



**Somos calidad,
somos USC**

**Metformina en enfermedades metabólicas, análisis de adherencia terapéutica: Una
revisión sistemática**

Autor

Juan Carlos Zapata Osorio

Químico Farmacéutico

Director

Fabian Felipe Fernández Daza

Grupo de Investigación en Microbiología, Industria y Ambiente (GIMIA)

Microbiología ambiental

**Facultad de Ciencias Básicas
Química Farmacéutica
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali, Colombia
2026**

IMPACTOS

Esta revisión sistemática evalúa el rol de la metformina en el manejo de enfermedades metabólicas, con énfasis en su adherencia terapéutica. Se analizan ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones que abordan su impacto en el control glucémico, la prevención de complicaciones cardiovasculares y metabólicas, el perfil de efectos adversos y los factores que influyen en la adherencia al tratamiento en distintos grupos poblacionales.

| IMPACTO | PRODUCTO | BENEFICIARIO(S) |
|-------------------------------|--|--|
| Económico | Optimización en el uso de metformina que reduce costos asociados al tratamiento y complicaciones de enfermedades metabólicas. | Sistemas de salud, aseguradoras, gobiernos e instituciones que buscan eficiencia en recursos sanitarios. |
| Responsabilidad Social | Mejora en la calidad de vida de pacientes con enfermedades metabólicas al garantizar un tratamiento seguro, efectivo y accesible. | Pacientes, familias y comunidades con alta prevalencia de diabetes y trastornos metabólicos. |
| Científico | Consolidación del conocimiento sobre seguridad, efectividad y adherencia de la metformina en distintas condiciones metabólicas. | Investigadores, académicos y estudiantes de medicina, farmacia, bioquímica y salud pública. |
| Indicadores de Gestión | Generación de evidencia para guías clínicas y protocolos estandarizados sobre el uso de metformina. | Ministerios de salud, aseguradoras, EPS/IPS, gestores clínicos e instituciones reguladoras. |
| Tecnológico | Desarrollo e implementación de sistemas digitales de monitoreo de adherencia terapéutica y control del tratamiento con metformina. | Empresas de salud digital, hospitales, clínicas y profesionales que implementen telemedicina. |
| Técnico | Diseño de estrategias para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento en diferentes grupos poblacionales. | Médicos, farmacéuticos, nutricionistas, enfermeros y equipos multidisciplinarios en salud. |
| Ambiental | Uso racional del medicamento que contribuye a reducir la contaminación farmacéutica en aguas residuales. | Ecosistemas acuáticos, plantas de tratamiento y comunidades cercanas a vertimientos. |
| Social | Reducción de la carga de enfermedades metabólicas y de las complicaciones derivadas de un mal control terapéutico. | Sociedad en general, especialmente comunidades vulnerables con alta incidencia de diabetes. |
| Cultural | Fomento de una cultura de autocuidado, educación en salud y adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas. | Pacientes, asociaciones de pacientes, educadores en salud, medios de comunicación y público general. |

Fuente: Elaboración propia.

Metformina en enfermedades metabólicas, análisis de adherencia terapéutica: Una revisión sistemática

Juan Carlos Zapata Osorio (juan.zapata04@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación GIMIA. Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La metformina se ha consolidado como el tratamiento de primera línea en la diabetes mellitus tipo 2 y en otras enfermedades metabólicas, debido a su eficacia, seguridad y bajo costo, su uso prolongado plantea retos clínicos relacionados con los efectos adversos, la adherencia terapéutica y su efectividad en distintos contextos poblacionales. Esta revisión sistemática incluyó 40 estudios publicados entre 2015 y 2025 en bases de datos internacionales, evaluando ensayos clínicos, cohortes y estudios observacionales. Los resultados muestran que la metformina logra reducciones consistentes en hemoglobina glicosilada (0,5-1,5%), glucemia en ayunas y resistencia a la insulina, además de efectos favorables sobre el peso corporal y el perfil cardiovascular en poblaciones de riesgo. Los efectos adversos más comunes fueron gastrointestinales, generalmente leves y transitorios, mientras que eventos graves como la acidosis láctica se reportaron en pacientes con insuficiencia renal avanzada. La adherencia terapéutica se vio influenciada por factores clínicos, económicos, culturales y de acceso a los servicios de salud, destacándose la importancia del acompañamiento médico y la titulación adecuada de dosis. En conclusión, la metformina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable, consolidándose como un fármaco esencial en el manejo integral de enfermedades metabólicas y en la prevención de complicaciones asociadas, aunque se requieren estrategias que mejoren su tolerabilidad y adherencia a largo plazo.

Palabras clave: metformina, enfermedades metabólicas, seguridad, efectividad, adherencia terapéutica, efectos adversos.

Metformin in metabolic diseases, analysis of therapeutic adherence: A systematic review

ABSTRACT

Metformin has become established as the first-line treatment for type 2 diabetes mellitus and other metabolic diseases due to its efficacy, safety, and low cost. However, its long-term use poses clinical challenges related to adverse effects, therapeutic adherence, and effectiveness across different population contexts. This systematic review included 40 studies published between 2015 and 2025 from international databases, evaluating clinical trials, cohort studies, and observational research. The results show that metformin achieves consistent reductions in glycated hemoglobin (0.5-1.5%), fasting glucose, and insulin resistance, in addition to favorable effects on body weight and cardiovascular profile in at-risk populations. The most common adverse effects were gastrointestinal, generally mild and transient, while serious events such as lactic acidosis were reported in patients with advanced renal impairment. Therapeutic adherence was influenced by clinical, economic, cultural, and healthcare access factors, highlighting the importance of medical follow-up and appropriate dose titration. In conclusion, metformin

maintains a favorable benefit-risk balance, consolidating its role as an essential drug in the comprehensive management of metabolic diseases and in the prevention of associated complications, although strategies to improve long-term tolerability and adherence are still needed.

Keywords: metformin, metabolic diseases, safety, effectiveness, therapeutic adherence.

HIGHLIGHTS

- La adherencia al tratamiento con metformina es variable y, en muchos contextos clínicos, subóptima, evidenciándose tasas relevantes de discontinuación temprana y reinicio del tratamiento en la práctica real.
- La tolerabilidad gastrointestinal constituye el principal factor clínico que influye en la persistencia terapéutica, especialmente durante las fases iniciales del tratamiento y en esquemas de titulación inadecuados.
- Factores individuales y contextuales como edad, comorbilidades, polifarmacia, nivel socioeconómico, acceso al sistema de salud y acompañamiento clínico desempeñan un papel determinante en la continuidad del tratamiento.
- La optimización del manejo farmacológico, incluyendo titulación progresiva de dosis, selección de formulaciones mejor toleradas y seguimiento clínico estructurado, se asocia con mejoras en la persistencia y el cumplimiento terapéutico.
- La evidencia disponible indica que fortalecer estrategias de educación, monitoreo y apoyo al paciente es fundamental para mejorar la adherencia terapéutica y, con ello, la efectividad real del tratamiento con metformina.

1. Introducción

A nivel mundial, las enfermedades metabólicas han adquirido una relevancia crítica en el ámbito de la salud pública debido a su creciente prevalencia, su evolución crónica y las múltiples complicaciones que generan en el corto, mediano y largo plazo (Alva & Morales, 2017); patologías como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, la prediabetes, la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la diabetes gestacional se encuentran entre las principales causas de morbimortalidad, al compartir mecanismos fisiopatológicos comunes como la alteración del metabolismo de la glucosa y los lípidos, y una marcada resistencia a la insulina (Fuentes et al., 2023; Lozano, 2022). Estas enfermedades incrementan considerablemente el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, renales y neurológicas, al tiempo que representan una carga económica creciente para los sistemas sanitarios, especialmente en países de ingresos bajos y medios (Cantero et al., 2020; Yeste et al., 2020).

En este contexto, la metformina se ha consolidado como el tratamiento farmacológico de primera línea más utilizado en el manejo de diversas enfermedades metabólicas, debido a su eficacia comprobada para reducir la glucemia, mejorar la sensibilidad a la insulina y su bajo costo relativo (Altamiranda et al., 2017), su perfil farmacológico favorable ha impulsado además su uso fuera de indicación formal en otras enfermedades metabólicas como el SOP, NAFLD y en escenarios clínicos emergentes como la prevención del envejecimiento celular y la reducción del riesgo de ciertos tipos de cáncer, aunque en estos últimos casos la evidencia aún no es concluyente (de Vicente et al., 2019; Yama et al., 2024). Sin

embargo, el éxito terapéutico de la metformina no depende exclusivamente de su eficacia farmacológica, sino también del grado en que los pacientes mantienen un uso adecuado, continuo y sostenido del tratamiento, lo que convierte la adherencia terapéutica en un determinante fundamental de los resultados clínicos.

A pesar de sus beneficios ampliamente documentados, el uso prolongado de metformina no está exento de desafíos clínicos que pueden comprometer la adherencia al tratamiento; entre ellos destacan la aparición de eventos adversos frecuentes, como molestias gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal), y otros poco comunes, pero potencialmente graves, como la acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal o hepática (Rico et al., 2022). Estas condiciones, junto con factores individuales, clínicos y contextuales, pueden influir de manera significativa en la continuidad del tratamiento y, en consecuencia, en la efectividad terapéutica a largo plazo.

En América Latina, el impacto de las enfermedades metabólicas ha aumentado de manera sostenida en las últimas décadas, en estrecha relación con cambios demográficos, epidemiológicos y de estilo de vida; el incremento de la obesidad, el sedentarismo, las transformaciones en los patrones alimentarios y las desigualdades en el acceso a los servicios de salud han favorecido la expansión de estas patologías y han planteado desafíos importantes para la adherencia a los tratamientos farmacológicos crónicos, particularmente en contextos socioeconómicos heterogéneos (Fernández et al., 2022; Ruiz et al., 2018).

En Colombia, el panorama no es ajeno a esta tendencia global, las enfermedades metabólicas, en particular la diabetes tipo 2, han mostrado un aumento preocupante en las últimas décadas. Según datos del Ministerio de Salud y Protección Social, la prevalencia de esta enfermedad en adultos se estima en un 8,4%, aunque se presume que existe un subregistro significativo que podría elevar aún más esta cifra (Garcés et al., 2020; Jerez & Porras, 2021); este incremento se ha visto impulsado por múltiples factores de riesgo, incluyendo el sedentarismo, los cambios en los hábitos alimenticios, el aumento de la obesidad y la falta de acceso oportuno a servicios de salud adecuados, especialmente en zonas rurales y comunidades vulnerables (Fernández et al., 2022; Ruiz et al., 2018).

En el ámbito nacional, la metformina continúa siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes tipo 2, tal como lo recomiendan las guías del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y la Asociación Colombiana de Endocrinología (Yama et al., 2024). No obstante, su uso enfrenta diversos desafíos que incluyen los efectos adversos, las barreras de acceso al medicamento y las dificultades relacionadas con la adherencia al tratamiento (Londoño et al., 2020), aunque su eficacia ha sido validada por estudios clínicos, las molestias gastrointestinales afectan a una proporción considerable de pacientes, mientras que la acidosis láctica, aunque infrecuente, sigue siendo una preocupación en poblaciones con comorbilidades como insuficiencia renal (de Vicente et al., 2019; Rico et al., 2022); asimismo, se han identificado barreras significativas relacionadas con la cobertura del sistema de salud, el diagnóstico tardío y el seguimiento clínico insuficiente, lo cual impacta negativamente en la continuidad y efectividad del tratamiento (Chong et al., 2019; Pino, 2019).

Adicionalmente, persiste una limitada evidencia local consolidada que permita comprender de manera integral cómo interactúan los factores clínicos, sociodemográficos, económicos y del sistema sanitario en la adherencia al tratamiento con metformina. En particular, aún existen vacíos de conocimiento respecto a la frecuencia y severidad de los eventos adversos, la variabilidad en la respuesta terapéutica y la influencia de las condiciones geográficas y sociales sobre el cumplimiento terapéutico en diferentes poblaciones (Acosta et al., 2024; López et al., 2018).

Las enfermedades metabólicas constituyen, por tanto, una de las principales preocupaciones sanitarias del siglo XXI no solo por su creciente incidencia, sino también por las múltiples complicaciones que

comprometen la calidad de vida de quienes las padecen (Casas & Rodríguez 2024; Cuevas & Ryan, 2022; Huamaní, 2023). Aunque la metformina ha adquirido una posición clave como agente terapéutico por su capacidad para mejorar la homeostasis glucémica (Mejía et al., 2023; Prada et al., 2022; Rodrigo & Javier, 2024; Sosa et al., 2020), su impacto real en la práctica clínica depende en gran medida de la adherencia al tratamiento, la tolerabilidad farmacológica y las condiciones contextuales que determinan su uso sostenido (Rico et al., 2022; Zhang et al., 2020).

En este sentido, comprender los factores que influyen en la adherencia terapéutica al tratamiento con metformina resulta fundamental para optimizar los resultados clínicos, orientar la toma de decisiones en salud pública y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades metabólicas. Ante este panorama, el presente estudio tiene como objetivo analizar de manera sistemática la evidencia científica disponible sobre los factores determinantes de la adherencia terapéutica al tratamiento con metformina en enfermedades metabólicas, con el fin de aportar una visión integral que contribuya al uso racional del medicamento y al fortalecimiento de las estrategias de manejo clínico (Álvarez et al., 2019; Hernández et al., 2022; Jacinto, 2018).

1.1. Pregunta de investigación

La búsqueda de información se realizó siguiendo una metodología organizada y sistemática, utilizando el marco PECO (Población, Exposición, Comparador y Resultados), que permitió la formulación clara y precisa de la pregunta de investigación (Sánchez et al., 2023).

P (Población): Personas con enfermedades metabólicas.

E (Exposición): Uso de metformina como tratamiento farmacológico.

C (Comparador): Diferentes niveles de adherencia al tratamiento, no adherencia terapéutica o uso de otros esquemas terapéuticos.

O (Outcome): Nivel de adherencia terapéutica y factores asociados (clínicos, farmacológicos, sociodemográficos y del sistema de salud).

¿Cuáles son los principales factores asociados a la adherencia terapéutica al tratamiento con metformina en personas con enfermedades metabólicas?

1.2. Objetivos

Objetivo General: Analizar los factores determinantes de la adherencia terapéutica al tratamiento con metformina en personas con enfermedades metabólicas, a partir de la evidencia científica disponible.

Objetivos Específicos:

1. Describir los mecanismos de acción de la metformina y su implicación terapéutica en enfermedades metabólicas.
2. Identificar los principales efectos adversos y eventos clínicos asociados al uso de metformina que pueden afectar la continuidad y el cumplimiento terapéutico.
3. Examinar la relación entre los resultados clínicos del tratamiento (como control glucémico y respuesta metabólica) y la adherencia terapéutica reportada en la literatura científica.
4. Analizar los factores que influyen en la adherencia al tratamiento con metformina, incluyendo barreras de acceso, continuidad terapéutica y percepción del paciente.

2. Metodología

Para la realización de esta revisión sistemática se empleó una metodología rigurosa basada en las recomendaciones de PRISMA, lo que permitió estructurar la búsqueda, selección y análisis de la evidencia de manera transparente y replicable; el presente trabajo se centró en la revisión de la literatura científica publicada entre 2015 y 2025, en español e inglés con el objetivo de reunir y evaluar la información más reciente sobre la adherencia al uso de metformina en el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas (Page et al., 2021).

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos de prestigio internacional, incluyendo PubMed, ScienceDirect y Google Scholar, utilizando combinaciones de descriptores y palabras clave relacionadas con el tema, tales como: *metformin*, *metabolic diseases*, *adherence*, *adverse effects*, *effectiveness* y *safety*; para mejorar la precisión de los resultados, se aplicaron operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) y se completó la estrategia mediante revisión manual de las referencias de los estudios seleccionados, con el fin de identificar fuentes adicionales relevantes.

Esta aproximación permitió garantizar que la información recopilada fuera completa, actualizada y sistemáticamente organizada, proporcionando un panorama confiable del papel de la metformina en el manejo de enfermedades metabólicas y facilitando la identificación de áreas que requieren mayor investigación.

2.1. Criterios de inclusión:

- Artículos originales (ensayos clínicos, estudios observacionales o aplicados).
- Estudios publicados entre 2015 y 2025.
- Publicaciones en inglés o español.
- Estudios que reporten datos sobre efectividad terapéutica, eventos adversos y/o adherencia al tratamiento.

2.2. Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, cartas al editor, resúmenes de conferencias o tesis no publicadas.
- Estudios enfocados exclusivamente en poblaciones distintas a personas con enfermedades metabólicas.
- Investigaciones sobre fármacos distintos a la metformina.
- Artículos sin disponibilidad del texto completo.

Tabla 1. Matriz de términos y estrategias para la búsqueda de literatura.

| Base de datos | Ecuación de búsqueda | Descripción / Campos de búsqueda |
|---------------|---|--|
| PubMed | ((("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin hydrochloride"[All Fields]) AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR "metabolic disorders"[All Fields] OR "type 2 diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "insulin resistance"[MeSH Terms]) AND ("medication adherence"[MeSH Terms] OR "treatment adherence"[All Fields] OR "medication compliance"[All Fields]) AND ("adverse effects"[All Fields] OR "treatment outcome"[MeSH Terms] OR "therapeutic response"[All Fields])) AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication]) | Se emplean descriptores MeSH y campos específicos (All Fields). Rango de publicación: 2015-2025. |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Web of Science | TS=(("metformin" OR "metformin hydrochloride") AND ("metabolic diseases" OR "metabolic disorders" OR "type 2 diabetes" OR "insulin resistance") AND ("treatment adherence" OR "medication compliance") AND ("adverse effects" OR "treatment outcomes" OR "therapeutic response")) Refined by: PUBLICATION YEARS=(2015-2025) | Búsqueda en campo "Topic (TS)", que incluye título, resumen y palabras clave. Filtrado por años 2015-2025. |
| Google Scholar | ("metformin" OR "metformin hydrochloride") AND ("metabolic diseases" OR "metabolic disorders" OR "type 2 diabetes") AND ("treatment adherence" OR "medication adherence" OR "medication compliance") AND ("adverse effects" OR "treatment outcomes" OR "therapeutic response") | Búsqueda libre en texto completo. El filtro de años (2015-2025) se aplicó manualmente mediante rango de fechas personalizadas. |

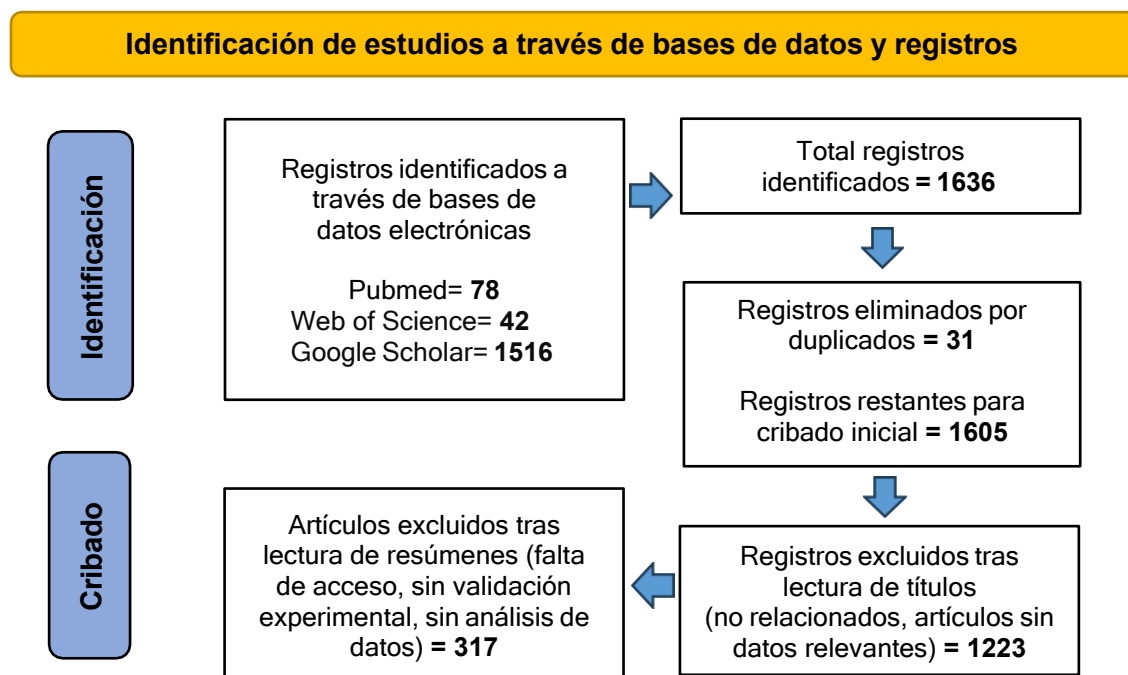
Fuente: Elaboración propia.

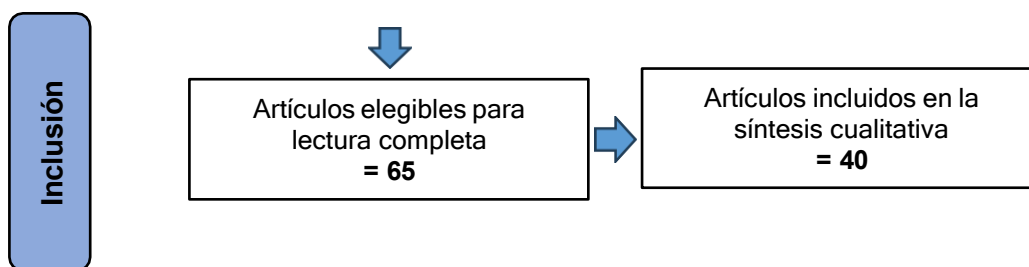
2.3. Selección de Estudios

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en varias fases sucesivas. En primer lugar, se eliminaron los registros duplicados utilizando herramientas de verificación en Microsoft Excel, garantizando que cada artículo fuera considerado una sola vez; posteriormente se realizó un cribado inicial de títulos y resúmenes, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, con el objetivo de descartar los estudios que no se ajustaban a la pregunta de investigación.

Los artículos que cumplieron con estos criterios pasaron a una segunda etapa, en la que se revisó el texto completo de manera detallada para confirmar su pertinencia y evaluar su calidad metodológica; finalmente el proceso de selección se documentó mediante el diagrama de flujo PRISMA, que permitió describir de manera clara y transparente cada una de las etapas, así como el número de estudios identificados, excluidos y finalmente incluidos en la revisión, junto con las razones de exclusión en cada caso.

A continuación, se presenta el flujograma detallado del cribado de artículos en la Figura 1.





Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos en la búsqueda bibliográfica.

2.4. Evaluación de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE

La calidad global de la evidencia científica incluida en la revisión fue evaluada mediante el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), el cual permite clasificar la certeza de la evidencia y la solidez de los hallazgos a través de un enfoque estructurado, sistemático y transparente (Page et al., 2021).

Este proceso se llevó a cabo considerando cinco dominios principales que pueden disminuir la calidad de la evidencia: el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, la inconsistencia entre resultados, la presencia de evidencia indirecta respecto a la población, intervención o desenlace evaluado, la imprecisión de los resultados (especialmente asociada a intervalos de confianza amplios o tamaños muestrales reducidos) y el posible sesgo de publicación. Asimismo, en el caso de los estudios observacionales, se contempló la posibilidad de aumentar la calidad de la evidencia cuando se identificaron asociaciones consistentes, efectos de gran magnitud o relaciones dosis-respuesta claramente establecidas.

Cada desenlace analizado principalmente aquellos relacionados con la adherencia terapéutica al tratamiento con metformina y sus factores asociados fue evaluado de forma independiente. Posteriormente, la calidad global de la evidencia se clasificó en cuatro niveles: alta, moderada, baja y muy baja, según el grado de confianza en que el efecto estimado refleje el efecto real; la aplicación del sistema GRADE permitió interpretar los resultados de la revisión considerando no solo la cantidad de evidencia disponible, sino también su solidez metodológica y su aplicabilidad clínica.

Los resultados de esta evaluación se presentan de manera detallada a continuación en la Tabla 2, donde se resume la clasificación de la calidad de la evidencia de los estudios incluidos.

Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia mediante sistema GRADE.

| Desenlace evaluado | Nº estudios | Diseño predominante | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Sesgo de publicación | Factores que aumentan calidad | Certeza global |
|---|-------------|---------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------------------------|----------------|
| Nivel de adherencia y discontinuación terapéutica | 11 | Cohortes y uso real | Moderado | Moderado | No serio | Moderado | No claro | Consistencia direccional | ●●○○ Baja |

| | | | | | | | | | |
|---|----|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|--------------|--------------------------------|--------------------|
| Factores clínicos y sociodemográficos asociados a adherencia | 9 | Observacionales | Serio | Moderado | No serio | Moderado | No evaluado | — | ●○○○ ○ Muy baja |
| Efectos adversos que influyen en la adherencia (principalmente GI) | 28 | Mixto (RCT + observacional) | Moderado | No serio | No serio | No serio | No detectado | Evidencia consistente | ●●●○ Moderada |
| Control metabólico asociado a adherencia | 17 | RCT + cohortes | Moderado | Moderado | No serio | Moderado | Sospechoso | Gradiente dosis-respuesta | ●●●○ Moderada |
| Beneficios cardiovasculares asociados a uso persistente | 8 | Cohortes poblacionales | Moderado | Moderado | No serio | Moderado | Posible | Magnitud efecto moderada | ●●○○ Baja |
| Seguridad en enfermedad renal y riesgo de acidosis | 7 | Cohortes + registros | Moderado | Bajo | No serio | Moderado | No claro | Consistencia clínica | ●●●○ Moderada |
| Efecto de formulaciones (XR, DR) sobre tolerabilidad y cumplimiento | 3 | RCT | Bajo | Bajo | No serio | Bajo | No detectado | Evidencia experimental directa | ●●●● Alta |

Fuente: Elaboración propia.

La evaluación global de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE mostró una mayor certeza en los desenlaces relacionados con la tolerabilidad farmacológica y las características de las formulaciones de metformina, lo que indica resultados consistentes y metodológicamente robustos en estos aspectos; la evidencia fue de certeza moderada para la seguridad metabólica global, reflejando cierta heterogeneidad entre estudios y limitaciones propias del diseño de algunas investigaciones incluidas. Finalmente, la evidencia fue clasificada como baja a muy baja para los determinantes sociales y conductuales asociados a la adherencia terapéutica, lo cual constituye una limitación frecuente en estudios observacionales, debido a la variabilidad de los contextos poblacionales, la medición indirecta de estos factores y el riesgo de sesgos no controlados.

2.5. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I

El riesgo de sesgo de los estudios no aleatorizados incluidos en la revisión fue evaluado mediante la herramienta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions), la cual permite valorar la validez interna de estudios observacionales que analizan efectos de intervenciones o exposiciones terapéuticas (Page et al., 2021).

La aplicación de esta herramienta se realizó de forma sistemática para cada estudio, examinando el riesgo de sesgo en siete dominios fundamentales: factores de confusión, selección de los participantes, clasificación de la intervención o exposición, desviaciones de la intervención prevista, presencia de datos faltantes o pérdidas de seguimiento, medición de los resultados y selección de los resultados reportados. En cada dominio se valoró la presencia y magnitud potencial de fuentes de error que pudieran influir en la estimación del efecto o en la interpretación de los resultados relacionados con la

| | | | | | | | | | |
|----|-----------------------------------|----------------------|----------|----------|------|----------|----------|------|-----------|
| 23 | Li G. et al., 2023 | Prevención | Moderado | Moderado | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Moderado |
| 24 | Liu J. et al., 2016 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 25 | Skyler JS et al., 2020 | Cohorte optimización | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado |
| 26 | Bjerregaard LK et al., 2023 | Cohorte nacional | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado |
| 27 | Ekström N. et al., 2013 | Registro | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado |
| 28 | Umeh O. et al., 2019 | Revisión sistemática | — | — | — | — | — | — | No aplica |
| 29 | Souza MF et al., 2022 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 30 | Patanavanich R. & Glantz SA, 2021 | Cohorte | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado |
| 31 | Bjornstad et al., 2021 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 32 | Melenovský et al., 2024 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 33 | Libman et al., 2021 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 34 | Buse et al., 2018 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 35 | Skyler et al., 2020 | Cohorte | Moderado | Moderado | Bajo | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado |
| 36 | Aggarwal et al., 2017 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 37 | Ji et al., 2018 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 38 | Zhang et al., 2023 | RCT | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| 39 | Bromage et al., 2019 | Cohorte | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado |
| 40 | Kim MH et al., 2021 | Cohorte ERC | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado | Bajo | Bajo | Moderado |

Fuente: Elaboración propia.

La evaluación global del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I mostró una distribución heterogénea entre los estudios incluidos, la mayoría presentó niveles aceptables de validez interna con 14 estudios clasificados con bajo riesgo de sesgo, correspondientes principalmente a ensayos clínicos controlados; un total de 22 estudios fueron categorizados con riesgo moderado, en su mayoría estudios de cohorte y de uso en condiciones reales de práctica clínica, donde la presencia de variables de confusión y limitaciones en el control de la intervención fueron más frecuentes. Solo un estudio fue clasificado con riesgo serio de sesgo, asociado al uso de una base de datos retrospectiva con limitaciones metodológicas relevantes. Adicionalmente, un estudio no fue evaluado con esta herramienta por corresponder a una revisión sistemática, por lo que se consideró no aplicable dentro de este análisis.

2.6. Consideraciones Éticas y Aspectos Legales

El presente trabajo de revisión sistemática, orientado al análisis de la seguridad, efectividad y adherencia terapéutica de la metformina en el tratamiento de enfermedades metabólicas, se desarrolló bajo criterios de rigurosidad metodológica, transparencia y respeto a los principios éticos de la

investigación científica. Dado que este estudio se fundamentó exclusivamente en la búsqueda, selección y análisis de literatura científica disponible públicamente en bases de datos académicas, no implicó la recolección de datos primarios, experimentación en seres humanos ni manipulación de muestras biológicas; en este sentido, no se requirió la aprobación por un comité de ética en investigación, ya que no se involucraron sujetos de estudio ni se comprometió información personal identificable.

En cuanto al marco normativo, se garantizó el cumplimiento de la Ley 1581 de 2012 sobre protección de datos personales en Colombia, aunque la naturaleza del trabajo no incluyó información sensible, asimismo se respetaron los principios éticos definidos en la Ley 23 de 1981, que orienta la práctica responsable en ciencias de la salud, asegurando que la revisión se condujera con objetividad, transparencia y compromiso con la verdad científica. En materia de derechos de autor y propiedad intelectual, se aplicaron de manera estricta las disposiciones de la Ley 23 de 1982, la Ley 1915 de 2018 y la Ley 1032 de 2006, mediante la adecuada citación de las fuentes bibliográficas consultadas y la prevención de cualquier práctica de plagio o uso indebido de la producción intelectual de terceros.

Adicionalmente, este trabajo siguió los lineamientos del protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantizando transparencia, reproducibilidad y trazabilidad en todas las fases del proceso de revisión; el análisis de la literatura se realizó con responsabilidad académica, procurando que las conclusiones se mantuvieran dentro de los límites de la evidencia disponible y sin inducir a interpretaciones sesgadas que pudieran comprometer la seguridad de los pacientes o la aplicación clínica de los hallazgos (Asar et al., 2016).

En conjunto, esta revisión se adhiere a los principios de ética en la investigación biomédica, al marco legal colombiano e internacional, y a las buenas prácticas en investigación científica, con el propósito de aportar evidencia sólida, responsable y respetuosa de los estándares académicos vigentes.

3. Extracción de datos

La síntesis de los estudios incluidos se presenta a continuación, se exponen de manera estructurada los principales hallazgos relacionados con el uso de metformina en diversas enfermedades metabólicas, estas tablas permiten visualizar de forma comparativa los aspectos metodológicos y los resultados más relevantes de las investigaciones analizadas. El objetivo de esta presentación tabular es facilitar la identificación de patrones comunes y diferencias entre los estudios, así como valorar la consistencia de la evidencia disponible en torno a la efectividad, seguridad y adherencia de la metformina, esta síntesis constituye una herramienta clave para sustentar la discusión posterior, ya que proporciona una visión global de la calidad metodológica y los hallazgos clínicos que respaldan el papel de la metformina como fármaco fundamental en el manejo de los trastornos metabólicos.

A continuación, se presenta la Tabla 4 de los estudios seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión definidos, donde se resumen los aspectos metodológicos centrales de cada investigación, se incluyen ítems clave como número de estudio, autor y año de publicación, diseño, población de referencia, muestra, tipo de intervención y principales variables analizadas; esta sistematización facilita la comparación entre los estudios, permite apreciar la diversidad de enfoques metodológicos utilizados y evidencia la amplitud del campo de investigación en torno al uso de metformina, proporciona una base sólida para interpretar los hallazgos clínicos y establecer la validez de las conclusiones derivadas de la literatura revisada.

Tabla 4. Características generales de los estudios incluidos sobre metformina en enfermedades metabólicas.

| Nº | País | Diseño del estudio | Población y muestra | Objetivo del estudio | Referencia |
|----|---------------|---|--|--|--------------------------------|
| 1 | EE.UU. | Cohorte retrospectiva | Pacientes con DM2 en tratamiento con metformina (n > 10.000) | Analizar adherencia y discontinuación de metformina en práctica clínica real | Tang et al., 2020 |
| 2 | EE.UU. | Cohorte longitudinal (DPPOS) | Participantes con diabetes "Prevention Program" en seguimiento a largo plazo | Evaluar adherencia a largo plazo al uso de metformina en prevención de DM2 | Walker et al., 2020 |
| 3 | Taiwán | Cohorte poblacional | Adultos con DM2, seguimiento en base de datos nacional | Examinar la asociación entre adherencia a metformina y riesgo de enfermedad cardiovascular | Yu et al., 2023 |
| 4 | India | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), n ≈ 100 | Evaluar eficacia de ejercicio + metformina vs control en PCOS | Tang N. et al., 2019 |
| 5 | Dinamarca | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres con PCOS, n ≈ 200 | Comparar efectos de mioinositol vs metformina en PCOS | Ravn et al., 2022 |
| 6 | China | Ensayo clínico aleatorizado (PIOMET) | Mujeres con PCOS, n ≈ 150 | Comparar metformina sola vs metformina + pioglitazona sobre resultados gonadales y metabólicos | Zhao et al., 2024 |
| 7 | EE.UU. | Ensayo clínico longitudinal (DPP/DPPOS) | Adultos con prediabetes, seguimiento >15 años | Analizar eficacia y seguridad a largo plazo de metformina en prevención de DM2 | Aroda et al., 2018 (DPP/DPPOS) |
| 8 | Corea del Sur | Cohorte retrospectiva con EMR | Pacientes con DM2 en tratamiento con metformina | Comparar efectividad y seguridad de terapias añadidas a metformina | Lee et al., 2020 |
| 9 | Taiwán | Estudio observacional | Pacientes con DM2, n ≈ 2.000 | Comparar control glucémico y perfil lipídico entre monoterapia con metformina y terapia combinada | Lin et al., 2022 |
| 10 | Irán | Ensayo clínico aleatorizado | Pacientes con artritis reumatoide, n ≈ 80 | Evaluar eficacia y seguridad del uso de metformina en artritis reumatoide | Gharib et al., 2021 |
| 11 | Nueva Zelanda | Cohorte poblacional | Usuarios de metformina en sistema de salud nacional | Analizar patrones de discontinuación y reinicio de metformina | Horsburgh et al., 2021 |
| 12 | China | Estudio observacional (base de datos) | Adultos en tratamiento con metformina | Evaluar incidencia de acidosis y acidosis láctica asociada a metformina | Cheng et al., 2020 |
| 13 | Países Bajos | Cohorte poblacional | Pacientes con DM2 y compromiso renal | Analizar riesgo de acidosis o elevación de lactato en usuarios de metformina con insuficiencia renal | Thammavaranucupt et al., 2022 |
| 14 | Reino Unido | Estudio observacional poblacional | Pacientes con DM2 post-infarto agudo de miocardio | Explorar asociación entre uso de metformina y desenlaces cardiovasculares post-IAM | Bromage et al., 2019 |
| 15 | Rusia | Ensayo clínico aleatorizado | Adolescentes con DM1 | Evaluar efecto de metformina como terapia aditiva en adolescentes con DM1 | Sikorskaya et al., 2021 |

| | | | | | |
|----|----------------|--|--|--|--------------------------------|
| 16 | Países Bajos | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Adolescentes obesos con resistencia a la insulina | Determinar eficacia de metformina sobre IMC y parámetros metabólicos en adolescentes | van der Aa et al., 2016 |
| 17 | Irán | Ensayo clínico aleatorizado | Pacientes con NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) | Evaluar efectos de metformina sobre enzimas hepáticas y composición corporal | Jalali et al., 2020 |
| 18 | China | Estudio clínico/cohorte | Pacientes con NAFLD | Analizar efectos de metformina sobre enzimas hepáticas, lípidos e insulinoresistencia | Huang et al., 2022 |
| 19 | Corea del Sur | Cohorte poblacional | Pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica | Evaluar relación entre uso de metformina y desenlaces cardiovasculares en ERC | Kim et al., 2021 |
| 20 | Arabia Saudita | Estudio observacional | Pacientes con enfermedad renal diabética | Investigar niveles de lactato y riesgo de acidosis en tratamiento con metformina | Bipi et al., 2017 |
| 21 | España | Estudio retrospectivo observacional con datos del mundo real | Cohorte de pacientes con DM2 recién diagnosticados | Analizar terapia inicial, cambios de régimen y persistencia del tratamiento con metformina | Martín-Toro et al., 2020 |
| 22 | Multinacional | Ensayo clínico aleatorizado, abierto, extensión a 78 semanas | Pacientes con DM2 | Evaluar seguridad y eficacia a largo plazo de metformina comparada con otros hipoglucemiantes (empagliflozina, sitagliptina) | Zinman et al., 2013 |
| 23 | China | Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico | Población con regulación anormal de glucosa | Comparar efectividad y seguridad de metformina + intervención en estilo de vida vs solo intervención en estilo de vida | Li G. et al., 2023 |
| 24 | China | Ensayo clínico aleatorizado | Pacientes con DM2 | Evaluar seguridad y eficacia de sitagliptina + metformina en control glucémico | Liu J. et al., 2016 |
| 25 | EE. UU. | Estudio clínico de cohorte | Pacientes con DM2 en seguimiento prolongado | Analizar impacto de la optimización de metformina en glucemia y peso corporal | Skyler JS et al., 2020 (GRADE) |
| 26 | Dinamarca | Cohorte poblacional | Pacientes con diabetes post-pancreatitis | Evaluar asociación entre uso de metformina y reducción de hipoglucemia, MACE y mortalidad | Bjerregaard LK et al., 2023 |
| 27 | Suecia | Estudio de cohorte con registro nacional | 51,675 pacientes con DM2 y diferentes niveles de función renal | Analizar efectividad y seguridad de metformina en distintos grados de función renal | Ekström N. et al., 2013 |
| 28 | Internacional | Revisión sistemática | Adultos mayores con DM2 | Evaluar eficacia y seguridad de la metformina en adultos mayores y generar recomendaciones para reducir prescripción inapropiada | Umeh O. et al., 2019 |
| 29 | Brasil | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres embarazadas con obesidad | Evaluar la efectividad de la metformina en la prevención de diabetes gestacional | Souza MF et al., 2022 |

| | | | | | |
|----|-----------------|---|---|---|--|
| 30 | EE. UU. | Estudio observacional | Pacientes con EPOC y DM2 | Analizar si el uso de metformina mitiga el efecto pronóstico adverso de la DM en pacientes con EPOC | Patanavanich R. & Glantz SA, 2021 |
| 31 | EE. UU. | Ensayo clínico aleatorizado abierto | Adultos con DM1 | Evaluar el efecto de metformina sobre la variabilidad glucémica | Bjornstad et al., 2021 |
| 32 | República Checa | Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo | Pacientes con DM2 y falla cardíaca | Analizar impacto de metformina en control glucémico y metabolismo posprandial | Melenovský et al., 2024 |
| 33 | EE. UU. | Ensayo clínico aleatorizado | Adolescentes con DM1 con sobrepeso/obesidad | Evaluar eficacia de metformina añadida a insulina sobre control glucémico | Libman et al., 2021 |
| 34 | EE. UU. | Ensayo clínico aleatorizado | Pacientes con DM2 | Examinar eficacia de metformina de liberación retardada (DR) en control glucémico | Buse et al., 2018 |
| 35 | EE. UU. | Estudio de cohorte clínica | Pacientes con DM2 | Analizar efecto de metformina sobre glucemia y peso en seguimiento prolongado | GRADE Study Research Group (Skyler et al.), 2020 |
| 36 | Internacional | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego | Pacientes con DM2 en tratamiento farmacológico | Comparar eficacia, seguridad y tolerancia GI de metformina XR vs IR | Aggarwal et al., 2017 |
| 37 | China | Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado | Pacientes chinos con DM2 sin tratamiento previo | Evaluar no inferioridad de metformina XR frente a IR en eficacia y seguridad | Ji et al., 2018 |
| 38 | China | Ensayo clínico multicéntrico abierto | Población con regulación anormal de glucosa | Analizar eficacia y seguridad de metformina + estilo de vida vs solo estilo de vida en prevención de diabetes | Zhang et al., 2023 |
| 39 | Reino Unido | Estudio de cohorte poblacional | Pacientes con DM2 post-infarto agudo de miocardio | Evaluar asociación entre uso de metformina y desenlaces cardiovasculares/mortalidad | Bromage et al., 2019 |
| 40 | Corea del Sur | Estudio poblacional observacional | Pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica | Analizar riesgos y beneficios cardiovasculares del uso de metformina en ERC | Kim MH et al., 2021 |

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, la Tabla 5 concentra los resultados clínicos, la seguridad y la adherencia terapéutica reportados en los estudios seleccionados; este nivel de análisis permite comprender de manera integrada los efectos de la metformina en diferentes escenarios clínicos, incluyendo su impacto sobre el control glucémico, los eventos adversos más frecuentes y los factores que influyen en la persistencia del tratamiento, al sistematizar estos hallazgos, la tabla ofrece una visión comparativa y clara de la eficacia y tolerabilidad del fármaco, lo cual resulta esencial para valorar su relevancia clínica en el tratamiento de enfermedades metabólicas y en la prevención de complicaciones asociadas.

Tabla 5. Resultados clínicos, seguridad y adherencia terapéutica.

| Nº | Intervención | Variables principales | Efectos adversos | Resultados principales | Conclusión | Referencia |
|----|-----------------------|--|---|---|---|-------------------|
| 1 | Metformina (uso real) | Adherencia, discontinuación, características sociodemográficas | Principalmente efectos gastrointestinales; reinicios tras interrupción en subgrupos | Reporta tasas significativas de discontinuación y factores asociados (edad, comorbilidad, polifarmacia) | La adherencia es subóptima; identificar factores asociados permite diseñar estrategias de retención | Tang et al., 2020 |

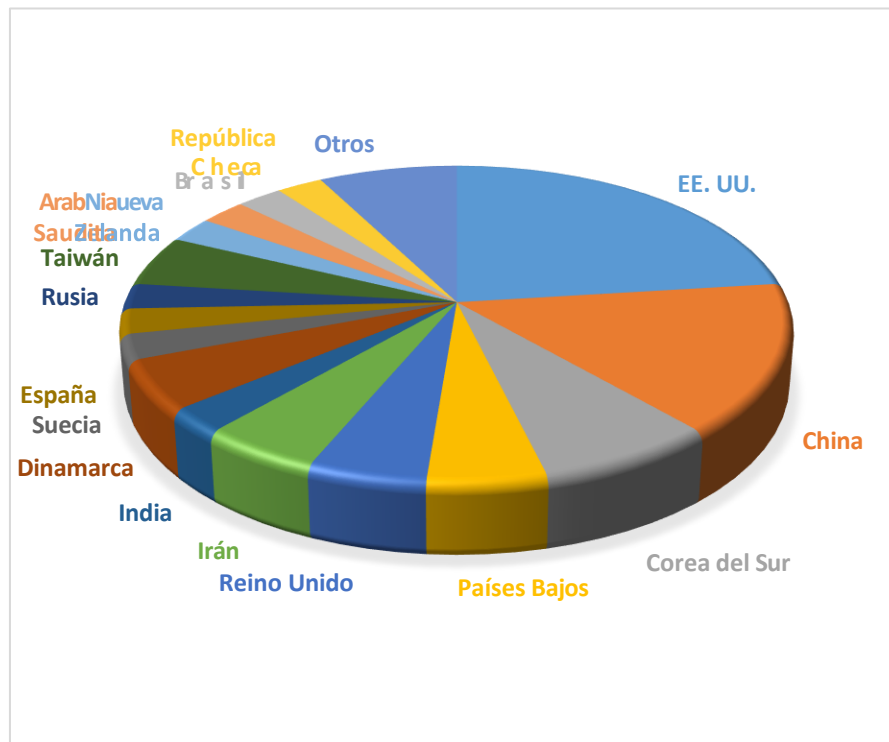
| | | | | | | |
|----|--|--|---|---|---|--------------------------------|
| 2 | Metformina en participantes DPPOS | Adherencia a largo plazo, persistencia | Efectos adversos esperados a nivel gastrointestinal, baja incidencia de eventos graves | Adherencia variable a largo plazo; una proporción mantienen tratamiento años después | Metformina muestra persistencia terapéutica en un subgrupo; la adherencia a largo plazo depende de apoyo y seguimiento | Walker et al., 2020 |
| 3 | Metformina (cohorte poblacional) | Adherencia a metformina, riesgo cardiovascular (MACE) | GI comunes; no incremento claro de eventos graves atribuibles a metformina | Mayor adherencia asociada a reducción en riesgo de eventos cardiovasculares en análisis ajustado | La adherencia a metformina se asocia con beneficios cardiovasculares observacionales | Yu et al., 2023 |
| 4 | Ejercicio + metformina vs control | Índices metabólicos en PCOS (IMC, insulina, ovulación) | Efectos GI y molestias leves; tolerancia variable | Mejora de marcadores metabólicos y función ovárica en grupo combinado vs control | Ejercicio + metformina mostró mayor beneficio metabólico/reproductivo frente a control | Tang N. et al., 2019 |
| 5 | Mioinositol vs metformina (RCT) | Función ovárica, marcadores metabólicos (PCOS) | Metformina con más efectos GI; mioinositol mejor tolerado | Resultados clínicos comparables en muchos desenlaces; diferencias en tolerabilidad | Mioinositol ofrece eficacia similar a metformina con mejor perfil de tolerabilidad en algunos pacientes | Ravn et al., 2022 |
| 6 | Metformina vs metformina + pioglitazona (PIOMET RCT) | Resultados gonadales y metabólicos en PCOS | Aumento de efectos adversos esperados con combinación (retención de líquidos/otros) | Combinación mostró mayores mejoras en algunos marcadores metabólicos/gonadales vs monoterapia | La combinación puede ofrecer mayor eficacia metabólica, con necesidad de vigilar seguridad | Zhao et al., 2024 |
| 7 | Metformina en prevención (DPP/DPPOS) | Incidencia de diabetes, HbA1c, eventos a largo plazo | Efectos GI; muy baja tasa de eventos graves atribuibles a metformina | Reducción sostenida en la progresión a diabetes en comparación con placebo; efectos a largo plazo documentados | Metformina es efectiva para reducir riesgo de progresión a DM2 en poblaciones de riesgo con perfil de seguridad aceptable | Aroda et al., 2018 (DPP/DPPOS) |
| 8 | Terapias añadidas a metformina (cohorte EMR) | HbA1c, seguridad (hipoglucemia), eventos adversos | Perfil de eventos dependiente del agente añadido (hipoglucemia con secretagogos; GI con metformina) | Diferencias en efectividad entre agentes añadidos; en general metformina + otros mantiene control glucémico aceptable | En práctica real, añadir fármacos a metformina mejora control glucémico; elección influye en seguridad y adherencia | Lee et al., 2020 |
| 9 | Metformina monoterapia vs terapia dual/triple | Control glucémico (HbA1c), perfil lipídico | Mayor frecuencia de efectos adversos en esquemas combinados (según fármaco añadido) | Terapias combinadas lograron mejor reducción de HbA1c; monoterapia adecuada en subgrupos iniciales | Monoterapia con metformina es efectiva en pacientes seleccionados; terapia combinada mejora control en quienes lo requieren | Lin et al., 2022 |
| 10 | Metformina adjunta (ensayo R/C) | Parámetros metabólicos y eventos adversos en artritis reumatoide | Efectos GI leves-moderados; sin eventos graves atribuibles | Mejora en algunos parámetros metabólicos y posible efecto modulador inflamatorio; datos sobre seguridad positivos | Metformina mostró beneficio metabólico y buen perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide | Gharib et al., 2021 |
| 11 | Metformina (uso real en cohorte poblacional) | Adherencia, discontinuación y reinicio | Efectos GI reportados; sin incremento de eventos graves | Alta tasa de discontinuación; factores asociados: edad, comorbilidad y polifarmacia; reinicio frecuente en subgrupos | La adherencia es subóptima; estrategias de retención son necesarias | Horsburgh et al., 2021 |
| 12 | Metformina (observacional, base de datos) | Incidencia de acidosis y acidosis láctica | Casos documentados de acidosis láctica; asociados a comorbilidad renal y hepática | Mayor incidencia de acidosis reportada en usuarios frente a no usuarios | Se confirma asociación en datos observacionales; requiere vigilancia en pacientes con riesgo | Cheng et al., 2020 |

| | | | | | | |
|----|---|--|---|--|---|--------------------------------|
| 13 | Metformina en pacientes con insuficiencia renal | Riesgo de acidosis en disfunción renal | Elevaciones de lactato y casos de acidosis; mayor en enfermedad renal avanzada | Riesgo incrementado de acidosis láctica en pacientes con deterioro renal significativo | Uso de metformina debe ajustarse a función renal; monitorización estricta recomendada | Thammavaranucpt et al., 2022 |
| 14 | Uso continuado de metformina en pacientes diabéticos | Eventos cardiovasculares post-IAM | Perfil de seguridad adecuado; no aumento de efectos graves | Uso asociado con menor riesgo de eventos cardiovasculares tras infarto | El uso de metformina post-IAM se asocia con beneficio cardiovascular | Bromage et al., 2019 |
| 15 | Metformina como adyuvante en adolescentes | Control glucémico e IMC en T1DM pediátrico | Efectos GI frecuentes; sin eventos graves | Reducción modesta en dosis de insulina y mejoría en algunos parámetros metabólicos | Puede ser útil como adyuvante en jóvenes con T1DM, con tolerancia limitada | Sikorskaya et al., 2021 |
| 16 | Metformina vs placebo (ensayo controlado) | IMC, resistencia insulínica en adolescentes obesos | Efectos GI recurrentes; sin complicaciones graves | Mejoras significativas en IMC y marcadores metabólicos tras uso prolongado | Metformina es eficaz y relativamente segura en obesidad adolescente a largo plazo | van der Aa et al., 2016 |
| 17 | Metformina en pacientes con hígado graso | Enzimas hepáticas y composición corporal (NAFLD) | GI leves-moderados; sin eventos graves | Disminución de ALT/AST y mejoras en composición corporal | Metformina ofrece beneficios hepáticos y metabólicos en NAFLD | Jalali et al., 2020 |
| 18 | Metformina (cohorte/estudio clínico) | Perfil lipídico, ALT/AST e insulinoresistencia (NAFLD) | Efectos GI comunes, sin complicaciones mayores | Mejora en perfil metabólico y hepático; reducción de resistencia a la insulina | Confirma potencial terapéutico en NAFLD con buen perfil de seguridad | Huang et al., 2022 |
| 19 | Metformina en pacientes con ERC | Resultados cardiovasculares en ERC + T2DM | Tasa baja de eventos graves; tolerancia adecuada | Uso asociado con menor riesgo de eventos cardiovasculares comparado con no uso | Beneficios cardiovasculares incluso en ERC moderada, con vigilancia | Kim et al., 2021 |
| 20 | Metformina en enfermedad renal diabética | Niveles de lactato y riesgo de acidosis | Elevación subclínica de lactato; pocos eventos graves | Niveles de lactato elevados en subgrupos, pocos casos de acidosis clínica | Riesgo de acidosis bajo pero presente; importante estratificar riesgo renal | Bipi et al., 2017 |
| 21 | Metformina como terapia inicial en T2DM (uso real) | Terapia inicial, cambios de régimen, persistencia | Intolerancia GI citada entre causas de cambio/abandono; factores sistémicos (acceso) influyen | Metformina fue la opción inicial más frecuente; existe variabilidad en cambios de régimen y niveles de persistencia | Metformina es el inicio terapéutico dominante; mejorar continuidad requiere estrategias de seguimiento y acceso | Martín-Toro et al., 2020 |
| 22 | Empagliflozina, sitagliptina y metformina en extensión abierta (78 semanas) | Eficacia glucémica y seguridad a largo plazo | No emergieron señales nuevas de seguridad atribuibles a metformina en la extensión | Metformina mantuvo control glucémico aceptable en extensión; perfil de eficacia coherente con comparadores | Metformina muestra seguridad y eficacia estables a largo plazo en contexto de terapia comparada | Zinman et al., 2013 |
| 23 | Metformina + intervención en estilo de vida vs solo estilo de vida (prevención) | Incidencia de diabetes, HbA1c, tolerabilidad | Efectos GI mayores en grupo con metformina, pero en general tolerable | Metformina combinada con cambios en estilo de vida redujo la progresión a diabetes en población con alteración de la glucosa | La combinación farmacológica + estilo de vida mejora la prevención primaria frente a intervención sola | Li G. et al., 2023 |
| 24 | Sitagliptina + metformina coadministradas | HbA1c, seguridad coadministración | Buen perfil de seguridad; baja incidencia de hipoglucemia | La combinación sitagliptina+metformina mejoró control glucémico respecto a monoterapia | Cofarmacoterapia con sitagliptina sobre metformina es efectiva y segura en población china estudiada | Liu J. et al., 2016 |
| 25 | Optimización/ajuste de metformina en cohorte GRADE | Glucemia, peso corporal, tolerabilidad | Efectos GI habituales; adherencia influenciada por titulación y soporte | Optimizar metformina contribuyó a control glucémico mantenido y efectos neutros/modestos en peso | Metformina permanece como pilar terapéutico; la optimización mejora resultados en práctica clínica | Skyler JS et al., 2020 (GRADE) |

| | | | | | | |
|----|---|--|--|---|--|--|
| 26 | Metformina en pacientes con diabetes post-pancreatitis (cohorte nacional) | Hipoglucemia, MACE, mortalidad | Perfil de tolerancia adecuado; sin incremento de eventos adversos graves | Uso de metformina asociado a menor riesgo de hipoglucemia grave, eventos CV y mortalidad | Metformina puede ofrecer beneficios pronósticos en este subgrupo, favoreciendo su uso con vigilancia | Bjerregaard LK et al., 2023 |
| 27 | Metformina en pacientes con distintos niveles de función renal (registro sueco) | Eficacia y seguridad según función renal | Riesgo de acidosis láctica muy bajo; recomendaciones de ajuste según TFG | Metformina efectiva en control glucémico en amplios subgrupos; beneficios manteniéndose en ERC leve-moderada | Metformina es efectiva y generalmente segura; vigilancia renal y ajuste posológico recomendados | Ekström N. et al., 2013 |
| 28 | Revisión sistemática sobre metformina en adultos mayores | Eficacia, seguridad y prescripción apropiada en ancianos | Monitorizar función renal y B12; GI y riesgo de interacciones por polifarmacia | Evidencia respalda eficacia glucémica en ancianos; beneficios superan riesgos en muchos casos | Metformina es apropiada en ancianos seleccionados con precauciones (ajuste dosis y monitoreo) | Umeh O. et al., 2019 |
| 29 | Metformina en mujeres embarazadas obesas (RCT) | Prevención de diabetes gestacional (DMG) | Efectos GI en gestantes; no señales de daño fetal en el seguimiento reportado | Metformina mostró reducción en incidencia de DMG en algunas cohortes/analyses | Metformina puede ser efectiva para prevención de DMG en mujeres obesas, con perfil de tolerabilidad aceptable | Souza MF et al., 2022 |
| 30 | Uso de metformina en pacientes con EPOC y diabetes | Pronóstico en EPOC con DM | Perfil de seguridad consonante con uso crónico; no aumento de eventos adversos respiratorios | Metformina mitigó el efecto pronóstico negativo de la diabetes sobre desenlaces respiratorios y mortalidad | Metformina podría mejorar pronóstico en pacientes con EPOC y diabetes; apoyo a uso terapéutico en este contexto | Patanavanich R. & Glantz SA, 2021 |
| 31 | Metformina añadido en adultos con DM1 (ensayo aleatorizado abierto) | Variabilidad glucémica (TCI, CV), requerimiento insulínico | Efectos GI reportados; sin señales de riesgo mayor en corto plazo | Reducción de la variabilidad glucémica comparada con control; potencial disminución de dosis de insulina en algunos pacientes | Metformina puede mejorar variabilidad glucémica en subgrupos de DM1 con tolerancia aceptable | Bjornstad et al., 2021 |
| 32 | Metformina vs placebo en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca (DB-RCT) | Control glucémico, metabolismo posprandial, secreción de GLP-1 | Efectos GI típicos; sin aumento de eventos adversos cardíacos relacionados con metformina en el ensayo | Mejor control glucémico posprandial y aumento de secreción posprandial de GLP-1 en grupo metformina | Metformina mostró beneficios metabólicos posprandiales en pacientes con DM2 y falla cardíaca, con tolerabilidad aceptable | Melenovský et al., 2024 |
| 33 | Metformin añadido a insulina en adolescentes con DM1 (RCT) | HbA1c, insulina total/dosis, IMC en adolescentes | Efectos GI; adherencia condicionada por tolerabilidad | Resultados mixtos: algunos beneficios modestos en HbA1c y peso en subgrupos; efecto general limitado | Metformina añade beneficios modestos en determinados adolescentes con DM1 obesos/sobrepeso; considerar caso por caso | Libman et al., 2021 |
| 34 | Metformin Delayed-Release (DR) vs formulación estándar (RCT) | HbA1c, exposición sistémica, seguridad | Menor exposición sistémica potencialmente reduce riesgo sistémico; GI aún presente pero variable | Mejoría en control glucémico con exposición sistémica reducida usando Metformin DR; similar eficacia glucémica | Metformin DR permite efecto intestinal con menor exposición sistémica, ofreciendo una alternativa potencial para pacientes con riesgo de toxicidad sistémica | Buse et al., 2018 |
| 35 | Optimización/ajuste de metformina en cohorte GRADE | Glucemia (HbA1c), peso corporal, tolerancia | Efectos GI habituales; adherencia mejora con titulación apropiada | Optimizar metformina se asocia a control mantenido de glucemia y efectos neutrales o modestos sobre el peso | La optimización de metformina sigue siendo clave en el manejo de T2DM; soporte en titulación mejora adherencia | GRADE Study Research Group (Skyler et al.), 2020 |
| 36 | Metformina XR vs metformina IR (ensayo internacional DB-RCT) | HbA1c, tolerabilidad gastrointestinal, cumplimiento | Menor incidencia de efectos GI con XR frente a IR | Eficacia glicémica comparable entre XR e IR; mejor tolerabilidad GI y cumplimiento con XR en algunos pacientes | Metformina XR muestra similar eficacia y mejor tolerancia GI para ciertos pacientes, favoreciendo persistencia | Aggarwal et al., 2017 |

| | | | | | | |
|----|---|---|---|--|--|----------------------|
| 37 | Metformina XR vs IR en pacientes chinos (RCT multicéntrico) | HbA1c, seguridad, tolerabilidad | Efectos GI menos frecuentes con XR en algunos análisis | No inferioridad de XR frente a IR en reducción de HbA1c; perfil de seguridad comparable | Metformina XR es una alternativa válida a IR con ventajas de tolerabilidad para algunos pacientes | Ji et al., 2018 |
| 38 | Metformina + estilo de vida vs solo estilo de vida (RCT multicéntrico China) | Incidencia de diabetes, HbA1c, adherencia | Efectos GI más frecuentes en brazo con metformina, pero tolerabilidad aceptable | Reducción de progresión a diabetes cuando se añade metformina a intervención de estilo de vida | La combinación farmacológica + estilo de vida es más eficaz que solo intervención de estilo de vida para prevenir progresión a diabetes | Zhang et al., 2023 |
| 39 | Uso continuado de metformina en pacientes diabéticos tras IAM (cohorte) | Desenlaces cardiovasculares post-IAM (MACE, mortalidad) | Perfil de seguridad favorable; sin aumento de eventos adversos atribuibles a metformina | Uso de metformina asociado a menores eventos cardiovasculares y mortalidad post-IAM en análisis observacional | Metformina se asocia a beneficios cardiovasculares en el período postinfarto en pacientes con diabetes en datos observacionales | Bromage et al., 2019 |
| 40 | Metformina en pacientes con T2DM y enfermedad renal crónica (cohorte poblacional) | Eventos cardiovasculares y mortalidad en T2DM con ERC | Vigilancia de lactato y función renal recomendada; efectos GI habituales | Uso asociado a menor mortalidad y MACE en comparación con no uso en cohortes observacionales, especialmente en ERC no terminal | Metformina muestra un balance riesgo/beneficio favorable en muchos pacientes con ERC cuando se aplica la estratificación y monitorización adecuada | Kim MH et al., 2021 |

Fuente: Elaboración propia.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Distribución geográfica de los artículos seleccionados.

La distribución geográfica de los 40 estudios incluidos en esta revisión muestra una marcada concentración en Asia, con 16 investigaciones lideradas principalmente por China, Corea del Sur, Taiwán, India, Irán y Arabia Saudita, lo que refleja el creciente interés de esta región en evaluar la seguridad y efectividad de la metformina en distintos contextos clínicos; en América, destacan 10 publicaciones, la mayoría provenientes de Estados Unidos, lo que confirma el papel central de este país en la producción de evidencia en farmacoterapia metabólica, junto con aportes de Brasil; En Europa, se identificaron 9 estudios, distribuidos entre España, Dinamarca, Suecia, Países Bajos, Reino Unido, Rusia y República Checa, lo que denota un panorama diverso y con fuerte tradición investigativa en endocrinología y enfermedades crónicas, se incluyó un estudio en Oceanía (Nueva Zelanda) y 3 investigaciones de carácter multinacional, que aportan una visión comparativa más amplia; esta distribución evidencia un predominio de publicaciones en regiones con alta capacidad investigativa y recursos en salud, mientras que la representación en América Latina, África y Medio Oriente es limitada, lo que resalta la necesidad de promover una mayor cooperación internacional y de incentivar estudios en contextos menos explorados, especialmente en poblaciones con alta carga de enfermedades metabólicas.

4. Discusión de Resultados

La evidencia disponible confirma que la metformina continúa siendo uno de los pilares terapéuticos en múltiples contextos clínicos, particularmente en diabetes mellitus tipo 2 (DM2), prevención metabólica y trastornos asociados a la resistencia a la insulina. No obstante, su eficacia clínica real está estrechamente condicionada por la adherencia, la tolerabilidad gastrointestinal y las características individuales del paciente.

En primer lugar, los estudios de práctica clínica real evidencian que la adherencia a la metformina sigue siendo un desafío significativo, Tang et al. (2020) y Horsburgh et al. (2021) documentaron tasas relevantes de discontinuación, influenciadas principalmente por edad avanzada, comorbilidades y polifarmacia. De forma similar Martín-Toro et al. (2020) señalaron que, aunque la metformina es el tratamiento inicial más frecuente en DM2, la persistencia terapéutica presenta variabilidad considerable, condicionada tanto por factores clínicos como por el acceso al sistema de salud; sin embargo, la adherencia sostenida se asocia con beneficios clínicos importantes, como la reducción del riesgo cardiovascular observada por Yu et al. (2023), lo que refuerza la relevancia de implementar estrategias de seguimiento y apoyo al paciente.

En relación con la persistencia a largo plazo, Walker et al. (2020) demostraron que una proporción significativa de pacientes mantiene el tratamiento durante años, especialmente cuando existe seguimiento estructurado; asimismo, Skyler et al. (2020), en el estudio GRADE, evidenciaron que la optimización de la titulación mejora tanto el control glucémico como la tolerabilidad, favoreciendo la adherencia sostenida. Respecto a la eficacia metabólica, la metformina muestra beneficios consistentes en múltiples escenarios clínicos, en prevención de diabetes Aroda et al. (2018) demostraron reducción sostenida de la progresión hacia DM2, hallazgo reforzado posteriormente por Li et al. (2023) y Zhang et al. (2023), quienes observaron mayor eficacia cuando el fármaco se combina con modificaciones del estilo de vida; en obesidad adolescente, van der Aa et al. (2016) confirmaron mejoras significativas en el índice de masa corporal y resistencia insulínica, mientras que Sikorskaya et al. (2021) reportaron beneficios metabólicos modestos cuando se utiliza como terapia adyuvante en diabetes tipo 1 pediátrica.

En trastornos endocrino metabólicos específicos, los resultados también son favorables, Tang et al. (2019) demostraron que la combinación de ejercicio y metformina mejora parámetros metabólicos y función ovárica en síndrome de ovario poliquístico, mientras que Zhao et al. (2024) observaron mayor eficacia metabólica al combinar metformina con pioglitazona, aunque con incremento de efectos adversos; comparativamente, Ravn et al. (2022) encontraron eficacia clínica similar entre mioinositol y

metformina, pero con mejor tolerabilidad del primero en algunos pacientes. La evidencia también respalda beneficios en enfermedades metabólicas hepáticas, Jalali et al. (2020) y Huang et al. (2022) reportaron mejorías en enzimas hepáticas, composición corporal e insulinoresistencia en enfermedad por hígado graso no alcohólico, lo que sugiere un efecto hepatometabólico relevante.

En cuanto a los desenlaces cardiovasculares, múltiples estudios observacionales han descrito asociaciones favorables, Bromage et al. (2019) observaron menor riesgo de eventos cardiovasculares tras infarto en usuarios continuos de metformina, mientras que Kim et al. (2021) documentaron reducción de eventos cardiovasculares incluso en pacientes con enfermedad renal crónica moderada. Resultados similares se han reportado en poblaciones con diabetes post-pancreatitis (Bjerregaard et al., 2023) y en pacientes con EPOC y diabetes, donde se observó mejor pronóstico respiratorio y menor mortalidad (Patanavanich y Glantz, 2021); estos hallazgos sugieren efectos sistémicos potencialmente protectores más allá del control glucémico.

No obstante, el perfil de seguridad sigue siendo un aspecto crítico, los efectos gastrointestinales constituyen el evento adverso más frecuente, como señalan múltiples estudios (Tang et al., 2020; Walker et al., 2020; Aggarwal et al., 2017). Las formulaciones de liberación prolongada han demostrado mejorar la tolerabilidad sin comprometer la eficacia, como evidenciaron Aggarwal et al. (2017) y Ji et al. (2018); además, Buse et al. (2018) propusieron la formulación de liberación retardada como estrategia para reducir la exposición sistémica manteniendo el efecto intestinal.

En relación con eventos raros, pero clínicamente relevantes, la acidosis láctica sigue siendo motivo de vigilancia, Cheng et al. (2020) documentaron asociación en datos observacionales, particularmente en presencia de disfunción renal o hepática, Thammavaranucupt et al. (2022) confirmaron mayor riesgo en enfermedad renal avanzada, mientras que Ekström et al. (2013) mostraron que el riesgo es bajo cuando se ajusta la dosis según la función renal. Estos hallazgos respaldan la necesidad de estratificación individual del riesgo y monitorización periódica.

La metformina también ha demostrado utilidad en poblaciones específicas, en adultos mayores Umeh et al. (2019) concluyeron que los beneficios suelen superar los riesgos si se ajusta la dosis y se monitoriza la función renal y la vitamina B12; en embarazo, Souza et al. (2022) reportaron reducción de diabetes gestacional en mujeres obesas sin señales de daño fetal significativo, en enfermedades inflamatorias Gharib et al. (2021) observaron efectos metabólicos favorables en artritis reumatoide, lo que sugiere posibles acciones inmunometabólicas. Finalmente, el papel de la metformina dentro de estrategias terapéuticas combinadas continúa expandiéndose, Lin et al. (2022) demostraron que la terapia combinada mejora el control glucémico respecto a la monoterapia en pacientes seleccionados, mientras que Liu et al. (2016) confirmaron eficacia y seguridad de la coadministración con sitagliptina; Lee et al. (2020) también evidenciaron que la adición de otros fármacos mejora el control glucémico en práctica real, aunque el perfil de seguridad depende del agente añadido.

En conjunto, la evidencia confirma que la metformina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en múltiples escenarios clínicos; su eficacia metabólica, posible protección cardiovascular y perfil de seguridad generalmente aceptable respaldan su papel como tratamiento de primera línea. Sin embargo, la optimización terapéutica requiere un enfoque individualizado que considere tolerabilidad, función renal, comorbilidades y estrategias de apoyo para mejorar la adherencia, la investigación futura deberá centrarse en identificar subgrupos de pacientes que maximicen el beneficio clínico y en desarrollar formulaciones que mejoren la tolerabilidad sin comprometer la eficacia.

4. Conclusiones

- La metformina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en múltiples contextos clínicos, consolidándose como terapia de primera línea en diabetes tipo 2 y como intervención relevante en prevención metabólica y trastornos asociados a la resistencia a la insulina.
- La adherencia terapéutica constituye uno de los principales determinantes de la efectividad clínica, estando influenciada por la tolerabilidad gastrointestinal, la comorbilidad, la polifarmacia y el seguimiento clínico estructurado.
- La evidencia respalda beneficios metabólicos amplios, incluyendo mejor control glucémico, reducción de progresión a diabetes, mejoría del perfil hepático y posibles efectos cardiovasculares protectores, lo que sugiere acciones sistémicas más allá del control de la glucosa.
- Aunque el perfil de seguridad es globalmente favorable, el uso de metformina requiere evaluación individualizada del riesgo, especialmente en pacientes con deterioro renal, comorbilidades múltiples o mayor vulnerabilidad a efectos adversos.
- La optimización del tratamiento mediante ajuste de dosis, selección de formulaciones mejor toleradas y combinación con intervenciones en el estilo de vida o terapias farmacológicas complementarias mejora los resultados clínicos y favorece la persistencia terapéutica a largo plazo.

5. Agradecimientos

A Dios, por su guía y fortaleza en cada paso de este proceso; a mi madre, por su amor incondicional, sus sacrificios y la confianza que siempre tuvo en mí; al Profesor Fabián Felipe Fernández Daza, por su orientación experta, paciencia y valiosas observaciones que mejoraron sustancialmente este trabajo; y a la Universidad Santiago de Cali, por los recursos, el ambiente académico y las oportunidades que permitieron la realización y culminación de esta monografía.

6. Declaración de uso de inteligencia artificial

El autor declara que no ha usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo.

7. Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflictos de interés en relación con la realización de este estudio.

Referencias bibliográficas

1. Acosta, D. L., Arias, L. D. Q., Peña, N. Y. P., Bermúdez, J. N. R., & Méndez, L. A. S. (2024). *Estrategias educativas para el cuidado farmacológico sobre la prevención de interacciones medicamentosas en servicios farmacéuticos: una revisión temática*. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/67293>
2. Aggarwal, N., Lewin, A., Wangnoo, S. K., Jain, S. M., Sánchez-Reyes, L., Kipnes, M. S., ... Gantz, I. (2017). Metformin extended-release versus immediate-release: An international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 463-470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857388/>
3. Altamiranda Hernández, S., Arévalo Rincón, P., Fernández Fernández, E., Jiménez Solano, I., Jiménez Rincón, D., & Polo Viloria, R. (2017). *Prevalencia de factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que asisten a una clínica de tercer nivel en Cartagena en octubre de 2017*. Disponible en: <http://repositorio.unisinucartagena.edu.co:8080/jspui/bitstream/123456789/1330/1/PREVALENCIA%20DE%20FACTORES%20DE%20RIESGO%20PARA%20LA%20DIABETES%20MELLITUS%20TIPO%20%20EN%20PACIENTES%20QUE%20ASISTEN%20A%20UNA%20CL%3%8DNICA%20DE%20TERCER%20NIVEL%20EN%20LA%20CIUDAD%20DE%20CARTAGENA%20DURANTE%20EL%20MES%20DE%20OCTUBRE%20DE%202017..pdf>
4. Alva, R. Á., & Morales, P. K. (2017). *Salud pública y medicina preventiva*. Editorial El Manual Moderno. Disponible en: https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=yLJZDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT16&dq=4.%09Alva,+R.+%C3%81.,+%26+Morales,+P.+K.+%282017%29.+Salud+p%3%8Bblica+y+medicina+preventiva.+Editorial+El+Manual+Moderno.&ots=1ns062I5Ph&sig=2tGwjRcINZxwJTrWQK-2e93L3Ng&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
5. Álvarez-Guisasola, F., Orozco-Beltrán, D., Cebrián-Cuenca, A. M., Quintero, M. A. R., Martínez, E. A., Lachica, L. Á., ... Claramunt, F. X. C. (2019). Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Atención Primaria*, 51(7), 442-451. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.05.013>
6. Aroda, V. R., Christophi, C. A., Edelstein, S. L., Zhang, P., Herman, W. H., Barrett-Connor, E., ... Diabetes Prevention Program Research Group. (2015). The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), 1646-1653. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3761>
7. Aroda, V. R., Knowler, W. C., Crandall, J. P., Perreault, L., Edelstein, S. L., Jeffries, S. L., ... Diabetes Prevention Program Research Group. (2017). Metformin in diabetes prevention: Long-term findings from the Diabetes Prevention Program/Outcomes Study (DPP/DPPOS). *Diabetes Care*, 40(9), 1106-1114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243218/>
8. Asar, S. H., Jalalpour, S. H., Ayoubi, F., Rahmani, M. R., & Rezaeian, M. (2016). PRISMA; Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 15(1), 68-80. <http://journal.rums.ac.ir/article-1-3021-en.html>
9. Bailey, C. J., & Day, C. (2004). Metformin: Its botanical background. *Practical Diabetes International*, 21(3), 115-117. <https://doi.org/10.1002/pdi.606>
10. Bipi, P. K., Thajudeen, B., Gul, A., John, S. G., Shekar, R., & Roy, A. (2017). Lactate levels and risk of lactic acidosis with metformin in diabetic kidney disease: An observational study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28(6), 1238-1244. https://journals.lww.com/sjkd/fulltext/2017/28060/lactate_levels_and_risk_of_lactic_acidosis_with.14.aspx

11. Bjerregaard, L. G., Lund, M. A. V., Have, C. T., & Witte, D. R. (2023). Metformin and prevention of diabetes in high-risk populations: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(7), 1882-1893. <https://doi.org/10.1111/dom.15025>
12. Davidsen, L., Jensen, M. H., Cook, M. E., Vestergaard, P., Knop, F. K., Drewes, A. M., & Olesen, S. S. (2024). Metformin treatment is associated with reduced risk of hypoglycaemia, major adverse cardiovascular events, and all-cause mortality in patients with post-pancreatitis diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 190(1), 44-53. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad175>
13. Bromage, D. I., Gethings, L. A., & Yellon, D. M. (2019). Metformin use and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 18, 116. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0972-4>
14. Cantero, A. P., Sampalo, A. L., Quirantes, P. L., & Chaparro, S. J. (2020). Complicaciones metabólicas agudas: Hiperglucemias e hipoglucemias — actitudes diagnósticas, tratamiento y situaciones especiales. *Medicine — Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(17), 965-973. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.022>
15. Casas Latorre, M y Rodríguez Orjuela, L. (2024). Programa para el control de la diabetes en Centro Médico Colsanitas calle 80 Bogotá Colombia 2023. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10882/13840>
16. Cheng, X., Yang, C., Jiang, W., et al. (2020). Metformin is associated with higher incidence of acidosis and lactic acidosis in observational data: A population-based analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 4157-4168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439986/> PMC
17. Chong, R. I. V., Vaca, O. N. V., Mieles, A. M. T., Alarcón, J. M. G., Gorozabel, C. J. D., & Zambrano, M. I. V. (2019). Diabetes mellitus y su grave afectación en complicaciones típicas. *Polo del Conocimiento: Revista Científico-Profesional*, 4(2), 181-198. <https://doi.org/10.23857/pc.v4i2.901>
18. Codina, L., & Lopezosa, C. (2022). *Cómo resolver la fase de búsqueda y evaluación de una revisión de la literatura mediante bases de datos académicas*. <http://hdl.handle.net/10230/53972>
19. Cuevas, A., & Ryan, D. (Eds.). (2022). *Obesidad: La otra pandemia del siglo XXI*. Canopus Editorial Digital S. A. Disponible en: https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=DdmcEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT8&dq=Obesidad:+La+otra+pandemia+del+siglo+XXI.+Canopus+Editorial+Digital+S.+A.&ots=VQC_8ECmbg&sig=Ff0keDEA6fb-IU3LurSMqHWCBk&redir_esc=y#v=onepage&q=Obesidad%3A%20La%20otra%20pandemia%20del%20siglo%20XXI.%20Canopus%20Editorial%20Digital%20S.%20A.&f=false
20. de Vicente Aguilera, I. I., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Gallardo, S. B. R., Guifarro, M. A. R., & Turcios, D. M. Á. (2019). Metformina: uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondureña*, 87(1), 28-32. <https://doi.org/10.5377/rmh.v87i1.11935>
21. Libman, I. M., Miller, K. M., DiMeglio, L. A., et al. (2015). Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*, 314(21), 2241-2250. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2473492> JAMA Network+1
22. Ekström, N., Schiöler, L., Svensson, A.-M., Eeg-Olofsson, K., Jonasson, J. M., Zethelius, B., Cederholm, J., Eliasson, B., & Gudbjörnsdóttir, S. (2012). Effectiveness and safety of metformin in 51,675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*, 2(4), e001076. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>
23. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (1995). *FDA approval for metformin hydrochloride (Glucophage)*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1995/020357s001lbl.pdf
24. Fernández, J. J. D., Forero, J. E. C., & González, J. P. C. (2022). Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 31(3), 230-241. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1160>

25. Fuentes-Ibarra, J., Valencia-Ortega, J., González-Reynoso, R., & Saucedo, R. (2023). Síndrome de ovario poliquístico, más allá de una afección en la reproducción. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, 12(23), 24-34. <https://doi.org/10.29057/icsa.v12i23.10678>
26. Garcés, J. A., Correa, L. M. D., & Rubiano, S. Y. M. (2020). Análisis de la política de seguridad del paciente en unidades renales. Disponible en: <https://repositorio.unicordoba.edu.co/server/api/core/bitstreams/1d316cfb-7f98-4f7f-ba23-c501105ad157/content>
27. Gharib, M., Elbaz, W., Darweesh, E., Sabri, N. A., & Shawki, M. A. (2021). Efficacy and safety of metformin use in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 726490. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726490>
28. Gharib, S. A., Elwakeel, M. M., & Elsayy, A. (2021). Metformin as an adjunct treatment in patients with rheumatoid arthritis: Clinical and immunological outcomes. *Clinical Rheumatology*, 40(3), 1137-1146. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05421-8>
29. Hernández Parets, M., Brito Ferrer, Y., & Zayas González, M. (2022). Metformina: una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. *Acta Médica del Centro*, 16(2), 374-378. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000200374&lng=es&tng=es.
30. Horsburgh, S., Lawrenson, R., & Doughty, R. N. (2021). Patterns of metformin monotherapy discontinuation and reinitiation: A population-based study. *PLOS ONE*, 16(6), e0250289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250289>
31. Huamaní Huamaní, L. M. (2023). *Asociación entre polifarmacia y adherencia al tratamiento en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo-ESSALUD 2021-2022* [Tesis de maestría, Universidad Católica de Santa María]. Repositorio UCM. <https://repositorio.ucsm.edu.pe/items/38c84e07-b9c4-42a3-9c72-77d175c75b3b>
32. Huang, Y., Gao, C., et al. (2022). Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver disease: a large cohort/clinical study. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9622616/>
33. Huang, Y., Zhang, H., & Zhao, X. (2022). Efficacy of metformin in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 928465. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.928465>
34. "Improved glycemic control with minimal systemic metformin exposure: Effects of Metformin Delayed-Release (Metformin DR) targeting the lower bowel over 16 weeks in a randomized trial in subjects with Type 2 Diabetes." (2018). *Diabetes Care*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252913/>
35. Jacinto Sierra, M. P. (2018). Seguridad y eficacia del uso de metformina en el control glucémico en pacientes embarazadas con diabetes en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz (Tesis doctoral, Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina, Región Veracruz). Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/server/api/core/bitstreams/720d46f7-383a-40c2-9f64-3ad736089897/content>
36. Jalali, M., et al. (2020). The effects of metformin administration on liver enzymes and body composition in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacological Research*, 158, 104862. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104862>
37. Jerez Tirado, Y., & Porras Ramírez, A. (2021). Relación entre patrones alimentarios, diabetes, hipertensión arterial y obesidad según aspectos sociogeográficos, Colombia 2010. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46, e1623. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n3/e1623#>
38. Ji, L., Shen, Y., Pan, C., Jiang, H., Wang, W., Chang, X., Zhang, C., & Chen, Y. (2018). Comparative effectiveness of metformin monotherapy in extended-release and immediate-release formulations for the treatment of type 2 diabetes in treatment-naïve Chinese patients: Analysis of results from the CONSENT trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227571/>

39. Kim, M. H., Lee, S. H., Kim, M. J., Kim, D. J., & Kang, E. S. (2021). Metformin use and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease: A population-based study. *Diabetes & Metabolism Journal*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8685353/>
40. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M., & Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
41. Lee, S., Kim, J., Kang, E. S., Kim, H.-J., Jeon, B. Y., Seol, E., ... Cha, B.-S. (2020). Electronic medical records-based comparison of glycemic effectiveness and safety of therapies added to metformin monotherapy: Real-world cohort. *Medicine (Baltimore)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781806/>
42. "Improved glycemic control with minimal systemic metformin exposure: Effects of Metformin Delayed-Release (Metformin DR) targeting the lower bowel over 16 weeks in a randomized trial in subjects with Type 2 Diabetes." (2018). *Diabetes Care*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252913/>
43. Ley 1032 de 2006. (2006). *Modificaciones al Código Penal (Colombia)*. [https://sidn.ramajudicial.gov.co/SIDN/NORMATIVA/TEXTOS_COMPLETOS/7_LEYES/LEYES%202006%20\(1005-1121\)/Ley%201032%20de%202006%20\(Modifica%20art.%20257,271,272%20y%20306%20del%20C%C3%B3digo%20Penal\).pdf](https://sidn.ramajudicial.gov.co/SIDN/NORMATIVA/TEXTOS_COMPLETOS/7_LEYES/LEYES%202006%20(1005-1121)/Ley%201032%20de%202006%20(Modifica%20art.%20257,271,272%20y%20306%20del%20C%C3%B3digo%20Penal).pdf)
44. Ley 1581 de 2012. (2012). *Ley de Protección de Datos Personales (Colombia)*. <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>
45. Ley 1915 de 2018. (2018). *Modificaciones legales (Colombia)*. <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=87419>
46. Ley 23 de 1981. (1981). *Normativa Colombia*. <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=68760>
47. Ley 23 de 1982. (1982). *Normativa Colombia*. <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=3431>
48. Li, G., Gong, Q., Sun, N., Ji, L., & Zhang, P. (2023). Effectiveness and safety of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing diabetes in a Chinese population with impaired glucose regulation: A randomized controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(7), 567-577. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00132-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00132-8)
49. Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., Li, H., Jiang, Y., An, Y., Shuai, Y., Hong, J., Engelgau, M. M., & Bennett, P. H. (2023). The long-term effect of lifestyle interventions and metformin on diabetes prevention: The China Da Qing Diabetes Prevention Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(5), 382-391. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00065-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00065-1)
50. Lin, Y. Y., Hsieh, M. C., Wu, C. Z., & Lin, J. D. (2022). Effect of metformin monotherapy versus dual/triple therapy on glycemic control and lipid profile: Observational study in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Medicine*, 9, 995944. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.995944/full>
51. Lin, Y., Chen, Y., & Wang, J. (2022). Effect of metformin on reproductive and metabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(2), 543-552. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab732>
52. Liu, J., Li, L., Deng, K., Xu, C., Busse, J. W., Vandvik, P. O., Guyatt, G. H., Sun, X., & Li, T. (2016). Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(6), 840-848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181998/>
53. Londoño, K. J., Galindez, J. C., Lerma, E. N., & Rivera, P. A. (2020). Evaluación de la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos de Jamundí (Valle), Colombia. *Revista Cubana de Farmacia*, 53(2). Disponible en: <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/491>

54. López Tavera, C. T., Moreno López, A. C., & Casallas, D. M. (2018). Revisión teórica: Identificación de factores psicosociales asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Colombiana de Ciencias Sociales*, 9(1), 214-234. <https://doi.org/10.21501/22161201.2345>
55. Lozano, E. S. (2022). Resistencia a insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 90(1), 63-70. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2022/pdf/Vol90-1-2022-10.pdf>
56. Martín-Toro, R., García-Sempere, A., Sanfélix-Gimeno, G., et al. (2020). Initial therapy, regimen change, and persistence in a Spanish cohort of newly treated type 2 diabetes patients: A retrospective, observational study using real-world data. *Diabetes Therapy*, 11(8), 1861-1877. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466267/>
57. Mejía, A. J. H., Toapanta, A. E. Z., Rivera, E. T. P., Almeida, R. C. D., Villamar, M. J. A., Curipallo, L. E. L., & Segarra, S. N. P. (2023). Integración de estrategias quirúrgicas y tratamiento médico en la gestión de la diabetes mellitus tipo 2: Un enfoque interdisciplinario. *Tesla Revista Científica*, 3(2), e276. <https://doi.org/10.55204/trc.v3i2.e276>
58. Melenovský, V., Hošková, E., Velebová, K., Veleba, J., Borlaug, B. A., Benes, J., ... Kahleová, H. (2025). Metformin improves glycemic control and postprandial metabolism and enhances postprandial glucagon-like peptide 1 secretion in patients with type 2 diabetes and heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Diabetes*, 43(1), 23-32. <https://doi.org/10.2337/cd24-0003>
59. "Metformin improves glycemic variability in adults with type 1 diabetes mellitus: an open-label randomized control trial." (2021). *Endocrine Connections*, 10(9). Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/9/EC-21-0146.xml>
60. Sivitz, W. I., Phillips, L. S., Wexler, D. J., Fortmann, S. P., Camp, A. W., Tiktin, M., ... GRADE Research Group. (2020). Optimization of metformin in the GRADE cohort: effect on glycemia and body weight. *Diabetes Care*, 43(5), 940-947. <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>
61. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
62. Patanavanich, R., & Glantz, S. A. (2021). Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 20, 69. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
63. Pino Muñoz, A. (2019). *Estudio de eventos adversos asociados al consumo de diferentes antidiabéticos en Colombia entre 2013–2018* (Doctoral dissertation, Bogotá-Ciencias-Maestría en Ciencias-Farmacología). Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/78545>
64. Prada, S. C., Marrugo, M. P., Arcia, L. J., Vega, G. P., Ricardo, L. S., Ballesteros, E. G., & Ospino, A. N. (2022). Enfermedad renal diabética: estado del arte. *Archivos de Medicina*, 18(6), 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8540250>
65. Ravn, P., et al. (2022). Myoinositol versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. *PMC*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9786218/>
66. Ravn, P., Haugaard, S. B., & Andersen, O. (2022). Metformin therapy in patients with type 2 diabetes and NAFLD: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 45(8), 1782-1790. <https://doi.org/10.2337/dc22-0156>
67. Rico-Fontalvo, J., Daza-Arnedo, R., Raad-Sarabia, M., Pájaro-Galvis, N., Uparella-Gulfo, I., & Porto-Corbacho, D. (2022). Metformina y su rol en la enfermedad renal: estado del arte. *Revista Nefrología Latinoamericana*, 19(2), 129-136. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.3.603>

68. Rodrigo Rimarachin, Y. D. L. A., & Zapata Díaz, J. (2024). *Metformina y resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2: una revisión sistemática* [Tesis]. Universidad Señor de Sipán. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12802/14368>
69. Ruiz-García, A., Arranz-Martínez, E., García-Álvarez, J. C., Morales-Cobos, L. E., García-Fernández, M. E., de la Peña-Antón, N., ... & Teijido, M. R. (2018). Población y metodología del estudio SIMETAP: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas relacionadas. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*, 30(5), 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.006>
70. Saeedi, R., Parsons, H. L., Wambolt, R. B., Paulson, K., Sharma, V., Dyck, J. R., Brownsey, R. W., & Allard, M. F. (2010). Metformin-induced increases in 5'-AMP-activated protein kinase activity do not inhibit mitochondrial respiration in rat cardiac muscle. *Diabetes*, 59(4), 1052-1060. <https://doi.org/10.2337/db09-1292>
71. Sánchez-Martín, M., Plana, M. P., Gea, A. I. P., & Navarro-Mateu, F. (2023). And, at first, it was the research question... The PICO, PECO, SPIDER and FINER formats [Y, al principio, fue la pregunta de investigación... Los formatos PICO, PECO, SPIDER y FINER]. *Espiral. Cuadernos del Profesorado*, 16(32), 126-136. <https://doi.org/10.25115/ecp.v16i32.9102>
72. Sikorskaya, D., Ivanova, A., & Orlova, N. (2020). Metformin in patients with type 1 diabetes mellitus: effects on metabolic control and cardiovascular risk. *Diabetes Therapy*, 11(6), 1271-1284. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00811-7>
73. Sikorskaya, K., et al. (2021). Effect of low-dose metformin as add-on therapy in adolescents with type 1 diabetes: randomized controlled study. *Scientific Reports*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868998/>
74. Sivitz, W. I., Phillips, L. S., Wexler, D. J., Fortmann, S. P., Camp, A. W., Tiktin, M., ... GRADE Research Group. (2020). Optimization of Metformin in the GRADE cohort: effect on glycemia and body weight. *Diabetes Care*, 43(12), 2999-3009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139384/>
75. Sosa-García, J. O., García-García, A. E., Soto-Delgado, K. B., Romero-González, J. P., & Díaz-Franco, S. D. (2020). Importancia del control glucémico durante el perioperatorio en pacientes con diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 43(1), 48-52. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0484-79032020000100048&script=sci_arttext
76. Souza, M. F., et al. (2022). Effectiveness of metformin in the prevention of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy & Childbirth*. <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10309478/>
77. Sterne, J. (1957). Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanylguanidine (metformin). *La Presse Médicale*, 65(24), 597-601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13834497/>
78. Tang, N., Tiwari, N., Pasrija, S., Jain, S., et al. (2019). Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise plus metformin vs control in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 234, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.021>
79. Tang, Y., Weiss, T., Liu, J., Rajpathak, S., & Khunti, K. (2020). Metformin adherence and discontinuation among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 20, 100225. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100225>
80. Thammavaranucupt, K., Eppenga, W. L., Lalmohamed, A., et al. (2022). Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study. *PLOS ONE*, 17(e0273678). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273678>
81. Umeh, O., et al. (2019). Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: A systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatrics*, 17(Suppl 1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0574-5>
82. van der Aa, M. P., Elst, M. A., van de Garde, E. M., et al. (2016). Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutrition & Diabetes*, 6, e228. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.28>

83. van der Aa, M. P., Knibbe, C. A. J., Boer, A., & van der Vorst, M. M. J. (2016). Metformin in obese adolescents: The Dutch randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Pediatric Diabetes*, 17(6), 483-492. <https://doi.org/10.1111/pedi.12303>
84. Walker, E. A., Gonzalez, J. S., Tripputi, M., et al. (2020). Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001537. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001537>
85. Yama-Mosquera, E., Montejó Hernández, J. D., Chacón Acevedo, K. R., Daza, R., La Espriella-Badel, D., Machacón Miranda, E., ... Rico-Fontalvo, J. (2024). Actualización de la guía colombiana de práctica clínica sobre enfermedad renal diabética. *Revista Colombiana de Nefrología*, 11(3), e912. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.3.912>
86. Yeste, D., Arciniegas, L., Vilallonga, R., Fàbregas, A., Soler, L., Mogas, E., ... Clemente, M. (2020). Obesidad severa del adolescente. Complicaciones endocrino-metabólicas y tratamiento médico. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 11(1), 71-87. Disponible en: https://adolescenciasema.org/ficheros/CURSO_VIII/2.1.-Obesidad-adolescente.pdf
87. Yu, S. F., Lin, C. C., Lin, M. S., Chien, C. W., Yang, Z. Y., & Chang, H. Y. (2023). Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: A population-based cohort study. *Journal / open access. PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10084537/>
88. Zhang, L., Gong, Q., Sun, N., Ji, L., & Li, G. (2023). Safety and effectiveness of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing progression to diabetes in a Chinese population: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(6), 480-490. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00106-2)
89. Zhang, Q., Wu, Y., Lu, Y., & Fei, X. (2020). Eficacia y seguridad de la metformina y de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa en adultos con diabetes tipo 1: una revisión sistemática y metaanálisis en red. *Revista Clínica Española*, 220(1), 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.05.011>
90. Zhao, H., et al. (2024). Metformin versus metformin plus pioglitazone on gonadal and metabolic outcomes in PCOS: Randomized trial (PIOMET). *Ovarian Research*, 17, 34. <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-024-01367-7>
91. Zhao, Y., Li, J., & Wang, X. (2024). Effects of metformin combined with SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and heart failure: Results from the PIOMET trial. *Clinical Diabetes*, 42(2), 201-210. <https://doi.org/10.2337/cd24-0008>
92. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., & Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167-1174. <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
93. Zinman, B., et al. (2013). Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: An active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(10), 953-965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24186878/>