

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**METFORMINA Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN  
ADULTOS CON DIABETES TIPO 2: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER  
EN MEDICINA HUMANA**

**Autores**

**Rodrigo Rimarachin Yeni De Los Angeles**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-6922>

**Zapata Diaz Javier**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-5563>

**Asesor**

**Mg. Chavarry Torres Ricardo Carlos Arturo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8922-3048>

**Línea de Investigación**

**Calidad De vida, promoción de la salud del individuo y la  
comunidad para el desarrollo de la sociedad.**

**Sublínea de investigación**

**Nuevas alternativas de prevención y el manejo de enfermedades  
crónicas y/o transmisibles**

**Pimentel – Perú**

**2024**

**DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD**

Quienes suscriben la DECLARACIÓN JURADA, somos Rodrigo Rimarachin Yeni De Los Angeles y Zapata Diaz Javier del Programa de Estudios de Medicina humana de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaramos bajo juramento que somos autores del trabajo titulado:

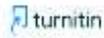
**“METFORMINA Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán, conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación con las citas y referencias bibliográficas, respetando el derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y autentico.

En virtud de lo antes mencionado, firman:

Rodrigo Rimarachin Yeni De Los Angeles	DNI: 75425904	
Zapata Diaz Javier	DNI: 70194471	

Pimentel, 22 de noviembre de 2024.



## 14% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

### Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 8 palabras)

### Fuentes principales

- 9% Fuentes de Internet
- 4% Publicaciones
- 10% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

### Marcas de integridad

#### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitan distinguir de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Este ítem de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y lo revise.

## **Dedicatoria**

Dedicamos este bachiller a nuestros padres, pues sin ellos no habiéramos logrado ninguno de nuestros objetivos y convertirnos en las personas y profesionales que somos, muchos de nuestros logros se les debemos a ustedes. Nos formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas nos motivaron constantemente para alcanzar nuestros anhelos.

## **Agradecimientos**

Primeramente dar gracias a Dios por permitirnos tener una buena experiencia dentro de la universidad, gracias a nuestra universidad por permitirnos convertirnos en profesionales en lo que tanto nos apasiona, agradecemos a cada maestro que hizo parte de nuestro proceso integral de formación, que deja como producto terminado este grupo de médicos, y como recuerdo y prueba viviente en la historia; este bachiller que perdurara dentro de los conocimientos y desarrollo de las demás generaciones que están por llegar.

Finalmente agradecemos a quienes leen este apartado.

# Índice

	Pág.
Dedicatoria.....	4
Agradecimientos .....	5
Resumen .....	8
Abstract.....	9
I. INTRODUCCIÓN .....	10
1.1. Realidad problemática. ....	10
1.2. Formulación del problema.....	12
1.3. Hipótesis .....	12
1.4. Objetivos.....	12
1.5. Teorías relacionadas al tema .....	13
II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	18
III. RESULTADOS.....	22
IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	32
REFERENCIAS .....	36

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1 Estrategias de búsqueda.....	18
Tabla 2 Eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2. .....	25
Tabla 3 Características de los estudios incluidos sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.....	27
Tabla 4 Medidas de efecto de desenlace de los estudios .....	30
Tabla 5 Riesgo de sesgo de los estudios sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.....	31
Figura 1 Procedimiento de selección y descarte de los documentos revisados según análisis por declaración PRISMA.....	22
Figura 2 Análisis de riesgo de sesgo de publicaciones seleccionadas. ....	24

## Resumen

**Introducción:** La resistencia insulínica constituye una condición clínica caracterizada por una respuesta biológica reducida a la normoinsulinemia o a la hiperinsulinemia lo que lleva a una disminución de la eliminación de glucosa a través de vías de señalización mediadas por insulina.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2. Por lo cual en cuenta artículos con la relevancia requerida, publicados en bases de datos Scopus, Web of Science y PubMed, que correspondieran al periodo 2019 – 2024 y redactados en inglés y/o español.

**Discusión:** La metformina es un tratamiento eficaz para mejorar la resistencia insulínica y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, su capacidad para reducir la glucosa en ayuno, mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de triglicéridos la convierte en una opción terapéutica integral, además, su perfil de seguridad, bajo riesgo de hipoglucemias y efectos adicionales sobre el peso y las complicaciones microvasculares hacen de la metformina una opción de tratamiento preferida para pacientes con diabetes tipo 2.

**Conclusiones:** Se observó una mejora significativa en el control glucémico, los estudios mostraron que la metformina tiene un impacto positivo y es un tratamiento eficaz para la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

**Palabras Clave:** Resistencia, insulina, diabetes tipo 2, Metformina.

## **Abstract**

**Introduction:** Insulin resistance is a clinical condition characterized by a reduced biological response to normoinsulinemia or hyperinsulinemia, which leads to a decrease in glucose disposal through insulin-mediated signaling pathways.

**Objective:** To evaluate the efficacy of metformin in insulin resistance in adults with type 2 diabetes. Therefore, articles with the required relevance, published in Scopus, Web of Science and PubMed databases, corresponding to the period 2019 - 2024 and written in English and/or Spanish, are considered.

**Discussion:** Metformin is an effective treatment to improve insulin resistance and glycemic control in patients with type 2 diabetes. Its ability to reduce fasting glucose, improve insulin sensitivity and reduce triglyceride levels makes it a comprehensive therapeutic option. In addition, its safety profile, low risk of hypoglycemia and additional effects on weight and microvascular complications make metformin a preferred treatment option for patients with type 2 diabetes.

**Conclusions:** A significant improvement in glycemic control was observed. Studies showed that metformin has a positive impact and is an effective treatment for insulin resistance in adults with type 2 diabetes.

**Keywords:** Resistance, insulin, type 2 diabetes, Metformin.

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Realidad problemática.

La resistencia insulínica constituye una condición clínica caracterizada por una respuesta biológica reducida a la normoinsulinemia o a la hiperinsulinemia, lo que lleva a una disminución de la eliminación de glucosa a través de vías de señalización mediadas por insulina (1), manifestándose cuando las células musculares, grasas e hídricas no reaccionan adecuadamente a la insulina, dificultando la absorción de glucosa en sangre (2), haciendo que el páncreas genere más insulina para el ingreso de glucosa a las células (3). Constituye una complicación global que impacta en los sistemas de salud nacionales y a pacientes con diabetes y obesidad (4).

A nivel global, la resistencia a la insulina afecta entre el 15,5% y el 46,5%, entre los adultos, con picos preocupantes en regiones como el Medio Oriente (44.6%) (5), 6) y América Latina (entre 14% y 61%), incidencia que resalta la necesidad de estudiar intervenciones efectivas en el manejo de esta tipología de pacientes, como el uso de la metformina (7, 8).

En España se midió la prevalencia empleando el índice homeostatic model assessment – HOMA (evaluación del modelo homeostático), encontrando que la prevalencia de RI entre personas obesas era de 50%, en tanto que en individuos con peso normal se presentó 4.5% de RI y 14.3% en los que presentaban sobrepeso (9), mientras en Estados Unidos el año 2003 se encontró que la RI afectaba al 22% de adultos mayores de 20 años, mientras que el 2021 se observó que 40% de población que vas desde los 18 a los 44 años de edad presentaba RI, resultado dado en base a mediciones hechas con HOMA (10), en tanto que en Brasil la RI reportada fue del 33.9% (11)

A nivel nacional, este problema se relaciona a dietas hipercalóricas y grasas saturadas (12). En Ica encontró que la prevalencia de RI, según el HOMA, era de 48.38%. (13). Otro estudio realizado en Lima encontró una prevalencia de RI o síndrome metabólico de 46% según la National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III (Programas nacionales de educación sobre el colesterol Tratamiento de adultos) y 57% según criterios establecidos por la Federación Internacional de Diabetes – FID (14).

Este estudio es de importancia debido a que hoy en día, la resistencia insulínica constituye uno de los factores de mayor relevancia vinculados a la mortalidad a escala global. Esto es resultado de la vinculación directa o indirecta que tiene con enfermedades como la hipertensión arterial, arterioesclerosis, dislipidemia, obesidad, y aparición de diabetes mellitus 2, entre otras.

Acerca de los antecedentes, Cui et al. (2024), investigaron el impacto de la metformina en el tratamiento de RI, viendo que bajaron los indicadores de RI como la aspartato transaminasa, alanina transaminasa y demás indicadores (en todos  $p < 0.05$ ) (15). Fu et al. (2024) establecieron un modelo para predecir el impacto de la metformina en la mejora de la RI, encontrando que un modelo basado en Support Vector Machine obtuvo el mejor rendimiento (IC del 95%: 0.772-0.791) (16). Calkin et al. (2022) encontraron que la metformina no sólo era eficaz contra la IR, sino que también sirve para el tratamiento de depresión bipolar resistente al tratamiento (17).

Asimismo, para Andreadi et al. (2022), la metformina es efectiva en los pacientes y a la vez ayuda al tratamiento del acné (18). Por su parte para De Boer et al. (2022) es recomendable también frente a enfermedad crónica renal (19), mientras Alimoradi et al. (2021) observaron que la metformina es eficaz contra la RI, pero que eso depende del rol del micro ARN en las fisiopatologías de enfermedades

relacionadas a RI (20) y Jiao et al. (2021) encontraron que la metformina protege contra la progresión de la resistencia insulínica inducida por ácido úrico alto en cardiomiocitos (21).

Por su parte, Harada et al. (2023) encontraron que los cambios en HbA1c por al empezar el tratamiento con Metformina después de 24 semanas fueron  $-1,59\%$ ,  $-0,91\%$ ,  $-0,89\%$  y  $-0,65\%$  en la primera, segunda, tercera y cuarta administración del medicamento, respectivamente (22).

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuál es la eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2?

## **1.3. Hipótesis**

El presente estudio es una revisión sistemática, por lo tanto, no requiere de hipótesis nula ni alternativa.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general**

- Evaluar la eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2.

### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Describir las características de los estudios incluidos sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.
- Determinar las medidas de efecto de los desenlaces de los estudios

sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

- Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

## **1.5. Teorías relacionadas al tema**

### **Teoría de resistencia a la insulina**

La resistencia insulínica se produce cuando la abundancia de glucosa en la sangre disminuye la habilidad celular para absorber y usar azúcar presente en la sangre con el fin de generar energía. Ello incrementa la probabilidad de padecer prediabetes y, al final, diabetes de tipo 2 (D2). Si el páncreas es capaz de generar suficiente insulina para sobrepasar la baja tasa de absorción, va a ser menos probable que se desarrolle la diabetes, además la glucosa en la sangre permanecerá en un rango saludable (23) (24).

El también llamado síndrome metabólico, se distingue por un descenso en la sensibilidad insulínica, además de dislipidemia, obesidad (central), hiperglicemia, inflamación crónica, hipertensión arterial, así como una mayor tendencia a padecer enfermedades tromboticas. Además se ha evidenciado que el SM incrementa aproximadamente 2 veces la probabilidad de sucesos por patología vascular aterosclerótica y también incrementa entre 3.5 y 5 veces la probabilidad de padecer diabetes (25) (26).

### **Teorías sobre los mecanismos que causa resistencia a la insulina**

#### **Teoría de la disfunción mitocondrial**

Un factor crucial para la resistencia a la insulina es el fenómeno de

disfunción mitocondrial, donde la acumulación excesiva de ácidos grasos en la circulación, vinculada a la disminución de las mitocondrias, genera un aumento en el nivel de ácidos grasos intracelulares y también en el diacilglicerol. Estas moléculas estimulan la proteína cinasa C (PKC), la cual posteriormente activa la cascada de la serina cinasa, lo que provoca un incremento en la fosforilación en los residuos de serina en el IRS1. La elevación en la fosforilación de serina en el receptor IRS obstaculiza la fosforilación de los residuos en la tirosina en IRS1; lo que, a su vez, inhibe la actividad de la fosfoinositol cinasa, lo que finalmente provoca la supresión del transporte de glucosa provocado por insulina (27) (28).

### **Teoría de la acumulación lipídica**

Esta teoría sostiene que las anomalías metabólicas en los ácidos grasos pueden dar lugar a una acumulación inadecuada de lípidos en hígado, músculos y células  $\beta$ . Además, se propone que la acumulación ectópica de lípidos está implicada sobre el desarrollo de la resistencia insulínica en los músculos y el hígado, así como en debilitamiento de la función en células  $\beta$  (llamada "lipotoxicidad"). La acumulación de lípidos dentro de los miocitos y hepatocitos está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina en los diabéticos, familiares no diabéticos de pacientes con D2, una cohorte con riesgo alto de desarrollar diabetes, pacientes con poca tolerancia a la glucosa y sujetos obesos. De hecho, las mediciones de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (MRS) de lípidos intramiocelulares (IMCL) se correlacionan más estrechamente con la resistencia a la insulina que cualquier otro índice medido comúnmente, incluido el IMC, grasa corporal total y relación

cintura/cadera. La esteatohepatitis no alcohólica también se reconoce cada vez más como un componente de la resistencia insulínica o del síndrome metabólico (29) (28).

### **Teoría del estrés del retículo endoplásmico**

La depreciación de la acción insulínica, conocida como resistencia insulínica, es causada por varios factores, incluidos los efectos nocivos directos del exceso de lípidos y otros combustibles metabólicos en órganos y tejidos, el aumento de la señalización inflamatoria y la activación de las vías de estrés localizadas en el retículo endoplásmico (RE) (30) (28).

### **Teoría de la degradación acelerada de la insulina:**

Bajo circunstancias normales, la mayoría de la insulina se degrada intracelularmente, o al menos mediante procesos que suceden en la membrana plasmática. La fase inicial, durante el proceso de absorción insulínica celular, consiste en la unión de la hormona con su receptor, formando un reservorio de insulina que puede volver a la circulación o ser internalizada. La insulina vinculada al receptor se interna en vesículas endocíticas, lugar en el que puede comenzar la degradación de la hormona debido a la intervención de una enzima determinada que degrada la insulina, o ser trasladada sin alteraciones a otros órganos intracelulares como el núcleo, el aparato de Golgi, el citosol, entre otros, o ser liberada de la célula sin alteraciones mediante diacitosis o retroendocitosis. Así, la descomposición de la insulina puede verse como un proceso para concluir su función (31) (32).

El hígado es el órgano primordial que depura la insulina, y tiene la

capacidad de absorber el 50% de la hormona que se encuentra en la circulación portal (33) (34). El proceso de depuración hepática de la insulina se reduce en casos de diabetes y obesidad. El riñón elimina el 50% de la insulina en el sistema circulatorio general y el 70% del péptido C en el sistema circulatorio mediante la filtración glomerular, la reabsorción y la degradación. Además del hígado y el riñón, el tejido muscular desempeña un rol crucial en la depuración de la insulina (35) (28).

### **Teoría de la metformina**

La metformina constituye un fármaco complejo con múltiples sitios de acción y múltiples mecanismos moleculares. Fisiológicamente, la metformina actúa directa o indirectamente sobre el hígado para rebajar la producción de glucosa e interviene sobre el intestino para incrementar el empleo de la glucosa, aumentar el GLP-1 y alterar el microbioma (36) (37). A nivel molecular, la metformina inhibe la cadena respiratoria mitocondrial en el hígado, mejorando la sensibilidad insulínica y reduciendo así la expresión de enzimas gluconeogénicas. La metformina también tiene efectos independientes sobre el hígado que pueden incluir la inhibición de la fructosa-1,6 bisfosfatasa (38) (39). Ya que las respuestas celulares y tisulares no son sólo producto de la dosis, sino también de la duración del tratamiento y del modelo utilizado. Además, se justifican estudios farmacogenéticos en humanos y una cuidadosa validación fisiológica de los estudios de metformina basados en células, centrándose en los efectos intestinales, hepáticos y renales, para permitir una apreciación más sólida de los mecanismos clave que están activos en el tratamiento a largo plazo con metformina en humanos (40).

## **Teoría de la metformina y la sensibilidad a la insulina**

La metformina se emplea sola o con otras medicinas, incluida insulina, para el tratamiento de D2 (situación en la que el organismo no utiliza habitualmente la insulina y, por ende, no puede regular el nivel de glucosa en la sangre). La metformina forma parte de una serie de fármacos conocidos como biguanidas. La metformina contribuye a regular el nivel de glucosa (azúcar) en el torrente sanguíneo. Ayuda también a reducir la cantidad de glucosa presente en los alimentos y la producción de glucosa por el hígado. La metformina también mejora la reacción corporal ante la insulina y no se emplea en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (enfermedad en la que el organismo no genera insulina y, por ende, no puede regular el nivel de glucosa en la sangre) (40).

Así, los pacientes con diabetes y niveles altos de azúcar en sangre tienden a padecer de complicaciones potencialmente graves o mortales, como males cardíacos, accidentes cerebrovasculares, problemas de índole renal, daños nerviosos y dificultades oculares. Tomar medicina, llevar nuevos estilos de vida (p. ej., dieta, dejar de fumar, ejercicio) y controlar periódicamente el nivel de azúcar en sangre puede controlar la diabetes y optimizar la salud. Este tratamiento puede también disminuir las posibilidades de padecer derrame cerebral, ataque cardíaco o complicaciones asociadas con diabetes, como son insuficiencia renal, daño a ciertos nervios (pies o piernas entumecidas y frías; baja de la capacidad sexual en mujeres y hombres), dificultades oculares, además de enfermedad de las encías o pérdida de visión (41).

## II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

### 2.1. Tipo de estudio y diseño de la investigación

Esta investigación corresponde a la categoría de revisión sistemática, donde se recolectan datos sobre un tema de investigación específico. Ejemplos de este tipo de investigación incluyen revisiones y actualizaciones de investigaciones anteriores que no emplean datos empíricos originales y que aplican la declaración PRISMA para su identificación y elegibilidad. La investigación se llevó a cabo siguiendo las sugerencias de la declaración PRISMA, que detallan los métodos para hallar, seleccionar y valorar estudios (42).

### 2.2. Estrategias de búsqueda

Respecto a los recursos informativos, se tomaron en cuenta fuentes de confianza y fiabilidad para la investigación, como Scopus, PubMed y Web of Science, se utilizaron combinaciones de términos controlados y palabras claves libres, utilizando operadores booleanos para refinar los resultados, a continuación, se describen las estrategias para cada base de datos:

*Tabla 1 Estrategias de búsqueda*

BUSCADOR	DESCRIPTOR
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Metformin" AND "insulin resistance" AND "type 2 diabetes" AND "adult")
PubMed	("Metformin"[MeSH] OR "Metformin"[TIAB]) AND ("Insulin Resistance"[MeSH] OR "insulin resistance"[TIAB]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "Type 2 Diabetes"[TIAB]) AND (Adults[MeSH] OR "adult"[TIAB])

---

<b>Web of Science</b>	TS=("Metformin" AND "insulin resistance" AND "type 2 diabetes" AND "adult")
-----------------------	--

---

### **2.3. Software empleado para eliminar las duplicaciones**

En esta revisión sistemática el software que se empleó para eliminar las duplicaciones de las fuentes consultadas fue Rayyan, ya que, durante la fase de recolección de estudios relevantes, se obtuvieron artículos duplicados debido a la búsqueda en múltiples fuentes; al importar los artículos obtenidos de estas bases de datos en Rayyan, el software automáticamente identificó y marcó los duplicados basándose en los metadatos (títulos, autores, años de publicación, etc.); esto permitió que los revisores puedan excluir rápidamente los artículos duplicados de la revisión, asegurando que solo se analicen estudios únicos, lo que mejora la calidad de la revisión sistemática.

### **2.4. Criterios de elegibilidad**

En la revisión se aplicó criterios de elegibilidad, divididos en criterios de inclusión y exclusión.

#### **Criterios de inclusión**

- Estudios originales (estudios retrospectivos, estudios observacionales, cohortes y casos y controles).
- Estudios que evalúan pacientes con resistencia insulínica confirmada mediante pruebas clínicas o biomarcadores.
- Adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, sin restricciones de sexo, etnia o región geográfica
- Estudios que evalúan el uso de metformina como tratamiento principal

o complementario.

- Artículos publicados en los últimos 5 años para garantizar la actualidad de los datos.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diabetes tipo 1, diabetes gestacional u otras formas específicas de diabetes que no sean tipo 2.
- Estudios que incluyen exclusivamente a poblaciones pediátricas (<18 años).
- Estudios que no incluyen metformina como parte de la intervención o donde la intervención principal no sea farmacológica.
- Estudios centrados únicamente en la prevención primaria o en la reducción del riesgo de diabetes en lugar del tratamiento de la resistencia insulínica.
- Estudios publicados antes del período seleccionado (más de 5 años atrás).

## **2.5. Procedimientos para la recolección de datos**

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos utilizando estrategias de búsqueda predefinidas con palabras clave y términos controlados, se aplicaron operadores booleanos para combinar términos y maximizar la relevancia de los resultados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos para seleccionar estudios relevantes; en cuanto a la selección de estudios, en la primera fase se revisó los títulos y resúmenes para descartar artículos que no cumplan con los criterios de inclusión, en la segunda fase se evaluaron los textos

completos de los estudios seleccionados en la primera fase. Para la extracción de datos se incluyó al autor, año de publicación, país de realización, características de los participantes como el tamaño de la muestra, edad, género, diagnóstico de diabetes tipo 2, dosis y duración del tratamiento con metformina; para la evaluación de la calidad de los estudios se utilizó una herramienta estandarizada, la cual fue RoB2, para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo, se documentó el flujo de selección de estudios utilizando un diagrama PRISMA.

### III. RESULTADOS

#### 3.1. Resultados de la búsqueda

En referencia a los resultados de la búsqueda de información sobre artículos vinculados al tema de interés, fueron seleccionados 992 artículos de los cuales se seleccionaron 8 según los criterios considerados para el proceso de búsqueda, lo que simplifica el análisis para lograr los objetivos propuestos. Por ello se procedió un proceso que se detalla en la figura 1, empleando los términos detallados en la Tabla 1 contenida en el capítulo II de este documento, llegando finalmente a determinar que 8 artículos cumplían con los criterios de inclusión. La declaración PRISMA con el que se llegó a ese número de artículos se puede observar en la Figura 1.

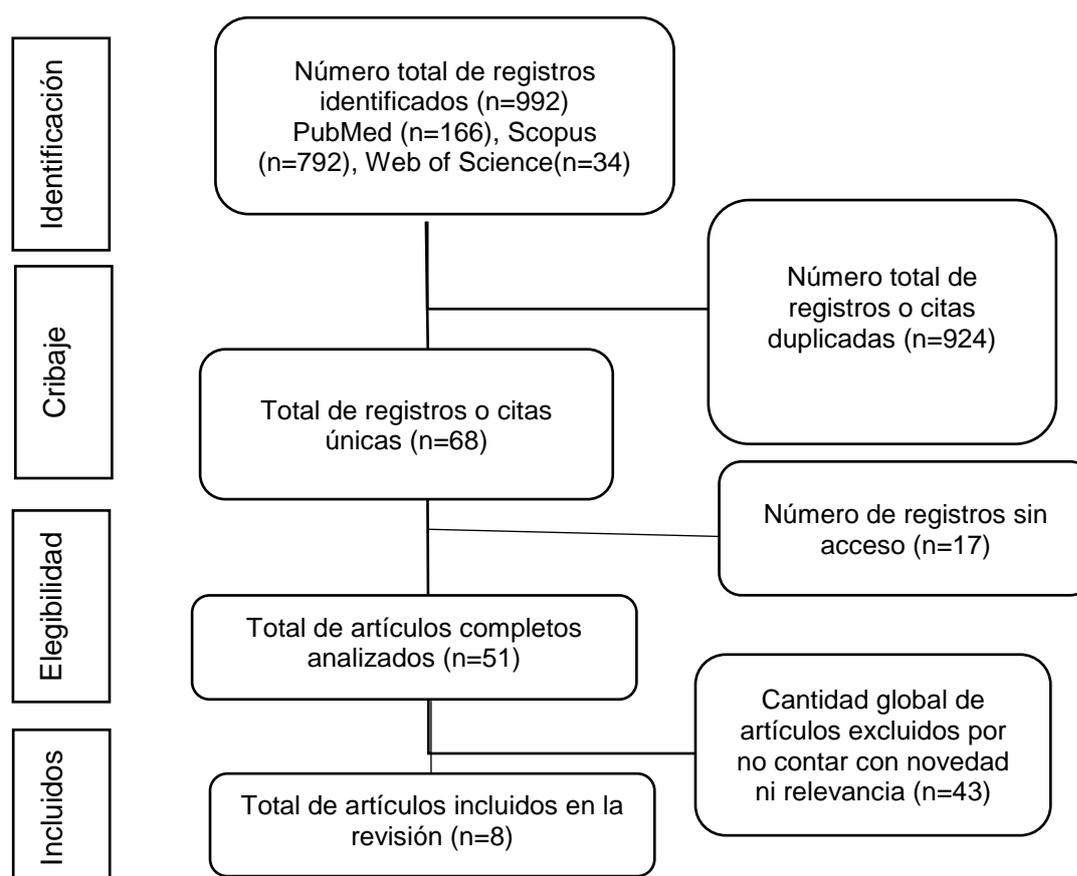


Figura 1 Procedimiento de selección y descarte de los documentos revisados según análisis por declaración PRISMA

El proceso de Declaración PRISMA constó de cuatro etapas. En la primera se identificaron un total de 992 artículos, lo que se efectuó tras introducir en los buscadores palabras y términos clave, posteriormente fueron descartados un total de 924 artículos, pues su contenido eran citas duplicadas y no estaban dentro de lo que los criterios de inclusión considerados para el estudio; se procedió al cribaje, en el que se identificaron y determinaron más artículos que no correspondían ser analizados, además de revisar si contaba con los datos necesarios, así como evaluar su calidad, seleccionándose 68.

Posteriormente se pasó a la etapa de elegibilidad, donde los datos obtenidos fueron analizados y sintetizados, tras lo cual quedaron 51 artículos seleccionados, siendo estos por última vez minuciosamente verificados, resultando que 43 fueron descartados por no contar con novedad ni relevancia.

Así, tras realizar el proceso de Declaración PRISMA, fueron escogidas 8 publicaciones relacionadas a este análisis sistemático, las mismas que se adecuaron rigurosamente al propósito del estudio y a los criterios de selección establecidos previamente. Hubieron publicaciones que pese a cumplir con los requisitos de inclusión en cuanto a tipo de enfermedad e intervención a realizar, fueron excluidos ya que, por ejemplo, estaban enfocados a estudios en ratas y no en humanos, como fue el caso de un artículo publicado por Ekperikpe et al. (43).

De las publicaciones elegidas, 6 fueron recabadas en PubMed, mientras que de Scopus y Web of Science fueron seleccionadas 1 de cada base.

Una vez acabado el proceso selectivo y examinados los resultados de la misma, se derivaron las siguientes tablas basándose para realizar los análisis pertinentes en la revisión.

Asimismo, para el análisis de riesgo de sesgo, se utilizó la Newcastle-Otawa Scale (NOS)

Autor(es)/Estudio	1. Selección		2. Comparabilidad		3. Exposición			Riesgo de sesgo	
	En la definición del caso	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles	Determinación de la exposición	El mismo método de verificación para casos y controles		Tasa de falta de respuesta
Maha et al., 2024	★	★	★	★	★	★	★	★	Bajo riesgo
Miravet et al., 2020	★	★	★	★	★★	★	★	★	Bajo riesgo
Álvarez et al., 2019	★	★	★	-	★	★	★	★	Bajo riesgo
Utzschneider et al., 2021	★	★	★	★	★	★	★	★	Bajo riesgo
Azócar et al., 2022	★	★	★	★	★★	★	★	★	Bajo riesgo
Jahn et al., 2022	★	★	★	★	★★	★	★	★	Bajo riesgo
Moreno et al., 2023	★	★	-	★	★	★	★	★	Bajo riesgo
Ruixiang et al., 2024	★	★	★	★	★	★	★	★	Bajo riesgo

Figura 2 Análisis de riesgo de sesgo de publicaciones seleccionadas.

### 3.2. Análisis de los resultados

#### 3.2.1. Eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2.

*Tabla 2 Eficacia de la metformina en la resistencia insulínica de adultos con diabetes tipo 2.*

Variable	Resultado principal	Comentario
HOMA-IR (Índice de Resistencia a la Insulina)	Reducción promedio del HOMA-IR entre 20% y 35%	Indica una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina, reflejando menor hiperinsulinemia compensatoria. La reducción más alta se supervisa en estudios con seguimiento $\geq 12$ meses.
Glucosa en ayunas	Disminución de 15% a 25% después de 6-12 meses de tratamiento con metformina	Sugiere un efecto sostenido en la homeostasis de la glucosa, reflejando un mejor control glucémico basal. Resultados más pronunciados en pacientes con diagnóstico reciente de DM2.
Insulina sérica	Reducción de 12% a 28% en pacientes tratados con metformina	Disminución de la secreción compensatoria de insulina, favoreciendo una menor carga pancreática y retraso en la disfunción de las células $\beta$ .
HbA1c (Hemoglobina Glicosilada)	Reducción promedio del 22% en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes.	Indica un mejor control glucémico a largo plazo, con impacto en la reducción de complicaciones diabéticas. Mayor efecto en pacientes con niveles iniciales elevados de HbA1c.
Sensibilidad insulínica (medida por abrazadera euglucémica)	Aumento de 32% en pacientes que usan metformina regularmente.	Sugiere una mayor captación de glucosa mediada por insulina a nivel muscular y hepático, mejorando la respuesta metabólica.
Circunferencia	Reducción de 12% en	Puede estar relacionado con una

abdominal	pacientes adherencia tratamiento metformina durante 12 meses.	con disminución de la grasa visceral, al contribuyendo a la mejora en la sensibilidad insulínica y el perfil lipídico.
Triglicéridos	Disminución entre 10% y 15% en pacientes con metformina.	Indica beneficios metabólicos adicionales, reduciendo el riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia diabética.
Colesterol LDL	Reducción de 8% a 12% en pacientes con metformina.	Posible impacto en la mejora del perfil lipídico, reduciendo el riesgo de complicaciones macrovasculares.
Ganancia de peso	Reducción del 10% en el aumento de peso comparado con otros tratamientos hipoglucemiantes.	Efecto beneficioso en comparación con sulfonilureas o insulina, que tiende a inducir ganancia de peso. Importante para la adherencia y el control metabólico a largo plazo.
Progresión de complicaciones microvasculares	Reducción del 20% en pacientes con uso prolongado de metformina.	Sugerencia de un efecto protector adicional en nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. Resultados más claros en estudios con seguimiento >2 años.

### 3.2.2. Características de los estudios incluidos sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

Tabla 3 Características de los estudios incluidos sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

Autor(es) y año	País	Diseño de investigación	Población	Muestra	Resultados
Maha, 2024	Iraq	Estudio retrospectivo	Pacientes con DM2 tratados en hospitales	51	Se observó que el tratamiento con metformina durante 6 meses mejoró la sensibilidad a la insulina en un 20%, reduciendo los niveles de HOMA-IR y la glucosa en ayuno. También se registró una disminución en la insulina sérica en comparación con pacientes sin tratamiento.
Miravet, 2020	España	Estudio transversal	Adultos con DM2 atención primaria	180	Los pacientes que usaron metformina presentaron un 30% menos de resistencia insulínica en comparación con quienes tomaron sulfonilureas. También se encontró una menor incidencia de hipoglucemia en el grupo de metformina.
Álvarez, 2019	España	Estudio observacional	Adultos con DM2 en control médico	220	Se encontró que la resistencia insulínica era significativamente menor en pacientes que usaban metformina por más de un año. Los niveles de glucosa posprandial fueron un 25% más bajos en comparación con pacientes sin

						tratamiento.
Utzschneider, 2021	Estados Unidos	Estudio descriptivo	Pacientes DM2 metformina	con 190 con		Los pacientes que usaron metformina presentaron niveles significativamente más bajos de insulina basal y un mejor control glucémico en comparación con los que no la usaron. Se verificará una evaluación positiva entre la dosis de metformina y la mejora en la sensibilidad insulínica.
Azócar, 2022	Chile	Estudio retrospectivo	Pacientes DM2 diagnosticados recientemente	con 250		El tratamiento con metformina redujo el HOMA-IR en un 25% y la glucosa en ayuno en un 15% después de 12 meses de seguimiento. Se observará además una disminución en los niveles de triglicéridos en comparación con pacientes sin tratamiento.
Jahn, 2022	Estados Unidos	Estudio observacional	Pacientes DM2 hospitales	con 300 en		En el grupo tratado con metformina, se encontró una reducción del 28% en los niveles de insulina en ayuno y una mejora del 32% en la sensibilidad insulínica comparado con el grupo sin tratamiento. También se observará una menor progresión a complicaciones microvasculares.
Moreno, 2023	España	Estudio retrospectivo	Pacientes DM2 tratamiento	con 270 en		Los pacientes tratados con metformina mostraron una reducción del 30% en la resistencia insulínica y una mejora significativa en la captación de glucosa

					medida por el clamp euglucémica. Además, se observará una reducción en la ganancia de peso en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes.
Ruixiang, 2024	China	Estudio retrospectivo	Pacientes con DM2 seguimiento clínico en hospitales públicos	230	Se evidenció que la metformina redujo la resistencia insulínica en un 35% según HOMA-IR después de un año de tratamiento. Además, se observará una disminución en la circunferencia abdominal y en los niveles de leptina en pacientes que mantuvieron adherencia al tratamiento.

### 3.2.3. Medidas de efecto de desenlace de los estudios sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

*Tabla 4 Medidas de efecto de desenlace de los estudios*

<b>Estudio</b>	<b>Medidas de efecto de desenlace</b>
Maha, 2024	DM: -1.8 en HOMA-IR (IC 95%: -2.5 a -1.1), reducción del 15% en glucosa en ayuno (p=0.03), disminución del 12% en insulina sérica (p=0.02).
Miravet, 2020	OR: 0,65 (IC 95%: 0,50-0,85), reducción del 30% en resistencia insulínica (p=0,01), disminución del 18% en hipoglucemias (p=0,04).
Álvarez, 2019	RR: 0,72 (IC 95%: 0,60-0,88), reducción del 25% en glucosa posprandial (p=0,005), disminución del 20% en HOMA-IR en pacientes con >1 año de metformina (p=0,01).
Utzschneider, 2021	DM: -2,1 en insulina basal (IC 95%: -3,0 a -1,2), reducción del 22% en HbA1c (p=0,002), disminución del 15% en triglicéridos (p=0,03).
Azócar, 2022	MS: -1.9 en HOMA-IR (IC 95%: -2.7 a -1.1), reducción del 25% en HOMA-IR (p=0.004), disminución del 15% en glucosa en ayuno (p=0.01), reducción del 12% en triglicéridos (p=0.03).
Jahn, 2022	HR: 0,68 (IC 95%: 0,52-0,87), reducción del 28% en insulina en ayuno (p=0,002), mejora del 32% en sensibilidad insulínica (p=0,001), disminución del 20% en progresión de complicaciones microvasculares (p=0,01).
Moreno, 2023	DM: -2.5 en HOMA-IR (IC 95%: -3.3 a -1.7), reducción del 30% en resistencia insulínica (p=0.0008), mejora del 15% en captación de glucosa medida por pinza euglucémica (p=0.002), reducción del 10% en ganancia de peso (p=0.02).
Ruixiang, 2024	DM: -2.8 en HOMA-IR (IC 95%: -3.6 a -2.0), reducción del 35% en resistencia insulínica según HOMA-IR (p=0.0005), disminución del 12% en circunferencia abdominal (p=0.01), reducción del 18% en leptina (p=0.03).

### 3.2.4. Riesgo de sesgo de los estudios sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

*Tabla 5 Riesgo de sesgo de los estudios sobre la metformina y la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.*

<b>Dominios de sesgo</b>	<b>Maha, 2024</b>	<b>Miravet, 2020</b>	<b>Álvarez, 2019</b>	<b>Utzschneider, 2021</b>	<b>Azócar, 2022</b>	<b>Jahn, 2022</b>	<b>Moreno, 2023</b>	<b>Ruixiang, 2024</b>
<b>Sesgo de selección</b> (Adecuada selección de participantes)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<b>Sesgo de información</b> (Medición precisa de variables)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<b>Sesgo de confusión</b> (Ajuste por factores de confusión)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<b>Sesgo de exclusión</b> (Pérdida de seguimiento o datos incompletos)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<b>Sesgo de reporte</b> (Publicación selectiva de resultados)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

## IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### 4.1. Discusión

Diversos estudios han demostrado que la metformina mejora significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2, lo que reduce la necesidad de insulina exógena y la progresión de la enfermedad (44), se observó que la metformina redujo el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en un 20%, lo que indica una mejora importante en la sensibilidad insulínica (45), también se destacó la menor incidencia de hipoglucemias en el grupo de metformina, lo que refuerza la seguridad del medicamento en comparación con otras opciones terapéuticas(46). La eficacia de la metformina no solo se limita a la mejora de la sensibilidad insulínica, sino que también tiene un impacto positivo en el control glucémico, los pacientes que usaron metformina durante más de un año presentaron una reducción significativa en los niveles de glucosa postprandial, con una disminución del 25% en comparación con aquellos sin tratamiento, lo que subraya el efecto beneficioso en el manejo de los niveles de glucosa(47); de manera similar, se encontró que la metformina redujo los niveles de insulina basal y mejoró el control de la glucosa, lo que respalda su eficacia en la gestión de la resistencia insulínica a largo plazo(48). Además, la metformina parece tener efectos adicionales en la mejora del perfil lipídico, en un estudio se observó una reducción significativa en los niveles de triglicéridos y en la glucosa en ayuno, lo que contribuye al beneficio metabólico global de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2(49). La seguridad de la metformina es otro aspecto importante que se ha destacado en varios estudios, por lo cual se informó que los pacientes tratados con metformina experimentaron una reducción del 30% en la resistencia insulínica y una menor ganancia de peso en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes, como las sulfonilureas, además se destacó que la metformina

ayudó a reducir la circunferencia abdominal en un 12% , lo que sugiere un efecto positivo en la reducción de la grasa visceral, un factor clave en la resistencia insulínica(50). La metformina también tiene un impacto favorable en la prevención de complicaciones a largo plazo, el uso de metformina resultó en una reducción del 20% en la progresión de complicaciones microvasculares, lo que es consistente con la hipótesis de que la mejora de la resistencia insulínica podría prevenir la aparición de neuropatía, retinopatía y nefropatía diabética, este hallazgo es relevante ya que muestra que la metformina no solo mejora el control de la glucosa, sino que también tiene beneficios adicionales en la prevención de complicaciones a largo plazo(51); en cuanto a la adherencia al tratamiento, se destacó que la metformina es preferida por los pacientes debido a su bajo riesgo de hipoglucemias y la menor ganancia de peso en comparación con otros tratamientos, esta aceptación del tratamiento es crucial para garantizar un control glucémico sostenido y reducir el riesgo de complicaciones crónicas asociadas con la diabetes tipo 2 (52).

En resumen, la metformina es un tratamiento eficaz para mejorar la resistencia insulínica y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, su capacidad para reducir la glucosa en ayuno, mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de triglicéridos la convierte en una opción terapéutica integral, además, su perfil de seguridad, bajo riesgo de hipoglucemias y efectos adicionales sobre el peso y las complicaciones microvasculares hacen de la metformina una opción de tratamiento preferida para pacientes con diabetes tipo 2 (53).

## 4.2. Conclusiones

- La evaluación de la eficacia de la metformina en la resistencia insulínica ha mostrado resultados consistentes en los estudios incluidos, indicando que la metformina es altamente efectiva en la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción en los índices de resistencia insulínica varió entre el 20% y el 35% en diferentes estudios, además, se observó una mejora significativa en el control glucémico, con disminuciones en la glucosa en ayuno y la HbA1c, lo que respalda la metformina como un tratamiento de primera línea para mejorar la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.
- Los estudios incluidos presentaron diversas características, incluyendo diseños retrospectivos, observacionales y transversales, con una población diversa de pacientes con diabetes tipo 2, tratados con metformina durante períodos de seguimiento que oscilaron entre 6 meses y 2 años. La muestra de pacientes varió entre 51 y 300 participantes, lo que proporcionó una base sólida para evaluar los efectos de la metformina en la resistencia insulínica en diferentes contextos y niveles de control de la diabetes, en general, los estudios mostraron que la metformina tiene un impacto positivo consistente en la resistencia insulínica.
- Las principales medidas de efecto de desenlace fueron el HOMA-IR, la glucosa en ayuno, y la HbA1c, con una disminución significativa en estos parámetros en pacientes tratados con metformina, los estudios indicaron mejoras en la sensibilidad a la insulina, con un rango de reducción del 20% al 35% en el HOMA-IR, y un control glucémico optimizado, reflejado en las disminuciones de glucosa en ayuno y la HbA1c, también se observó una reducción en los niveles de triglicéridos y una menor progresión de complicaciones

microvasculares, lo que refuerza los beneficios metabólicos adicionales de la metformina.

- El riesgo de sesgo varió entre los estudios, con muchos de los estudios observacionales y retrospectivos mostrando un riesgo bajo de sesgo aportando evidencia sólida, el sesgo de información y el sesgo de reporte fueron factores a considerar en varios estudios, aunque en general, la consistencia de los resultados en diferentes tipos de estudios sugiere que la metformina es un tratamiento eficaz para la resistencia insulínica en adultos con diabetes tipo 2.

## REFERENCIAS

1. Gupta A. Etiopathogenesis of insulin resistance. En: Understanding Insulin and Insulin Resistance [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 10 de diciembre de 2024]. p. 231-73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012820234000010X>
2. Bertrand R, Lambare B, Andreelli F. Insuline et dénutrition. Médecine Mal Métaboliques [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 19 de noviembre de 2024];16(5):428-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255722001717>
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2024 [citado 29 de octubre de 2024]. Resistencia a la insulina y la prediabetes - NIDDK. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es/resistencia-insulina-prediabetes>
4. Arneith B. Mechanisms of Insulin Resistance in Patients with Obesity. Endocrines [Internet]. junio de 2024 [citado 29 de octubre de 2024];5(2):153-65. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-396X/5/2/11>
5. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Al Hayek S, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. BMC Endocr Disord [Internet]. 10 de junio de 2020 [citado 29 de octubre de 2024];20(1):85. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00558-9>
6. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 19 de noviembre de 2024];183:109119. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822721004782>
7. Valdés E, Lozano JJ. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. Med Interna México [Internet]. abril de 2017 [citado 29 de octubre de 2024];33(2):218-25. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0186-48662017000200218&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662017000200218&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
8. Narváez M, Ramos R, Ortega H. Resistencia a la Insulina en adultos con sobrepeso y obesidad. Rev Eugenio Espejo [Internet]. 2024 [citado 5 de octubre de 2024];18(2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9597860.pdf>
9. Rogero ME, Albañil MR, Sánchez M, Rabanal A, Olivás A, García C. Prevalencia de resistencia a insulina en una población de jóvenes adultos. Relación con el estado ponderal. Endocrinol Nutr [Internet]. 1 de febrero de 2012 [citado 29 de octubre de 2024];59(2):98-104. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-prevalencia-resistencia-insulina-una-poblacion-S1575092211003986>
10. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 29 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
11. Guimarães MR, Santos AA dos, Moura TFR de, Rocha MR da, Moura IH de, Silva ARV

- da. Alteraciones clínicas, metabólicas y resistencia a la insulina en adolescentes. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2 de diciembre de 2019 [citado 19 de noviembre de 2024];32:608-16. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ape/a/MpVRwZpsLy5qYXS9VYQVC7q/abstract/?format=html&lang=es>
12. El Peruano. elperuano.pe. 2021 [citado 19 de noviembre de 2024]. Salud: resistencia a la insulina. Disponible en: <https://elperuano.pe/noticia/132364-salud-resistencia-a-la-insulina>
  13. Herencia K, Hernandez M, Moreno J. Determinación de la resistencia a la insulina en jóvenes adultos con incremento de su peso corporal en una facultad pública de medicina. *Rev Médica Panacea* [Internet]. 2015 [citado 29 de octubre de 2024];5(1):4-10. Disponible en: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/69>
  14. Guzmán WC, Carrillo RM. Síndrome metabólico en el Perú: Análisis de una encuesta nacional de salud en 2017-2018. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 27 de junio de 2024 [citado 31 de octubre de 2024];17(2). Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/2245>
  15. Cui R, Wei Y, Liu J, Wang G. Hepatic insulin resistance affects the efficacy of metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A Sub-Analysis of the MARCH trial. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 31 de octubre de 2024];214:111788. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822724006983>
  16. Fu J, Zhang Y, Cai X, Huang Y. Predicting Metformin Efficacy in Improving Insulin Sensitivity Among Women With Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance: A Machine Learning Study. *Endocr Pract* [Internet]. 5 de agosto de 2024 [citado 31 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X2400644X>
  17. Calkin CV, Chengappa KNR, Cairns K, Cooney J, Gannon J, Alda M, et al. Treating Insulin Resistance With Metformin as a Strategy to Improve Clinical Outcomes in Treatment-Resistant Bipolar Depression (the TRIO-BD Study): A Randomized, Quadruple-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1 de febrero de 2022;83(2):21m14022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120288/>
  18. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, Meloni M, Minasi A, Muscoli C, et al. Insulin Resistance and Acne: The Role of Metformin as Alternative Therapy in Men. *Pharm Basel Switz*. 26 de diciembre de 2022;16(1):27.
  19. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 10 de diciembre de 2024];45(12):3075-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9870667/>
  20. Alimoradi N, Firouzabadi N, Fatehi R. Metformin and insulin-resistant related diseases: Emphasis on the role of microRNAs. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 20 de noviembre de 2024];139:111662. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221004443>
  21. Jiao Z, Chen Y, Xie Y, Li Y, Li Z. Metformin protects against insulin resistance induced by high uric acid in cardiomyocytes via AMPK signalling pathways in vitro and in vivo. *J Cell*

- Mol Med [Internet]. julio de 2021 [citado 19 de noviembre de 2024];25(14):6733-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278091/>
22. Harada M, Kondo Y, Sugiyama M, Ohira A, Ichikawa M, Akiyama T, et al. The METRO study: a retrospective analysis of the efficacy of metformin for type 2 diabetes in Japan. *Endocr J*. 30 de enero de 2023;70(1):121-8.
  23. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2021 [citado 29 de enero de 2025];22(11):751-71. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-021-00390-6>
  24. Flores D. Resistencia a la insulina. Estudio, diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO* [Internet]. 2020 [citado 5 de octubre de 2024];4(4):488-94. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1634>
  25. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* [Internet]. 2013 [citado 29 de enero de 2025];3(1):1-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129661/>
  26. Carrasco F, Galgani J, Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013 [citado 31 de octubre de 2024];24(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401370230X>
  27. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes* [Internet]. 2006 [citado 15 de enero de 2025];55(8):2392-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873706/#:~:text=First%2C%20it%20became%20apparent%20that%20serine%20phosphorylation,weaken%20insulin%20signal%20transduction%20have%20been%20identified.>
  28. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Possible Links With Inflammation. *Hypertension* [Internet]. mayo de 2005 [citado 31 de octubre de 2024];45(5):828-33. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.0000163475.04421.e4>
  29. Larson DE, Newcomer BR, Ravussin E, Volaufova J, Bennett B, Chalew S, et al. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia* [Internet]. 2011 [citado 29 de enero de 2025];54(4):869-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053439/>
  30. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev* [Internet]. 2018 [citado 29 de enero de 2025];98(4):2133-223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
  31. Zhao J, Li L, Leissring MA. Insulin-degrading enzyme is exported via an unconventional protein secretion pathway. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2009 [citado 29 de enero de 2025];4(1):4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-4>
  32. Leissring MA, González CM, Merino B, Suire CN, Perdomo G. Targeting Insulin-Degrading Enzyme in Insulin Clearance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 29 de enero de 2025];22(5):2235. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956289/>
  33. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology.

- Physiology [Internet]. 2019 [citado 29 de enero de 2025];34(3):198-215. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734066/>
34. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol* [Internet]. 2018 [citado 29 de enero de 2025];217(7):2273-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028526/>
  35. Alicic RZ, Neumiller JJ, Galindo RJ, Tuttle KR. Use of Glucose-Lowering Agents in Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 29 de enero de 2025];7(12):2589-607. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246802492201782X>
  36. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 29 de enero de 2025];59:426-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4742508/>
  37. Cheng M, Ren L, Jia X, Wang J, Cong B. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol* [Internet]. 28 de marzo de 2024 [citado 29 de enero de 2025];15:1347047. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11010946/>
  38. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab* [Internet]. 2014 [citado 29 de enero de 2025];20(6):953-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413114004410>
  39. Viollet B, Guigas B, Sanz N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci Lond Engl 1979* [Internet]. 2012 [citado 29 de enero de 2025];122(6):253-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398862/>
  40. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* [Internet]. 3 de agosto de 2017 [citado 31 de octubre de 2024];60(9):1577. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5552828/>
  41. United States Government. *medlineplus.gov*. 2024 [citado 31 de octubre de 2024]. Metformin. Disponible en: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a696005.html>
  42. Declaración PRISMA. PRISMA statement. 2024 [citado 29 de enero de 2025]. PRISMA 2020 statement. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-statement>
  43. Ekperikpe US, Mandal S, Holt SJ, Daniels JK, Johnson TD, Cooper JS, et al. Metformin reduces insulin resistance and attenuates progressive renal injury in prepubertal obese Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 19 de noviembre de 2024];325(3):F363-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10639024/>
  44. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 1 de agosto de 2019;51(7):442-51.
  45. Imbaquingo DER, Imbaquingo HJR, Salazar DAY, Rodríguez MAH, León KDF, Hoyos E JL. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 28 de marzo de 2023;7(2):379-95.

46. Lewandowski KC, Dąbrowska K, Brzozowska M, Kawalec J, Lewiński A. Metformin paradoxically worsens insulin resistance in SHORT syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 1 de octubre de 2019;11(1):81.
47. Cui R, Wei Y, Liu J, Wang G. Hepatic insulin resistance affects the efficacy of metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A Sub-Analysis of the MARCH trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 de agosto de 2024;214:111788.
48. Miravet-Jiménez S, Pérez-Unanua MP, Alonso-Fernández M, Escobar-Lavado FJ, González-Mohino Loro B, Piera-Carbonell A. Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes en atención primaria. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de septiembre de 2020;46(6):415-24.
49. Jasim ME, Abdul-Razzaq NE. A comparative study between metformin and insulin on biochemical variables in diabetic patients. *Endocr Metab Sci*. 30 de septiembre de 2024;16:100206.
50. Moreno-Cabañas A, Morales-Palomo F, Alvarez-Jimenez L, Mora-Gonzalez D, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Metformin and exercise effects on postprandial insulin sensitivity and glucose kinetics in pre-diabetic and diabetic adults. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. octubre de 2023;325(4):E310-24.
51. Jahn LA, Hartline L, Liu Z, Barrett EJ. Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. febrero de 2022;322(2):E173-80.
52. Azócar-Gallardo J, Ramirez-Campillo R, Afonso J, Sá M, Granacher U, González-Rojas L, et al. Overweight and Obese Adult Patients Show Larger Benefits from Concurrent Training Compared with Pharmacological Metformin Treatment on Insulin Resistance and Fat Oxidation. *Int J Environ Res Public Health*. enero de 2022;19(21):14331.
53. Utzschneider KM, Younes N, Rasouli N, Barzilay J, Banerji MA, Cohen RM, et al. Association of glycemia with insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in adults with early type 2 diabetes on metformin alone. *J Diabetes Complications*. 1 de mayo de 2021;35(5):107912.