



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	5
CALIDAD METODOLÓGICA.....	7
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	14
AGRADECIMIENTOS.....	15
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	15
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	15
SINOPSIS.....	16
REFERENCIAS.....	16
TABLAS.....	23
Characteristics of included studies.....	23
Characteristics of excluded studies.....	39
Table 01 Search strategy.....	42
CARÁTULA.....	44
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	46
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	47
01 Insulina una vez al día versus insulina una vez al día más agentes antihiper glucémicos orales (OHA).....	47
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%]).....	47
02 insulina dos veces al día versus insulina más OHA.....	47
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%]).....	47
02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg]).....	48
03 insulina basal/bolo versus insulina más OHA.....	48
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%]).....	48
02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg]).....	48
04 Monoterapia con insulina versus insulina más metformina +/- sulfonilurea (SU).....	49
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%]).....	49

Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD

Esta revisión debería citarse como:

Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 25 de agosto de 2004

Fecha de la modificación significativa más reciente: 25 de agosto de 2004

RESUMEN

Antecedentes

No está claro si los pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico deficiente a pesar de los agentes hipoglucemiantes orales (OHA) máximos, deben recibir insulina como monoterapia, o insulina combinada con agentes hipoglucemiantes orales (tratamiento de combinación de insulina con OHA).

Objetivos

Evaluar los efectos de la monoterapia con insulina versus tratamiento de combinaciones de insulina con OHA.

Estrategia de búsqueda

Los estudios elegibles se identificaron mediante búsquedas en MEDLINE, EMBASE y *La Cochrane Library*. Fecha de la última búsqueda: Mayo de 2004.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) con un seguimiento de dos meses de duración como mínimo que compararon la monoterapia con insulina (todos los esquemas) con el tratamiento de combinación de insulina con OHA.

Recopilación y análisis de datos

La extracción de los datos y evaluación de la calidad fueron realizadas en pares por los tres revisores.

Resultados principales

Veinte ECA (diez meses de duración promedio del ensayo) con 1811 participantes, de 59,8 años de edad promedio y duración promedio conocida de diabetes de 9,6 años. En conjunto, la calidad metodológica de los estudios fue baja. Se ordenaron veintiocho comparaciones en 20 ECA según las consideraciones clínicas. Ningún estudio evaluó la morbilidad, mortalidad o mortalidad total relacionada con la diabetes. De 13 estudios (21 comparaciones), se extrajeron datos suficientes para calcular los efectos combinados sobre el control glucémico. El tratamiento de combinación de insulina con OHA presentó beneficios estadísticamente significativos sobre el control glucémico con respecto a la monoterapia con insulina sólo cuando esta última se aplicó como una inyección de insulina NPH una vez al día. Por el contrario, la monoterapia con insulina (insulina NPH o insulina mezclada) dos veces al día proporcionó un control glucémico superior a los regímenes de tratamiento de combinación de insulina con OHA, en los que se administró insulina como una única inyección matutina. En comparaciones más convencionales, los regímenes que utilizaron OHA con insulina NPH a la hora de acostarse proporcionaron control glucémico equivalente a la monoterapia con insulina (administrada dos veces al día, o inyecciones diarias múltiples). En términos generales, el tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a una reducción relativa del 43% en el requisito total diario de insulina en comparación con la monoterapia con insulina. De los 14 estudios (22 comparaciones) que informaron hipoglucemia, 13 no demostraron diferencias significativas en la frecuencia de hipoglucemia sintomática o bioquímica entre la insulina y los regímenes de tratamiento de combinación. No se detectaron diferencias significativas con respecto a calidad de vida. El tratamiento de combinación con

insulina NPH a la hora de acostarse dio lugar a un aumento de peso estadísticamente mucho más reducido en comparación con la monoterapia con insulina, siempre que se utilizó metformina \pm sulfonilurea. En todas las otras comparaciones no se detectaron diferencias significativas con respecto al aumento de peso.

Conclusiones de los autores

La insulina NPH a la hora de acostarse combinada con agentes hipoglucemiantes orales proporciona un control glucémico equivalente a la monoterapia con insulina y se asocia a un menor aumento de peso si se utiliza metformina.



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico consecuencia de un defecto primordial en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas razones. Como resultado se presenta la hiperglucemia crónica (es decir, niveles elevados de glucemia) asociada a los posteriores trastornos en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Las complicaciones (microvasculares) a largo plazo de la diabetes mellitus incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía. También aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Para un resumen detallado de la diabetes mellitus, vea "Información adicional" en la información del Grupo Cochrane de Trastornos Metabólicos y Endocrinos (Metabolic and Endocrine Disorders Group) en *La Cochrane Library* (ver "Sobre la Colaboración Cochrane", "Grupos Colaboradores de Revisión, CRG (Collaborative Review Groups, CGR)"). Para una explicación de los términos metodológicos, ver el Glosario principal de *La Cochrane Library*.

En el Estudio de Diabetes Prospectiva del Reino Unido (UKPDS) de pacientes recientemente diagnosticados con diabetes tipo 2, en comparación con el tratamiento convencional, el control intensivo de glucosa (promedio HbA1c 7,0% versus 7,9%) dio como resultado una reducción estadísticamente significativa del 25% del riesgo relativo de complicaciones microvasculares y una reducción no significativa del riesgo de infarto de miocardio del 16% (UKPDS 33). En consecuencia, la mayoría de las guías de tratamiento glucémico para la diabetes tipo 2 recomienda un nivel de HbA1c inferior al 7%. El tratamiento con insulina se recomienda para pacientes que no pueden alcanzar este nivel solamente con agentes hipoglucemiantes orales.

El tratamiento inicial de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debe constar de una dieta y la instrucción pertinente. Reducción de peso en pacientes obesos y ejercicio para mejorar la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa (Agurs 1997; Bosello 1997). Si las medidas no farmacológicas son insuficientes, se indica un tratamiento adicional con agentes hipoglucemiantes orales. Posteriormente, a medida que los agentes orales pierden su eficacia, se puede requerir insulina exógena, administrada como monoterapia o en combinación con un(os) agente(s) hipoglucémico(s) oral(es).

El UKPDS también demostró que a pesar del tratamiento con una combinación de agentes orales, un número considerable de pacientes requiere tratamiento con insulina para mantener el estricto control glucémico (Turner 1999). El UKPDS no investigó el uso del tratamiento de combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales (OHA) aunque en el caso de pacientes insulino dependientes, se puede obtener el beneficio con la combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales.

Históricamente, los efectos de la insulina han sido polémicos (Zavaroni 1989; Stout 1990). Se conoce bastante sobre los efectos secundarios del aumento de peso y la hipoglucemia, aunque también por mucho tiempo se pensó que la insulina exógena era un factor de riesgo causal de complicaciones cardiovasculares. El UKPDS y otros estudios encontraron evidencia de ello (Ruige 1998). Es también incierto si - y cómo - el tratamiento con insulina puede influir en la "calidad de vida" y la satisfacción del paciente con el tratamiento. La mejoría de la glucemia per se puede mejorar el bienestar general; sin embargo, las inyecciones diarias de insulina, la supervisión domiciliaria de la glucemia, los episodios de hipoglucemia y la derivación de la atención primaria y secundaria pueden interferir con las actividades cotidianas de los pacientes (de Sonnaville 1998, Goddijn 1999, van der Does 1996).

Tres revisiones anteriores que comparan la monoterapia con insulina con el tratamiento de combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales se han centrado en la insulina combinada con sulfonilureas o placebo, con la exclusión de otros grupos de agentes orales (Peters 1991; Pugh 1992; Johnson 1996). Estas revisiones incluían estudios en los que los pacientes tratados con insulina se asignaron al azar al agregado de una sulfonilurea o placebo, o estudios en los que los pacientes insulino dependientes con control glucémico deficiente a pesar de los agentes hipoglucemiantes orales se asignaron al azar para recibir un tratamiento de insulina combinada con sulfonilurea, o insulina sola. Estas revisiones presentaron un diseño limitado y no abordaron explícitamente el objetivo del presente estudio, o sea, determinar la estrategia de tratamiento inicial óptimo con insulina para los pacientes insulino dependientes con diabetes tipo 2. A pesar de las similitudes evidentes de estas revisiones, los autores discreparon en sus conclusiones. Peters 1991 concluyó que el tratamiento de combinación no debe usarse

en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina porque la mejoría fue apenas leve y no se normalizaron los valores de glucemia con este tratamiento. Sin embargo, las revisiones posteriores de Pugh 1992 y Johnson 1996, recomendaron el tratamiento de combinación de insulina/sulfonilurea, por encontrarlo más eficaz que la insulina solamente.

Yki-Järvinen 2001 publicó una revisión bastante integral de los estudios sobre los tratamientos de combinación de insulina con OHA, aunque esta revisión no cumplió con los criterios de la Colaboración Cochrane. Por consiguiente, se realizó una revisión sistemática actualizada que se ajusta a los métodos de la Colaboración Cochrane para aclarar los beneficios potenciales del tratamiento de combinación en comparación con la monoterapia con insulina.

OBJETIVOS

Evaluar los efectos de la monoterapia con insulina versus el tratamiento de combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios (ECA de cualquier diseño) con un seguimiento de una duración mínima de dos meses.

Tipos de participantes

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (según criterios de diagnóstico apropiados del momento) y control glucémico inadecuado a pesar de los agentes hipoglucemiantes orales. A fin de ser coherentes con los cambios en la clasificación y los criterios de diagnóstico de la enfermedad, el diagnóstico se debió haber establecido mediante los criterios estándar válidos al comienzo del ensayo (NDDG 1979; WHO 1980; WHO 1985; ADA 1997; ADA 1999; WHO 1999). Dado que los cambios en los criterios de diagnóstico pueden producir variabilidad significativa en las características clínicas de los pacientes incluidos y en los resultados obtenidos, se consideraron estas diferencias y posteriormente se estudiaron en un análisis de sensibilidad.

Tipos de intervención

Se incluyeron los siguientes posibles tipos de intervenciones y comparaciones:

Monoterapia con insulina comparada con combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales únicos o múltiples.

Tipos de medidas de resultado

MEDIDAS DE RESULTADO PRINCIPALES

1. Toda morbilidad relacionada con la diabetes: infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación (de al menos

un dedo), hemorragia vítrea, fotocoagulación retiniana, ceguera en un ojo o extracción de cataratas;

2. Control glucémico (glucemia en ayunas, HbA1, HbA1c).

MEDIDAS DE RESULTADO ADICIONALES

3. Calidad de vida (preferentemente mediante escalas validadas);

4. Satisfacción del paciente (preferentemente mediante escalas validadas);

5. Cantidad de insulina necesaria para un buen control glucémico;

6. Efectos adversos: incidencia de hipoglucemia, aumento de peso, síntomas gastrointestinales.

MOMENTO DE LA EVALUACIÓN DE RESULTADOS

- A corto plazo: dos a seis meses;
- Período intermedio: mayor de seis a doce meses;
- A largo plazo: más de 12 meses.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Un revisor (ANG) realizó búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas computarizadas: [*La Cochrane Library*, MEDLINE y EMBASE, sin restricción de idiomas. Ver en "Tablas adicionales" la estrategia de búsqueda detallada de MEDLINE (Tabla 01). Se incluyeron estudios pertinentes en cualquier idioma. También se escrutaron las listas de referencias de ensayos y revisiones relevantes identificados para encontrar otros estudios potencialmente pertinentes.

BÚSQUEDAS ELECTRÓNICAS

Se usaron estrategias de búsqueda electrónica para identificar los ensayos relevantes (especificados como "tipos de estudios") y revisiones/metanálisis (para la identificación de ensayos adicionales). Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos:

- *La Cochrane Library* (número dos, que incluye el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register) (CCTR) y la Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)); MEDLINE (1966 a 05/2004); EMBASE (1974 a 05/2004).

También se realizarán búsquedas en bases de datos de ensayos en curso:

- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com);
- The National Research Register (www.update-software.com/National/nrr-frame.html).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

1. SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS

Las referencias identificadas por las búsquedas se ingresaron en el Reference Manager 10. Dos observadores independientes (ANG, GDV) examinaron títulos, resúmenes y palabras clave de cada registro recuperado para determinar los estudios a

evaluar más en detalle. Se recuperaron artículos completos para una evaluación posterior si la información proporcionada sugería que el estudio:

1. Incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2;
2. Comparó la insulina con una combinación de insulina con un(os) agente(s) hipoglucémico(s) oral(es);
3. Evaluó una o más medidas de resultado clínico pertinente;
4. Utilizó asignación aleatoria para los grupos de comparación.

En caso de que los detalles con respecto a estos criterios derivados de la información proporcionada en el título y el resumen no fueran adecuados, se recuperó el artículo completo para su aclaración. Se midió el acuerdo entre evaluadores para la selección de estudios mediante la estadística de kappa (Cohen 1960). Toda diferencia de opinión se discutió con un tercero (RPS). En caso de no lograr resolver el desacuerdo, el artículo se agregó a aquellos en "espera de evaluación" y se estableció contacto con los autores para su aclaración. Cuando no se recibió una aclaración, se consultó a la base editorial del grupo de revisión. Si los resultados de un ensayo se informaron en artículos separados, se combinaron y analizaron los datos apropiadamente como un estudio.

2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS

Dos revisores (ANG, GDV) evaluaron cada ensayo de forma independiente. El acuerdo entre revisores se midió mediante la estadística kappa. En caso de discrepancia, se consultaría el Grupo Cochrane de Trastornos Metabólicos y Endocrinos (Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group) y emitiría un juicio basado en el consenso.

Se evaluó la calidad de los ensayos mediante una selección de la Lista de criterios de Maastricht- Amsterdam de 17 ítems (Van Tulder 1997), que incluye criterios de Jadad (Jadad 1996) y Schulz (Schulz 1995). Se calificaron los siguientes factores (rango de puntuación total de cero a siete):

1. Reducción del sesgo de selección: a) ¿fue el procedimiento de asignación al azar adecuado? b) ¿fue el ocultamiento de la asignación adecuado?
2. Reducción del sesgo de ejecución: a) ¿estaban los pacientes y b) las personas que administraron el tratamiento cegados a la intervención?
3. Reducción del sesgo de deserción: a) ¿se describieron los retiros y abandonos en forma completa? b) ¿se realizó el análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis)?
4. Reducción del sesgo de detección: a) ¿los evaluadores de resultado estaban cegados a la intervención?

En base a estos criterios, los estudios se subdividieron en tres categorías:

A: se cumplieron todos los criterios de calidad: bajo riesgo de sesgo.

B: uno o más criterios de calidad se cumplieron en forma parcial solamente: riesgo de sesgo moderado

C: no se cumplieron uno o más criterios: alto riesgo de sesgo.

Esta clasificación se usó como base de un análisis de sensibilidad. En el análisis de sensibilidad también se utilizó

la influencia de los criterios individuales de calidad. No se excluyeron estudios en función de los criterios de calidad metodológica.

3. OBTENCIÓN DE DATOS

Tres revisores (ANG, GDV, NF) extrajeron los datos de forma independiente, los que incluyeron:

1. Información general: ensayos publicados/no publicados, título, autores, referencias/fuentes, dirección de contacto, país, zonas urbanas/rurales, etc., idioma de publicación, año de publicación, publicaciones duplicadas, financiación, ámbito.
2. Características del ensayo: diseño, duración, asignación al azar (y método), ocultamiento de la asignación (y método), cegamiento (pacientes, personas que administraron el tratamiento, evaluadores de resultado), evaluación del cegamiento.
3. Intervención(es): placebo incluido, intervención(es) (dosis, vía, momento de la administración), comparación de intervención(es) (dosis, vía, momento de la administración).
4. Pacientes: muestreo (aleatorio/conveniencia), criterios de exclusión, número total y número en los grupos de comparación, sexo, edad, duración de la diabetes, semejanza entre los grupos al inicio del estudio (incluida toda comorbilidad), evaluación del cumplimiento, retiros/pérdidas durante el seguimiento (razones/descripción), subgrupos.
5. Resultados: resultados especificados anteriormente (además: ¿cuál fue el principal resultado evaluado en el estudio?), cualquier otro resultado evaluado, otros eventos, duración del seguimiento, calidad de los informe de resultados.
6. Resultados: para los resultados y momentos de la evaluación (con inclusión de una medida de variación), de ser necesario convertidos a medidas del efecto como se especifica luego; análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis).

Se desarrolló una plantilla de formulario de extracción de datos, se la sometió a una prueba piloto y se aprobó por la Base Editorial del Grupo de Trastornos Metabólicos y Endocrinos (Metabolic and Endocrine Disorders Group Editorial Base) antes de comenzar la extracción final de datos. La extracción de datos y el ingreso de datos se realizaron de forma independiente en pares (ANG/GDV y ANG/NF). Las discrepancias sobre la extracción de datos se resolvieron por consenso con el cuarto revisor (RPS), con referencia al artículo original. En caso de que el informe publicado contenía datos incompletos (o ausentes) (ver lista de extracción de datos), los revisores establecieron contacto con el primer autor mediante la carta estándar de la Base Editorial.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos disponibles se incluyeron en un metanálisis si fueron lo suficientemente similares y de la calidad necesaria. Para los datos dicotómicos los resultados se expresan como odds-ratios (OR) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), y los datos continuos como diferencia de medias ponderada con IC del 95%, o como diferencia de medias ponderada estandarizada cuando los resultados fueron conceptualmente los mismos pero se midieron de diferentes

maneras (Rosenthal 1994; Mulrow 1997; Lau 1997). En los casos en que los estudios no proporcionaron cambios en los valores de HbA1c con respecto a los iniciales, se computaron estos datos a partir de los valores iniciales y postratamiento, finalmente extraídos de los gráficos. Cuando en las publicaciones no se proporcionaron desviaciones estándar de las diferencias promedio para el resultado principal de HbA1c, se computaron estos datos presuponiendo un coeficiente general de correlación que se derivó de los resultados del valor inicial y postratamiento para HbA1c en los estudios que presentaron las correspondientes DE (ver a continuación). Se estandarizaron los valores de glicohemoglobina determinados mediante diferentes metodologías a un rango de referencia de 4,0 a 6,0% (Little 1986; DCCT 1993). El requisito de insulina en los regímenes de tratamiento de combinación se expresó como una reducción relativa de la dosis de insulina en comparación con la monoterapia, expresada como porcentaje (promedio no ponderado; IC del 95%). Las diferencias subyacentes de los resultados de los estudios (heterogeneidad estadística) se evaluaron mediante la prueba de Q (con un valor de P inferior a 0,1 considerado como significativo) y mediante I cuadrado (Higgins 2003). Se encuestó la heterogeneidad clínica mediante la comparación de los estudios con respecto a los diferentes parámetros clínicos: características del paciente (p.ej. tratamiento anterior), duración de la enfermedad, intervenciones y resultado. Cuando se encontró heterogeneidad significativa clínica o estadística, se consideró poco razonable presuponer un efecto "verdadero" subyacente de los datos que fuera constante a través de las diferentes poblaciones, que requiriera un modelo de efectos aleatorios para combinar los datos. (DerSimonian 1986).

Para cada estudio, se extrajeron los cambios promedio con respecto al valor inicial y las desviaciones estándar del resultado de HbA1[c], si se encontraban disponibles. En caso contrario, se calcularon puntuaciones promedio de cambios de HbA1[c] mediante la resta de los valores iniciales a los valores de postratamiento. Se computaron las desviaciones estándar similares en SPSS 11.0 con una fórmula (fórmula 1) que incluyó un coeficiente general de correlación entre los valores iniciales y de postratamiento de HbA1[c] de 0,5. Esta cifra se fijó en 0,1 punto inferior que el coeficiente de correlación calculado a partir de los estudios que proporcionaron información sobre las puntuaciones de cambio inclusive las desviaciones estándar y que parecieron ser 0,6 en la mayoría de los estudios (fórmula 2) (Armitage 2002).

Fórmula 1: Sintaxis del SPSS para computarizar desviaciones estándar de los cambios con respecto a los valores iniciales de HbA1[c]

$$SD = \sqrt{(sd_tr_b^{**2} + sd_tr_p^{**2} - 2 * corr * sd_tr_b * sd_tr_p)}$$

abreviaciones:

de = desviación estándar

Sqrt = raíz cuadrada

sd_tr_b = desviación estándar del valor inicial promedio de HbA1[c]

sd_tr_p = desviación estándar del valor promedio de HbA1[c] postratamiento

corr = coeficiente de correlación entre los valores de HbA1[c] al inicio del estudio y postratamiento

Fórmula 2: Sintaxis de SPSS para computarizar el coeficiente de correlación entre los valores de HbA1[c] al inicio del estudio y postratamiento

$$corr_tr = (sd_tr_b^{**2} + sd_tr_p^{**2} - sddiff_tr^{**2}) / (2 * sd_tr_b * sd_tr_p)$$

abreviaciones:

corr_tr = coeficiente de correlación entre los valores de HbA1[c] al inicio del estudio y postratamiento

sd_tr_b = desviación estándar del valor inicial promedio de HbA1[c]

sd_tr_p = desviación estándar del valor promedio de HbA1[c] postratamiento

sddiff_tr = desviación estándar del cambio de HbA1[c] con respecto al valor inicial

5. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Se planificaron análisis de subgrupos para las siguientes variables: diferente(s) agente(s) hipoglucémico(s) oral(es) y diferentes tipos de insulina, momento y frecuencia de las inyecciones de insulina.

6. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Los análisis de sensibilidad se planificaron para investigar la influencia de los siguientes factores sobre el tamaño del efecto:

1. Repetición del análisis con exclusión de los estudios no publicados.
2. Repetición del análisis con consideración de la calidad del estudio, como se especificó anteriormente.
3. Repetición del análisis con exclusión de estudios muy largos o amplios para establecer en qué medida dominan los resultados.

7. EVALUACIÓN DEL SESGO DE ESTUDIOS PEQUEÑOS

El sesgo de estudios pequeños se evaluó mediante el uso del método de gráfico en embudo (Egger 1997).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

ESTUDIOS IDENTIFICADOS

La estrategia de búsqueda identificó 1709 citas. Después de la exclusión de dobles y estudios no relacionados con el objetivo de la revisión, dos revisores evaluaron de forma independiente los restantes 192 resúmenes. Se obtuvo el texto completo de 127 estudios potencialmente pertinentes, de los cuales 22 cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. Tres estudios encontrados después de la última búsqueda están en espera de ser evaluados y se incluirán en la primera actualización de esta revisión (Olsson 2002; Stehouwer 2003; Goudswaard 2004).

ACUERDO ENTRE EVALUADORES

El acuerdo observado en la selección de ensayos fue del 94% ($\kappa = 0,71$; IC del 95%: 0,56 a 0,86). En los casos poco claros se llegó a un acuerdo mediante la lectura conjunta de los artículos y la posterior discusión. El acuerdo general observado en la extracción de datos fue del 95%. Los desacuerdos se resolvieron después de discutirlos.

DATOS PERDIDOS

Se estableció contacto con Chow, Fövényi, Holman, y Pontiroli para detalles adicionales con respecto a sus estudios; todos suministraron información adicional (Chow 1995; Fövényi 1997; Holman 1987; Pontiroli 1990).

ESTUDIOS EXCLUIDOS

Las razones de la exclusión de los estudios se mencionan en la "Tabla de estudios excluidos". Las principales razones para la exclusión fueron: Pacientes tratados anteriormente con insulina ($n = 47$), ausencia de un brazo de tratamiento con monoterapia con insulina o con una combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales ($n = 32$), diseño del estudio no apropiado ($n = 12$) y "otras razones" ($n = 14$).

ESTUDIOS INCLUIDOS

Veinte ECA descritos en 22 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. Se informaron los resultados de dos ECA en cuatro artículos separados. Los datos de estas publicaciones duplicadas se combinaron apropiadamente (Gutniak 1987; Karlander 1991, Yki-Järvinen 1999; Mäkimattila 1999) y por lo tanto, se analizaron como dos estudios (Gutniak 1987; Yki-Järvinen 1999). Quince artículos (75%) se publicaron en inglés, tres en alemán (Bachmann 1988; Lotz 1988; Lundershausen 1987), uno en holandés (Wolffenbuttel 1991), uno en húngaro (Fövényi 1997) y dos en chino (Sun 1995, Xu 2001). No se encontraron ensayos elegibles antes del año 1987. Al menos 50% de los estudios fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

ESTUDIOS Y PARTICIPANTES

Los 20 estudios incluidos fueron estudios controlados aleatorios, de los cuales 16 presentaron un diseño paralelo y cuatro un diseño cruzado (cross-over) (Holman 1987; Riddle 1998; Pontiroli 1990; Ravnik-Oblak 1995). La duración promedio ponderada del ensayo fue de 10,0 meses (rango de 2 a 36 meses). En estos estudios se incluyó un total de 1811 participantes (promedio por estudio 91; rango 10 a 432), con un 46% de hombres (rango 29% a 64%). En cinco ensayos no se informó el género (Gutniak 1987; Lotz 1988; Ravnik-Oblak 1995; Riddle 1992; Shank 1995). Los participantes presentaron un promedio de edad de 59,8 años (IC del 95%: 57,6 a 62,1) y una duración promedio conocida de diabetes de 9,6 años (IC del 95%: 8,3 a 10,9). Todos los estudios proporcionaron información sobre el tratamiento hipoglucémico oral al valor inicial. Los detalles adicionales y los criterios para el ingreso en los estudios individuales se enumeran en la Tabla de "Características de los estudios incluidos".

CONTEXTOS DE LOS ESTUDIOS

En un estudio se reclutaron los pacientes en atención primaria (Holman 1987), todos los otros estudios se realizaron en pacientes en atención secundaria. En tres estudios se hospitalizó a los pacientes para las mediciones iniciales y el comienzo del tratamiento con insulina (Gutniak 1987; Ravnik-Oblak 1995; Yki-Järvinen 1992).

CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES(ver tabla "Características de los estudios incluidos")

Se evaluaron veinte estudios que proporcionaron 28 comparaciones entre la monoterapia con insulina y los regímenes de combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales. En los grupos de monoterapia y tratamiento de combinación, la insulina se aplicó como un régimen de inyecciones una vez al día (a la mañana o la hora de acostarse), dos veces al día o múltiples diarias. Los agentes hipoglucemiantes orales utilizados incluyeron sulfonilureas (75%), metformina (4%) o ambas (21%). Las comparaciones se categorizaron inicialmente según la modalidad de la monoterapia con insulina, y posteriormente se dividieron en subcategorías según el régimen de tratamiento de combinación usado, para proporcionar comparaciones clínicamente pertinentes:

- 1) Monoterapia con insulina (inyección una vez al día) versus regímenes de combinación (Holman 1987; Lundershausen 1987; Pontiroli 1990; Riddle 1989; Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995; Sun 1995; Xu 2001).
- 2) Monoterapia con insulina (inyección dos veces al día) versus regímenes de combinación (Bachmann 1988; Chow 1995; Fövényi 1997; Gutniak 1987; Lotz 1988; Ravnik-Oblak 1995; Wolffenbuttel 1991; Wolffenbuttel 1996; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).
- 3) Monoterapia con insulina (inyecciones múltiples diarias) versus regímenes de combinación (Bastyr 1999; Holman 1987; Yki-Järvinen 1992).

MEDIDAS DE RESULTADO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Ningún estudio evaluó las complicaciones de la diabetes, la mortalidad relacionada con la diabetes o la mortalidad total. Todos excepto tres estudios (Lundershausen 1987, Bachmann 1988; Ravnik-Oblak 1995) informaron el control glucémico como valores promedios de HbA_{1c} (Holman 1987; Lotz 1988; Riddle 1989; Riddle 1992) o HbA_{1c}. Cinco estudios proporcionaron cambios en los valores con respecto a los valores iniciales para la glicohemoglobina con desviaciones estándar (Bastyr 1999; Riddle 1992; Riddle 1998; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999). Dos estudios no informaron los valores de glucemia en ayunas (Fövényi 1997; Yki-Järvinen 1992). Tres estudios no proporcionaron el método de análisis para la glicohemoglobina (Sun 1995; Bastyr 1999; Xu 2001). Siete estudios (13 comparaciones) proporcionaron cambios en los valores con respecto a los valores iniciales para el peso corporal con desviaciones estándar (Bastyr 1999; Chow 1995; Fövényi 1997; Gutniak 1987; Riddle 1992; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).

Todos los estudios excepto tres informaron el requisito de insulina (Ravnik-Oblak 1995; Sun 1995; Xu 2001).

Tres estudios evaluaron la satisfacción del paciente, la calidad de vida o el bienestar general (Chow 1995; Riddle 1989; Yki-Järvinen 1992).

Todos menos siete estudios (Fövényi 1997; Lundershausen 1987; Pontiroli 1990; Ravnik-Oblak 1995; Riddle 1989; Wolffenbuttel 1991; Xu 2001) proporcionaron algún tipo de información sobre los eventos hipoglucémicos, aunque sólo tres (Riddle 1992; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999) proporcionaron el número de eventos hipoglucemiantes con desviaciones estándar.

En dos estudios se informaron otros efectos adversos (Bastyr 2000; Riddle 1998).

CALIDAD METODOLÓGICA

Se asignaron las puntuaciones de la calidad metodológica de los estudios incluidos (rango de la escala cero (min.) a siete (max.)) mediante los criterios descritos anteriormente. Estos se enumeran en la tabla de estudios incluidos. Para determinar una puntuación de calidad se utilizó solamente la información publicada en los ensayos. El cálculo entre observadores de los ítems de la calidad del estudio reveló un acuerdo observado considerable del 82% ($\kappa = 0,62$; IC del 95%: 0,48 a 0,76). La calidad promedio de los estudios fue 2,6 (IC 95%: 1,5 a 3,7). La tasa promedio de abandono de los pacientes fue 5,5%. Sin considerar un estudio con una tasa de abandono del 51% (Bachmann 1988), la tasa de abandono promedio fue sólo 1,4%. Ninguno de los estudios informó el cálculo del poder estadístico. De los cuatro estudios cruzados (cross-over) ninguno tuvo un período de lavado y dos estudios analizaron los datos para los efectos del arrastre y del período. Cuatro estudios no describieron los criterios de inclusión (Holman 1987; Lundershausen 1987; Riddle 1992; Xu 2001). En la mayoría de los estudios se excluyeron los pacientes con comorbilidad y complicaciones de la diabetes.

ASIGNACIÓN AL AZAR

Ocho estudios detallaron el método de asignación al azar (Bastyr 2000; Chow 1995; Lotz 1988; Riddle 1989; Riddle 1992; Shank 1995; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999), aunque en dos ensayos no fue posible considerar el método como adecuado (Chow 1995; Lotz 1988). En quince estudios (75%) el ocultamiento de la asignación fue inadecuado o poco claro, y en cinco estudios el ocultamiento de la asignación fue adecuado (Riddle 1989; Riddle 1992; Riddle 1998; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).

CEGAMIENTO

El método de cegamiento mencionado fue abierto en ocho estudios, simple ciego en dos, doble ciego en tres y triple ciego en cuatro. Ningún estudio informó la verificación de las condiciones de cegamiento en los pacientes y prestadores de atención sanitaria.

ABANDONOS Y ANÁLISIS DEL TIPO INTENCIÓN DE TRATAR (INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS)

El 70% de los estudios informó los abandonos en forma detallada. En seis estudios se describieron los análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat-analyses).

RESULTADOS

EFFECTOS DE LA MONOTERAPIA CON INSULINA VERSUS INSULINA EN COMBINACIÓN CON AGENTES HIPOGLUCEMIANTES

1. CONTROL GLUCÉMICO (hemoglobina glucosilada)

Las comparaciones se categorizaron inicialmente según la modalidad de la monoterapia con insulina (una vez al día, dos veces al día, o inyecciones múltiples-diarias), y posteriormente se dividieron en subcategorías según el régimen de tratamiento de combinación utilizado, para proporcionar subgrupos clínicamente útiles como se planificó previamente. De trece estudios (21 comparaciones) se extrajeron datos suficientes para calcular los efectos combinados sobre el control glucémico.

(a) Regímenes de monoterapia con insulina una vez al día (Comparación 01.01)

En nueve comparaciones, se comparó la monoterapia con insulina aplicada como una única inyección a la mañana (Pontiroli 1990) o a la noche (Holman 1987; Riddle 1989; Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995; Sun 1995; Xu 2001) con una inyección similar de insulina combinada con una sulfonilurea (SU). Un estudio (Lundershausen 1987) no proporcionó información sobre el momento de las inyecciones de insulina. En un metanálisis se combinaron los datos de cinco comparaciones que compararon una única inyección vespertina de insulina con una de insulina vespertina combinada con sulfonilurea diurna (Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995; Sun 1995; Xu 2001). El tratamiento de combinación de insulina con agentes hipoglucemiantes orales (OHA) se asoció a una disminución promedio significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,3% (IC del 95%: 0,0% a 0,6; $P = 0,03$) en comparación con la monoterapia con insulina. La heterogeneidad fue baja ($I^2=16,3\%$; $ji^2= 4,8$; $P = 0,31$). Cuatro comparaciones no se incluyeron en el metanálisis. Lundershausen 1987 no informó datos de resultado para HbA1(c) y tres estudios cruzados (cross-over) con diseño heterogéneo presentaron efecto de arrastre potencial para HbA1(c) (Holman 1987; Pontiroli 1990; Riddle 1989). Pontiroli 1990 y Riddle 1989 informaron un mejor control glucémico con tratamiento de combinación, mientras que Holman 1987 y Lundershausen 1987 no encontraron diferencias en comparación con la monoterapia con insulina.

(b) Regímenes de monoterapia con insulina dos veces al día (Comparación 02.01)

(i) Insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) a la hora de acostarse más agentes hipoglucemiantes orales

En siete comparaciones, se comparó la monoterapia con insulina dos veces al día con insulina NPH a la hora de acostarse combinada con SU (1) (Fövényi 1997; Wolffenbuttel 1996; Yki-Järvinen 1999), metformina (2) (Yki-Järvinen 1999), o SU más metformina (3) (Chow 1995; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).

- Insulina NPH a la hora de acostarse más SU (tres comparaciones) (**Comparación 02.01.01**)

El tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a una disminución promedio no significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,1% (IC del 95%: -0,9% a 1,1%; $P = 0,87$) en comparación con la monoterapia con insulina. La heterogeneidad fue alta ($I^2 = 90,4\%$; $ji^2 = 20,9$; $P < 0,0001$). Después de la eliminación de un estudio amplio de calidad deficiente (Fövényi 1997) la monoterapia con insulina se asoció a una disminución promedio no significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c de un 0,4% (IC del 95%: -0,9 a 0,1; $P = 0,08$) en comparación con el tratamiento de combinación de insulina con OHA. No se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$; $ji^2 = 0,81$; $P = 0,37$).

- Insulina NPH a la hora de acostarse más metformina (una comparación) (**Comparación 02.01.02**)

El tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a una disminución promedio significativa de HbA1c del 0,6% ($P < 0,05$) en comparación con la monoterapia con insulina.

- Insulina NPH a la hora de acostarse más SU más metformina (tres comparaciones) (**Comparación 02.01.03**)

La monoterapia con insulina se asoció a una disminución promedio no significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,2% (IC del 95%: -0,7% a 0,4%; $P = 0,54$) en comparación con el tratamiento de combinación de insulina con OHA. La heterogeneidad fue moderada ($I^2 = 33,1\%$; $ji^2 = 2,99$; $P = 0,22$). La eliminación de un estudio de calidad deficiente (Chow 1995) no cambió este resultado.

(ii) Insulina NPH matutina más agentes hipoglucemiantes orales
En cuatro comparaciones, la monoterapia con insulina de dos veces al día se comparó con la insulina NPH matutina combinada con SU (Lotz 1988; Wolffenbuttel 1991; Wolffenbuttel 1996) o SU más metformina (Yki-Järvinen 1992) (**Comparación 02.01.04**). La monoterapia con insulina se asoció a una disminución promedio no significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,4% (IC del 95%: 0,1% a 0,8%; $P = 0,03$) en comparación con el tratamiento combinado de insulina con OHA. No se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$; $ji^2 = 1,5$; $P = 0,68$).

(iii) Insulina dos veces al día más agentes hipoglucemiantes orales

En tres comparaciones, la monoterapia con insulina se comparó con insulina premezclada 30/70 combinada con SU dos veces al día (a la mañana y a la hora de acostarse) (Bachmann 1988; Gutniak 1987; Ravnik-Oblak 1995). Bachmann 1988 y Ravnik-Oblak 1995 informaron HbA1(c) como valores de mediana. Gutniak 1987 y Bachmann 1988 no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la monoterapia y el tratamiento de combinación y Ravnik-Oblak 1995 encontró una HbA1c significativamente inferior para el tratamiento de combinación ($P < 0,05$).

(c) *Múltiples inyecciones diarias de insulina (Comparación 03.01)*

En dos comparaciones (Bastyr 1999; Yki-Järvinen 1992), se comparó un régimen de inyecciones múltiples de insulina (insulina soluble previa a la comida con insulina NPH a la hora de acostarse) con insulina NPH a la hora de acostarse combinada con SU o SU más metformina (**Comparación 03.01.01**). El tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a una disminución promedio no significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,2% (IC del 95%: -0,4% a 0,1%; $P = 0,30$) en comparación con la monoterapia con insulina. No se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$; $ji^2 = 0,42$; $P = 0,48$).

En dos comparaciones, se compararon regímenes similares de inyecciones múltiples con ultralenta matutina (Holman 1987) o insulina NPH (Yki-Järvinen 1992) combinada con SU. En ambos estudios la disminución promedio de HbA1 no fue significativamente diferente entre los regímenes. Un estudio comparó un régimen de inyecciones múltiples de insulina con un régimen de inyecciones múltiples similar combinado con SU (Bastyr 1999). La disminución promedio de HbA1c no difirió significativamente entre regímenes.

(d) *Análisis de subgrupos*

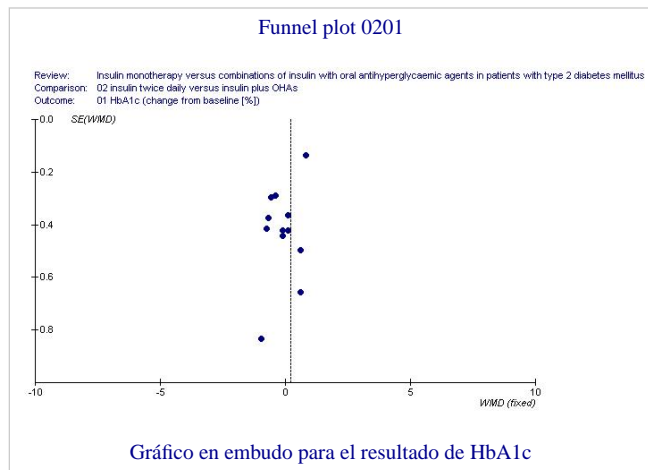
En un análisis de subgrupos se combinaron los estudios que incluían metformina (\pm SU) en el tratamiento de combinación de insulina con OHA (Chow 1995; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999). (**comparación 04.01**) de Yki-Järvinen 1999 se incluyó la más exitosa de tres comparaciones, para la que no se planificó el análisis previamente. No se encontraron diferencias significativas del tratamiento de combinación de insulina con OHA con respecto a la monoterapia con insulina. Esto no cambió después de la exclusión de un estudio de calidad deficiente (Chow 1995).

(e) *Análisis de sensibilidad*

Dado que sólo se incluyeron estudios publicados en esta revisión, no se realizaron los análisis planificados previamente que excluían ensayos no publicados. La repetición de los análisis no alteró significativamente los resultados a excepción de un ensayo amplio de calidad deficiente (comparación 02.01.01) y otro ensayo de calidad deficiente (comparación 02.01.03 y 04.01)

(f) *Sesgo de estudios pequeños*

Para el resultado del control glucémico de (HbA1c) se evaluaron los gráficos en embudo de la comparación 02.01. La evaluación visual indica sesgo de estudios pequeños ([Funnel plot 0201](#)). Otras comparaciones incluyeron muy pocos estudios como para evaluar el sesgo mediante diagramas en embudo.



2. HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia se informó cuantitativa o cualitativamente en todos excepto seis estudios (Fövényi 1997; Lundershausen 1987; Pontiroli 1990; Ravnik-Oblak 1995; Riddle 1989; Xu 2001). La heterogeneidad en las definiciones utilizadas entre los estudios, y la calidad de los informes de hipoglucemia imposibilitó la combinación de los datos. De los catorce estudios (22 comparaciones) que informaron hipoglucemia, en ninguno excepto en una comparación (Yki-Järvinen 1999) se demostraron diferencias significativas en la frecuencia de eventos hipoglucemiantes (sintomáticos o bioquímicos) entre la monoterapia con insulina y el tratamiento de combinación de insulina con OHA. En términos generales, se informó sólo un episodio de hipoglucemia grave (que requirió asistencia de terceros) (Wolffenbuttel 1996).

(a) Regímenes de monoterapia con insulina una vez al día

Las tasas de hipoglucemia se informaron con cierto detalle en seis estudios que compararon una única inyección de insulina diaria aplicada a la noche (Holman 1987; Riddle 1989; Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995; Sun 1995) con una inyección similar de insulina más agentes hipoglucemiantes orales. No se presentaron episodios de hipoglucemia grave (con requerimiento de asistencia de terceros). Riddle 1998 informó síntomas más frecuentes compatibles con hipoglucemia (aunque no se confirmaron bioquímicamente) con el tratamiento de combinación (51% de pacientes) en comparación con la monoterapia con insulina (37%) ($P < 0,05$), aunque los investigadores del ensayo consideraron como un factor importante la tasa más rápida de disminución de HbA1c observada en el grupo de tratamiento de combinación. Los aumentos no estadísticamente significativos de la hipoglucemia con tratamiento de combinación se informaron en dos estudios (Riddle 1992 ((promedio \pm DE) $8,8 \pm 6,6$ versus $6,9 \pm 6,6$ eventos hipoglucemiantes sintomáticos por paciente), Shank

1995 ($0,1 \pm 0,2$ versus $0,2 \pm 0,3$ de episodios hipoglucemiantes (glucemia inferior a $3,89$ mmol/l) por paciente por semana. Sun 1995 informó sobre una persona que presentó síntomas hipoglucemiantes en cada uno de los grupos de monoterapia y de tratamiento de combinación. Riddle 1989 informó cualitativamente sobre tasas similares de hipoglucemia para ambos regímenes. Holman 1987 informó una frecuencia similar no significativa de hipoglucemia "suficiente como para interrumpir las actividades diarias normales", que se presentó en seis (40%) de los pacientes con insulina basal una vez al día y cinco (33%) de aquellos tratados con sulfonilurea más insulina.

(b) Regímenes de monoterapia con insulina dos veces al día

(i) Insulina NPH a la hora de acostarse más agentes hipoglucemiantes orales.

La hipoglucemia se informó en cuatro estudios con monoterapia con insulina dos veces al día en comparación con insulina NPH a la hora de acostarse más cualquiera de las dos sulfonilureas (1) (Wolffenbuttel 1996; Yki-Järvinen 1999), metformina (2) (Yki-Järvinen 1999), o sulfonilurea más metformina (3) (Chow 1995; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).

- Insulina NPH a la hora de acostarse más sulfonilurea

Yki-Järvinen 1999 informó una frecuencia similar de episodios hipoglucemiantes sintomáticos después de más de 12 meses del tratamiento, que afectó a (promedio \pm DE) $3,4 \pm 4,7$ pacientes bajo tratamiento de combinación versus $3,9 \pm 7,8$ pacientes tratados con insulina solamente. Los episodios hipoglucemiantes en ayunas (glucosa en ayunas supervisada por el mismo paciente inferior a $3,5$ mmol/l) fueron menos comunes con monoterapia con insulina dos veces al día (1,2% de valores de glucosa en ayunas) que con sulfonilurea más insulina a la hora de acostarse (2,2%) ($P < 0,05$). Wolffenbuttel 1996 informó sólo hipoglucemia grave, que no ocurrió en los brazos de tratamiento.

- Insulina NPH a la hora de acostarse más metformina

Un ensayo (Yki-Järvinen 1999) informó muchos menos episodios sintomáticos hipoglucemiantes ((promedio \pm DE episodios por paciente) $1,8 \pm 1,7$ versus $3,9 \pm 7,8$) con insulina más metformina en comparación con insulina solamente ($P < 0,05$). Los episodios hipoglucemiantes bioquímicos en ayunas (inferior a $3,5$ mmol/l) fueron similares 1,1% versus 1,2% a las mediciones para insulina más metformina y monoterapia con insulina respectivamente.

- Insulina NPH a la hora de acostarse más sulfonilurea y metformina

Las tasas de hipoglucemia sintomática fueron similares en tres estudios que compararon la monoterapia con insulina dos veces al día con regímenes con sulfonilurea más metformina más insulina NPH a la hora de acostarse; Chow 1995 (promedio \pm DE de eventos hipoglucemiantes por paciente): $1,4$ versus $1,0$; Yki-Järvinen 1992: $4,0 \pm 5,5$ versus $1,0 \pm 5,3$; Yki-Järvinen

1999: $3,9 \pm 7,8$ versus $3,3 \pm 7,7$ para monoterapia versus tratamiento de combinación, respectivamente (no significativo para cada comparación). En un estudio (Yki-Järvinen 1992 se informó que la frecuencia de mediciones de glucosa en sangre capilar baja era similar (inferior a 4,0 mmol/l), aunque Yki-Järvinen 1999 informó mucho más hipoglucemia en ayunas (inferior a 3,5 mmol/l) con el tratamiento de combinación en comparación con la monoterapia con insulina (1,8% versus 1,2% respectivamente, para todas las mediciones de glucosa en ayunas ($P < 0,01$).

(ii) Insulina NPH matutina más sulfonilurea

Yki-Järvinen 1992 informó tasas similares no significativas de eventos hipoglucemiantes sintomáticos con monoterapia y tratamiento de combinación (promedio \pm DE por paciente) $4 \pm 5,5$ versus $3 \pm 5,7$; respectivamente. Wolffenbuttel 1996 informó una frecuencia no significativa de hipoglucemia grave (con requerimiento de asistencia de terceros), que en la duración total del estudio afectó sólo a un individuo en el grupo de tratamiento de combinación.

(iii) Insulina dos veces al día más sulfonilurea

Bachmann 1988 informó sobre tasas similares de hipoglucemia con ambos regímenes (17% versus 20% de los pacientes afectados respectivamente (no significativo).

Gutniak 1987 informó más pacientes que experimentaron hipoglucemia (glucosa inferior a 3,5 mmol/l) con tratamiento de combinación que con monoterapia en las dos primeras semanas del estudio (8,8% versus 4,1%, $P < 0,002$) aunque las tasas de hipoglucemia descendieron durante la evolución del estudio a 1,2% y 2,6% por semana a los tres meses (no significativo entre grupos). No se informaron tasas generales de hipoglucemia en todo el estudio.

(c) Inyecciones de insulina múltiples diarias

Se informó la frecuencia de hipoglucemia en tres estudios que compararon un régimen de inyecciones múltiples de insulina (insulina soluble previa a la comida con insulina NPH a la hora de acostarse) versus insulina NPH a la hora de acostarse más sulfonilurea (Bastyr 1999; Holman 1987) o sulfonilurea más metformina (Yki-Järvinen 1992).

La hipoglucemia sintomática (Holman 1987; Yki-Järvinen 1992) y bioquímica (Bastyr 1999 (glucemia $< 3,0$ mmol/l) fue menor, aunque no significativamente, con el tratamiento de combinación en los tres estudios; Holman 1987: 33% versus 47% de los pacientes afectados; Yki-Järvinen 1992: (promedio \pm DE) $1 \pm 5,3$ versus $2 \pm 5,6$ episodios por paciente; Bastyr 1999: $0,9 \pm 2,3$ versus $1,2 \pm 2,4$ eventos por paciente durante 30 días, para el tratamiento de combinación y la monoterapia con insulina respectivamente (no significativo para cada comparación).

Yki-Järvinen 1992 informó una frecuencia similar de hipoglucemia bioquímica ($< 4,0$ mmol/l) con ambos regímenes. Yki-Järvinen 1992 también comparó el mismo régimen de inyecciones múltiples con una combinación de insulina NPH matutina más sulfonilurea. La hipoglucemia sintomática ((promedio \pm DE) $3 \pm 5,7$ versus $2 \pm 5,6$ episodios por paciente,

para la monoterapia y el tratamiento de combinación respectivamente) y los valores de glucosa supervisados por los pacientes $< 4,0$ mmol/l no fueron significativamente diferentes entre grupos. Bastyr 1999, que comparó un régimen de inyecciones de insulina múltiples con sulfonilurea más insulina soluble antes de comer, no encontró diferencias significativas en las tasas de hipoglucemia en 30 días. El promedio \pm DE de los episodios de hipoglucemia por paciente durante 30 días fue $1,2 \pm 2,4$ versus $1,0 \pm 1,7$; respectivamente.

3. DOSIS DE INSULINA

Las dosis de insulina se titularon a niveles glucémicos predeterminados basados en los valores promedio de glucosa en ayunas (\pm postprandial) o diurna en catorce estudios; el nivel promedio de glucosa en ayunas fue inferior a 7,0 mmol/l (rango: inferior a 5,6 a inferior a 10,1 mmol/l) (Bachmann 1988; Chow 1995; Fövényi 1997; Gutniak 1987; Holman 1987; Lundershausen 1987; Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995; Wolffenbuttel 1991; Wolffenbuttel 1996; Xu 2001; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999). Seis estudios no informaron formalmente sobre los niveles de glucosa a los cuales se titularon las dosis de insulina (Bastyr 1999; Lotz 1988; Pontiroli 1990; Ravnik-Oblak 1995; Riddle 1989; Sun 1995). Tres estudios utilizaron los algoritmos estructurados de ajuste de la dosis de insulina basados en los niveles de glucosa capilar en ayunas medidos por los pacientes. Riddle 1992 comenzó las inyecciones de insulina con 30 unidades/día y aumentó la dosis en forma semanal a 20 unidades para la glucosa capilar promedio en ayunas superior a 10 mmol/l, a 15 unidades para 7,8 a 10 mmol/l, a 10 unidades para 6,7 a 7,8 mmol/l y a 5 unidades para la glucosa capilar promedio de 5,6 a mmol/l a 6,7. Se permitió una reducción de la dosis de insulina de cinco a diez unidades para la hipoglucemia recurrente sintomática o bioquímica (inferior a 3,3 mmol/l). Riddle 1998 comenzó las inyecciones de insulina a diez unidades/día y aumentó la dosis semanal a diez unidades hasta que la glucosa en ayunas fue inferior a 7,8 mmol/l durante dos días consecutivos, luego a cinco unidades semanales hasta que la glucosa en ayunas fue inferior a 6,7 mmol/l, con la intención de alcanzar un nivel de glucosa en ayunas de 5,5 a 6,7 mmol/l. Yki-Järvinen 1999 utilizó un régimen de ajuste de la dosis de insulina realizado por el paciente basado en las mediciones diarias de glucosa en ayunas. La dosis de insulina inicial igualó la glucosa capilar (mmol/l) en ayunas y las dosis de insulina fueron posteriormente aumentadas dos o cuatro unidades, si tres mediciones sucesivas de glucosa en ayunas estuvieron por encima de 6 u 8 mmol/l, respectivamente. Tres estudios restringieron la dosis máxima de insulina en los regímenes de combinación mediante la utilización de insulina NPH una vez al día. Fövényi 1997 consideró el tratamiento de combinación no satisfactorio si los requisitos de insulina excedieron 40 unidades a la hora de acostarse; dichos pacientes se cambiaron a la monoterapia con insulina de dos veces al día. Chow 1995 limitó la dosis máxima diaria de insulina para los regímenes de tratamiento de combinación y de monoterapia con insulina a 26 y 84 unidades (o inferior a una unidad/kg de peso corporal), respectivamente.

Además, cuando la dosis de insulina a la hora de acostarse excedió las 24 unidades, la dosis de insulina se distribuyó en dos inyecciones diarias. Lotz 1988 limitó de igual manera la dosis máxima de una única inyección diaria de insulina NPH a 28 unidades.

En términos generales, el tratamiento de combinación de agentes hipoglucemiantes de insulina oral se asoció a una reducción relativa de medias ponderada en el requisito de insulina diario total de 46% (rango: -5 a 74%) en comparación con la monoterapia con insulina.

En comparación con una inyección de insulina diaria individual, los regímenes que combinaron una sulfonilurea con una inyección similar diaria de insulina se asociaron a una reducción relativa del 29% en la dosis de insulina diaria total. En comparación con insulina dos veces al día, los regímenes de combinación con insulina NPH a la hora de acostarse se asociaron a reducciones relativas del 57%, 29% y 64%, para sulfonilurea, metformina o ambos agentes orales, respectivamente. De igual manera, los regímenes que combinaron la insulina NPH a la mañana con una sulfonilurea ± metformina y los regímenes que utilizaron insulina con sulfonilurea dos veces al día, se asociaron a reducciones relativas en la dosis de insulina diaria total de 43% y 42% respectivamente, en comparación con la monoterapia con insulina dos veces al día.

En comparación con las inyecciones diarias múltiples de insulina, los regímenes de combinación también se asociaron a una reducción relativa del requisito diario de insulina del 48%.

4. BIENESTAR, CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO

Dos estudios evaluaron objetivamente el bienestar, la calidad de vida o la satisfacción con el tratamiento. Chow 1995 utilizó un cuestionario de bienestar estructurado, basado en una escala analógica visual (EAV) para evaluar el bienestar y la aceptación subjetiva de las inyecciones de insulina. Se observaron mejorías significativas similares en el bienestar subjetivo después de la iniciación del tratamiento con insulina con los grupos de monoterapia con insulina y de tratamiento de combinación de insulina con OHA. Sin embargo, muchos más pacientes en el grupo de tratamiento de combinación desearon continuar con el tratamiento con insulina al final del estudio (89% versus 76% para la monoterapia con insulina, $P < 0,0001$). Yki-Järvinen 1992 también evaluó el bienestar subjetivo con cuestionarios. El tratamiento con insulina con todos los regímenes de tratamiento con insulina se asoció a una mejoría significativamente mayor en la sensación subjetiva de bienestar (74%, 84%, 100% y 86% para las inyecciones múltiples de insulina, OHA + insulina NPH matutina, OHA + insulina NPH vespertina y grupos de insulina mezclada dos veces al día, respectivamente) en comparación con el grupo de control (mejoría del 41%) ($P < 0,001$).

Wolffenbuttel 1991 y Wolffenbuttel 1996 informaron cualitativamente sobre un "bienestar aumentado en casi todos los pacientes", aunque no se especificaron los métodos para

medir el bienestar y no se realizaron comparaciones entre grupos.

5. Efectos adversos

GANANCIA DE PESO

Quince estudios proporcionaron información sobre los resultados de peso corporal (índice de peso o masa corporal). Debido a la heterogeneidad de los datos informados y la ausencia de desviaciones estándar de las diferencias medias en la mayoría de los estudios sólo se combinaron estadísticamente los resultados de los estudios en tres subgrupos (Comparación 02.02.01; Comparación 02.02.03 y Comparación 02.03.01).

(a) Regímenes de monoterapia con insulina una vez al día

En cuatro estudios se informó el cambio promedio del peso dentro del grupo con respecto al valor inicial. Riddle 1992; Riddle 1998; Shank 1995 encontraron una tendencia no significativa a un mayor aumento de peso con el tratamiento de combinación de insulina-sulfonilurea en comparación con la insulina vespertina solamente (3,3 versus 3,9 kg, 4 versus 4,3 kg, 0,6 versus 4,5 kg, monoterapia con insulina versus tratamiento de combinación para cada estudio, respectivamente). Un estudio cruzado (cross-over) (Riddle 1989) informó un aumento de peso significativamente mayor para los pacientes con tratamiento de combinación de insulina con OHA (promedio ± DE) $2,6 \pm 1,8$ kg en comparación con insulina solamente ($0,6 \pm 2,2$ kg; $P < 0,01$), aunque se observó un efecto significativo de arrastre de los factores de confusión, lo que sugiere que el aumento de peso asociado a cada intervención terapéutica se vio afectado por el orden del tratamiento.

Holman 1987 no encontró diferencias significativas en el peso entre grupos al final de cada período de tratamiento. Cuatro estudios (Lundershausen 1987; Pontiroli 1990; Sun 1995; Xu 2001) no proporcionaron datos de aumento de peso.

(b) Regímenes de monoterapia con insulina dos veces al día

(i) Insulina NPH a la hora de acostarse más agentes hipoglucemiantes orales

- Insulina NPH a la hora de acostarse más sulfonilurea (tres comparaciones) (**Comparación 02.02.01**)

Comparado con la monoterapia con insulina, el tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a un menor aumento de peso no significativo (diferencia de medias ponderada combinada) de 0,2 kg (IC del 95%: -0,2 a 0,6; $P = 0,3$) (Fövényi 1997; Yki-Järvinen 1999). No hubo heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$; $P = 0,69$). Wolffenbuttel 1996 informó sobre un aumento de peso promedio no significativo de 4 kg y 4,4 kg con monoterapia con insulina y tratamiento de combinación de insulina con OHA, respectivamente.

- Insulina NPH a la hora de acostarse más metformina (una comparación)

El tratamiento de combinación de insulina con OHA dio lugar a un aumento de peso promedio de 3,7 kg significativamente

menor en comparación con la monoterapia con insulina ($P < 0,01$) (Yki-Järvinen 1999).

- Insulina NPH a la hora de acostarse más sulfonilurea y metformina (tres comparaciones) (**Comparación 02.02.03**)

En comparación con la monoterapia con insulina, el tratamiento de combinación se asoció a un menor aumento de peso no significativo (diferencia de medias ponderada combinada) de 1,5 kg (IC del 95%: -0,1 a 3,2; $P = 0,07$) La prueba para la heterogeneidad no fue significativa ($I^2 = 4,69$; $P = 0,1$), aunque la prueba I^2 mostró una heterogeneidad notable ($I^2 = 57,3\%$) (Chow 1995; Yki-Järvinen 1992; Yki-Järvinen 1999).

(ii) Insulina NPH matutina más agentes hipoglucemiantes orales. En una comparación, el aumento de peso con monoterapia con insulina fue 0,4 kg menos con monoterapia en comparación con el tratamiento de combinación ($P = 0,57$) (Yki-Järvinen 1992). Wolffenbuttel 1991 también informó un aumento de peso similar con ambos regímenes (aumento de peso promedio 4,2 kg con monoterapia versus 3,9 kg con insulina/sulfonilurea (no significativo)). Lotz 1988 expresó los datos de peso como cambio de porcentaje en el índice de BROCA; no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

(iii) Insulina dos veces al día más agentes hipoglucemiantes orales.

Gutniak 1987 informó un mayor aumento de peso, no significativo, con el tratamiento de combinación de insulina con OHA en comparación con la monoterapia con insulina. Ravnik-Oblak 1995 informó aumentos significativos similares del peso corporal (promedio) (cambio absoluto expresado en IMC) con ambos tratamientos. No se consideraron los datos de Bachmann 1988 porque los pacientes se retiraron de este estudio si su aumento de peso excedía los 3 kg.

(c) Inyecciones de insulina múltiples diarias

En comparación con la monoterapia con insulina, el tratamiento de combinación de insulina con OHA (Bastyr 1999; Yki-Järvinen 1992) se asoció a un aumento de peso significativamente menor (diferencia de medias ponderada combinada) de 1,1 kg (IC del 95%: 0,5 a 1,7; $P < 0,001$) (**Comparación 02.03.01**). Holman 1987 informó un aumento de peso similar con ambos tratamientos. Yki-Järvinen 1992 también comparó las inyecciones múltiples diarias de insulina con sulfonilurea más metformina e insulina NPH matutina. El aumento de peso con tratamiento de combinación fue menor, aunque no significativamente. Bastyr 1999 informó un aumento de peso menor no significativo con sulfonilurea combinada con insulina soluble previa a las comidas en comparación con el tratamiento con insulina en bolo basal.

6. OTROS EFECTOS ADVERSOS

Ningún estudio evaluó la morbilidad, mortalidad o mortalidad total relacionadas con la diabetes, aunque dos estudios informaron eventos adversos con cierto detalle (Bastyr 1999; Riddle 1998). Estos estudios no informaron diferencias significativas de frecuencia o gravedad de los eventos adversos

con los regímenes de insulina o de tratamiento de combinación. En ningún estudio se informaron síntomas gastrointestinales como una medida de resultado, aunque en un estudio (Yki-Järvinen 1999) los efectos secundarios de la metformina (diarrea, sabor metálico, malestar abdominal) provocaron la interrupción de los estudios en cuatro pacientes que habían sido asignados al azar para recibir metformina con insulina (3 de 24) o insulina y sulfonilurea (1 de 24 pacientes).

DISCUSIÓN

Resumen de los hallazgos y limitaciones.

Esta revisión se realizó para evaluar los efectos de la monoterapia con insulina comparada con las combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar del tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales. De 127 estudios potencialmente pertinentes, 20 ensayos clínicos aleatorios cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión. Estos estudios incluyeron un total de 1811 participantes, y la duración promedio del ensayo fue diez meses. La edad promedio de los participantes fue de 59,8 años y la duración conocida de la diabetes fue de 9,6 años. Se evaluaron y se categorizaron veintiocho comparaciones pertinentes según esquemas de tratamiento clínicamente pertinentes, basados en la frecuencia y el momento del día de las inyecciones de insulina y la clase de agentes hipoglucemiantes orales utilizados.

Se observó heterogeneidad clínica significativa en los criterios de inclusión de estudios individuales en lo que se refiere al (a los) agente(s) hipoglucémico(s) oral(es) (y dosis) usado(s) y el nivel de glucemia necesaria para determinar el fracaso del agente oral (ver tabla de estudios incluidos), que reflejan un cambio en el uso de agentes hipoglucemiantes orales con el transcurso del tiempo, reglamentaciones de homologación de fármacos en diferentes países y un enfoque moderno más agresivo del tratamiento de la glucemia en la diabetes tipo 2.

De los agentes orales usados en los regímenes de tratamiento de combinación, las sulfonilureas se utilizaron con mayor frecuencia (75% de todas las comparaciones), luego la sulfonilurea con metformina (21%), y en un estudio (4%) se utilizó un régimen de combinación de metformina con insulina.

La calidad general de los estudios fue deficiente (puntuación promedio 2,6 de un máximo de siete puntos), y sólo cinco estudios presentaron un ocultamiento adecuado de la asignación. La mayoría de los estudios (85%) presentaron una duración del seguimiento menor al año, de manera que los efectos a largo plazo sobre el control glucémico, las complicaciones relacionadas con la diabetes y otros resultados pertinentes son poco claros. Excepto en una subcategoría (comparación 02.01.01), la heterogeneidad fue estadísticamente baja o moderada. Los resultados de esta revisión deben interpretarse teniendo en cuenta estas limitaciones.

Control glucémico

El control glucémico fue la principal medida de resultado en todos los estudios. De trece estudios (21 comparaciones) se pudieron extraer suficientes datos como para calcular los efectos combinados sobre el control glucémico. No se utilizaron los cuatro estudios cruzados (cross-over) para los análisis porque no se disponía de los datos específicos de las fases y no utilizaron períodos de lavado.

Los resultados de esta revisión sistemática no demuestran beneficios estadísticamente significativos en el control glucémico con monoterapia con insulina (dos o más inyecciones diarias) versus agentes hipoglucemiantes orales combinados con una única inyección a la hora de acostarse de insulina protamina neutra Hagedorn (NPH), excepto en un estudio que incluyó un brazo de tratamiento de combinación con insulina-metformina (Yki-Järvinen 1999). Este estudio informó un control glucémico significativamente mejor con insulina-metformina en comparación con otros regímenes de combinación de insulina con OHA y también con monoterapia con insulina. En comparación con insulina-sulfonilurea, el tratamiento de combinación de insulina-metformina dio lugar a una mejoría significativamente mayor en HbA1c del 0,6% ($-1,9 \pm 1,4$ versus $-2,5 \pm 1,7$; $P < 0,05$). Esto es también de importancia clínica porque el UKPDS (UKPDS 33) informó una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 25% en la microvasculopatía, con una diferencia de 0,9% en HbA1c entre los pacientes tratados en forma intensiva y convencional. Sin embargo, debe observarse que en este estudio (Yki-Järvinen 1999), el análisis no fue del tipo intención de tratar (intention-to-treat) y sólo finalizaron el estudio 19 de 24 (79%) pacientes asignados al azar para recibir insulina-metformina. Además, se perdió el efecto de ahorro de insulina de la sulfonilurea. Por lo tanto, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela.

El tratamiento de combinación de insulina con OHA proporcionó HbA1c estadísticamente muy baja (diferencia combinada de 0,3%) en comparación con la monoterapia con insulina cuando ésta se aplicó como una inyección de insulina NPH una vez al día. Por el contrario, la monoterapia con insulina (NPH o insulina mezclada) dos veces al día proporcionó una HbA1c (diferencia combinada 0,4%) más baja que en el tratamiento de combinación de insulina con OHA sólo si la insulina se administró como una única inyección matutina. Dado que estos regímenes se usan actualmente con poca frecuencia en el tratamiento de la diabetes tipo 2, las conclusiones establecidas a partir de estos resultados son limitadas. Además, en ambos casos las diferencias de medias ponderadas entre los dos esquemas de insulina fueron pequeñas y, aunque estadísticamente significativas, menos relevantes clínicamente.

Estos resultados indican que los regímenes de tratamiento de combinación actuales deben proporcionar al menos un control glucémico equivalente en comparación con la monoterapia con insulina. Esto es importante para la atención diaria de la diabetes, ya que el simple agregado de insulina NPH a la hora

de acostarse a agentes hipoglucemiantes orales (metformina \pm sulfonilurea) puede permitir a médicos y pacientes superar una posible resistencia al uso de insulina. Además, desde un punto de vista clínico, se podrían mantener los efectos beneficiosos de ahorro de insulina de los agentes orales. En este sentido la continuación de la sulfonilurea es más beneficiosa que la continuación de la metformina. Los que se oponen al tratamiento de combinación de insulina NPH-OHA a la hora de acostarse sugieren que con este enfoque el control glucémico permanece por debajo del nivel óptimo (Westphal 2003); sin embargo, los resultados de esta revisión demuestran que la monoterapia con insulina tampoco es mejor en lo que respecta al control glucémico. Esto es de relevancia particular para los pacientes ancianos en los que el riesgo inherente de hipoglucemia puede superar los beneficios del control glucémico estricto.

Calidad de vida

Se investigaron los temas relacionados a la calidad de vida en sólo cuatro estudios, de manera que esta revisión no pudo ser concluyente con respecto a la calidad de vida. En general, estos estudios informaron un mejor bienestar mediante la monoterapia con insulina y los regímenes de combinación de insulina con OHA, sin diferencias significativas entre los grupos.

Dosis de insulina

En el setenta por ciento de los estudios las dosis de insulina se titularon a niveles glucémicos predeterminados basados en los valores promedio de glucosa en ayunas o diurna (nivel promedio de glucosa en ayunas inferior a 7,0 de mmol/l; rango 5,6 a 10,1 mmol/L). En menos de la mitad de los estudios (45%) se instruyó a los pacientes para medirse los niveles de glucemia en su hogar. Tres estudios restringieron la dosis máxima de insulina en los regímenes de combinación empleando insulina NPH una vez al día (rango 26 a 40 UI). En general, el tratamiento de combinación de insulina con OHA se asoció a una reducción relativa del 46% en el requisito de insulina diario total en comparación con la monoterapia con insulina (todos los esquemas). Esta cifra refleja la capacidad de ahorro de insulina de los agentes hipoglucemiantes orales cuando se combinan con insulina. Sin embargo, en comparación con los regímenes de monoterapia de inyecciones múltiple o dos veces al día, el efecto de ahorro de insulina de una sulfonilurea combinada o no con metformina pareció ser superior al de metformina sola (~50% versus 29%), aunque la última cifra se basó en datos de un estudio aislado (Yki-Järvinen 1999).

Hipoglucemia

Se informó la hipoglucemia cuantitativa o cualitativamente en todos los estudios a excepción de cinco (Fövényi 1997; Lundershausen 1987; Pontiroli 1990; Ravnik-Oblak 1995; Xu 2001). La heterogeneidad en las definiciones utilizadas entre los estudios y la calidad de los informes de hipoglucemia imposibilitó la combinación de los datos. De los catorce estudios (22 comparaciones) que informaron hipoglucemia, ninguno a excepción de uno (comparación 02.01.02) (Yki-Järvinen 1999) demostró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos hipoglucemiantes (sintomáticos o

bioquímicos) entre la monoterapia con insulina y el tratamiento de combinación de insulina con OHA. En términos generales, se informó sólo un episodio de hipoglucemia grave (que requirió asistencia de terceros) (Wolffenbuttel 1996).

Ganancia de peso

Se pudieron extraer suficientes datos de diez estudios (13 comparaciones) como para calcular los efectos combinados sobre el peso corporal. En general, los resultados de esta revisión indican que el tratamiento de combinación de insulina con OHA dio lugar a un aumento de peso estadísticamente mucho menor en comparación con la monoterapia con insulina siempre que se aplicó la insulina NPH a la hora de acostarse y se utilizó la metformina como un agente único o en combinación con una sulfonilurea. En todas las otras comparaciones no se detectaron diferencias significativas en lo que se refiere al aumento de peso entre la monoterapia y los regímenes de tratamiento de combinación. La metformina reduce el requisito de insulina y también puede evitar el aumento de peso, aun en combinación con un tratamiento de sulfonilurea o de insulina intensivo. Sin embargo, sólo un estudio incluyó un brazo de tratamiento con insulina en combinación con metformina solamente. Todavía no queda claro si la metformina debe usarse como un único agente, o si debe aplicarse junto con otros agentes orales en regímenes de combinación de insulina.

Efectos adversos

Muy pocos estudios en esta revisión informaron sistemática y detalladamente efectos adversos de los agentes orales o la insulina. El retiro de pacientes debido a efectos secundarios de la medicación oral (p.ej. síntomas gastrointestinales por el uso de metformina) resultó mínimo.

Limitaciones

En términos generales, la calidad de los estudios fue baja (puntuación promedio 2,6 [rango cero a siete]) y ningún estudio incluyó un cálculo de poder estadístico. La mayoría de los estudios presentó un tamaño reducido de muestras y un seguimiento limitado y, por consiguiente, no se logró informar sobre las variables principales de evaluación más sólidas. De los estudios incluidos en esta revisión, los regímenes de combinación que utilizaron agentes hipoglucemiantes orales con una única inyección de insulina NPH a la hora de acostarse proporcionaron un control glucémico equivalente a cualquier régimen de monoterapia con insulina, aunque el éxito a largo plazo de dichos regímenes permanece poco claro.

Wolffenbuttel 1996 informó que después de seis meses de tratamiento, el 32% de los pacientes en el brazo de sulfonilurea-insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) a la hora de acostarse requirieron una segunda inyección matutina para controlar la glucemia. De igual manera, Fövényi 1997 informó que un 40,5% de los pacientes a los 12 meses y un 58,2% de los pacientes a los tres años, requirieron el cambio al tratamiento con insulina convencional debido a un control glucémico inadecuado, aunque el tratamiento de combinación se consideró insatisfactorio si la dosis de insulina NPH a la hora de acostarse

requerida para lograr un nivel de glucosa en ayunas inferior a 7,0 mmol/L excedía las 40 unidades. Chow 1995 dividió la insulina a la hora de acostarse en dos inyecciones diarias cuando el requisito total diario de insulina excedía las 24 unidades. Sin embargo, Yki-Järvinen 1999 mediante un régimen estructurado de titulación de dosis supervisado por el paciente centrado en el nivel de la glucemia en ayunas, informó que la dosis de insulina NPH a la hora de acostarse necesaria para lograr valores de glucosa en ayunas menores de 6,0 mmol/L varió de 8 a 168 unidades, lo que sugiere que algunos pacientes en otros estudios pueden haber sido cambiados innecesariamente a regímenes de insulina convencional. Este régimen se asoció a una tasa de abandono baja; en un año de tratamiento ningún paciente se retiró debido a falta de eficacia del tratamiento.

Tres estudios intentaron identificar los criterios que anticiparon una buena respuesta al tratamiento de combinación. En Ravnik-Oblak 1995 se informó que los pacientes que respondieron bien al tratamiento de combinación experimentaron una diabetes más breve, mayor peso corporal y un mayor péptido C basal a valor inicial que los que respondieron mal. Sin embargo, la edad, la duración de la diabetes, el IMC, la glucemia, la resistencia periférica a la insulina o la capacidad insulinosecretoria de la célula β no fueron pronosticadores útiles. Chow 1995 y Riddle 1989 tampoco encontraron correlación entre estos valores iniciales y el éxito futuro del tratamiento de combinación, además del tratamiento hipoglucémico oral previo y las subfracciones de lípido iniciales.

Ningún estudio publicado ha comparado directamente la monoterapia con insulina y los regímenes de insulina a la hora de acostarse con agentes hipoglucemiantes orales combinados, análogos de insulina de acción prolongada, aunque dos estudios amplios (Riddle 2003 (n = 756); Yki-Järvinen 2000 (n = 426)) compararon los regímenes de combinación con agentes hipoglucemiantes orales e insulina NPH a la hora de acostarse versus insulina glargina durante 24 y 52 semanas, respectivamente. En ambos estudios, se lograron niveles similares de control glucémico con ambos regímenes, aunque con hipoglucemia nocturna significativamente menor con insulina glargina. Mediante un régimen forzado de titulación de insulina, Riddle 2003 ajustó sistemáticamente las dosis de insulina semanalmente para lograr niveles de glucemia en ayunas inferiores a 5,5 mmol/L. Ambos regímenes lograron un nivel promedio de HbA1c a las 24 semanas de inferior a 7,0% (6,96% (glargina) versus 6,97% (NPH), rango de referencia de 4% a 6%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Los regímenes de tratamiento de combinación con agentes hipoglucemiantes orales (sulfonilurea \pm metformina) y la insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) a la hora de acostarse proporcionan un control glucémico equivalente a la

monoterapia con insulina para los pacientes insulino-dependientes con diabetes tipo 2. El aumento de peso parece ser menor con el uso de metformina. En un estudio (Yki-Järvinen 1999), la insulina NPH a la hora de acostarse combinada con metformina proporcionó clínica y estadísticamente un control glucémico significativamente superior a los regímenes análogos con sulfonilurea, sulfonilurea con metformina, y monoterapia con insulina dos veces al día, lo que sugiere que este régimen puede ser el tratamiento de elección, aunque las limitaciones inherentes al estudio (tamaño reducido de las muestras, tasa de abandono significativa) exigen una investigación adicional para aclarar este punto. Comparado con la monoterapia con insulina, el tratamiento de combinación de insulina con OHA se asocia a una reducción del requisito de insulina de aproximadamente 46%, con una mayor capacidad de ahorro de insulina ejercida por las sulfonilureas que por la metformina solamente.

Los resultados de esta revisión son relevantes para la atención diaria de la diabetes, ya que el simple agregado de una inyección de insulina diaria única a los agentes orales (metformina solamente o como agregado a la sulfonilurea) puede permitir a los médicos y pacientes superar una posible resistencia a iniciar el tratamiento con insulina y además, desde un punto de vista clínico, los efectos beneficiosos de ahorro de insulina de los agentes orales podrían mantenerse con una reducción del aumento de peso.

Todavía se debate si el tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2 debe aplicarse como monoterapia, o como agregado a los agentes orales (tratamiento de combinación). (Garber 2003, Westphal 2003). Las guías sobre la diabetes tipo 2 son contradictorias en cuanto a las indicaciones, el régimen y las dosis de los posibles regímenes de tratamiento y la mayoría de las recomendaciones no se basan en pruebas claras (Burgers 2002). En términos generales, los resultados de esta revisión concuerdan con los hallazgos de otras revisiones (Pugh 1992, Johnson 1996, Yki-Järvinen 2001). No se hallaron pruebas de que la monoterapia con insulina (aplicada como un esquema de dos o más inyecciones) sea superior a una única inyección de insulina NPH a la hora de acostarse además de un régimen común con agente oral el período de duración de los ensayos estudiados. Por consiguiente, el tratamiento de combinación de insulina con OHA debe considerarse un punto de partida sencillo y apropiado para la mayoría de los pacientes insulino-dependientes con diabetes tipo 2. Dado que médicos y pacientes suelen tender a retrasar el inicio del tratamiento con insulina, dicha estrategia puede promover el uso oportuno de la insulina (Riddle 2002). Actualmente, debido a la ausencia de estudios, permanece poco claro si dichos regímenes con metformina sola son superiores a la combinación con una sulfonilurea.

Implicaciones para la investigación

Se requieren más estudios para determinar la combinación óptima de los agentes antidiabéticos para esta categoría de pacientes. Estos estudios deben centrarse en las variables

principales de evaluación sólidas como (relacionados con la diabetes) morbilidad y mortalidad, satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y bienestar general y los aspectos de seguridad de los diferentes regímenes de combinación (p.ej. sulfonilureas y metformina) deben ser mayores con respecto al número de pacientes y tener un seguimiento más extenso. Estos estudios también deben incluir agentes orales más nuevos (p.ej. meglitinidas, tiazolidinediones). La investigación adicional sobre este tema debe evaluar también los posibles beneficios a largo plazo con respecto a la insulina NPH de los análogos de insulina de acción prolongada recientemente introducidos (Riddle 2003).

La investigación adicional debe abordar las siguientes preguntas:

- ¿Es el tratamiento de combinación de insulina con OHA con metformina preferible a sulfonilurea más metformina?
- ¿Existe un techo en el efecto de la dosis de insulina en el tratamiento de combinación de insulina con OHA por encima del cual el beneficio es mínimo o nulo?
- ¿Puede predecirse el fracaso del tratamiento de combinación de insulina con OHA a partir de las características del paciente al valor inicial?
- ¿Cuáles son los efectos de los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) versus insulina NPH cuando se combina con agentes hipoglucemiantes orales?
- ¿Qué esquemas de insulina prefieren los pacientes, y afectan la calidad de vida y bienestar general?

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los autores Francis Chow, József Fövényi, Rury Holman y Antonio Pontiroli por proporcionar gentilmente información no publicada.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

En 1999 Novo Nordisk otorgó a ANG una subvención para la investigación sin restricciones para la realización de estudios sobre supervisión y tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 en la atención primaria.

Se apoyó la investigación realizada por NJF de 1999 a 2001 con una subvención para investigación sin restricción de Novo Nordisk.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- Julius Center for Health Science and Primary Care
NETHERLANDS

SINOPSIS

La simple aplicación de una única inyección de insulina diaria además de los agentes hipoglucemiantes orales puede facilitar la iniciación del tratamiento con insulina en la diabetes mellitus tipo 2

Esta revisión examinó 20 ensayos que incluyeron 1811 participantes y compararon la monoterapia con insulina con la insulina en combinación con agentes hipoglucemiantes orales (OHA) en pacientes insulino dependientes con diabetes tipo 2. Los resultados indican que un régimen de tratamiento de

combinación de agentes hipoglucemiantes orales con insulina NPH a la hora de acostarse proporciona control glucémico equivalente a la monoterapia con insulina. Debido a la falta de estudios no queda claro si los regímenes de combinación de insulina con OHA con metformina sola son superiores a aquellos con metformina más sulfonilurea. En la mayoría de los casos, no se observaron diferencias significativas en los eventos hipoglucemiantes entre la monoterapia con insulina y el tratamiento de combinación de insulina con OHA. Ningún estudio evaluó la morbilidad o mortalidad relacionada con la diabetes.

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Bachmann 1988 {published data only}

Bachmann W, Lotz N, Mehnert H, Rosak C, Schoffling K. [Effectiveness of combined treatment with glibenclamide and insulin in secondary sulfonylurea failure. A controlled multicenter double-blind clinical trial]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1988;**113**(16):631-36. 3832.

Bastyr 1999 {published data only}

Bastyr EJ, Johnson ME, Trautmann ME, Anderson JH, Vignati L. Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure. *Clinical Therapeutics* 1999;**21**(10):1703-14.

Chow 1995 {published and unpublished data}

Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;**18**(3):307-14.

Fövényi 1997 {published and unpublished data}

Fövényi J, Grosz A, Thaisz E, Lehotkai, L, Sallai T, Kocsis G. [Daytime sulfonylurea - bedtime insulin combination therapy in Type II diabetes]. *Magy Belorv Arch (Hungarian Archive of Internal Medicine)* 1997;**50**:607-13.

Gutniak 1987 {published data only}

Gutniak M, Karlander SG, Efendic S. Glyburide decreases insulin requirement, increases beta-cell response to mixed meal, and does not affect insulin sensitivity: effects of short- and long-term combined treatment in secondary failure to sulfonylurea. *Diabetes Care* 1987;**10**(5):545-54.

Holman 1987 {published data only}

Holman RR, Steemson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement. *Diabetic Medicine* 1987;**4**(5):457-62.

Karlander 1991 {published data only}

Karlander SG, Gutniak MK, Efendic S. Effects of combination therapy with glyburide and insulin on serum lipid levels in NIDDM patients with secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1991;**14**(11):963-67.

Lotz 1988 {published data only}

Lotz N, Bachmann W, Ladik T, Mehnert H. [Combination therapy with insulin/sulfonylurea in the long-term therapy of type II diabetes following "secondary failure"]. [German]. *Klinische Wochenschrift* 1988;**66**(21):1079-84.

Lundershausen 1987 {published data only}

Lundershausen R, Orban S, Pissarek D, Panzram G. [Long-term effect of combination glibenclamide-insulin treatment in the secondary failure of sulfonylurea therapy--results of a one-year double blind study]. [German]. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1987;**99**(17):603-8.

Mäkimattila 1999 {published data only}

Mäkimattila S, Nikkila K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;**42**(4):406-12.

Pontiroli 1990 {published and unpublished data}

Pontiroli AE, Dino G, Capra F, Pozza G. Combined therapy with glibenclamide and ultralente insulin in lean patients with NIDDM with secondary failure of sulfonylureas. Follow up at two years. *Diabete et Metabolisme* 1990;**16**(4):323-27.

Ravnik-Oblak 1995 {published data only}

Ravnik-Oblak M, Mrevlje F. Insulin versus a combination of insulin and sulfonylurea in the treatment of NIDDM patients with secondary oral failure. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1995;**30**(1):27-35.

Riddle 1989 {published data only}

Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;**12**(9):623-29. 1.

Riddle 1992 {published data only}

Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *American Journal of the Medical Sciences* 1992;**303**(3):151-56.

Riddle 1998 {published data only}

Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;**21**(7):1052-57.

Shank 1995 {published data only}

Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995;**44**:165-72.

Sun 1995 {published data only}

Sun Y, Xiong Y, Yang J. [The effectiveness of combined insulin and sulfonylurea in treating non-insulin dependent diabetic patients]. [Chinese]. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine* 1995;**34**(4):246-49.

Wolffenbittel 1991 {published data only}

Wolffenbittel BH, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Sels JP, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC. [The effects of insulin combined with glibenclamide on glucose and lipid metabolism in patients with Type II diabetes mellitus]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;**135**:1080-84.

Wolffenbittel 1996 {published data only}

Wolffenbittel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996;**19**:1326-32.

Xu 2001 {published data only}

Xu WC, Chen CR, Chen YS. Combination therapy with bedtime insulin and daytime oral hypoglycaemic agents in type 2 diabetic patients [Chinese]. *Hebei Medicine* 2001;**23**:23-24. 7231.

Yki-Järvinen 1992 {published data only}

*Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1992;**327**(20):1426-33.

Yki-Järvinen 1999 {published data only}

*Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999;**130**(5):389-96.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Allen 1985

Allen BT, Feinglos MN, Lebovitz HE. Treatment of poorly regulated non-insulin-dependent diabetes mellitus with combination insulin-sulfonylurea. *Arch Intern Med* 1985;**145**(10):1900-03.

Aviles 1999

Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999;**131**(3):182-88.

Bastyr 2000

Bastyr EJ, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. [see comments]. *Diabetes Care* 2000;**23**(9):1236-41.

Bieger 1984

Bieger WP, Dlugosch R, Rettenmeier A, Holler HD, Bert H, Schwarz W, et al. Trial of sulfonylurea in combination with insulin in the therapy of diabetes type I and II. Evidence against a primary extrapancreatic receptor effect. *Klinische Wochenschrift* 1984;**62**(13):631-39.

Birkeland 1994

Birkeland KI, Hanssen KF, Urdal P, Berg K, Vaaler S. A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes [see comments]. *Journal of Internal Medicine* 1994;**236**:305-13.

Birkeland 1996

Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1996;**39**:1629-33.

Bruns 1988

Bruns W, Willkommen G, Philipp A, Czechatka W, Hildebrandt R, Jutzi E. Zur Behandlung von Typ II (non-insulin-dependent)-Diabetikern mit Sulfonylharnstoff-Sekundärversagen Kombinationstherapie von Glibenclamid und Insulin. *Zeitschrift für Klinische Medizin* 1988;**43**:625-29. 7232.

Calle 1995

Calle-Pascual AL, Garcia HJ, Martin-Alvarez PJ, Vara E, Calle JR, Munguira ME, et al. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabetes and Metabolism* 1995;**21**:256-60.

Camerini 1994

Camerini-Davalos RA BJJV. Effect of insulin-glipizide combination on skeletal muscle capillary basement membrane width in diabetic patients. *Clinical Therapeutics* 1994;**16**(6):952-61.

Carta 1984

Carta Q, Trovati M, Dani F, Caselle MT, Vitali S, Cavalot F, et al. [Insulin or insulin + oral hypoglycemic drugs in the treatment of type 2 diabetes difficult to compensate metabolically?]. [Italian]. *Minerva Endocrinologica* 1984;**9**(2):241-45.

Casner 1988

Casner PR. Insulin-glyburide combination therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a long-term double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1988;**44**(5):594-603.

Castillo 1987

Castillo M, Scheen AJ, Paolisso G, Lefebvre PJ. The addition of glipizide to insulin therapy in type-II diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas is useful only in the presence of a significant residual insulin secretion. *Acta Endocrinologica* 1987;**116**(3):364-72.

Chazan 2001

Chazan AC, Gomes MB. Gliclazide and bedtime insulin are more efficient than insulin alone for type 2 diabetic patients with sulfonylurea secondary failure. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research* 2001;**34**(1):49-56.

Chiasson 1994

Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 1994;**121**(12):928-35. 27.

Clauson 1996

Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S. Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. *Diabetic Medicine* 1996;**13**(5):471-77.

Cortes 1993

Cortes AH, Espinosa Lopez FR, Angulo Cervera JA, Diaz TJ. [A comparative study of insulin and glyburide versus glyburide or insulin in the chronic control of patients with type-2 diabetes]. [Spanish]. *Gaceta Medica de Mexico* 1993;**129**(6):383-86.

Diehl 1985

Diehl AK, Sugarek NJ, Bauer RL. Medication compliance in non-insulin-dependent diabetes: a randomized comparison of chlorpropamide and insulin. *Diabetes Care* 1985;**8**:219-23.

Elgrably 1991

Elgrably F, Costagliola D, Chwalow AJ, Varenne P, Slama G, Tchobroutsky G. Initiation of insulin treatment after 70 years of age: patient status 2 years later. *Diabet Med* 1991;**8**(8):773-77. 3682.

Falko 1985

Falko JM, Osei K. Combination insulin/glyburide therapy in type II diabetes mellitus. Effects on lipoprotein metabolism and gluoregulation. *American Journal of Medicine* 1985;**79**(3B):92-101.

Feinglos 1997

Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;**20**(10):1539-42.

Feinglos 1998

Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeill DB, English JS. Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1998;**39**(3):193-99.

Firth 1986

Firth RG, Bell PM, Rizza RA. Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1986;**314**:1280-86.

Firth 1987

Firth R, Bell P, Marsh M, Rizza RA. Effects of tolazamide and exogenous insulin on pattern of postprandial carbohydrate metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Results of randomized crossover trial. *Diabetes* 1987;**36**:1130-38.

Fonseca 2000

Fonseca V, Foyt HL, Shen K, Whitcomb R. Long-term effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;**23**(3):354-59. 7231.

Fritsche 2000

Fritsche A, Schumling RM, Haring HU, Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica* 2000;**37**(1):13-18.

Giugliano 1993

Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1993;**44**(2):107-12. 4664.

Groop 1984

Groop L, Harno K, Tolppanen EM. The combination of insulin and sulphonylurea in the treatment of secondary drug failure in patients with type II diabetes. *Acta Endocrinologica* 1984;**106**(1):97-101.

Groop 1985

Groop L, Harno K, Nikkila EA, Pelkonen R, Tolppanen EM. Transient effect of the combination of insulin and sulphonylurea (glibenclamide) on glycemic control in non-insulin dependent diabetics poorly controlled with insulin alone. *Acta Medica Scandinavica* 1985;**217**(1):33-39.

Groop 1989

Groop L, Widen E, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Schalin C, et al. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;**32**(8):599-605.

Groop 1991

Groop L, Widen E. Treatment strategies for secondary sulphonylurea failure. Should we start insulin or add metformin? Is there a place for intermittent insulin therapy?. *Diabete et Metabolisme* 1991;**17**(1 Pt 2):218-23.

Groop 1992

Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jantti C, et al. Morning or bedtime NPH insulin combined with sulphonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;**15**(7):831-34.

Guvener 1999

Guvener N, Gedik O. Effects of combination of insulin and acarbose compared with insulin and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica* 1999;**36**(1-2):93-97.

Hamelbeck 1982

Hamelbeck H, Klein W, Zoltbrocki M, Schoffing K. [Glibenclamide-insulin combination in the management of secondary failure of sulphonyl-urea medication]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1982;**107**(42):1581-83. 7230.

Hirsch 1999

Hirsch IB. Metformin added to insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**(5):854.

Josse 1995

Josse RG. Acarbose for the treatment of type II diabetes: the results of a Canadian multi-centre trial. [erratum appears in *Diabetes Res Clin Pract* 1995 Sep;**29**(3):215]. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1995;**28** Suppl:S167-S172.

Kasim 1986

Kasim SE, LeBoeuf RC, Rockett MJ, Page J, Keyser AJ. The effects of oral agent or insulin treatments on the plasma lipoproteins and the plasma lipoprotein lipase activator in diabetic patients. *Hormone & Metabolic Research* 1986;**18**(3):190-93.

Kelley 1998

Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**(12):2056-61. 49.

Kitabchi 1987

Kitabchi AE, Soria AG, Radparvar A, Lawson-Grant V. Combined therapy of insulin and tolazamide decreases insulin requirement and serum triglycerides in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of the Medical Sciences* 1987;**294**(1):10-14.

Klein 1991

Klein W. Sulphonylurea-metformin-combination versus sulphonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulphonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients. *Diabete et Metabolisme* 1991;**17**(1 Pt 2):235-40.

Kyllastinen 1985

Kyllastinen M, Groop L. Combination of insulin and glibenclamide in the treatment of elderly non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Annals of Clinical Research* 1985;**17**(3):100-04.

Landstedt 1995

Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;**18**(8):1183-86. 38.

Landstedt 1999

Landstedt-Hallin L, Arner P, Lins PE, Bolinder J, Olsen H, Groop L. The role of sulphonylurea in combination therapy assessed in a trial of sulphonylurea withdrawal. Scandinavian Insulin-Sulphonylurea Study Group Research Team. *Diabetic Medicine* 1999;**16**(10):827-34.

Lardinois 1985

Lardinois CK, Liu GC, Reaven GM. Glyburide in non-insulin-dependent diabetes. Its therapeutic effect in patients with disease poorly controlled by insulin alone. *Archives of Internal Medicine* 1985;**145**(6):1028-32.

Lawrence 1988

Lawrence AM, Abaira C. New modalities in diabetes treatment. *The American journal of medicine* 1988;**85**:153-58.

Lebovitz 1990

Lebovitz HE, Pasmantier R. Combination insulin-sulphonylurea therapy. *Diabetes Care* 1990;**13**(6):667-75. 6429.

Lewitt 1989

Lewitt MS, Yu VK, Rennie GC, Carter JN, Marel GM, Yue DK, et al. Effects of combined insulin-sulphonylurea therapy in type II patients. [see comments]. *Diabetes Care* 1989;**12**(6):379-83.

Liedtke 1990

Liedtke RK SMM. Transdermal insulin application in type II diabetic patients. Results of a clinical pilot study. *Arzneimittel-Forschung Drug Research* 1990;**40**(8):884-86.

Lindstrom 1992

Lindstrom T, Arnqvist HJ, Ludvigsson J, von Schenck HH. C-peptide profiles in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus before and during insulin treatment. *Acta Endocrinologica* 1992;**126**(6):477-83.

Lindstrom 1999

Lindstrom T, Nystrom FH, Olsson AG, Ottosson AM, Arnqvist HJ. The lipoprotein profile differs during insulin treatment alone and combination therapy with insulin and sulphonylureas in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999;**16**(10):820-26.

Lins 1988

Lins PE, Lundblad S, Persson-Trotzig E, Adamson U. Glibenclamide improves the response to insulin treatment in non-insulin-dependent diabetics with second failure to sulphonylurea therapy. *Acta Medica Scandinavica* 1988;**223**(2):171-79.

Longnecker 1986

Longnecker MP, Elsenhans VD, Leiman SM, Owen OE, Boden G. Insulin and a sulphonylurea agent in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1986;**146**(4):673-76.

Lopez 1999

Lopez-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity & Metabolism* 1999;**1**(1):29-35.

Martin 1986

Martin DB. Type II diabetes: insulin versus oral agents. *New England Journal of Medicine* 1986;**314**(20):1314-15.

Mauerhoff 1986

Mauerhoff T, Ketelslegers JM, Lambert AE. Effect of glibenclamide in insulin-treated diabetic patients with a residual insulin secretion. *Diabete et Metabolisme* 1986;**12**(1):34-38.

Mezitis 1992

Mezitis NH, Heshka S, Saitas V, Bailey TS, Costa R, Pi-Sunyer FX. Combination therapy for NIDDM with biosynthetic human insulin and glyburide. *Diabetes Care* 1992;**15**(2):265-69.

Mohan 1990

Mohan V, Snehalatha C, Ramachandran A, Viswanathan M. Combination therapy of glibenclamide and insulin in NIDDM patients with secondary failure to oral drugs. [see comments]. *Journal of the Association of Physicians of India* 1990;**38**(8):537-41.

Nathan 1988

Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study. *Annals of Internal Medicine* 1988;**108**(3):334-40.

Niazi 1998

Niazi R, Muzaffar Z. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. *JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association* 1998;**48**(11):336-38.

Niskanen 1992

Niskanen L, Lahti J, Uusitupa M. Morning or bed-time insulin with or without glibenclamide in elderly type 2 diabetic patients unresponsive to oral antidiabetic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;**18**:185-90.

Okada 1996

Okada S. The effect of an alpha-glucosidase inhibitor and insulin on glucose metabolism and lipid profiles in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research* 1996;**24**(5):438-47.

Osei 1984

Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM. Concomitant insulin and sulphonylurea therapy in patients with type II diabetes. Effects on gluoregulation and lipid metabolism. *American Journal of Medicine* 1984;**77**(6):1002-09.

Panahloo 1998

Panahloo A, Mohamed Ali V, Andres C, Denver AE, Yudkin JS. Effect of insulin versus sulphonylurea therapy on cardiovascular risk factors and fibrinolysis in type II diabetes. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1998;**47**(6):637-43.

Pasmantier 1990

Pasmantier R, Chaiken RL, Hirsch SR, Lebovitz HE. Metabolic effects of combination glipizide and human proinsulin treatment in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;**13** Suppl 3:42-46.

Peacock 1984

Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin?. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1984;**288**(6435):1956-59.

Polo 1998

Polo V, Saibene A, Pontiroli AE. Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulphonylureas. *Acta Diabetologica* 1998;**35**(1):61-64. 3679.

Ponssen 2000

Ponssen HH, Elte JW, Leher P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 2000;**22**(6):709-18.

Quatraro 1986

Quatraro A, Consoli G, Ceriello A, Giugliano D. Combined insulin and sulphonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up. *Diabete et Metabolisme* 1986;**12**(6):315-18.

Raskin 2001

Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**(7):1226-32.

Reich 1987

Reich A, Abraira C, Lawrence AM. Combined glyburide and insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Research* 1987;**6**(2):99-104.

Relimpio 1998

Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial. *Diabetic Medicine* 1998;**15**(12):997-1002.

Rivellese 2000

Rivellese AA, Patti L, Romano G, Innelli F, Di Marino L, Annuzzi G, et al. Effect of insulin and sulphonylurea therapy, at the same level of blood glucose control, on low density lipoprotein subfractions in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;**85**(11):4188-92.

Robinson 1998

Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998;**21**(5):701-5. 3683.

Rodier 1995

Rodier M. Effects of insulin therapy upon plasma lipid fatty acids and platelet aggregation in NIDDM with secondary failure to oral antidiabetic agents. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;**28**(1):19-28.

Romano 1997

Romano G, Patti L, Innelli F, Di Marino L, Annuzzi G, Iavicoli M, et al. Insulin and sulphonylurea therapy in NIDDM patients. Are the effects on lipoprotein metabolism different even with similar blood glucose control?. *Diabetes* 1997;**46**:1601-6.

Rosak 1985

Rosak C, Schwarz O, Althoff PH, Schoffing K, Schmidt FH. [Combined treatment of type-2 diabetics with insulin and glibenclamide after secondary drug failure. Double-blind, insulin-placebo-controlled crossover study]. [German]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1985;**110**(51-52):1975-80.

Samanta 1987

Samanta A, Burden AC, Kinghorn HA. A comparative study of sulphonylurea and insulin therapy in non insulin dependent diabetics who had failed on diet therapy alone. *Diabetes Research* 1987;**4**:183-5.

Sanchez 1999

Sanchez-Barba Izquierdo MI, Ibarra Rueda JM, Ruiz de Adana PR. [The combination of insulin and metformin in obese patients with type-2 diabetes mellitus]. [Spanish]. *Atencion Primaria* 1999;**24**(8):462-67.

Sane 1992

Sane T, Helve E, Yki-Järvinen H, Taskinen MR. One-year response to evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes. *Journal of Internal Medicine* 1992;**231**:253-60. 4839.

Sangiorgio 1996

Sangiorgio L, Rabuazzo MA, Cordaro G, Grasso G, Condorelli L, Lunetta M. [Comparative study of the efficiency of ultralente insulin and NPH insulin combined with sulfonylurea in type 2 diabetes patients with secondary tolerance to sulfonylurea. Possible selection criteria]. *Minerva Endocrinol* 1996;**21**(2):47-52. 3681.

Schade 1987

Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial. *JAMA* 1987;**257**(18):2441-45.

Schwartz 1997

Schwartz SL, Fischer JS, Kipnes MS, Boyle M. Effects of short-term insulin therapy upon therapeutic response to glipizide. *American Journal of Medicine* 1987;**83**(3A):22-30.

Schwartz 1998

Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1998;**338**(13):861-66.

Simonson 1987

Simonson DC, Delprato S, Castellino P, Groop L, DeFronzo RA. Effect of glyburide on glycemic control, insulin requirement, and glucose metabolism in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes* 1987;**36**(2):136-46.

Simpson 1990

Simpson HC, Sturley R, Stirling CA, Reckless JP. Combination of insulin with glipizide increases peripheral glucose disposal in secondary failure type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1990;**7**(2):143-47.

Sinagra 1998

Sinagra D, Scarpitta AM, Amato M. Effects of insulin-oral hypoglycemic agents combined therapy in outpatients with type 2 diabetes. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 1998;**2**(5-6):175-79.

Soneru 1993

Soneru IL, Agrawal L, Murphy JC, Lawrence AM, Abaira C. Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1993;**16**(6):896-901.

Sotaniemi 1990

Sotaniemi EA, Vierimaa E, Huupponen R, Karvonen I, Vuoti MJ, Rytomaa K. Insulin and sulphonylurea in the therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical practice* 1990;**8**:243-51.

Standl 1999

Standl E, Baumgartl HJ, Fuchtenbusch M, Stemplinger J. Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patients with late failure of sulphonylurea therapy. *Diabetes Obesity & Metabolism* 1999;**1**(4):215-20.

Stenman 1988

Stenman S, Groop PH, Saloranta C, Totterman KJ, Fyhrqvist F, Groop L. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetologia* 1988;**31**(4):206-13.

Stocks 1988

Stocks AE MAH. Lack of effect of glibenclamide on insulin requirements and diabetic control in persons with insulin-dependent diabetes. *Medical Journal of Australia* 1988;**149**(9):472-73.

Stradner 1990

Stradner F, Pieber T, Toplak H, Schreiber U, Pfeiffer KP. [Insulin-sulfonylurea combination therapy in secondary therapy failure with sulfonylurea compounds. Randomized study between evening and morning intermediary insulin administration using the Novo Pen semi-automatic insulin injector]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1990;**120**(27-28):989-94. 4250.

Thompson 1998

Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. The Pramlintide in Type 2 Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998;**21**(6):987-93.

Tovi 1998

Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes & Metabolism* 1998;**24**(5):442-47.

Trischitta 1992

Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio, L, et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992;**15**(4):539-42.

Trischitta 1998

Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, et al. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable?. *Journal of Endocrinological Investigation* 1998;**21**(11):744-47.

Trznadel 1997

Trznadel-Morawska I, Malecki M, Sieradzki J. [Estimation of different models of insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus]. *Przegląd lekarski* 1997;**54**(5):308-13. 3680.

Turner 1999 (2)

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;**281**(21):2005-12.

UKPDS 13 1995

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. [see comments]. *BMJ* 1995;**310**(6972):83-88.

UKPDS 24 1998

United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. [see comments]. *Annals of Internal Medicine* 1998;**128**(3):165-75.

UKPDS 33 1998

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [see comments]. [erratum appears in Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602]. *Lancet* 1998;**352**(9131):837-53.

Vigneri 1991

Vigneri R, Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Rabuazzo MA, Squatrito, S. Treatment of NIDDM patients with secondary failure to glyburide: comparison of the addition of either metformin or bed-time NPH insulin to glyburide. *Diabete et Metabolisme* 1991;**17**(1 Pt 2):232-34.

Wolffenbittel 1989

Wolffenbittel BH, Weber RF, van Koetsveld PM, Weeks L, Verschoor L. A randomized crossover study of sulphonylurea and insulin treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on dietary therapy. *Diabetic Medicine* 1989;**6**:520-25.

Yki-Jarvinen 2000

Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/300s Study, Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;**23**(8):1130-36.

Yu 1999

Yu JG, Kruszynska YT, Mulford MI, Olefsky JM. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999;**48**(12):2414-21.

Yudkin 2000

Yudkin JS, Panahloo A, Stehouwer C, Emeis JJ, Bulmer K, Mohamed-Ali V, Denver AE. The influence of improved glycaemic control with insulin and sulphonylureas on acute phase and endothelial markers in Type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;**43**(9):1099-1106.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Goudswaard 2004

Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: Continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *Journal of Family Practice* 2004;**53**(5):393-399.

Olsson 2002

Olsson PO, Lindstrom T. Combination-therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2002;**28**(4 Pt 1):272-277.

Stehouwer 2003

*Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA, Ader HJ, Engbers AM, Iperen AA, Snoek FJ, Heine RJ. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate-a randomised trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;**19**(2):148-152.

Referencias adicionales

ADA 1997

American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;**20**:1183-97.

ADA 1999

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;**22**(Suppl 1):S5-19.

Agurs 1997

Agurs Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997;**20**(10):1503-11.

Armitage 2002

Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research, par. 5.3*. 4th Edition. Blackwell Science, 2002.

Bosello 1997

Bosello O, Armellini F, Zamboni M, Fitchet M. The benefits of modest weight loss in type II diabetes. *International Journal of Obesity and related Metabolic disorders* 1997;**21** Suppl 1:S10-3.

Burgers 2002

Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, van der Bij AK, Grol R, Feder G. Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002;**25**(11):1933-39.

Cohen 1960

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement* 1960;**20**:37-46.

DCCT 1993

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 1993;**329**:977-86.

de Sonnaville 1998

Sonnaville de JJ, Snoek FJ, Colly LP, Deville W, Wijkel D, Heine RJ. Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**(6):919-24.

DerSimonian 1986

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;**7**(3):177-88. 28.

Egger 1997

Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;**315**(7109):629-34.

Garber 2003

Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. *Archives of internal medicine* 2003;**163**(15):1781-82.

Goddijn 1999

Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ, Groenier KH, van der Zee KI, Meyboom-de Jong B. Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. *Diabetic Medicine* 1999;**16**(1):23-30.

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414):557-60.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;**17**:1-12.

Johnson 1996

Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Archives of internal medicine* 1996;**156**(3):259-64.

Lau 1997

Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Annals of internal medicine* 1997;**127**:820-6.

Little 1986

Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, McKenzie EM, Mitra R, Erhart PM, Durham JB, Goldstein DE. Interlaboratory standardization of glycated hemoglobin determinations. *Clinical chemistry* 1986;**32**(2):358-60.

Mulrow 1997

Mulrow CD, Oxman AD. *Cochrane Collaboration Handbook*. Vol. 4, updated September 1997 Edition. Oxford: Update Software, 1997.

NDDG 1979

National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;**28**:1039-57.

Peters 1991

Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 1991;**115**(1):45-53.

Pugh 1992

Pugh-JA, Wagner-ML, Sawyer-J, Ramirez-G, Tuley-M, Friedberg-SJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis [see comments]. *Diabetes Care* 1992;**15**:953-9.

Riddle 2002

Riddle MC. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**(2):395-96.

Riddle 2003

Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;**26**(11):3080-86.

Rosenthal 1994

Rosenthal R. Parametric measures of effect size. In: Cooper H, Hedges HV, editor(s). *The handbook of research synthesis*. New York: Sage Foundation, 1994:231-44.

Ruige 1998

Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;**97**(10):996-1001.

Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 1995;**273**:408-12.

Stout 1990

Stout RW. Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990;**13**(6):631-54.

Turner 1999

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;**281**(21):2005-12.

UKPDS 33

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;**352**:837-53.

van der Does 1996

Does van der FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuys PA, Bouter LM, Heine RJ. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;**19**(3):204-10.

Van Tulder 1997

Van Tulder MW, Assendelft WJJ, Koes BW, Bouter LM. Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group for Spinal Disorders. *Spine* 1997;**22**:2323-30.

Westphal 2003

Westphal SA, Palumbo PJ. Insulin and oral hypoglycemic agents should not be used in combination in the treatment of type 2 diabetes. *Archives of internal medicine* 2003;**163**(15):1783-85.

WHO 1980

WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Technical Report Series 646. 1980.

WHO 1985

World Health Organisation. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No. 727. 1985.

WHO 1999

World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999:1-59. 179.

Yki-Järvinen 2000

Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemann M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;**23**(8):1130-36.

Yki-Järvinen 2001

Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**(4):758-67.

Zavaroni 1989

Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 1989;**320**(11):702-6.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Bachmann 1988
Methods	Design: randomised placebo controlled trial Duration: 6 months Randomisation procedure: unclear Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor unclear Intention to treat: no
Participants	Country: Germany Setting: secondary care outpatient Inclusion criteria: > 40 years; > 3 year SU therapy; > 3 months max. SU therapy; FBG > 12.2 mmol/l or post-prandial BG > 15.5 mmol/l; bodyweight < 150% of 'ideal bodyweight' Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 140 Nr of patients/group: unclear Drop-outs / loss to follow-up: 72 Nr of patients/group analysed: 37 / 31 Age (years, median): 66 / 69 Sex (% male): 38 / 19 Diabetes duration (years, median): 10 / 12 Diabetes therapy: glibenclamide 15 mg
Interventions	Group 1: mixed insulin (25% regular / 75% protamine insulin) + glibenclamide 15 mg Group 2: mixed insulin (25% regular / 75% protamine insulin) + placebo Glucose targets to which insulin doses were titrated: FBG ≤ 10 mmol/l and post-prandial BG ≤ 12.2 mmol/l
Outcomes	Glycaemia: FBG, post-prandial BG, HbA1 Weight: Weight Insulin amount (E): mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: hypoglycaemic episodes Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 2 Characteristics only available for analysed patients; presented as median values Sponsoring: not specified
Allocation concealment	B
Study	Bastyr 1999
Methods	Design: randomised controlled trial Duration: 2 months Randomisation procedure: computer generated Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no Intention to treat: yes

Characteristics of included studies

Participants	<p>Country: USA, Europe Setting: secondary care outpatient, 58 centers, 11 countries Inclusion criteria: 40-85 year; type 2 diabetes according to WHO; secondary failure on SU; FBG > 7.8 mmol/l or AMBG > 10.0 mmol/l or HbA1c > 150% of the upper limit of the non-diabetic range at the local laboratory Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 423 Nr of patients/group: 139 / 149 / 135 Drop-outs / loss to follow-up: 27 Nr of patients/group analysed: 139 / 149 / 135 Age (years, median): 60.1 / 59.6 / 60.7 Sex (% male): 44 / 58 / 54 Diabetes duration (years): 10 / 9 / 9 Diabetes therapy: unclear</p>
Interventions	<p>Group 1: pre-prandial insulin Lispro + glibenclamide 15 mg (Europe) or glyburide 20 mg (USA) Group 2: pre-prandial insulin Lispro + bedtime NPH insuline Group 3: bedtime NPH insulin + glibenclamide 15 mg (Europe) or 20 mg (USA) Glucose targets to which insulin doses were titrated: not available</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: FBG, post-prandial BG, HbA1c Weight: body weight, BMI Insulin amount (E): mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: hypoglycaemic episodes, Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: reported</p>
Notes	<p>Quality score: 3 Sponsoring: pharmaceutical</p>
Allocation concealment	C
Study	Chow 1995
Methods	<p>Design: randomised controlled trial Duration: 8 months Randomisation procedure: "consecutively and alternately" Blinding: patients no ; care provider no ; outcome assessor no Intention to treat: no</p>
Participants	<p>Country: Hong Kong Setting: secondary care outpatients Inclusion criteria: age > 20 year and maximum dose of SU and/or metformin and FPG > 7.8 mmol/l Exclusion criteria: MI, CCF, PVD, renal failure, hepatic disease, proliferative retinopathy, severe maculopathy, insulin-dependent diabetes, previous treatment with insulin, excessive alcohol consumption, night-shift work. Patients randomised: 55 Nr of patients/group: 28 / 27 Drop-outs / loss to follow-up: 1 / 1 Nr of patients/group analysed: 27 / 26 Age (years): 57 / 51 Sex (% male): 33 / 35 Diabetes duration (years): 9.9 / 8.0 Diabetes therapy: SU (10), SU+metformin (17) / SU (9), SU+metformin (17)</p>

Characteristics of included studies

Interventions	Group 1: OHA continued + intermediate-acting insulin (NPH) before bedtime Group 2: intermediate-acting insulin (NPH) before breakfast (a dinner injection was added when > 24 U were needed) (1 patient received NPH/regular insulin 70/30) Glucose targets to which insulin doses were titrated: FPG < 7.8 mmol/l (both groups) and post-prandial PG < 11.1 mmol/l (group 2)
Outcomes	Glycaemia: FPG, HbA1c Weight: body weight, BMI Insulin amount (E): insulin doses at 6 months Hypoglycaemia: hypoglycaemia Well-being: well-being questionnaire Treatment Satisfaction: injection pain and problems questionnaire Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 1 Sponsoring: pharmaceutical
Allocation concealment	C
Study	Fövényi 1997
Methods	Design: Randomised controlled trial Duration: 3 years Randomisation procedure: unclear Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no Intention to treat: no
Participants	Country: Hungary Setting: Secondary care outpatient, single centre Inclusion criteria: HbA1c > 7.5% (normal range not given, HPLC assay) despite max. Sulphonylurea therapy (\pm acarbose, \pm biguanide) Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 286 Nr of patients/group: 141 / 145 Drop-outs / loss to follow-up: 82 (58.2%) subjects from group 1 switched to twice daily conventional insulin treatment because of insufficient glycaemic control Nr of patients/group analysed: 141 / 145 Age (years, mean): 59.8 yrs / 60.5 yrs Sex (% male): 41.8% / 40.7% Diabetes duration (years): 10.2 / 10.5 Diabetes therapy: Glibenclamide 96%, Gliclazide 4%
Interventions	Group 1: Sulphonylurea (dose unchanged) + bedtime NPH insulin (6-10 units initially) Group 2: Twice daily conventional insulin (not specified) Glucose targets to which insulin doses were titrated: Fasting blood glucose < 7.0 mmol/l Pre-prandial / bedtime <10.0 mmol/l Max dose of bedtime NPH allowed = 40 units, above this converted to twice daily insulin. If FBG <7.0 mmol/l, but daytime >10.0 mmol/l, NPH changed to long-acting insulin (Humulin U or Ultratard). Max dose of long acting insulin allowed = 28 units, above this converted to twice daily insulin.

Characteristics of included studies

Outcomes	Glycaemia: HbA1c (method and normal range not given) Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: not reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 1 (drop-outs described) Sponsoring: not stated No predetermined time for end-point analyses. Patients randomised to one or other treatment and analysed 3.5 years after recruitment commenced. Duration of follow-up therefore variable (expressed as mean \pm SD). Analysis not intention to treat. Large drop-out of subjects from combination therapy group. Subjects analysed as 3 separate groups. 1. SU/insulin. 2. Twice daily insulin. 3. Converted from SU/insulin to twice daily insulin.
Allocation concealment	C
Study	Gutniak 1987
Methods	Design: double-blind placebo controlled trial Duration: 101/2 months Randomisation procedure: unclear Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor unclear Intention to treat: unclear
Participants	Country: Sweden Setting: secondary care outpatient Inclusion criteria: pre-prandial BG > 11 mmol/l in 50% of the samples during 1 months unless diet, exercise, and 28 mg glyburide Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 20 Nr of patients/group: 10 / 10 Drop-outs / loss to follow-up: 0 Nr of patients/group analysed: 10 / 10 Age (years): 57 Sex (% male): unclear Diabetes duration (years): 14.1 Diabetes therapy: glyburide 20 mg / day
Interventions	Group 1: mixed insulin (intermediate-acting (NPH) plus regular insulin) twice daily + glyburide 10,5 mg Group 2: mixed insulin (intermediate-acting (NPH) plus regular insulin twice daily + placebo tablets Glucose targets to which insulin doses were titrated: FBG < 8 mmol/l and post-prandial BG < 10 mmol/l
Outcomes	Glucose profile: FBG, HbA1c Other: body weight, insulin amount Adverse effects: hypoglycaemia
Notes	Quality score: 2 Sponsoring: pharmaceutical SD calculated from SE; data in text don't correspond with graphs
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Holman 1987
Methods	Design: cross-over study Duration: 5 x 8 weeks Randomisation procedure: unclear Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no Intention to treat: no
Participants	Country: United Kingdom Setting: primary care Inclusion criteria: maximal SU therapy, asymptomatic diabetes type 2 Exclusion criteria: retinopathy, cardiovascular disease Patients randomised: 17 Drop-outs / loss to follow-up: 2 Nr of patients analysed: 15 Age (years): 57 Sex (% male): 50 Diabetes duration (years): 8 Diabetes therapy: 'maximal SU therapy'
Interventions	Group 1: maximal SU Group 2: maximal SU + metformin Group 3: maximal SU + long-acting insulin once daily Group 4: long-acting insulin once daily Group 5: long-acting insulin once daily + short-acting insulin twice daily Glucose targets to which insulin doses were titrated: FPG < 6 mmol/l
Outcomes	Glycaemia: basal PG, HbA1 Weight: body weight Insulin amount (E): insulin amount Hypoglycaemia: hypoglycaemia reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 1 Sponsoring: unclear
Allocation concealment	B
Study	Karlander 1991
Methods	see Gutniak 1987
Participants	
Interventions	
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	D
Study	Lotz 1988
Methods	Design: randomised controlled trial Duration: 2 year Randomisation procedure: 'randomised order' (=alternately?) Blinding: patients no ; care provider no ; outcome assessor no Intention to treat: yes

Characteristics of included studies

Participants	Country: Germany Setting: secondary care outpatient Inclusion criteria: age 45-80; maximal OHAs > 2 year; FBG > 11.1 mmol/l; post-prandial BG > 13.9 mmol/l; HbA1 > 11.0%; weight < 130% BROCA (length (cm) - weight (kg)) Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 16 Nr of patients/group: 8 / 8 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 Nr of patients/group analysed: 8 / 8 Age (years): 65 / 59 Sex (% male): unclear Diabetes duration (years): 15 / 11 Diabetes therapy: SU (not specified)
Interventions	Group 1: insulin (not specified), twice daily Group 2: intermediate-insulin once a day + glibenclamide 7 mg Glucose targets to which insulin doses were titrated: unclear
Outcomes	Glycaemia: FBG, HbA1 (Biorad) Weight: weight (% BROCA) Insulin amount (E): daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: qualitatively reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 1 Sponsoring: not reported
Allocation concealment	C
Study	Lundershausen 1987
Methods	Design: randomised controlled trial Duration: 6 months Randomisation procedure: not reported Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor unclear Intention to treat: yes
Participants	Country: Germany Setting: unclear Inclusion criteria: maximal SU (glibenclamide 15 mg) and FBG > 10 mmol/l, Exclusion criteria: infections, kidney failure, liver disease, neoplasia, other metabolic disorders, co-medication interfering with glucose metabolism Patients randomised: 79 Nr of patients/group: 39 / 40 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 Nr of patients/group analysed: 39 / 40 Age (years): 62 / 62 Sex (% male): 38 / 33 Diabetes duration (years): 11 / 11 Diabetes therapy: glibenclamide 15 mg
Interventions	Group 1: insulin + glibenclamide 10 mg Group 2: insulin + placebo Glucose targets to which insulin doses were titrated: mean glucose value 12 mmol/l

Characteristics of included studies

Outcomes	Glycaemia: "glucose value according to Michaelis" (normal values good: < 11 mmol/l; acceptable >11 < 16.5 mmol/l; poor > 16.5 mmol/l) Weight: weight change; BMI change (only reported for all patients) Insulin amount: daily insulin dose Hypoglycaemia: qualitatively reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 3 Sponsoring: not reported Type of insulin not specified One year follow-up study, however at six months 41 patients discontinued oral medication
Allocation concealment	B
Study	Mäkimattila 1999
Methods	see Yki-Järvinen 1999
Participants	
Interventions	
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Pontioli 1990
Methods	Design: Randomised cross-over controlled trial Duration: 2x 3 month treatment periods Randomisation procedure: unclear Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor unclear Intention to treat: no
Participants	Country: Italy Setting: not stated Inclusion criteria: "Poor metabolic control" despite glibenclamide 15 mg/day, normal bodyweight (IBW \pm 10%, Metropolitan Life Insurance tables) Exclusion criteria: Ischaemic heart disease, congestive cardiac failure, "renal impairment", "hepatic impairment", "dyslipidaemia" Patients randomised: 10 Nr of patients/group: 5 / 5 Drop-outs / loss to follow-up: 1 non-completer Nr of patients/group analysed: 9 (total) Age (years, mean): 61 yrs (all subjects) Sex (% male): 60% male (all subjects) Diabetes duration (years): 12.8 yrs (all subjects) Diabetes therapy: Glibenclamide 15 mg/day (3-month run-in period)
Interventions	Group 1: Glibenclamide 5mg tds + am ultralente insulin Group 2: am ultralente insulin alone Cross-over after 3 months, no washout period, carry-over effect not described Glucose targets to which insulin doses were titrated: not stated

Characteristics of included studies

Outcomes	Glycaemia: HbA1c (HPLC method, normal range not given) Weight: Weight gain (comment only, no data) Hypoglycaemia: not reported Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse effects: not reported
Notes	Quality score: 1 (drop-outs (n=1) described) Sponsoring: not stated Outcome data extracted from figures.
Allocation concealment	B
Study	Ravnik-Oblak 1995
Methods	Design: Randomised crossover controlled trial Duration: 2x 3 month treatment periods Randomisation procedure: unclear Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no. Intention to treat: Yes
Participants	Country: Slovenia Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: HbA1c > 9.0% despite glibenclamide 10 mg bd, FBG > 10 mmol/l (for 3 months), Age >35 years, Diabetes duration > 3 years, BMI < 30 kg/m ² , Fasting C-peptide > 0.3 mmol/l Exclusion criteria: Liver disease, renal disease, heart failure, myocardial infarction within 6 months, medication with potential to interact with oral hypoglycaemic agents or insulin. Patients randomised: 27 Nr of patients/group: 14 / 13 Drop-outs / loss to follow-up: nil Nr of patients/group analysed: 27 (total) Age (years, median): 58 yrs (all subjects) Sex (% male): 56% (all subjects) Diabetes duration (years, median): 10.5 / 8 Diabetes therapy: glibenclamide 10 mg bd (no run-in period)
Interventions	Group 1: Glibenclamide 10 mg bd + insulin (combination of short and intermediate acting insulin (Actrapid HM, Protophane HM (Novo Nordisk) once or twice daily) Group 2: Insulin alone Cross-over after 3 months, no wash-out period, carry-over effect not described. Glucose targets to which insulin doses were titrated: not stated
Outcomes	Glycaemia: HbA1c (normal range <6.5%, HPLC assay) Weight: BMI Insulin amount (E): Median daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: not reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported

Characteristics of included studies

Notes	Quality score: 2 (no drop-outs, therefore also ITT analysis) Sponsoring: not stated Outcome data extracted from figures. Data expressed as median values
Allocation concealment	B
Study	Riddle 1989
Methods	Design: Randomised crossover controlled trial Duration: 2x 4 month treatment periods Randomisation procedure: Performed centrally by drug manufacturer (sequentially numbered supplies of study drug matched to subjects place in sequence of enrolment). Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor yes. Intention to treat: No
Participants	Country: Oregon, USA Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: Age 40-75 yrs, diabetes (gradual) onset > 35 yrs of age, diabetes duration >1 but <15 yrs, weight < 160% ideal bodyweight (Metropolitan Life Insurance tables, 1983), sub-optimal glycaemic control on current therapy - fasting plasma glucose >7.8 mmol/l. Exclusion criteria: Major systemic illness other than diabetes, alcoholism, pancreatitis, pancreatic resection, use of corticosteroids, any disability likely to interfere with adherence to the trial protocol. Patients randomised: 21 Nr of patients/group: 10 / 11 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 1 Nr of patients/group analysed: 10/10 Age (years, mean): 61 yrs (all subjects) Sex (% male): 40% male (all subjects) Diabetes duration (years, mean): 6 years Diabetes therapy: Glibenclamide 10 mg bd (2-8 week run-in period)
Interventions	Group 1: Glibenclamide 10 mg + evening porcine NPH (Insulatard, Novo Nordisk) Group 2: Placebo + evening porcine NPH Crossover after 4 months, no washout period, treatment effect described Glucose targets to which insulin doses were titrated: Insulin increased at the physicians' discretion aiming for "excellent glycaemic control".
Outcomes	Glycaemia: HbA1 (thiobarbituric acid method, normal range 5.3-8.9%), FPG Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: Mentioned in text, no data Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: Reported
Notes	Quality score: 6 (not ITT) Sponsoring: Financial support from Upjohn and the American Diabetes Association Oregon Affiliate
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Riddle 1992
Methods	<p>Design: Double-blind randomised placebo-controlled trial</p> <p>Duration: 16 weeks</p> <p>Randomisation procedure: Randomised at time of entry into the treatment protocol by assignment of a study number corresponding to a treatment code determined by the drug manufacturer.</p> <p>Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor yes.</p> <p>Intention to treat: Yes</p>
Participants	<p>Country: Oregon, USA</p> <p>Setting: Secondary care outpatient</p> <p>Inclusion criteria: Diabetes of gradual onset > 40 yrs of age, diabetes duration >1 yr, fasting plasma glucose >7.8 mmol/l despite glibenclamide 10 mg bd.</p> <p>Exclusion criteria: Major systemic illness other than diabetes. Use of corticosteroids, oestrogen, thyroxine, Adrenergic blockers or diuretics within 1 month of study entry.</p> <p>Patients randomised: 21</p> <p>Nr of patients/group: 11 / 10</p> <p>Drop-outs / loss to follow-up: nil</p> <p>Nr of patients/group analysed: 11/10</p> <p>Age (years, mean): 55 / 52 yrs</p> <p>Sex (% male): not stated</p> <p>Diabetes duration (years): 6 / 4</p> <p>Diabetes therapy: glibenclamide 10 mg bd (3-week run-in period)</p>
Interventions	<p>Group 1: Glibenclamide 10 mg pre-breakfast + suppertime Novolin 70:30 insulin (Novo Nordisk human 70% NPH, 30% soluble)</p> <p>Group 2: Placebo + suppertime 70:30 insulin</p> <p>Glucose targets to which insulin doses were titrated:</p> <p>Subjects asked to measure capillary blood glucose (CPG) daily before breakfast and supper</p> <p>Insulin starting dose + 30 units, increased weekly,</p> <p>If mean CBG > 10 mmol/l, insulin increased by 20 units</p> <p>CBG 7.8-10, insulin increased by 15 units</p> <p>CBG 6.7-7.8 mmol/l, insulin increased by 10 units</p> <p>CBG 5.6- 6.7 mmol/l, insulin increased by 5 units</p> <p>If recurrent hypoglycaemic symptoms, or repeated CBG < 3.3 mmol/l, reduce by 5-10 units</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: HbA1 (thiobarbituric acid method, normal range 5.3-8.9%), FPG</p> <p>Weight: Weight gain</p> <p>Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit</p> <p>Hypoglycaemia: Symptomatic hypoglycaemic episodes</p> <p>Well-being: not reported</p> <p>Treatment Satisfaction: not reported</p> <p>Adverse events: not reported</p>
Notes	<p>Quality score: 7</p> <p>Sponsoring: Support by a research grant from Hoechst-Roussel Pharmaceuticals</p> <p>Structured insulin titration regimen</p>
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Riddle 1998
Methods	Design: Double-blind randomised placebo-controlled trial Duration: 24 weeks Randomisation procedure: not stated Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor yes. Intention to treat: Yes
Participants	Country: Oregon, USA Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: Age 45-70 yrs, weight 130-170% IBW, FPG 10.0-16.7 mmol/l with glimepiride 8mg bd, adequate contraception Exclusion criteria: Pregnancy, breast feeding, DM duration > 15 yrs, history of ketoacidosis, autoimmune disease, any major systemic illness other than diabetes, allergy or intolerance to sulphonylureas, use of glucocorticoids, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, phenothiazines, isoniazid. Serum creatinine or serum alanine aminotransferase >1.5 times upper limit of normal; fasting C-peptide < 0.4 pmol/l. Patients randomised: 145 Nr of patients/group: 72 / 73 Drop-outs / loss to follow-up: 2 / 11 Nr of patients/group analysed: 72 / 73 Age (years, mean): 58 / 58 yrs Sex (% male): 63% / 55% Diabetes duration (years): 7 / 7yrs Diabetes therapy: Glimepiride 8 mg bd (8-week run-in period)
Interventions	Group 1: Glimepiride 8mg bd + suppertime 70:30 insulin (70%NPH / 30% regular human insulin) Group 2: Placebo + suppertime 70:30 insulin Glucose targets to which insulin doses were titrated: FBG 5.5-6.7 mmol/l Subjects asked to measure capillary blood glucose (CPG) daily before breakfast and supper Insulin starting dose = 10 units for 2 weeks, then Increased weekly by 10 units until FBG < 7.8 mmol/l for 2 consecutive days then, by 5 units until FBG < 6.7 mmol/l for 2 consecutive days then Small reductions allowed if hypoglycaemic symptoms occurred
Outcomes	Glycaemia: HbA1c (HPLC assay, normal range 4-6%), FPG Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: Symptomatic hypoglycaemic episodes Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: Reported
Notes	Quality score: 6 (randomisation method not stated) Sponsoring: Support by a research grant from Hoechst Marion Roussel Pharmaceuticals Structured insulin titration regimen
Allocation concealment	A
Study	Shank 1995
Methods	Design: Double-blind randomised placebo-controlled trial Duration: 6 months Randomisation procedure: Randomisation code Blinding: patients yes; care provider yes; outcome assessor yes. Intention to treat: No

Characteristics of included studies

Participants	<p>Country: Texas, USA Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: FPG >7.77 mmol/l with max. Dose of sulphonylurea, FPG < 15.54 mmol/l without sulphonylurea. Exclusion criteria: Other medication known to affect glucose metabolism, prior insulin treatment, regular vigorous exercise, other major illness other than diabetes. Patients randomised: 30 Nr of patients/group: 10 / 10 / 10 Drop-outs / loss to follow-up: 1 / 1 / 0 Nr of patients/group analysed: 9 / 9 / 10 Age (years, mean): 53 yrs (all subjects) Sex (% male): not given Diabetes duration (years): not stated Diabetes therapy: Glipizide 20 mg bd (2-month run-in period)</p>
Interventions	<p>Group 1: Glipizide 20 mg bd + bedtime NPH insulin (Novolin-N, Novo Nordisk) Group 2: Placebo + bedtime NPH insulin Group 3: Glipizide 20 mg bd Glucose targets to which insulin doses were titrated: first 3 months, insulin given as 5 units / 1.73 m² and titrated to 20 units / 1.73 m² (low-dose) Second 3 months, target FPG 3.89-6.66 mmol/l</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: HbA1c (microcolumn affinity chromatography, normal range 3.1-6.1%), FPG Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: Symptomatic (and asymptomatic <3.89 mmol/l) hypoglycaemic episodes Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported</p>
Notes	<p>Quality score: 6 (no ITT) Sponsoring: Support by grants from roerig-Pfizer, Novo Nordisk, Geriatric research and clinical centre, Veterans Affairs Medical Research Service.</p>
Allocation concealment	B
Study	Sun 1995
Methods	<p>Design: Randomised placebo controlled trial Duration: 4 months Randomisation procedure: not stated Blinding: patients yes; care provider unclear; outcome assessor unclear. Intention to treat: yes</p>

Characteristics of included studies

Participants	<p>Country: China Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: Age >40 yrs, type 2 diabetes >5 yrs duration, treatment with max. Sulphonylurea > 3 weeks, FBG > 7.8 mmol/l, 2hr post-prandial > 11.1 mmol/l. Exclusion criteria: not stated Patients randomised: 33 Nr of patients/group: 12 / 11 / 10 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 / 0 Nr of patients/group analysed: 12 / 11 / 10 Age (years, mean): 53.6 / 54.4 / 54.5 yrs Sex (% male): 50% / 45% / 60% male Diabetes duration (years): not stated Diabetes therapy: Gliquidone 60 mg tds, 3 weeks run-in</p>
Interventions	<p>Group 1: Gliquidone 60 mg tds + bedtime NPH (0.4 units/kg, Novo Nordisk) Group 2: Placebo + NPH (0.4 units/kg) Group 3: Gliquidone 60 mg tds Glucose targets to which insulin doses were titrated: not stated</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: HbA1c (method not given, normal range < 6%), FBG Weight: not reported Insulin amount (E): not given Hypoglycaemia: Symptomatic hypoglycaemic episodes Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported</p>
Notes	<p>Quality score: 3 Sponsoring: Supported by Novo Nordisk and Boehringer Ingelheim.</p>
Allocation concealment	B
Study	Wolffenbuttel 1991
Methods	<p>Design: randomised controlled trial Duration: 6 months Randomisation procedure: "aselect assignment" Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no Intention to treat: unclear</p>
Participants	<p>Country: Netherlands Setting: secondary care outpatient Inclusion criteria: FBG > 8.0 mmol/l; maximal dosage SU (glibenclamide) and/or metformin Exclusion criteria: unclear Patients randomised: 47 Nr of patients/group: 22 / 25 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 Nr of patients/group analysed: 22 / 25 Age (years): 70 / 68 Sex (% male): 83 / 47 Diabetes duration (median; years): 9 / 10 Diabetes therapy: glibenclamide 15 mg (27 patients); glibenclamide 15 mg + metformin (dose not reported) (20 patients)</p>

Characteristics of included studies

Interventions	<p>Group 1: intermediate-acting insulin (NPH) before breakfast and dinner; eventually replaced by mixed insulin (30% short-acting and 70% intermediate-acting) in case of post-prandial BG > 10.0 mmol/l</p> <p>Group 2: intermediate-acting insulin (NPH) before breakfast or bedtime + glibenclamide 15 mg; eventually a second injection was added in case of post-prandial BG > 10.0 mmol/l</p> <p>Glucose targets to which insulin doses were titrated: FBG < 7.0 mmol/l; post-prandial BG < 10.0 mmol/l; HbA1c < 8.0%</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: FBG; HbA1c</p> <p>Weight: weight</p> <p>Insulin amount (E): daily dose</p> <p>Hypoglycaemia: reported qualitatively</p> <p>Well-being: reported qualitatively</p> <p>Treatment Satisfaction: not reported</p> <p>Adverse events: not reported</p>
Notes	<p>Quality score: 0</p> <p>Sponsoring: Novo Nordisk Pharmaceuticals, Diabetes Research Fund</p>
Allocation concealment	B
Study	Wolffenbuttel 1996
Methods	<p>Design: Randomised controlled trial</p> <p>Duration: 6 months</p> <p>Randomisation procedure: not stated</p> <p>Blinding: patients no; care provider no; outcome assessor no.</p> <p>Intention to treat: no</p>
Participants	<p>Country: Netherlands</p> <p>Setting: Secondary care outpatient</p> <p>Inclusion criteria: Fasting blood glucose (mean of 3 measurements) >8.0 mmol/l, HbA1c > 8.9% despite diet & max. oral hypoglycaemic agents (glibenclamide 15 mg / day ±metformin).</p> <p>Exclusion criteria: Intercurrent illness, cardiac, hepatic, renal or other endocrine disease. Severe untreated hypertension (diastolic BP > 110 mm Hg), impaired renal function (creatinine > 140 micromol/l), or treatment with corticosteroids.</p> <p>Patients randomised: 102</p> <p>Nr of patients/group: 34 / 28 / 33</p> <p>Drop-outs / loss to follow-up: 7 (unclear which group(s))</p> <p>Nr of patients/group analysed: 34 / 28 / 33</p> <p>Age (years, mean): 68 yrs (completers)</p> <p>Sex (% male): 39% male (completers)</p> <p>Diabetes duration (years): median 9 yrs (completers)</p> <p>Diabetes therapy: Glibenclamide 15 mg/day (n=66), Glibenclamide 15 mg/day + metformin (n=29)</p>
Interventions	<p>Group 1: Twice-daily insulin mixture (Mixtard 30/70, 30% short acting, 70% NPH, Novo Nordisk)</p> <p>Group 2: Glibenclamide 10 mg +5mg + bedtime NPH insulin</p> <p>Group 3: Glibenclamide 10 mg +5mg + NPH insulin before breakfast</p> <p>Glucose targets to which insulin doses were titrated:</p> <p>Fasting blood glucose < 7.0 mmol/l, pre-prandial glucose < 10 mmol/l, HbA1c <8.0%.</p> <p>If daytime/evening (group 2) or bedtime (group 3) blood glucose exceeded 10 mmol/l, subjects were switched to a regimen consisting of NPH insulin before breakfast and at bedtime with continued glibenclamide</p>

Characteristics of included studies

Outcomes	Glycaemia: HbA1c (HPLC assay, normal range 4.4-6.2%), FBG Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: Severe hypoglycaemic episodes reported Well-being: not formally reported Treatment Satisfaction: not formally reported Adverse events: Reported
Notes	Quality score: 1 ? (withdrawals & dropouts described?) Sponsoring: Supported by Novo Nordisk and Boehringer Ingelheim.
Allocation concealment	B
Study	Xu 2001
Methods	Design: Randomised controlled trial Duration: 6 months Randomisation procedure: unclear Blinding: unclear Intention to treat: unclear
Participants	Country: China Setting: Sec care outpatient and sec inpatient Inclusion criteria: data missing Exclusion criteria: data missing Patients randomised: 90 Nr of patients/group: 45 / 45 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 Nr of patients/group analysed: 45 / 45 Age (years, mean): 51.4 / 52.1 Sex (% male): 47 / 51 Diabetes duration (years;(SD)): 7.3 (4.5) / 7.4 (4.8) Diabetes therapy: OHAs
Interventions	Group 1: insulin once daily 24 IU/day Group 2: metformin 1500 daily + insulin once daily 24U/day Glucose targets to which insulin doses were titrated: 3.5 - 7.0 mmol/l
Outcomes	Glycaemia: HbA1c (method and normal range not given), FBG Weight: data missing Insulin amount (IU): fixed insulin dose in both groups Hypoglycaemia: not reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: not reported
Notes	Quality score: 0 Sponsoring: unclear
Allocation concealment	B
Study	Yki-Järvinen 1992
Methods	Design: Randomised controlled trial Duration: 3 months

Characteristics of included studies

Participants	<p>Country: Finland Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: Age 40-70 yrs, type 2 diabetes > 3 yrs, BMI <35 kg/m², FPG > 8.0 mmol/l despite max. sulphonylurea ±metformin. Fasting C-peptide > 0.33 mol/l. Exclusion criteria: Congestive cardiac failure, myocardial infarction or stroke within 6 months; epilepsy or other severe disease; liver disease; nephropathy (serum creatinine > 120 micromol/l or albuminuria > 300 mg/24 hrs; proliferative diabetic retinopathy or severe maculopathy; previous insulin therapy for more than 2 weeks; excess alcohol consumption; night shift work; serum triglycerides > 5mmol/l; presence of islet cell antibodies. Patients randomised: 153 Nr of patients/group: 32 / 28 / 30 / 31 / 32 Drop-outs / loss to follow-up: 0 / 0 / 1 / 1 / 2 Nr of patients/group analysed: 32 / 28 / 29 / 30 / 30 Age (years, mean): 59 / 60 / 59 / 60 / 59 yrs (completers) Sex (% male): 38 / 54 / 41 / 60 / 37% (completers) Diabetes duration (years): 11 / 10 / 10 / 11 / 10 (completers) Diabetes therapy: Glibenclamide (mg/day) 11 / 11 / 12 / 11 / 11 Glipizide (mg/day) 18 / 19 / 17 / 22 / 18 Metformin (g/day) 1.3 / 1.3 / 1.2 / 1.4 / 1.4</p>
Interventions	<p>Group 1: Oral hypoglycaemic agent therapy (unchanged: SU +/- metformin) + NPH insulin before breakfast (Novo Nordisk) Group 2: Oral hypoglycaemic agent therapy (unchanged) + 9 pm NPH insulin Group 3: NPH and regular insulin (70:30) before breakfast and dinner Group 4: Basal-bolus regimen (actrapid soluble insulin before meals, 9pm NPH) Group 5: Oral hypoglycaemic agent therapy (unchanged) (control group)(add groups if appropriate) Glucose targets to which insulin doses were titrated:FBG < 7.0 mmol/l, post-prandial <10 mmol/l Insulin starting doses Groups 1 & 2: Insulin dose equalled mean diurnal blood glucose concentration (mmol/l) Group 3: 0.25 units/kg + 4 units for each mmol/l mean diurnal blood glucose concentration exceeded 10 mmol/l. Two thirds given at 7am, one third at 4pm. Group 4: As for group 3. Two thirds given at before meals, one third at 9pm.</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: HbA1c (HPLC assay, 4-6%), FBG Weight: Weight gain Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: Symptomatic and biochemical (<4.0 mmol/l) hypoglycaemia Well-being: Reported though method not stated Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: Those resulting in withdrawal reported</p>
Notes	<p>Quality score: 4 Sponsoring: Supported by grants from Novo Nordisk, Finnish State Medical Research Council, Sigrid Juselius research foundation.</p>
Allocation concealment	A
Study	Yki-Järvinen 1999
Methods	<p>Design: Randomised placebo controlled trial Duration: 1 year Randomisation procedure: "minimization of differences" Blinding: patients yes; care provider no; outcome assessor no. Intention to treat: no</p>

Characteristics of included studies

Participants	<p>Country: Finland Setting: Secondary care outpatient Inclusion criteria: Age 40-70 yrs, BMI <35 kg/m², FBG >8.0 mmol/l, diabetes duration >3 yrs, previous oral therapy with max. SU (glipizide >15 mg / day, glibenclamide >10 mg / day. Fasting C-peptide >0.33nmol/l. Exclusion criteria: NYHA grade III/IV heart failure, MI or stroke within 6 months, epilepsy or other severe disease, liver disease unrelated to diabetes, nephropathy (macroalbuminuria or serum creatinine >120 micromol/l, proliferative retinopathy or severe maculopathy, insulin therapy for more than 2 weeks, excessive alcohol consumption, night shift work. Patients randomised: 96 Nr of patients/group: 24 / 24 / 24 / 24 Drop-outs / loss to follow-up: 2 / 5 / 1 / 0 Nr of patients/group analysed: 22 / 19 / 23 / 24 Age (years, mean): 61 / 57 / 55 / 58 yrs (completers) Sex (% male): 59 / 58 / 61 / 67 % (completers) Diabetes duration (years): not stated Diabetes therapy: glipizide >15mg / day, glibenclamide >10 mg / day</p>
Interventions	<p>Group 1: Glibenclamide 3.5mg + 7mg + bedtime NPH insulin (+ metformin placebo) Group 2: Metformin 1g bd + bedtime NPH insulin (+ glibenclamide placebo) Group 3: Glibenclamide (3.5mg + 7mg) + metformin (1g bd) + bedtime NPH insulin Group 4: BD NPH insulin Glucose targets to which insulin doses were titrated: FPG <6.0mmol/l Starting dose of NPH = FPG (mmol/l), FPG measured daily. Insulin increased by 4 units if 3 successive FPG readings > 8 mmol/l, and 2 units if > 6.0 mmol/l</p>
Outcomes	<p>Glycaemia: HbA1c (HPLC method, normal range not given), FPG Weight: Weight gain, BMI Insulin amount (E): Mean daily insulin dose at final visit Hypoglycaemia: not reported Well-being: not reported Treatment Satisfaction: not reported Adverse events: Reported</p>
Notes	<p>Quality score: 4 Sponsoring: Supported by grant from the Academy of Finland Structured patient-led insulin titration regimen</p>
Allocation concealment	A

Notas:

Abbreviations: BMI = body mass index, CCF = congestive cardiac failure, CPG = capillary blood glucose, (F)BG = (fasting) blood glucose, FPG = fasting plasma glucose, HPLC = high performance liquid chromatography, IBW = ideal bodyweight, MI = myocardial infarction, NPH = neutral protamine hegedorn, OHA = oral hypoglycaemic agents, PVD = peripheral vascular disease, SU = sulphonylurea

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Allen 1985	previously insulin-treated
Aviles 1999	previously insulin-treated
Bastyr 2000	no insulin monotherapy arm
Bieger 1984	previously insulin-treated

Characteristics of excluded studies

Birkeland 1994	no insulin / oha combination therapy arm
Birkeland 1996	no insulin / oha combination therapy arm
Bruns 1988	not a RCT; follow-up < 2 months
Calle 1995	no insulin / oha combination therapy arm
Camerini 1994	previously insulin-treated (62% of patients)
Carta 1984	not a RCT
Casner 1988	previous insulin-treated
Castillo 1987	previously insulin-treated
Chazan 2001	not a RCT
Chiasson 1994	no insulin monotherapy arm
Clauson 1996	previously insulin-treated
Cortes 1993	patients well-controlled at inclusion
Diehl 1985	no insulin / oha combination therapy arm
Elgrably 1991	not a RCT
Falko 1985	previously insulin-treated
Feinglos 1997	no insulin monotherapy arm
Feinglos 1998	previously insulin-treated
Firth 1986	no insulin / oha combination therapy arm
Firth 1987	no insulin / oha combination therapy arm
Fonseca 2000	previously insulin-treated
Fritsche 2000	previously insulin-treated
Giugliano 1993	previously insulin-treated
Groop 1984	previously insulin-treated
Groop 1985	previously insulin-treated
Groop 1989	no insulin / oha combination therapy arm
Groop 1991	no insulin / oha combination therapy arm
Groop 1992	no insulin monotherapy arm
Guvener 1999	previously insulin-treated
Hamelbeck 1982	follow-up < 2 months
Hirsch 1999	previously insulin-treated
Josse 1995	previously insulin-treated
Kasim 1986	not a RCT
Kelley 1998	previously insulin-treated
Kitabchi 1987	previously insulin-treated
Klein 1991	no insulin monotherapy arm

Characteristics of excluded studies

Kyllastinen 1985	previously insulin-treated
Landstedt 1995	previously insulin-treated
Landstedt 1999	previously insulin-treated
Lardinois 1985	previously insulin-treated
Lawrence 1988	not a RCT
Lebovitz 1990	not a RCT
Lewitt 1989	previously insulin-treated
Liedtke 1990	follow-up < 2 months
Lindstrom 1992	no insulin /oha combination therapy arm
Lindstrom 1999	previously insulin-treated
Lins 1988	previously insulin-treated
Longnecker 1986	previously insulin-treated
Lopez 1999	no insulin /oha combination therapy arm
Martin 1986	not a RCT
Mauerhoff 1986	previously insulin-treated
Mezitis 1992	previous insulin-treated
Mohan 1990	previously insulin-treated
Nathan 1988	patients on diet alone
Niazi 1998	no insulin monotherapy arm
Niskanen 1992	no insulin / oha combination therapy arm
Okada 1996	not a RCT
Osei 1984	previously insulin-treated
Panahloo 1998	patients on diet alone
Pasmantier 1990	study on human pro-insulin
Peacock 1984	no insulin / oha combination therapy arm
Polo 1998	study on combination nicotinamide with insulin
Ponsen 2000	previously insulin-treated
Quatraro 1986	previously insulin-treated
Raskin 2001	previously insulin-treated
Reich 1987	previously insulin-treated
Relimpio 1998	previously insulin-treated
Rivellese 2000	no insulin / oha combination therapy arm
Robinson 1998	previously insulin-treated
Rodier 1995	no insulin / oha combination therapy arm
Romano 1997	no insulin / oha combination therapy arm

Characteristics of excluded studies

Rosak 1985	previously insulin-treated
Samanta 1987	newly diagnosed type 2 diabetes patients
Sanchez 1999	previously insulin-treated
Sane 1992	no insulin monotherapy arm
Sangiorgio 1996	no insulin monotherapy arm
Schade 1987	previously insulin-treated
Schwartz 1997	no insulin monotherapy arm
Schwartz 1998	previously insulin-treated
Simonson 1987	previously insulin-treated
Simpson 1990	previously insulin-treated
Sinagra 1998	previously insulin-treated
Soneru 1993	no insulin monotherapy arm
Sotaniemi 1990	follow-up < 2 months
Standl 1999	previously insulin-treated
Stenman 1988	previously insulin-treated
Stocks 1988	previously insulin-treated
Stradner 1990	no insulin monotherapy arm
Thompson 1998	previously insulin-treated
Tovi 1998	no insulin / oha combination therapy arm
Trischitta 1992	no insulin monotherapy arm
Trischitta 1998	no insulin monotherapy arm
Trznadel 1997	not a RCT
Turner 1999 (2)	no insulin / oha combination therapy arm
UKPDS 13 1995	no insulin / oha combination therapy arm
UKPDS 24 1998	no insulin / oha combination therapy arm
UKPDS 33 1998	no insulin / oha combination therapy arm
Vigneri 1991	no insulin monotherapy arm
Wolffenbuttel 1989	no insulin / oha combination therapy arm
Yki-Jarvinen 2000	no insulin monotherapy arm
Yu 1999	previously insulin-treated
Yudkin 2000	previously insulin-treated

TABLAS ADICIONALES

Table 01 Search strategy

ELECTRONIC SEARCHES:

Table 01 Search strategy

Unless otherwise stated, search terms were free text terms; exp = exploded MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); the dollar sign (\$) stands for any character(s); the question mark (?) = to substitute for one or no characters; tw = text word; pt = publication type; sh = MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); adj = adjacency.

1. exp Drug Combinations/
2. (drug therap\$ or drug combination\$).tw.
3. ((combination\$ or oral or multiple) adj (therap\$ or agent\$ or drug\$ or treatment\$)).tw.
4. monotherap\$.tw.
5. or/1-4
6. exp SULFONYLUREA COMPOUNDS/
7. exp BIGUANIDES/
8. exp ACARBOSE/
9. (biguanid\$ or sulfonylurea\$ or sulphonylurea\$ or acarbose).tw.
10. (gliclacid\$ or glibornurid\$ or gliguidon\$ or glisoxepid\$ or glipizid\$ or gliburid\$ or
11. glyburid\$ or tolazamid\$).tw.
12. (tolbutamid\$ or carbutamid\$ or chlorpropamid\$ or acetohexamid\$ or glibenclamid\$ or
13. glimepirid\$).tw.
14. (metformin\$ or buformin\$ or chlorhexidin\$ or chlorguanid\$ or phenformin\$).tw.
15. (miglitol\$ or nateglinid\$ or glucobay).tw.
16. (troglitazon\$ or rosiglitazon\$ or pioglitazon\$ or thioazolidinedion\$ or glitazon\$).tw.
17. repaglinid\$.tw.
18. exp INSULIN/
19. insulin\$.tw.
20. ((antidiabet\$ or anti diabet\$) adj (drug\$ or herb\$ or agent\$ or compound\$)).tw.
21. (hypoglyc?emic adj (drug\$ or herb\$ or agent\$ or compound\$)).tw.
22. or/6-21
23. 5 and 22
24. exp diabetes mellitus, non-insulin-dependent/
25. exp insulin resistance/
26. impaired glucose toleranc\$.tw.
27. glucose intoleranc\$.tw.
28. insulin\$ resistanc\$.tw.
29. exp obesity in diabetes/
30. (obes\$ adj diabet\$).tw.
31. (MODY or NIDDM).tw.
32. (non insulin\$ depend\$ or noninsulin\$ depend\$ or noninsulin?depend\$ or non
33. insulin?depend\$).tw.
34. ((typ\$ 2 or typ\$ II) adj diabet\$).tw.
35. ((keto?resist\$ or non?keto\$) adj diabet\$).tw.
36. ((adult\$ or matur\$ or late or slow or stabl\$) adj diabet\$).tw.
37. (insulin\$ defic\$ adj relativ\$).tw.
38. pluri?metabolic\$ syndrom\$.tw.
39. or/24-38
40. exp diabetes insipidus/
41. diabet\$ insipidus.tw.
42. 40 or 41
43. 39 not 42
44. randomized controlled trial.pt.
45. controlled clinical trial.pt.
46. randomized controlled trials.sh.
47. random allocation.sh.
48. double-blind method.sh.
49. single-blind method.sh.
50. or/44-49

Table 01 Search strategy

51. limit 50 to animal
52. limit 50 to human
53. 51 not 50
54. 50 not 53
55. clinical trial.pt.
56. exp clinical trials/
57. (clinic\$ adj25 trial\$).tw.
58. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw.
59. placebos.sh.
60. placebo\$.tw.
61. random\$.tw.
62. research design.sh.
63. (latin adj square).tw.
64. or/55-63
65. limit 64 to animal
66. limit 64 to human
67. 65 not 66
68. 64 not 67
69. comparative study.sh.
70. exp evaluation studies/
71. follow-up studies.sh.
72. prospective studies.sh.
73. cross-over studies.sh.
74. exp Intervention Studies/
75. or/69-74
76. limit 75 to animals
77. limit 75 to human
78. 76 not 77
79. 75 not 78
80. 54 or 68 or 79
81. 23 and 43 and 80

CARÁTULA

Titulo	Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Autor(es)	Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolck RP, Valk GD
Contribución de los autores	AN GOUDSWAARD: Desarrollo del protocolo, búsqueda de ensayos, selección de ensayos, evaluación de la calidad de los ensayos, extracción de datos, desarrollo de la revisión. NJ FURLONG: Evaluación de la calidad de los ensayos, extracción de datos y desarrollo de la revisión. GD VALK: Desarrollo del protocolo, selección de ensayos, evaluación de la calidad de los ensayos, extracción de datos, desarrollo de la revisión. RP STOLK: Metodología, estadísticas. GEHM RUTTEN: Desarrollo de la revisión.

Número de protocolo publicado inicialmente	2002/3
Número de revisión publicada inicialmente	2004/4
Fecha de la modificación más reciente"	25 agosto 2004
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	25 agosto 2004
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Alex Goudswaard Julius Center for General Practice and Patient Oriented Research University Medical Center Utrecht Koperslagersgilde 5 Houten 3994 CH NETHERLANDS Teléfono: + 31 30 6378 402 E-mail: lex@goudswaard.cx Facsimile: + 31 30 6352 717
Número de la Cochrane Library	CD003418-ES
Grupo editorial	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Código del grupo editorial	HM-ENDOC

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Insulina una vez al día versus insulina una vez al día más agentes antihiper glucémicos orales (OHA)

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])	5	297	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	0.33 [0.03, 0.62]

02 insulina dos veces al día versus insulina más OHA

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])			Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg])			Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente

03 insulina basal/bolo versus insulina más OHA

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])			Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente
02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg])			Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	Subtotales únicamente

04 Monoterapia con insulina versus insulina más metformina +/- sulfonilurea (SU)

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])	3	153	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.08 [-0.78, 0.62]

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 Insulina una vez al día versus insulina una vez al día más agentes antihiper glucémicos orales (OHA)

01.01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])

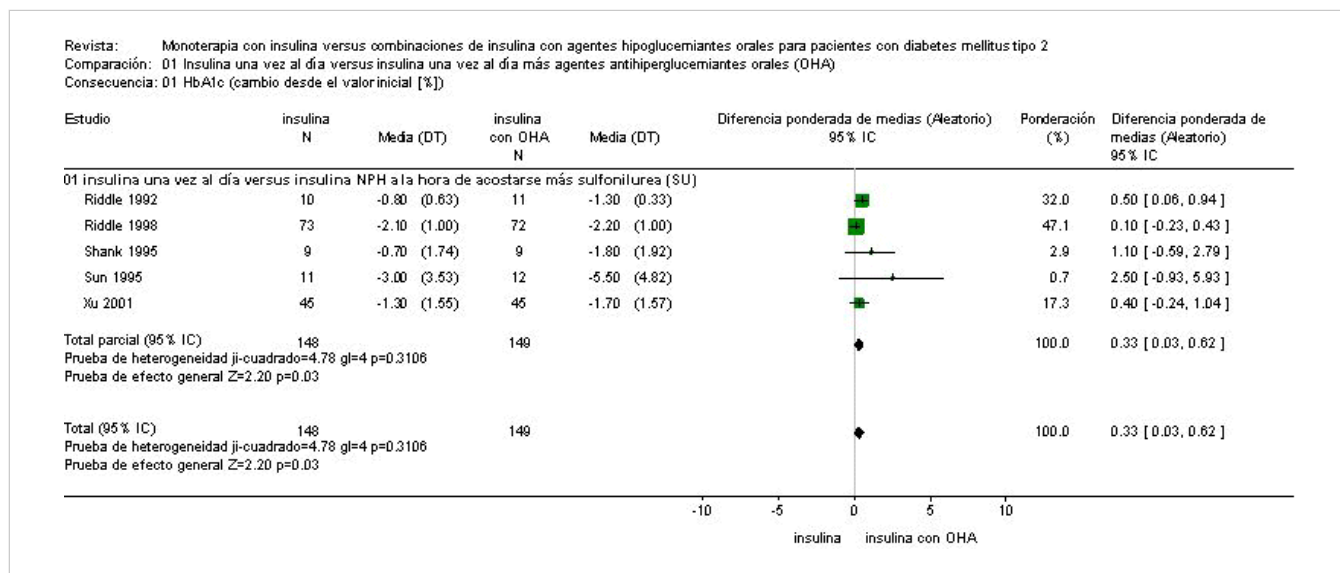
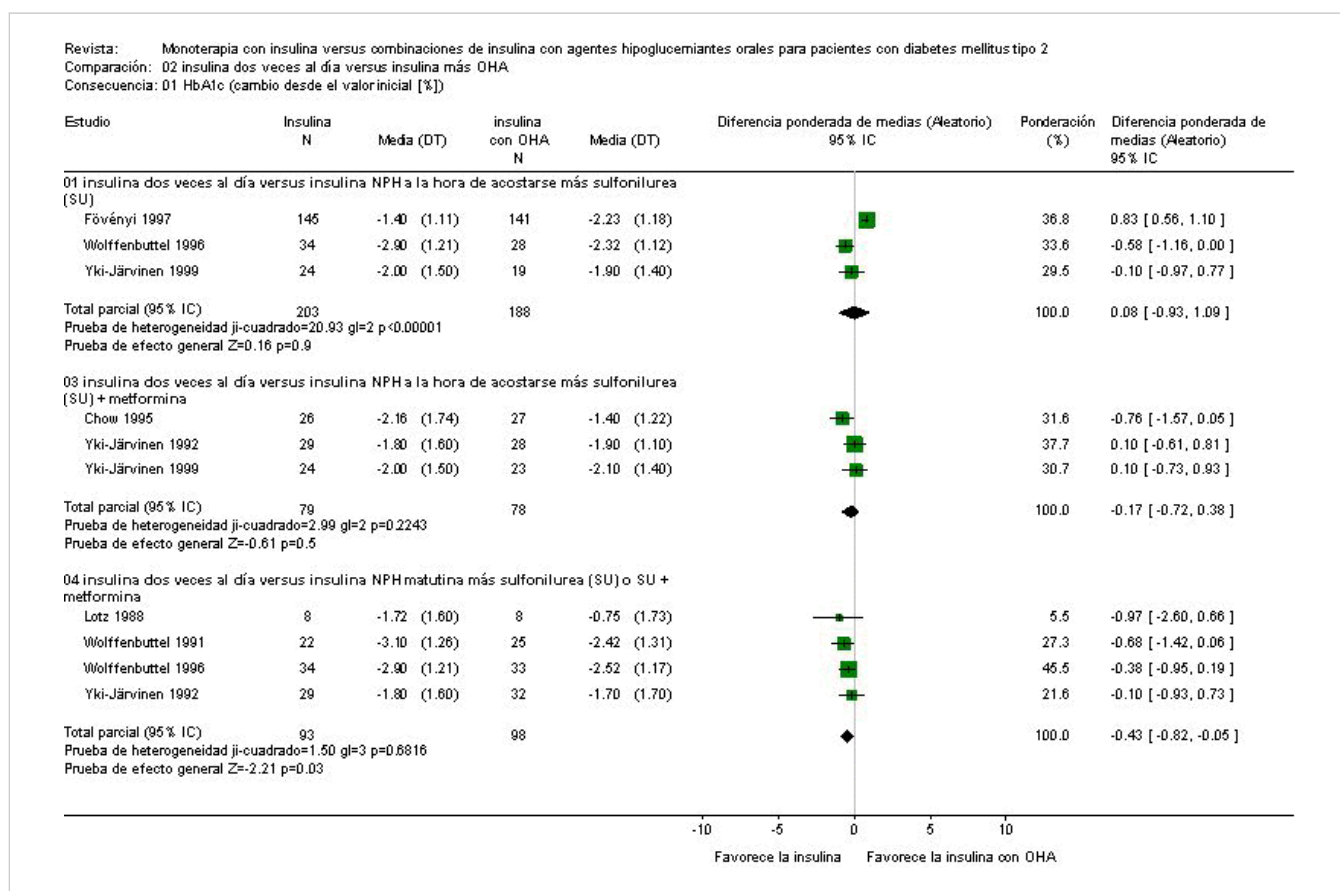


Fig. 02 insulina dos veces al día versus insulina más OHA

02.01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])



02.02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg])

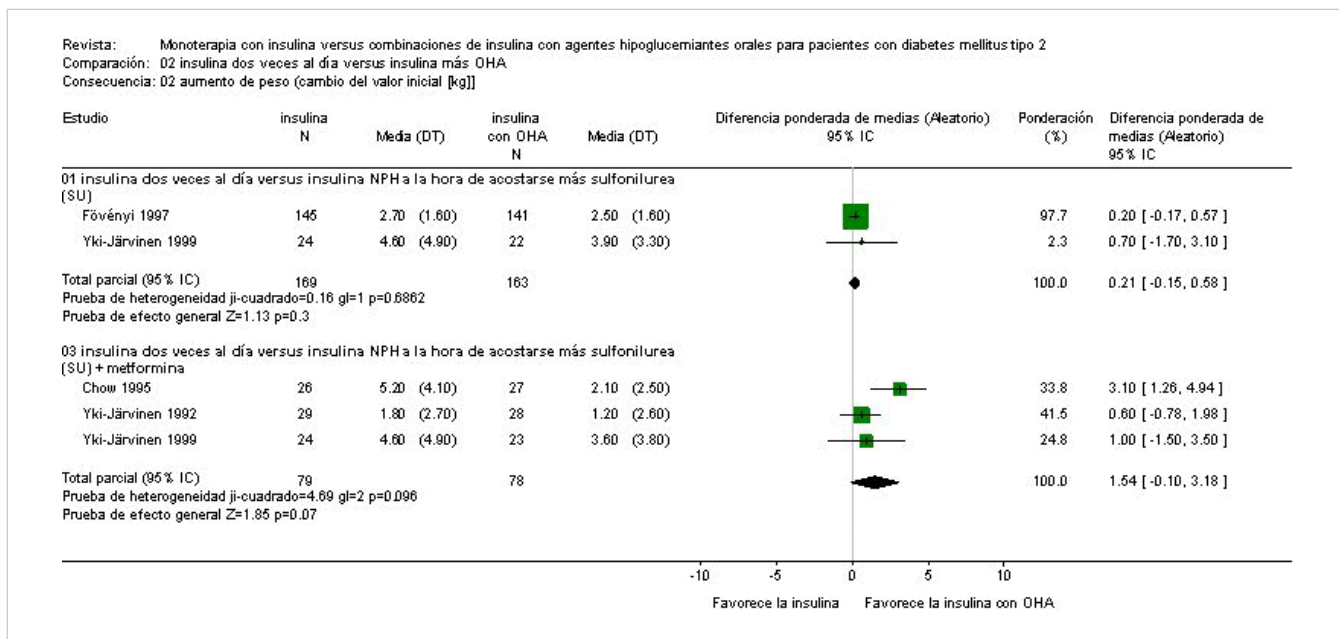
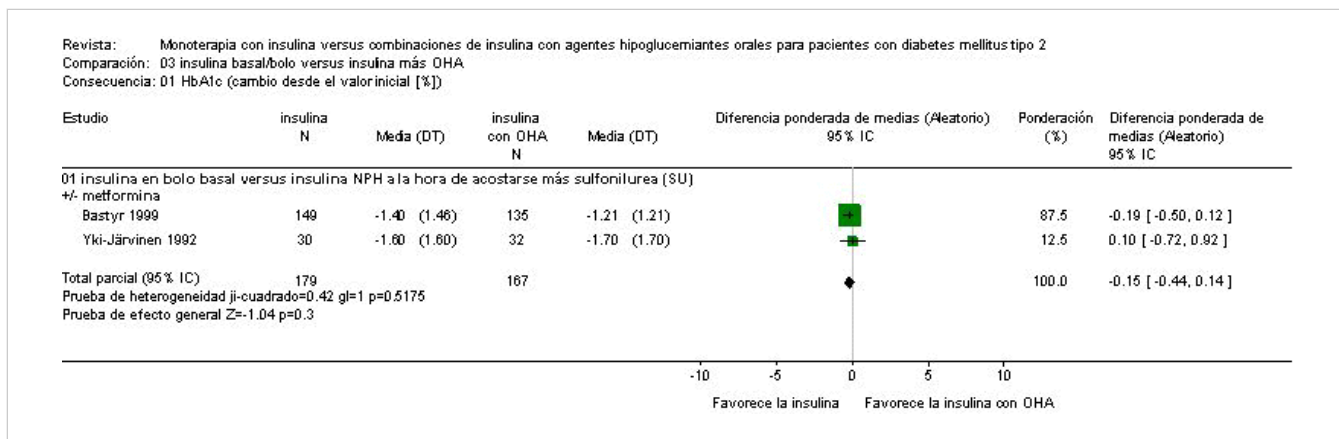


Fig. 03 insulina basal/bolo versus insulina más OHA

03.01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])



03.02 aumento de peso (cambio del valor inicial [kg])

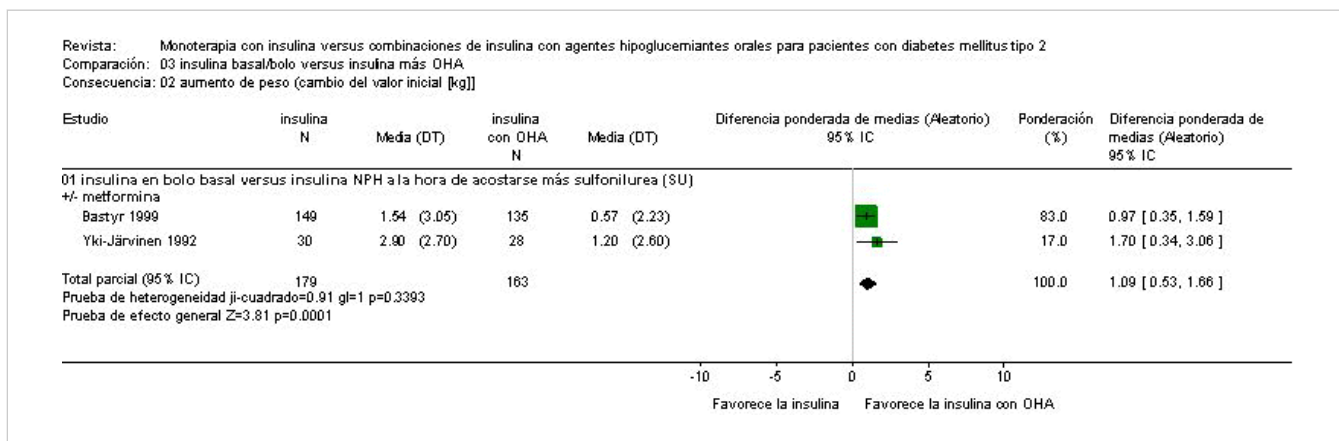


Fig. 04 Monoterapia con insulina versus insulina más metformina +/- sulfonilurea (SU)

04.01 HbA1c (cambio desde el valor inicial [%])

