

## Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II

### Use of metformin to treat type 2 diabetes mellitus

**Yohana Salazar Álvarez**

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructora. Aspirante a Investigadora. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Metformina es una biguanida eficaz en el control metabólico de la diabetes mellitus tipo II, no insulino dependiente cuando el control dietético falla. Dada su probada eficacia y actual accesibilidad en el mercado de medicamentos en Cuba, para ser utilizada a nivel primario de atención no solo en pacientes sintomáticos sino en la población en riesgo, se presenta este artículo cuyo propósito es actualizar a los especialistas de Medicina General Integral y Medicina Interna acerca de aspectos de interés relacionados con este medicamento, como: interacciones medicamentosas, enfermedades concomitantes, la biotransformación de la droga y los posibles efectos adversos que se pueden asociar a su uso. Se presentan consideraciones finales acerca del uso de esta droga.

**Palabras clave:** Metformina, diabetes tipo II, médico de familia, indicaciones.

---

#### ABSTRACT

Metformin is an effective biguanide for the metabolic control of non-insulin dependent type 2 diabetes mellitus when the dietary control fails. Given its proven efficacy and present accessibility in the pharmaceutical market in Cuba -to be used at primary health care not only in symptomatic patients but in the population at risk-this article was presented to update the knowledge of the Family Medicine and Internal Medicine specialists about interesting aspects related to this drug, i.e, drug interactions, concomitant diseases, drug biotransformation and the possible adverse effects associated to its use. Final remarks on the use of this drug were stated.

---

**Key words:** Metformin, type 2 diabetes, family physician, indications.

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus no es una afección única, sino un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas. Es un trastorno crónico de base genética caracterizado por 3 tipos de manifestaciones: un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina; un síndrome vascular que puede ser macroangiopático y microangiopático, y que afecta todos los órganos pero especialmente el corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina; y un síndrome neuropático que puede ser a su vez autónomo y periférico.<sup>1-3</sup>

La diabetes mellitus en el presente siglo ha tenido una explosión como enfermedad crónica no transmisible, con un pronóstico de 380 millones de personas a nivel mundial en las próximas 2 décadas, en más de 7 millones hace su aparición cada año y una persona fallece cada 10 s. Como entidad nosológica ocupa el octavo lugar en mortalidad, pero a su vez se relaciona con enfermedades que están entre las diez primeras causas de muerte en nuestro país, como son las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, en primer y tercer lugar respectivamente.<sup>4,5</sup>

Específicamente la diabetes mellitus tipo II o no insulino dependiente se produce por 3 defectos fundamentalmente: una disfunción en las células beta de los islotes pancreáticos en la secreción insulínica, resistencia periférica a la insulina y sobreproducción de glucosa hepática; todo lo cual conlleva a una hiperglicemia que se ve perpetuada además por la lipotoxicidad. En los pilares del tratamiento de este tipo de diabetes después de la dieta, ejercicios se encuentra la metformina.<sup>1-3,5</sup>

La metformina tiene su origen en la planta *Galega officinalis* conocida desde hace siglos por reducir los efectos de la diabetes. Ampliamente usada en Europa desde la Edad Media como un tratamiento popular para la poliuria del diabético. Más tarde se descubre el componente químico responsable del efecto hipoglucemiante de la planta, denominado galegina, derivado de la guanidina. Se describe en la literatura científica en 1957 y se vendió por primera vez en Francia en 1979, aunque no fue aprobada por las autoridades sanitarias en los Estados Unidos hasta 1994 por preocupaciones acerca de la seguridad de las biguanidas. En Cuba llegó al mercado de los antidiabéticos orales en el 2002, y fue utilizada específicamente por endocrinólogos de la atención terciaria. Posteriormente en el 2007 su disponibilidad aumentó y se comenzó su prescripción en la atención secundaria, sobre todo en los hospitales "Hermanos Ameijeiras" y "Julio Trigo López"<sup>6</sup>

Es el fármaco de primera elección solo o combinado, para el tratamiento inicial de la gran mayoría de los pacientes diabéticos tipo II o no insulino dependientes. Se obtienen efectos no inmediatos como las sulfonilureas, pero ya a las 48-72 h se puede evaluar los resultados iniciado el tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que su uso asociado a medidas que cambian el estilo de vida pueden disminuir la proporción de personas con intolerancia a los glúcidos que de otra

manera evolucionarían a una diabetes, además de su eficacia en el enfermo en sí.<sup>6-9</sup>

El ejemplo más reciente en nuestro país es el estudio realizado en el municipio Jaruco de la provincia La Habana, en el 2007, con una muestra de 9 155 personas mayores de 15 años de edad, efectuado este censo por los médicos de familia de la localidad. De forma general se estimó que de 375 095 necesitaron metformina 127 004 para un 80 %. Se pudo observar la importancia del uso de la droga desde la atención primaria, al realizar el diagnóstico precoz no solo a los pacientes sintomáticos sino a la población con riesgo.<sup>6,9</sup>

El propósito de este trabajo es realizar una revisión acerca de algunos aspectos de interés relacionados con la metformina, lo cual se considera será de gran utilidad a los especialistas en la atención primaria y secundaria de salud dada la posibilidad de su prescripción a estos niveles y probada eficacia en el control metabólico de la diabetes mellitus tipo II, no insulino dependiente cuando el control dietético falla.

Se revisaron las bases de datos Pubmed, Pubmed Central, Ebsco, Hinari, Lilacs, Scielo y otras fuentes de información como la Biblioteca Médica Nacional, las estadísticas de salud mundiales 2009, medicamentos, el sitio de diabetes mellitus de Infomed.

## RESULTADOS

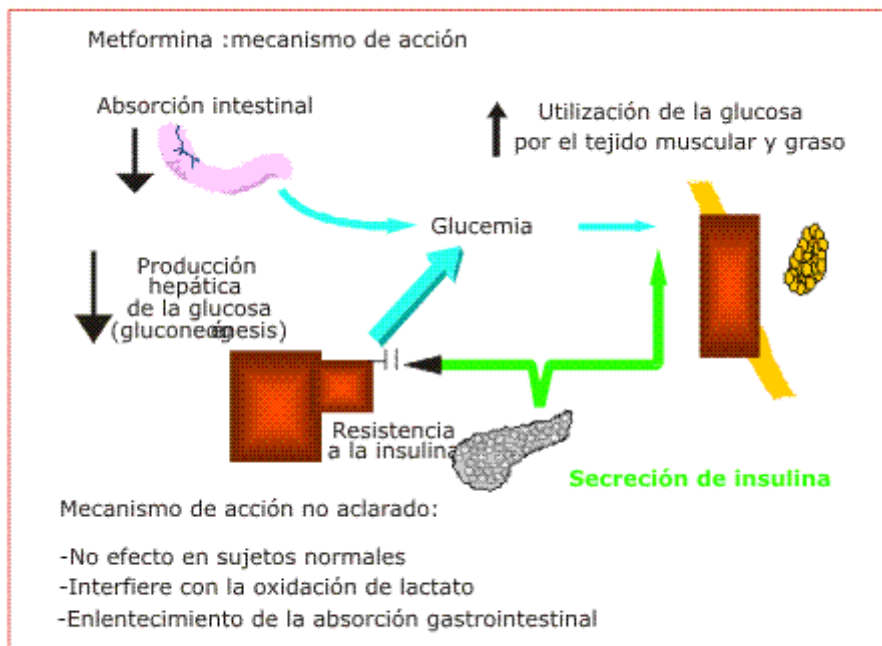
Los médicos deben estar dirigidos al tratamiento y control de la hiperglucemia como prioridad, porque ella en sí es una afección, factor de riesgo a la vez para otras entidades. En personas diabéticas el adecuado control metabólico ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre las complicaciones microvasculares: neuropatía y retinopatía, como también las macrovasculares. Reconocer la necesidad de adquirir niveles de glucemia específicos y hemoglobina glucosilada menores del 7 % puede mejorar la morbilidad.<sup>2,5,7</sup>

El incremento combinado de las cifras de sobrepeso y obesidad con la diabetes mellitus se ha denominado diabetes, condicionado por la interrelación entre factores genéticos, sociales y ambientales; observándose un desequilibrio entre el aporte calórico y la actividad física. En el presente siglo la metformina pasa a ser la droga de primera línea en los diabéticos tipo II con obesidad asociada.<sup>1,2,5,8,9</sup>

### Mecanismo de acción<sup>5</sup>

1. Disminución de la producción hepática de glucosa ya que inhibe la gluconeogénesis y la glucógenolisis.
2. Elevación de la sensibilidad a la insulina en el músculo mejorando la captación de la glucosa periférica y su utilización.
3. Retrasa la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina cumple con los principios de selección de los antidiabéticos, por lo cual se considera que es un fármaco eficaz para el control metabólico del diabético<sup>10-14</sup> (fig.).



Fuente: Curso nacional de actualización terapéutica en diabetes mellitus. Habana, 2009

**Fig.** Mecanismo de acción de la metformina.

## Ventajas

La metformina mejora el control glucémico, empleada en monoterapia reduce del 1-2 % el valor de la hemoglobina glucosilada (Hb A1c), no causa hiperinsulinemia, tiene un efecto favorable sobre los lípidos ya que reduce los niveles de LDL colesterol aproximadamente 10 mg/dL y los triglicéridos; no modifica el peso corporal aunque se ha visto que en algunos pacientes obesos es ideal por la anorexia que causa con pérdida de peso secundariamente, por lo cual es la droga de elección como terapia inicial en los diabéticos tipo II no insulina dependientes y frecuentemente obesos.<sup>15-19</sup>

En un estudio descriptivo transversal realizado con 308 pacientes consultados en atención primaria de salud, se observó que a pesar de ser la metformina el tratamiento indicado en el diabético tipo II y obeso, esta se utilizaba en una proporción similar a las sulfonilureas en igual población. De ahí que los médicos de familia deben saber las características farmacológicas e indicaciones precisas de dicha droga para su empleo eficaz.<sup>15,19</sup>

Al no ser causante de hipoglucemia algunos la clasifican como normoglucemiante.<sup>20,21</sup>

## Interacciones

Su empleo simultáneo con alcohol puede producir una reacción semejante a la del disulfiram. Los esteroides anabolizantes o los andrógenos pueden disminuir la glucemia, por lo que pacientes diabéticos que necesiten emplear estas drogas deben vigilarse en forma estricta para detectar signos de hipoglucemia y realizar el ajuste necesario en las dosis del antidiabético oral.

Los contraceptivos orales que contienen estrógenos pueden disminuir la eficacia de la metformina cuando se emplean al unísono, elevando la concentración de glucosa

en sangre. No es recomendable su uso simultáneo con ketoconazol debido a la inhibición del metabolismo de la biguanida. Las necesidades de esta pueden alterarse cuando se inicia o suspende la administración de los agentes bloqueadores de los canales del calcio.<sup>22-25</sup>

Frecuentemente estos aspectos no se tienen en cuenta al indicar metformina, o no se profundiza en el interrogatorio para obtener los datos, por lo que puede resultar nociva su prescripción.

### **Farmacocinética**

- Absorción: desde el tracto gastrointestinal.
- En su distribución no se une a las proteínas plasmáticas.
- Biotransformación:
- Excreción: renal, en forma inalterable.
- Vida media: 1 ½-3 h.<sup>22-26</sup>

### **Indicaciones**

- Prediabetes.<sup>21</sup>
- Diabetes mellitus tipo II o no insulino dependiente cuando el tratamiento no farmacológico falla, sobre todo asociada a obesidad; aunque este es un factor de riesgo frecuentemente asociado ya que baja los niveles elevados de insulina y la lipogénesis sobre todo triglicéridos y la sensación de hambre.<sup>21-33</sup>

Los pacientes obesos pueden experimentar una beneficiosa pérdida de peso por el efecto anorexígeno y esto ha sido en algunas ocasiones el motivo para la asociación de insulina a largo plazo cuando las cifras de glucemia no son las deseadas. No podemos olvidar que este factor de riesgo puede estar ausente.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a las biguanidas o algunos de sus componentes.
- Diabetes mellitus tipo I o insulina dependiente.
- Complicaciones agudas.
- Sepsis graves.
- Traumas severos.
- Edad avanzada.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia hepática.

- Tendencia a la hipoxemia: insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Creatinina mayor 1.5 mg/dL insuficiencia renal crónica, se debe tener seguridad con filtrado glomerular mayor 30 mL/min.
- Cualquier situación que predisponga a la acidosis láctica.

### **Precauciones**

Embarazo y lactancia.

### **Reacciones adversas**

Se debe explicar a los pacientes que ante la aparición de reacciones secundarias gastrointestinales, que son las más frecuentes, estas generalmente son leves y transitorias.<sup>23,25</sup>

- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal.
- Sabor metálico en la boca.
- Pérdida de peso en ocasiones.
- Alteración en la absorción de varias sustancias incluyendo la vitamina B12.

### **Presentación**

Tabletas 500 mg, 850 mg

### **Administración**

Vía oral

### **Dosificación:**

- Dosis inicial 500 mg en las comidas.
- Dosis máxima 2550 mg.

Suspensión transitoria en caso de cirugía, enfermedad aguda intercurrente y uso de agentes de contraste radiológico.<sup>22-33</sup>

Es el antidiabético más usado en Estados Unidos y Brasil prescrita casi 35 millones de veces en el 2006, formando parte del Programa de Farmacia Popular del Ministerio de la Salud Brasileño. Los efectos colaterales vistos en los estudios que han realizado son pocos, de poca gravedad y limitados al inicio del tratamiento; no discrepando de los descritos en la literatura. Este fármaco lleva 4 décadas de ser empleado en Europa.<sup>31,32</sup>

La diabetes mellitus tipo II hasta era una entidad de la edad media de la vida, pero ahora se detecta en pacientes cada vez más jóvenes; 4 de cada 100 000 niños y adolescentes norteamericanos son diagnosticados dentro de esta clasificación,

umentando la prevalencia de la enfermedad entre los 12-19 años. La comunidad médica está preocupada por el creciente problema de los niños diabéticos tipo II en la región Asia Pacífico. La metformina que constituía la terapia inicial en los adultos, diabéticos tipo II, está ahora disponible para tratar niños haciendo frente a la resistencia a la insulina en la diabetes pediátrica. También se encuentra disponible en Estados Unidos y Europa en adolescentes. Su indicación es el resultado de un estudio clínico aleatorio, doble ciegas en niños diabéticos tipo II que mostró la efectividad farmacológica, seguridad y buena tolerancia. De hecho, la investigación finalizó antes de lo previsto. En Estados Unidos se emplea como monoterapia o combinado en mayores de 17 años y en Europa como monoterapia o combinado con insulina en mayores de 9 años de edad.<sup>33</sup>

En Chile se realizó un estudio prospectivo de seguimiento de 15 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos e hiperinsulinemia, que se embarazaron con el uso de metformina; de las cuales 10 continuaron durante el embarazo con el tratamiento hasta las 14 semanas, desarrollando diabetes gestacional tres de ellas. Las otras cinco mantuvieron el tratamiento con metformina hasta las 32 semanas de gestación y no desarrollaron la enfermedad; por lo que se puede ver el efecto beneficioso del fármaco no observándose abortos, ni malformaciones congénitas, ni reacciones adversas graves.<sup>34</sup>

De acuerdo con los ensayos clínicos la metformina ha mostrado mayor beneficio con respecto a las sulfonilureas o la insulina. Ejemplo de ello es un ensayo clínico y metanálisis realizado en 1986-2003 con 29 ensayos, donde se pudo probar la eficacia de dicho fármaco en la diabetes mellitus tipo II, el descenso de la hemoglobina glucosilada y la LDL colesterol. Se ha podido observar su efecto benéfico respecto a placebos, dieta o las tiazilindindionas.<sup>34-36</sup>

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo II es 4 veces más frecuente que la tipo I en niños japoneses y chinos, según la Reunión Anual de la Sociedad Internacional para Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD 2004, Singapur, noviembre).

La metformina parece tener acción metabólica por su efecto terapéutico en pacientes con este síndrome, que cursa con hiperinsulinismo dentro de su cuadro clínico. Otro estudio mexicano de 15 mujeres a las que se le administró 400 mg de metformina 2 veces al día durante 6 meses tuvieron mejoría, respuesta al tratamiento e inicio de los ciclos menstruales.<sup>35,36</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

La metformina es una droga muy eficaz que puede indicarse haciendo de ella un uso adecuado. Respecto a esto debe tenerse en cuenta las condiciones individuales, considerando los factores de riesgo en cada paciente y las enfermedades crónicas asociadas; por lo que es vital una buena anamnesis antes de su indicación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rozman C, Farreras CL. Tratado de Medicina Interna. 16th ed. Madrid: Elsevier; 2009.

2. Roca GR, Smith SVV, Paz PE, Losada GT, Serret RB, Llamas SN, et al. Temas de Medicina Interna. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
3. Llanio NR, Perdomo GG, Arús SE, Fernández NA, Fernández SJA, Matarama PM, et al. Propedéutica Clínica y Semiología Médica. 19th ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
4. Anuario Estadístico de Salud 2009. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
5. Lahsen MR, Liberman GC. Prevención de Diabetes Mellitus tipo 2. Revista Chilena de Nutrición [serie en Internet]. Ago 2003 [citado 3 Jul 2003]; 30(2):0-0. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182003000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182003000200002&script=sci_arttext)
6. Álvarez Aldana D, Rodríguez Bebert Y. Historia de la diabetes mellitus (cronología) [monografía en Internet]. [citado: 2 Mar 2010] Disponible en: [http://articulos.sld.cu/diabetes/files/2009/07/cronologia\\_de\\_la\\_diabetes\\_mellitus.pdf](http://articulos.sld.cu/diabetes/files/2009/07/cronologia_de_la_diabetes_mellitus.pdf)
7. Stargardt T, Yin DD, Alexander CM. Treatment choice and effectiveness of adding sulphonylurea or glitazones to Metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metabol. 2009 May; 11(5):491-9.
8. Brunton S. Beyond glycemic control: treating to entire type 2 diabetes disorder. Postgrad Med. 2009 Sep; 121(5):68-81.
9. García Peña CM, León Rodríguez R, Martínez Espinosa V. Métodos analíticos necesarios para el desarrollo de tabletas de metformina 500 mg. Rev Cubana Farm [serie en Internet]. Sep.-Nov. 2009 [citado 7 Ene 2010]; 43(3):0-0. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152009000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
10. Lyra R, Olivera M, Lins D, Cavalcanti N. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. Arq Bras Endocrinol Metab [serie en Internet]. Ap 2006 [citado 31 May 2010]; 50(2):0-0. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302006000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
11. Chan JC, Deevochanawong C, Shera AS, Yoon KH, Adam JM, et al. Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: an Asian-Pacific perspective. Diabetes Res Clinic Pract 2007 Mar; 75(3):255\_66.
12. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 3ra.ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1994.
13. M-Vademecum.es [Homepage on Internet] Madrid: © UBM Medica Spain S.A [citado 11 ago. 2009]. Disponible en: <http://www.vademecum.es>
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. 2da ed. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2006.



15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et. al. Manejo médico de la hiperglicemia en la diabetes tipo 2: algoritmo por consenso para el inicio y ajuste de tratamiento. *Care*. 2008; 3: 1-11.

16. Rodríguez SJ, Mejía PB. Diabetes Mellitus tipo II. *Boletín de Práctica Médica Efectiva. Arq Bras Endocrinol Metab* [serie en Internet]. Ago 2006 [citado 31 May 2010]. Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_issuetoc&pid=0004-273020060002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0004-273020060002&lng=en&nrm=iso)

17. Portero McLK, Barbalho SM, Catalini M, Lelario AC. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificacao no estilo de vida. *Rev Nutr* [serie en Internet]. 2007 Sep./Oct [citado 31 May 2010]; 20(5):0-0. Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732007000500007&script=sci\\_arttext&tlng=esja.org](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732007000500007&script=sci_arttext&tlng=esja.org)

18. Martín MC, Martín DJ, Mum Bayo JM, González AA, Costa ZP. Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo II con sobrepeso u obesidad. *An Med Interna*. 2005; 22: 579-85.

19. Spellman CW. Achieving Glycemic Control: Cornerstone in the Treatment of Patients with Multiple Metabolic Risk Factors. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109: 8-13.

20. Medizinische KI, Vinzentius KL. Sequential treatment with insulin glargine and metformin, and exenatide in a patient with newly diagnosed type-2 diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 May; 135(18): 907-10.

21. Sharma MD, Garber AJ. What is the best treatment for Prediabetes?. *Curr Diab Rep*. 2009 Oct; 9(5): 335-41.

22. Grupo de Estudio de la diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria. Madrid: Ed. Harcourt, 2000.

23. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA. Gastrointestinal tolerability of extended-release-metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004 April; 20(4): 565-72.

24. Ariza AR, Álvarez CT. Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento. *Med Int Mex*. 2008; 24(1): 52-8.

25. Tamez Pérez HE, Gutiérrez HH, Cedillo RJ, Mora Torres NE, Hernández CM, Gómez de Osorio MD. Tratamiento con insulina en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2 ¿Única opción? *Med Int Mex*. 2007; 23(3): 196-9.

26. Moher D, Sáez Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix San Juan A, Ausejo Segura M, Roqué M. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Atención Primaria* [serie en Internet] 2005 [citado 29 Abr 2010]; 36(4): 183-91 Disponible en:

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1264570>

27. Spratt KE. Managing Diabetic Dyslipidemia: Aggressive Approach. J Am Osteopath Assoc. 2009;109:2-7.
28. Jabsa Z, Missana AM, Farcas A. Metformina: hipoglicemiante oral de alternativa. Bol Hosp San Juan de Dios. 1981;28(5):282-7.
29. Poma A, Gutierrez G, Velarde H. El retorno de las biguanidas: metformin. An Fac Med (Perú). 1996;57(3):209-11.
30. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HCh, Marinopoulos S, et. al. Eficacia y seguridad de los agentes hipoglucemiantes orales: Ventajas y desventajas respecto a diversos parámetros. Ann Intern Med [serie en Internet] 2007 Sep [citado 11 ago. 2009];147(6):2-5. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.annals.org/whalecom0/content/147/6/386.full.pdf+html>
31. España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. [monografía en Internet] Madrid; 2007. [citado 11 Ago 2009] Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/resumida/apartado01/introduccion.html>
32. Doogue MP, Begg EJ, Moore MP, Lunt H, Pemberton CJ, Zhang m. Metformin Increases plasma ghrelin In type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):875-82.
33. Masuda K, Terauchi Y. Difference between biguanide and thiazolidinedione, and the significance of combination therapy of biguanide and thiazolidinedione. Nippon Rinsho. 2010 May;68(5):969-75.
34. Wilson AJ, Prapavessis H, Jung ME, Cramp AG, Vascotto J, Lenhardt L, et al. Lifestyle modification and metformin as long-term treatment options for obese adolescent: study protocol. BMC Public Health. 2009 Nov;30(9):434.
35. Arias E, María C, Reid S, De OI, Acuña SM, Muster OH. Terapia con metformina y embarazo en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico. Rev Chil Obstet Ginecol. 2004;69(4):290-3.
36. Zárate A, Hernández M, Fonseca ME, Ochoa R. Empleo de metformina en manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex. 1997 Dic;65(12):504-5.

Recibido: 5 de octubre de 2010.

Aprobado: 13 de noviembre de 2010.

Dra. *Yohana Salazar Álvarez*. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Infanta No. 1 158 e/ Llinas y Clavel, CP 10 30. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [yohana@inhem.sld.cu](mailto:yohana@inhem.sld.cu)