

**DOI:** 10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.664-671

**URL:** <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2003>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIMUNDO

**ISSN:** 2588-073X

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de revisión

**CÓDIGO UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**PAGINAS:** 664-671



## Efectos de la metformina en la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Effects of metformin on the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus

Efeitos da metformina na microbiota intestinal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

**Harman Steven Chávez Prieto<sup>1</sup>; Martin Andrés Molina Montero<sup>2</sup>; Aleifel Antonio Esqueda Jiménez<sup>3</sup>; Fabricio Byron Guerrero Ortiz<sup>4</sup>**

**RECIBIDO:** 28/04/2023 **ACEPTADO:** 15/05/2023 **PUBLICADO:** 10/06/2023

1. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador; harmansteven99@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0002-5719-7767>
2. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador; martin.molina@est.ucacue.edu.ec;  <https://orcid.org/0009-0005-1481-0877>
3. Doctor en Medicina Interna; Docente de la Universidad católica de Cuenca, Ecuador; antonio.esqueda@ucacue.edu.ec;  <https://orcid.org/0009-0006-6578-4063>
4. Asesor Metodológico; Universidad Católica de Cuenca, Ecuador; fabricio.guerrero@ucacue.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0001-9909-3689>

### CORRESPONDENCIA

Harman Steven Chávez Prieto  
harmansteven99@gmail.com

**Cuenca, Ecuador**

## RESUMEN

La metformina es el antidiabético oral más utilizado en la actualidad, se ha demostrado que modifica las características de la microbiota intestinal de las personas con Diabetes Mellitus tipo 2, al alterar más de 80 cepas bacterianas. Determinar los efectos de la metformina en el microbiota intestinal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, Se realizó una revisión sistemática de la literatura en: SCOPUS, PubMed, Science Direct y Taylor and Francis, las palabras para la ecuación de búsqueda fueron obtenidas mediante los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), los términos seleccionados fueron Metformine, Gut microbiota y Diabetes Mellitus, type 2, se utilizaron criterios de inclusión y exclusión. Se analizaron 6 artículos sobre los efectos de la metformina en el microbiota intestinal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, donde se encontraron alteraciones de los filos Firmicutes y Proteobacteria, con sus géneros más representativos como Clostridium, Lactococcus, Megamonas y Prevotella. Conclusiones: La metformina interactúa y modifica la conformación del microbiota intestinal contribuyendo a la disminución de los niveles de glucemia.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus tipo 2, Microbiota intestinal, Metformina.

## ABSTRACT

Metformin is currently the most widely used oral antidiabetic, it has been shown to modify the characteristics of the intestinal microbiota of people with Type 2 Diabetes Mellitus, by altering more than 80 bacterial strains. To determine the effects of metformin on the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. A systematic review of the literature was carried out in: SCOPUS, PubMed, Science Direct and Taylor and Francis, the words for the search equation they were obtained through the Descriptors in Health Sciences (DeCS), the selected terms were Metformine, Gut microbiota and Diabetes Mellitus, type 2, inclusion and exclusion criteria were used. Results: Six articles on the effects of metformin on the intestinal microbiota in patients with type 2 Diabetes Mellitus were analyzed, where alterations of the Firmicutes and Proteobacteria phyla were found, with their most representative genera being Clostridium, Lactococcus, Megamonas and Prevotella.. Metformin interacts and modifies the conformation of the intestinal microbiome, contributing to the decrease in blood glucose levels.

**Key words:** Diabetes Mellitus, type 2, Gut microbiota, Metformine.

## RESUMO

A metformina é atualmente o antidiabético oral mais utilizado, tem demonstrado modificar as características da microbiota intestinal de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, alterando mais de 80 cepas bacterianas. Para determinar os efeitos da metformina na microbiota intestinal em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, uma revisão sistemática da literatura foi realizada em: SCOPUS, PubMed, Science Direct e Taylor e Francis, as palavras para a equação de pesquisa foram obtidas usando o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os termos selecionados foram Metformine, Gut microbiota e Diabetes Mellitus tipo 2, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão. Foram analisados seis artigos sobre os efeitos da metformina na microbiota intestinal em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, onde foram encontradas alterações dos filos Firmicutes e Proteobacteria, sendo seus gêneros mais representativos Clostridium, Lactococcus, Megamonas e Prevotella. Conclusões: A metformina interage e modifica a conformação da microbiota intestinal, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicose no sangue.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 2, Microbiota intestinal, Metformina.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) actualmente afecta a 451 millones de personas alrededor del mundo, estimando que para el año 2045 afectará a 631 millones de individuos(1). La DM2 ha llegado a ser uno de los trastornos metabólicos crónicos más comunes a nivel mundial, caracterizado por la presencia de hiperglucemia, debido a factores como la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de la misma (2–4). La metformina es una biguanida derivada de la galegina de *Galega officinalis*, sustancia que era utilizada tradicionalmente para reducir los niveles de glucosa en sangre (5). La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea recomiendan el uso de la metformina como tratamiento de primera línea para la DM2(5,6).

La metformina se distribuye en el hígado, riñones, glándulas suprarrenales y páncreas en una concentración 7 veces mayor que en el plasma (7). Según la evidencia, existe una mayor concentración en el hígado, proponiéndolo como un órgano diana al suprimir la gluconeogénesis hepática como consecuencia de la modulación de la tolerancia a la glucosa mediada por la actividad de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) (2,8). Actualmente, se ha propuesto que el intestino puede representar un nuevo sitio diana de la metformina, esto fue planteado posterior a la administración por vía intravenosa, en lugar de vía oral, sin evidenciar un efecto hipoglucemiante (2,3,8). Se demostró que el yeyuno presentaba una concentración de metformina de hasta 2000  $\mu\text{mol/kg}$  tejido, que son de 20 o 30 veces mayores a las concentraciones plasmáticas (2,3,9).

La metformina demostró un aumento en la secreción de la hormona incretina péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) producidas por las células L enteroendocrinas, que por medio de varias vías mejoran la homeostasis de la glucosa en sangre y la expresión

de SGLT1 en la porción superior del intestino delgado (9). Estos principios comprobaron que la metformina alteró la microbiota del intestino delgado superior, dando como resultado la regulación positiva de la expresión de SGLT1(5), produciendo un aumento de los lactobacillus, y así, una recuperación significativa en la microbiota intestinal (2,10).

La microbiota intestinal es alterada por la metformina al aumentar la *Akkermansia muciniphila*, que se encarga de degradar la mucina (8,11). Además modifica la concentración de varios microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en personas con DM2 (3,9,12), y favorece la producción de butirato y propionato, el cual aumenta la gluconeogénesis intestinal y disminuye la gluconeogénesis hepática, mejorando así los niveles glucémicos (3,8).

Se determinó en un estudio doble ciego con pacientes diagnosticados con DM2 sin tratamiento previo, después de 4 meses, que la metformina indujo cambios significativos en el crecimiento relativo de más de 80 cepas bacterianas, en comparación con el placebo, la mayoría de los cambios se observaron en los filos Firmicutes y Proteobacteria (9,12). Estas alteraciones a nivel de la microbiota aparecen a las 24 horas después de haber ingerido el fármaco y además están relacionadas con la respuesta inmunológica, contribuyendo así a los efectos hipoglucemiantes (5).

## Materiales y Métodos.

Se realizó una revisión de tipo sistemática para determinar los efectos que produce en la microbiota intestinal la metformina en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

La investigación fue realizada con las bases de datos: SCOPUS, PubMed, Science Direct y Taylor and Francis. Con respecto a la terminología, las palabras seleccionadas para la ecuación de búsqueda fueron

revisadas en los Medical Subject Headings (MeSH), adquiridos por medio de la versión 2018 de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (13). Los términos seleccionados y aplicados en inglés fueron: Metformin, Gut Microbiome y Diabetes Mellitus, Type 2. Junto al operador booleano “AND”. La estrategia de búsqueda utilizada fue Metformin AND Gut Microbiome AND Diabetes Mellitus, Type 2. La búsqueda se realizó en mayo del 2023. Ésta fue limitada a artículos publicados entre el 05 Mayo de 2018 y el 05 de Mayo de 2023, se tomaron en cuenta artículos publicados en inglés y español.

Para la realización de esta investigación se empleó el protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (14). (Fig1).

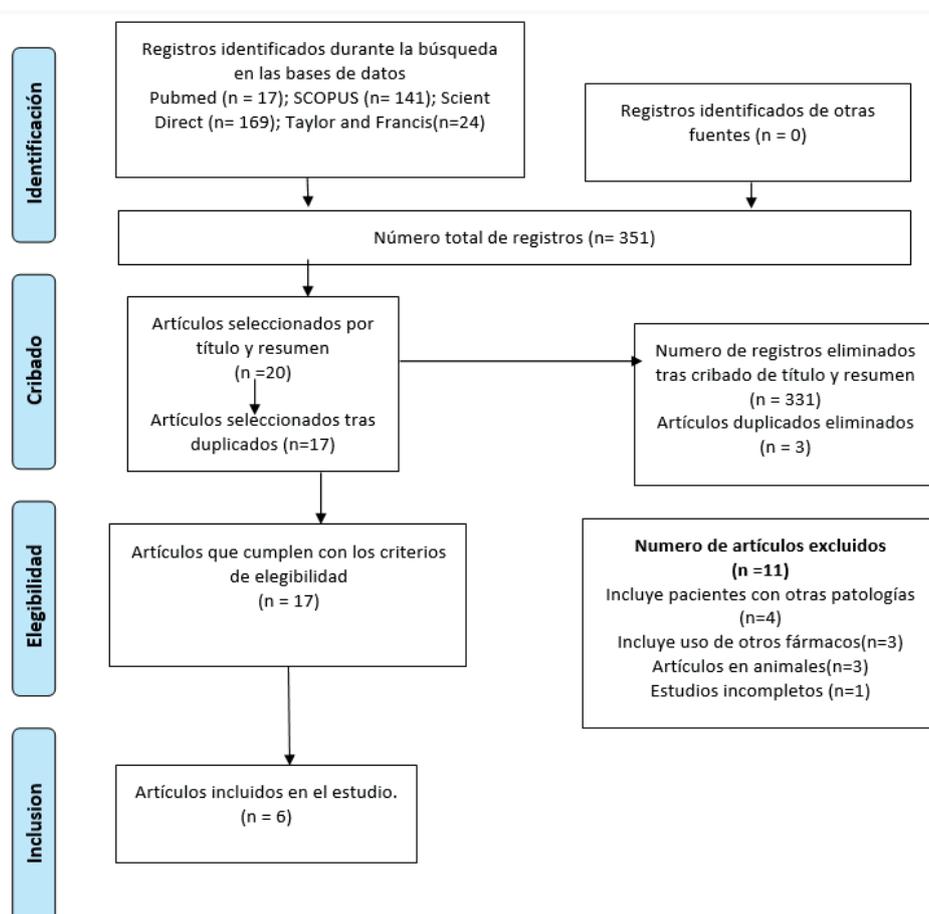
La elegibilidad de los artículos para esta revisión sistemática fueron los siguientes criterios: artículos donde existían registros de los efectos de la metformina en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 y además que los resultados de los mismos estuviesen descritos de forma clara. Cabe recalcar que no hubo criterios específicos para edad, sexo u otras enfermedades. Se incluyeron artículos originales, metaanálisis, estudios de casos y casos y controles.

Los criterios de exclusión fueron: Documentos no válidos (Protocolos, doctorados, tesis, comentarios, resúmenes, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas), artículos que usen otros fármacos o patologías, artículos que incluyan análisis en animales y artículos incompletos y poco claros.

Una vez elegidos los artículos, se realizó una tabla de contingencia, donde se incluyeron datos principales del artículo como autores, diseño, objetivos, muestra, resultados y conclusiones, y se seleccionaron las revistas con mayor impacto en el Scimago Journal Ranking (15).

**Figura 1.** Flujograma del proceso de búsqueda según la metodología PRISMA



## Resultados

Los investigadores de forma separada iniciaron la investigación. Mediante la ecuación de búsqueda utilizada se encontró un total de 351 bibliografías. Inicialmente se eliminaron 331 artículos por medio de la lectura rápida del título y resumen, posteriormente 3 artículos fueron descartados al ser duplicados, quedando 17 documentos. Finalmente, se realizó una revisión completa de los artículos, de los cuales 4 se excluyeron al tratarse de otras patologías, 3 por incluir tratamientos conjuntos con otros fármacos, 3 al ser hechos en animal y 1 por no encontrarse completo. Siendo así el número final de artículos 6, los que fueron elegidos para la investigación, como se muestra en

la Tabla 1.

Las poblaciones de los artículos seleccionados dan una muestra de 414 pacientes, de los cuales 379 estaban diagnosticados con DM2, mientras 35 eran pacientes sanos para grupos de control. De los 414 pacientes, 293 usaron metformina y 121 no la recibieron. Se debe mencionar que todos los pacientes eran adultos entre los 18 y 65 años. Se encontraron 4 artículos de intervención y 2 observacionales, todos fueron longitudinales y 1 está en curso.

De los 6 artículos seleccionados para la revisión sistemática, se encontró según la Scimago journal Rankings que 5 de ellos tiene un Q1 mientras 1 de ellos es Q2.

**Tabla 1.** Artículos seleccionados para análisis de los efectos de la metformina en el microbiota intestinal de pacientes diabéticos

Autores (Año) Lugar	Diseño	Objetivo	Muestra	Resultados/ Conclusiones
Manon Balvers et al. (2021) Países Bajos (16)	Estudio analítico, observacional y longitudinal aleatorizado en curso. De cohorte, casos y controles	Investigar las alteraciones en la microbiota intestinal producida por la metformina en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 que pertenecen a dos etnias distintas que viven en una misma región geográfica.	111 y 128 participantes con DM2 y uso de metformina (DM2/UM), 78 y 49 participantes con DM2 sin tratamiento previo de metformina (DM2/SUM). Grupos étnicos de diferente ascendencia africana y asiática respectivamente	En los pacientes con DM2/SUM, no se encontraron hallazgos significativos, mientras el grupo de DM2/UM si se encontraron diferencias relevantes. El género <i>Romboutsia</i> fue menos abundante en DM2/UM. Se menciona que la disminución de este género se relaciona directamente con el uso de metformina.
Ilze Elbere y col. (2020) EEUU (17)	Estudio de intervención y longitudinal, de cohorte y casos y controles.	Investigar los efectos del tratamiento con metformina en el perfil taxonómico y funcional del microbioma intestinal humano y evaluar la correlación de estos cambios con la eficacia terapéutica y la tolerancia en una cohorte prospectiva de pacientes con DM2	35 participantes sanos no diabéticos con dosis de metformina y 50 pacientes con DM2 con metformina.	Los efectos en pacientes con DT2 y sanos son diferentes. Se menciona la existencia de mediadores de los efectos terapéuticos a corto plazo. La metformina en paciente sanos redujo la diversidad alfa mientras, en los diagnosticados con DM2 no.
Wei-Wen Hung y col (2021) Taiwan (18)	Estudio de intervención longitudinal de cohorte.	Evaluar la composición del microbiota intestinal en pacientes con DM2 bien controlada, divididos en dos grupos con durabilidad versus no durabilidad a la monoterapia con metformina.	375 personas diagnosticadas con DM2 de los cuales los participantes seleccionados se dividieron en dos grupos finales. 14 con uso prolongado de metformina y 11 no prolongado de metformina.	Se usó la secuencia illumina del gen 16S rRNA, y se adoptó PCRUS2 para inferir diferencias en la microbiota intestinal. Pese a la similitud de los participantes en la microbiota lo cierto es que al final hubo diferentes agrupaciones de bacterias. Se indica las diferencias en las composiciones de la microbiota en ambos grupos con la monoterapia de metformina.
Diaz y cool. (2022) España (19)	De intervención prospectivo, no aleatorizado, no ciego	Investigar la metformina en el microbioma intestinal en pacientes con DM2 y la tolerancia gastrointestinal a la metformina	35 pacientes con DM2 que no recibían tratamiento con metformina. Se clasifico en tres grupos. 15 pertenecen a intolerantes, 10 tolerantes y 10 no tolerantes.	Los tres grupos analizados mostraron diferencias en la microbiota intestinal siendo el más afectado el tolerante. Se encontraron diferencias en las microbiotas intestinales de los pacientes. Se menciona la relación entre la microbiota intestinal y efectos adversos gastrointestinales por metformina
Daqiang y cool. (2021) China (20)	Estudio de intervención Aleatorizado, prospectivo de corte longitudinal Casos y controles	Conocer la causalidad de la metformina y el microbioma intestinal en el tratamiento de la DM2	Se realizó en tres pacientes diagnosticados con DM2. El primer grupo fue antes del tratamiento con metformina mientras el segundo después de este. También hubo grupo de control sano.	Los pacientes tuvieron diferencias en la microbiota tanto los que poseían DM2, DM2 más metformina y los grupos de control. Se menciona que el uso de metformina junto ciertas bacterias ( <i>Klebsiella</i> y <i>megamonas</i> ) disminuye la glucosa en sangre
Lulu Sun y cool. (2018). Beijin. China (21)	Estudio observacional, no aleatorizado longitudinal y prospectivo	Investigar si los efectos de la metformina en la microbiota intestinal puede mejorar la disfunción metabólica.	Se recolectaron muestras de suero y heces humanas de 22 personas recién diagnosticadas con DT2 que recibieron tratamiento oral con clorhidrato de metformina por tres días.	La metformina puede actuar a través de la microbiota intestinal para mejorar la disfunción metabólica y lo hace a través de un eje intestinal <i>farnesoid X receptor</i> (FXR intestinal <i>B. fragilis</i> -GUDCA).

**Tabla 2.** Impacto de las revistas de las publicación escogidas

Autores	Año	Revista	Cuartil
Manon Balvers y col.	2021	Nutrients	Q1
Ilze Elbere y col.	2020	PloS ONE	Q1
Wei-Wen Hung y col.	2021	Diabetes research and clinical practice.	Q1
Díaz y cool.	2022	Biomedicine and Pharmacotherapy	Q1
Daqiang y cool.	2021	Canadian Journal of Diabetes	Q2
Lulu Sun y cool.	2018	Nature Medicine	Q1

### Discusión.

El conocimiento sobre el efecto de la metformina en las bacterias pertenecientes al microbioma intestinal en pacientes con DM2 es fundamental, ya que nos permite entender una nueva vía de acción de la metformina.

Los 6 artículos analizados coinciden en que existe una disminución en la diversidad alfa de la microbiota intestinal en comparación con pacientes sanos, con o sin administración de metformina, atribuyendo este cambio al estado hiperglucémico de los participantes diagnosticados con DM2, además la mayoría de los microorganismos que se alteraron por la metformina pertenecen al filo Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes (16–21).

Según Manon Balvers et al. Y Ilze Elbere y col. se demostró la disminución del género *Clostridium* (*Clostridium sensu stricto*, *Clostridium bartlettii*) (16,17). Los autores Ilze Elbere y col. Y Wei-Wen Hung y col. coinciden en que existe un aumento del género *Lactococcus* y del *Enterococcus faecium* perteneciente a la familia Enterobacteriaceae (17,18).

En los estudios realizados por Ilze Elbere y col. y Díaz y cool. demostraron alteración en los microorganismos pertenecientes a la familia Prevotellaceae como *Prevotella copri* y *Prevotella stercorea* (17,19) .

Díaz y cool. demostraron un aumento del género bacteroides (*Bacteroides xyloxylophilus*) mientras que Lulu Sun y col. señalan una disminución del mismo (*Bacteroides finegoldii* y *Bacteroides fragilis*)(19,21).

El género *Megamonas* (*Megamonas rupestris* y *Megamonas uniformis* ) fue estudiado por Díaz y col. encontrando un aumento del mismo en las personas con DM2 que tenían tratamiento con metformina, mientras que He D y col. evidenciaron una disminución de este género en aquellos pacientes tratados con metformina (19,20).

Según Sun L y col. existe una disminución del género *Bacteroides finegoldii* y *Bacteroides fragilis* mientras que Díaz y col demostró una disminución de la especie *Ruminococcus gnavus* (19,21) .

Finalmente, en el estudio de He D y col. menciona que probablemente la interacción de la metformina con diferentes bacterias

intestinales como lo son las *Megamonas* y *klebsiella* reduce los niveles de glucosa en sangre en los pacientes con DM 2. (20).

## Conclusiones

La metformina demuestra cambios en la microbiota intestinal, incluso a las 24 horas de comenzar con el tratamiento, mejorando la disbiosis intestinal que suelen presentar los pacientes con DM2. Uno de los principales cambios que sucede gracias al fármaco es el aumento de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, así como el aumento de la especie *Lactobacillus*, que mejora la disbiosis intestinal. Otro mecanismo importante de la metformina en la microbiota intestinal es el aumento de butirato y propionato, que aumentan la gluconeogénesis intestinal.

Existen alteraciones de los filos Firmicutes y Proteobacteria, con sus géneros más representativos como *Clostridium*, *Lactococcus*, *Megamonas* y *Prevotella*, lo que contribuye al efecto hipoglucemiante de la metformina, demostrando la importancia de la interacción de este fármaco con los microorganismos descritos y colocando al intestino como un nuevo sitio de acción de la metformina, proponiéndolo como un nuevo órgano implicado en el efecto hipoglucemiante del fármaco.

## Bibliografía

- Gómez-Peralta F, Abreu C, Cos X, Gómez-Huelgas R. When does diabetes start? Early detection and intervention in type2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp.* 2020;220(5):305-14.
- Lee CB, Chae SU, Jo SJ, Jerng UM, Bae SK. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 de marzo de 2021;22(7):3566.
- Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Horm Athens Greece.* junio de 2019;18(2):141-4.
- Liu W, Luo Z, Zhou J, Sun B. Gut Microbiota and Antidiabetic Drugs: Perspectives of Personalized Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:853771.
- Kaneto H, Kimura T, Obata A, Shimoda M, Kaku K. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. *Int J Mol Sci.* 5 de marzo de 2021;22(5):2596.
- Jones GR, Molloy MP. Metformin, Microbiome and Protection Against Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci.* mayo de 2021;66(5):1409-14.
- Caesar R. Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* abril de 2019;43(3):224-31.
- Silamiķele L, Silamiķelis I, Ustinova M, Kalniņa Z, Elbere I, Petrovska R, et al. Metformin Strongly Affects Gut Microbiome Composition in High-Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes Mouse Model of Both Sexes. *Front Endocrinol.* 2021;12:626359.
- Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* diciembre de 2019;49:1-5.
- Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine.* 13 de diciembre de 2018;39:591-602.
- Rosario D, Benfeitas R, Bidkhorji G, Zhang C, Uhlen M, Shoaie S, et al. Understanding the Representative Gut Microbiota Dysbiosis in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Patients Using Genome-Scale Metabolic Modeling. *Front Physiol.* 25 de junio de 2018;9:775.
- Rodríguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* julio de 2018;21(4):294-301.
- Alves B/ O/ OM. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
- Scimago Journal & Country Rank [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/>
- Balvers M, Deschasaux M, van den Born BJ, Zwinderman K, Nieuwdorp M, Levin E. Analyzing

Type 2 Diabetes Associations with the Gut Microbiome in Individuals from Two Ethnic Backgrounds Living in the Same Geographic Area. *Nutrients*. 21 de septiembre de 2021;13(9):3289.

17. Elbere I, Silamikelis I, Dindune II, Kalnina I, Ustinova M, Zaharenko L, et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *PloS One*. 2020;15(10):e0241338.
18. Hung WW, Peng P, Tsai YC, Jhou PS, Chang CC, Hsieh CC, et al. Gut microbiota compositions and metabolic functions in type 2 diabetes differ with glycemic durability to metformin monotherapy. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2021;174:108731.
19. Díaz-Perdigones CM, Muñoz-Garach A, Álvarez-Bermúdez MD, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Gut microbiota of patients with type 2 diabetes and gastrointestinal intolerance to metformin differs in composition and functionality from tolerant patients. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. enero de 2022;145:112448.
20. He D, Han H, Fu X, Liu A, Zhan Y, Qiu H, et al. Metformin Reduces Blood Glucose in Treatment-Naive Type 2 Diabetes by Altering the Gut Microbiome. *Can J Diabetes*. marzo de 2022;46(2):150-6.
21. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. diciembre de 2018;24(12):1919-29.

### **CITAR ESTE ARTICULO:**

Chávez Prieto, H. S., Molina Montero, M. A., Esqueda Jiménez, A. A., & Guerrero Ortiz, F. B. (2023). Efectos de la metformina en la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *RECIMUNDO*, 7(1), 664-671. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(1\).enero.2023.664-671](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.664-671)

