral combinado. *Med Clin (Barc).* 2004;5:14-8.
69. Moses R, Slobodniuk U, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:119-24.
70. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Floey J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1660-5.
71. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, et al. Repaglinide vs Nateglinide Metformin Combination Study Group. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care.* 2003;26:2063-8.

72. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2000;283:1695-702.
73. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther*. 2000;22:1395-409.
74. Holman RR, Turner RC, Cull CA, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-4.
75. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:928-35.
76. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2050-5.
77. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care*. 2006;29:554-9.
78. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2005;27:1535-47.
79. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes*. 2005;23:78-86.
80. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolulkas T, Vanamo R, Heikkila M. comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:389-96.
81. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews*. 1998;5:89-131.
82. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2003;26:977-80.
83. Mata Cases M, Franch Nadal J, Godoy Arno A. Tratamiento oral con metformina en la diabetes mellitus tipo 2: monoterapia y tratamiento oral combinado. *Med Clin*. 2004;5:14-8.
84. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998;15:539-53.
85. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354:617-21.
86. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
87. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
88. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003;63:1879-94.
89. Wenyng Y, Lixiang L, Jinwu Q. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicentral prospective study. *Chin J Endocrinol Metab*. 2001;17:131-4.
90. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
91. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796-803.
92. Torgerson JS, Hauptman J, Bodrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61.
93. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al; DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;23:1096-105.
94. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
95. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54:403-13.
96. Dunai A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenemic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:499-507.
97. Dunai A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-74.
98. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, et al. Strategies for the use of insulin sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:209-15.
99. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:41-6.
100. Dunai A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
101. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:83-9.
102. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjöblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD005552.
103. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women in polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001;75:46-52.
104. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:524-9.
105. Coetzee EJ, Jackson WPU. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia*. 1979;16:241-5.
106. Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1985;1:281-7.
107. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358:893-4.
108. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-44.
109. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23-8.
110. Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:519-25.
111. Neuschwander-Tetri BA, Brun EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38:1008-17.
112. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39:188-96.
113. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1082-90.
114. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-54.
115. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2000;13:1395-402.
116. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:802-10.
117. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and comorbidities of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26:118-24.
118. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations. *JAMA*. 2001;286:1427-30.
119. Newmark C, Anhalt H. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Ann*. 2007;362:109-13.
120. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:E55.
121. Jones KL, Arslanian S, Peterkova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25:89-94.
122. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
123. The CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet*. 2000;355:1158-9.

124. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisan M, Costagliola D, and the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479-86.
125. Braitein P, Yip B, Heath KV, Levy AR, Montaner JS, Humphries K, et al. Interventional cardiovascular procedures among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy 1995-2000. *AIDS*. 2003;17:2071-5.
126. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1: S162-9.
127. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
128. Dube MP, Edmondson-Melancon H, Qian D, Aqeel R, Johnson D, Buchanan TA. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J AIDS*. 2001;27:130-4.
129. Nolan D, Mallal S. Getting to the HAART of insulin resistance. *AIDS*. 2001;15:2037-41.
130. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275: 251-4.
131. Nolte LA, Yarasheski KE, Kawamura F, Fisher J, Le N, Holloszy JO. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin- and contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*. 2001; 50:1397-401.
132. Schutte M, Meier M, Meyer M, Klein J, Ariès SP, Klein HH. The HIV-1 protease inhibitor indinavir impairs insulin signalling in HepG2 hepatoma cells. *Diabetologia*. 2000;43:1145-8.
133. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1467-75.
134. Bodas N, Fox R. HIV-associated lipodystrophy syndrome: assessment and management. *J Infect*. 2003;46:87-93.
135. Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S85-90.
136. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS*. 1999;13:1000-2.
137. Hadigan C, Corcoran C, Basgöz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:472-7.
138. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, Steigbigel RT, Fuhrer J, Brathwaite CE, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J AIDS*. 2002;31:163-70.
139. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART associated lipodystrophy: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Antiviral Ther*. 2003;8:199-207.
140. Tomazic J, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Sharma PM, Jane A. Effect of metformin and rosiglitazone on lipid metabolism in HIV infected patients receiving protease inhibitor containing HAART. *Acta Dermatovener. 2005;14:99-105.*
141. Martínez E, Domingo P, Ribera E, Milinkovic A, Arroyo JA, Conget I, et al. Effects of metformin or gemfibrozil on the lipodystrophy of HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Antivir Ther*. 2003; 8:403-10.
142. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I, et al. Framingham Heart Study. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:939-43.
143. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Mooriani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-7.
144. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:11J-4J.
145. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338:867-72.
146. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:2063-9.
147. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4059-67.
148. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution: BIGPRO Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19:920-6.
149. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48:511-9.
150. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colletta D, et al. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2767-74.
151. Semplicini A, Del Prato S, Giusto M, Campagnolo M, Palatini P, Rossi GP, et al. Short term effects of metformin on insulin sensitivity and sodium homeostasis in essential hypertensives. *J Hypertens*. 1993; 11:S276-7.
152. Sindelar DK, Chu CA, Rohlie M, Neal DW, Swift LL, Cherrington AD. The role of fatty acids in mediating the effects of peripheral insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes*. 1997;46:187-96.
153. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103: 253-9.
154. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin treated NIDDM patients with suboptimal control. *Diabetes Care*. 1998; 21:701-5.
155. Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, Skowronski R, Zhang JC, Goldfine ID, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with non-insulin dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1020-6.
156. Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Results of a placebo controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea treated patients: evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 1997;20:1863-9.
157. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1990;13:1-8.
158. Velázquez EM, Mendoza SG, Wang P, Gweck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels diabetes among in patients with the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr*. 1997; 46:454-7.
159. Bell DS, Ovalle F. Metformin lowers lipoprotein (a) levels. *Diabetes Care*. 1998;21:2028.
160. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care*. 1993;16:621-9.
161. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991; 8:361-5.
162. Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non-diabetic subjects: the BIGPRO study. Biguanides and the prevention of the risk of obesity. *Diabetes Care*. 1998;21:1967-72.
163. Marfellia R, Acampora R, Verrazzo G, Ziccardi P, De Rosa N, Giunta R, et al. Metformin improves hemodynamic and rheological responses to L-arginine incidence in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1996;19: 934-9.
164. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism. *Drugs*. 2002;62:605-16.
165. Vrbikova J, Cicikova M, Tallova J, Hill M, Starka L. Homocysteine and steroid levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:74-6.
166. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-7.
167. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30:983-97.
168. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med*. 1991;229:181-7.
169. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G. Metformin for obese, insulin treated diabetic patients: improvement in an as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-7,107-12.
170. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased essential hypertensives endothelial-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4666-73.
171. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;9:2007-11.
172. Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25: 542-9.
173. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res*. 1994;30:187-228.
174. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antiidiabetic agents. *Drug Saf*. 1994;11:223-41.

**Soto A et al. Metformina**

175. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22:925-7.
176. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, new uses. *Drugs*. 2003;63:1879-94.
177. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs*. 1999; 58:55-60,75-82.
178. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163: 2594-602.
179. Canadian Pharmacist Association. Compendium of pharmaceuticals and specialties. Ottawa: The Association; 2001.
180. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, new uses. *Drugs*. 2003;63:1879-94.
181. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65:385-411.
182. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 1999;20:489-503.
183. Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293:483.
184. Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1685-7.