



Universidad  
Señor de Sipán

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Eficacia del tratamiento con insulina y  
metformina en el manejo de la Diabetes Mellitus:  
Una Revisión Sistemática**

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

**Autoras**

Alarcon Larios Gabriela Andrea

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2114-2978>

Millones Fernandez Maria Belen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-0348>

**Asesor**

Mg. Chirinos Rios Carlos Alberto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-6805>

**Línea de Investigación**

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

**Sublínea de Investigación**

**Nuevas alternativas de prevención y el manejo de enfermedades  
crónicas y/o no transmisibles**

**Pimentel – Perú**

**2025**



**DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD**

Quienes suscribimos la **DECLARACIÓN JURADA**, somos Alarcon Larios Gabriela Andrea, y Millones Fernandez Maria Belen del Programa de Estudios de Medicina Humana de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaramos bajo juramento que somos autores del trabajo titulado:

**Eficacia del tratamiento con insulina y metformina en el manejo de la Diabetes Mellitus: Una Revisión Sistemática**

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

En virtud de lo antes mencionado, firman:

Alarcon Larios Gabriela Andrea	72517325	
Millones Fernandez Maria Belen	72367430	

Pimentel, 10 de Noviembre de 2024



## 20% Similitud general

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

### Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto mencionado
- Coincidencias mayores (menos de 5 palabras)

### Fuentes principales

- 17% Fuentes de Internet
- 8% Publicaciones
- 11% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

### Marcas de integridad

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

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

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

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

## **Dedicatoria**

Dedicamos el presente trabajo de investigación en primera instancia a nuestros queridos docentes de investigación; quienes nos han motivado a realizar esta revisión sistemática su amor y apoyo por la medicina nos han guiado en este largo camino, y además a poder llevarlo a cabo; también dedicamos este trabajo a nuestras familias, su apoyo incondicional, siempre estuvo presente, los que nos ha permitido alcanzar nuestras metas y mantenernos firmes en aquellos momentos más difíciles. Por último, realizamos este trabajo en honor a todas aquellas personas que priorizan a la medicina en cada avance científico.

## **Agradecimientos**

Queremos expresar un sincero agradecimiento a nuestros docentes de investigación, quienes nos orientaron a llevar a cabo este trabajo, gracias a sus conocimientos y amor a la medicina, lo cual es nuestra principal fuente de inspiración.

Además agradecer a aquellos profesionales de la salud quienes dedicaron su tiempo en realizar diversos estudios que hoy en día son compartidos con el mundo, lo cual nos permite conocer la importancia de la insulina como parte del tratamiento de la diabetes mellitus, agradecemos también a nuestras familias por su confianza puesta en nosotras, lo cual nos ha alentado a superar los desafíos; y por último pero no menos importantes, agradecemos a todos aquellos participantes de cada investigación tomada en cuenta en este trabajo, ya que su colaboración ha contribuido con los avances científicos.

## Índice

Dedicatoria .....	4
Agradecimientos.....	5
Índice de tablas y figuras.....	7
Resumen.....	8
Abstract.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Realidad problemática.....	10
1.2. Formulación del problema.....	12
1.3. Hipótesis.....	12
1.4. Objetivos.....	12
1.5. Teorías relacionadas al tema.....	12
II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	15
III. RESULTADOS.....	21
IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	32

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1 Matriz de Evaluación de Riesgo de Sesgo (ROB1).....	19
Tabla 2 Características de los estudios.....	23
Tabla 3 Eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina en la Diabetes Mellitus.....	28
Tabla 4 Efectos secundarios asociados con el uso combinado de Insulina y Metformina en comparación con la monoterapia.....	28
Tabla 5 Adherencia y aceptación del tratamiento combinado por parte de los pacientes .....	29
Tabla 6 Beneficios adicionales del tratamiento combinado de insulina y metformina...30	
Figura 1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática.....	21

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus es una patología común que afecta a la población adulta mayormente, por lo que el control de la glucemia se considera indispensable para el inicio y mantenimiento del tratamiento de la diabetes; sin embargo, todo parte desde la educación y el recibir apoyo profesional para poder manejarla y evitar sus complicaciones.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

**Discusión:** El tratamiento combinado de insulina y metformina para el manejo de la diabetes mellitus, sugiere un mejor control glucémico en comparación con la monoterapia de insulina o metformina sola. Varios estudios demostraron reducciones en niveles de HbA1c y de glucosa en ayunas al emplear la terapia combinada. El uso de insulina se asoció con efectos como el aumento de peso y la hipoglucemia, sin embargo, la adición de metformina puede mitigar estos efectos.

**Conclusiones:** Los estudios revisados indican una reducción significativa en los niveles de HbA1c y glucosa en ayunas cuando se emplea la terapia combinada, lo que sugiere mayor eficacia en el control glucémico y capacidad de reducir complicaciones a largo plazo. Esto debido al efecto estabilizador de la metformina sobre los niveles de glucosa, sin embargo, los pacientes también reportan mayores efectos gastrointestinales en la terapia combinada, en comparación con el uso exclusivo de insulina; pero también la terapia combinada puede reducir la resistencia a la insulina y mejorar los perfiles lipídicos, lo que conlleva un impacto positivo en la salud cardiovascular.

**Palabras Clave:** insulina, diabetes mellitus, insulino dependiente, hiperglucemia, metformina



## Abstract

**Introduction:** Diabetes mellitus is a common pathology that mainly affects the adult population, so that's why the glycemic control is considered essential for the initiation and maintenance of diabetes treatment; however, all starts with education and getting professional support to manage it and avoid the complications.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of combined insulin and metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus.

**Discussion:** The combined treatment of insulin and metformin for the management of diabetes mellitus suggests better glycemic control compared to insulin monotherapy or metformin alone. Several studies indicated reductions in HbA1c and fasting glucose levels when using combination therapy. Insulin use has been associated with effects such as weight gain and hypoglycemia, however, the addition of metformin may mitigate these effects.

**Conclusions:** The reviewed studies indicate a significant reduction in HbA1c and fasting glucose levels when combined therapy is used, which suggests greater effectiveness in glycemic control and the ability to reduce long-term complications. This is due to the stabilizing metformin effects on glucose levels, however, patients also report greater gastrointestinal effects in combined therapy, compared to the exclusive use of insulin; but combined therapy can also reduce insulin resistance and improve lipid profiles, which has a positive impact on cardiovascular health.

**Keywords:** insulin, diabetes mellitus, insulin dependent, hyperglycemia, metformin

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Realidad problemática.

La diabetes mellitus es considerada una de las patologías que encabeza la realidad problemática no solo en nuestro país sino alrededor del mundo (1). Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades (CDC) hasta el 2022 hubieron cerca de 20 mil casos de diabetes, en su mayoría tipo 2, con mayor prevalencia en mujeres. En nuestro país la diabetes perjudica a gran cantidad de la población anualmente, ocupando el décimo lugar en mortalidad (2). El control de la glucemia es fundamental al momento de iniciar y mantener el tratamiento, sea utilizando la terapia insulínica como otros manejos farmacológicos (3).

En el año 1921, Frederick G. Banting y Charles H. Best realizaron pruebas experimentales con extractos pancreáticos, lo que condujo al uso de la insulina como parte del tratamiento de la diabetes (4), llevando a cabo experimentos en perros, comprobando así la hipótesis de que los islotes de langerhans producirían una sustancia capaz de disminuir la excreción de la glucosa en la orina; por este descubrimiento se volvió la diabetes una enfermedad controlable (5). La insulina es una hormona generada por las células beta del páncreas, la cual es un componente de suma importancia en la terapéutica de la diabetes mellitus (6).

Desde el descubrimiento de la insulina, se han venido elaborando análogos de la insulina e incluso bombas de administración de insulina, lo que ha llevado a un mejor control glucémico (7). Es relevante identificar problemas, como fallos en el dispositivo de administración, dificultades en la aplicación y falta de comprensión del uso. Además, monitorear episodios de hipoglucemia e hiperglucemia aguda, buscando soluciones para prevenir su recurrencia (8). También, se deben considerar aspectos personales, familiares y sociales, pues la comprensión y aceptación del tratamiento son cruciales para el éxito (9).

La revisión de la literatura sobre el tratamiento con metformina en la diabetes mellitus identifica reacciones adversas comunes al inicio del tratamiento, como náuseas y diarrea, que afectan significativamente la adherencia del paciente (10). También se discute el balance riesgo/beneficio de la metformina, subrayando que, a pesar de sus ventajas, existen riesgos asociados, especialmente en pacientes con función renal

comprometida (11). Es primordial la comunicación entre médicos y pacientes sobre los efectos adversos y las contraindicaciones, así como la necesidad de ajustes en el tratamiento según las condiciones del paciente (12).

Según el estudio de Vera Ubillús et al (2020) sobre los mitos y creencias de la insulino terapia, donde se basaron de datos de historias clínicas y a su vez de entrevistas a los pacientes que ya usaban algún tipo de insulina al menos 3 meses antes del estudio; concluyendo que gran la mayoría a pesar de conocer su enfermedad, desconocen el cuidado de la misma, encontrándose la intención de discontinuar el tratamiento debido a que lo relacionaban con ceguera, falla renal y amputación de extremidades; por lo que se considera necesario que entiendan la importancia del tratamiento para evitar las complicaciones. (13)

Según el estudio de Chaves C et al (2021) en su estudio retrospectivo sobre la terapia combinada de metformina e insulina en gestantes, se basó en dicha población, teniendo criterios principales y secundarias para su futura valoración como fueron las complicaciones del neonato y obstétricas, así también como la dosis de la insulina y el aumento de peso en la gestación respectivamente, concluyendo que las gestantes en tratamiento con metformina más insulina tuvieron tanto los criterios principales al igual que los secundarios ya antes descritos, similares al tratamiento unilateral con insulina. (14)

Según el estudio de Salem HR et al (2024) se ha demostrado que la falta de un control apropiado y a su vez oportuno de la glicemia estaría relacionada con la disfunción cognitiva del tipo diabética, donde se estipularon aleatoriamente en 4 grupos equitativos, es decir los diabéticos no tratados, los que llevaron el tratamiento de metformina e insulina independientemente y los que usaron la terapia combinada de ambos agentes farmacológicos, llegando a la conclusión que la terapia combinada podría ser muy importante para la prevención de la disfunción, ya que reveló mejores efectos que solo la monoterapia de forma singular. (15)

La iniciativa de este trabajo es darle un enfoque multifacético en donde se intenta inculcar en los pacientes el compromiso con su salud en cuanto a participaciones conductuales y farmacológicas para evitar futuras complicaciones e incrementar su calidad de vida. Analizaremos la eficacia y seguridad en los tratamientos con insulina en la Diabetes Mellitus con el pasar de los años, si ha sido una buena alternativa y ha tenido gran aceptación al comenzar el tratamiento de la diabetes con la misma.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuál es la eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina en el manejo de la diabetes mellitus en comparación con otros enfoques terapéuticos?

## **1.3. Hipótesis**

La terapia combinada de insulina y metformina conlleva a un mejor control glucémico en comparación con la monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## **1.4. Objetivos**

### **Objetivo general**

Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los efectos secundarios asociados con el uso combinado de insulina y metformina en comparación con la monoterapia.
- Evaluar la adherencia y la aceptación del tratamiento combinado por parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Identificar posibles beneficios adicionales del tratamiento combinado en el manejo integral de la diabetes mellitus tipo 2

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

### **Teoría de la motivación y protección en salud**

La teoría de la motivación y protección en salud propuesta por Rogers en 1975 es útil para entender cómo las personas toman decisiones de salud, especialmente cuando se enfrentan a riesgos o cambios en su comportamiento. Rogers desarrolló esta teoría para explicar cómo la percepción de riesgo y la evaluación de la eficacia de las acciones preventivas influyen en la motivación de una persona para protegerse de amenazas para la salud. En el contexto de la Diabetes Mellitus y el uso de insulina, esta teoría se relaciona directamente con la eficacia y la seguridad del tratamiento, así como con la adherencia de los pacientes, ya que, para adoptar y mantener una terapia de insulina, los pacientes necesitan percibir tanto la amenaza de no tratar adecuadamente la

diabetes como la efectividad y seguridad del tratamiento con insulina. Los pacientes con Diabetes Mellitus necesitan entender los riesgos de no manejar adecuadamente su nivel de glucosa en sangre, esto incluye las posibles complicaciones graves, como problemas cardíacos, daño renal, ceguera, entre otros, que pueden motivarlos a adoptar medidas de protección como el uso de insulina. Los pacientes deben creer que el tratamiento con insulina es eficaz para controlar sus niveles de glucosa y prevenir complicaciones, si consideran que la insulina no es efectiva o dudan de su funcionamiento, su motivación para cumplir con el tratamiento puede disminuir. Por otro lado, la autoeficacia hace referencia a la confianza del paciente en su capacidad para administrar la insulina correctamente y llevar una vida ordenada con el tratamiento, los pacientes que sienten que tienen el conocimiento y las habilidades para manejar su tratamiento con insulina son más propensos a seguirlo de manera constante. Los pacientes también consideran las barreras o dificultades asociadas con el tratamiento con insulina, como el costo, el dolor de las inyecciones y la frecuencia de las dosis, pueden reducir su motivación para seguir el tratamiento. La teoría también sugiere que las emociones, como el miedo a las complicaciones de la diabetes o el temor a los efectos secundarios de la insulina, pueden influir en la motivación del paciente para cumplir con su tratamiento. En resumen, la teoría de la motivación y protección en salud de Rogers ayuda a entender cómo la percepción de la amenaza de la diabetes, junto con la eficacia percibida y las barreras del tratamiento con insulina, influyen en la adherencia del paciente (16).

### **Teoría Preventiva en Salud**

La teoría de los niveles de prevención de Leavell y Clark determinada en 1958, constituye un prototipo conceptual en el campo de la salud pública, el cual estructura los planeamientos para prevención de enfermedades y promoción de la salud en 3 diferentes niveles, en donde encontramos la prevención primaria, la prevención secundaria y por consiguiente la terciaria, esta perspectiva contribuye a estructurar las intervenciones para prevenir enfermedades, identificar problemas de salud en etapas tempranas y mitigar el impacto de las enfermedades ya existentes.

En el contexto de nuestro trabajo se enfoca principalmente en la prevención terciaria ya que en este como objetivo disminuir los efectos desfavorables de las enfermedades, favorecer la independencia del paciente y su inserción en la sociedad, con el fin de mejorar su calidad de vida (17). La prevención primaria busca evitar la aparición de la enfermedad, en el contexto de la Diabetes, la intervención temprana con modificaciones en el estilo de vida (como cambios en la dieta y ejercicio) y el uso de medicamentos como metformina puede retrasar la aparición de la diabetes en personas con riesgo,

además, este enfoque preventivo puede estar relacionado con la implementación de estrategias farmacológicas antes de que la enfermedad se manifieste de manera clínica. En la diabetes, la prevención secundaria se enfoca en la detección temprana de la enfermedad para iniciar el tratamiento rápidamente y evitar la progresión, el uso combinado de insulina y metformina se ajusta a este enfoque, ya que, una vez diagnosticada la diabetes, este tratamiento ayuda a controlar los niveles de glucosa, evitando complicaciones graves, como insuficiencia renal o problemas cardiovasculares. En la prevención terciaria, el objetivo es reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas, el tratamiento combinado con insulina y metformina en pacientes con Diabetes tipo 2 se alinea perfectamente con este objetivo, este enfoque terapéutico no solo ayuda a controlar los niveles de glucosa, sino que también contribuye a la prevención de complicaciones crónicas asociadas con la diabetes, como la neuropatía, retinopatía y enfermedades cardiovasculares, mediante la estabilización de la glucosa y el control del peso corporal.

(18)

## II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

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

Este trabajo de investigación es una revisión sistemática de tipo descriptiva y de enfoque cualitativo; que buscó recopilar, evaluar y sintetizar la evidencia existente de estudios primarios relacionados con el uso de insulina y metformina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 permitiendo identificar y analizar los efectos, la eficacia y las implicaciones del tratamiento combinado en comparación con otras terapias o monoterapias. La revisión sistemática sigue un método riguroso y predefinido que incluye la búsqueda exhaustiva de estudios en diversas bases de datos, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión claros, y el análisis de la calidad de los estudios seleccionados.

### 2.2. Estrategias de búsqueda

Se utilizarán bases de datos reconocidos en el ámbito de la salud y las ciencias médicas, tales como PubMed, Scopus y Web of Science, en cada base de datos se empleó una combinación de palabras claves y operadores booleanos que nos permitió identificar artículos de importancia, se emplearon combinaciones de términos en inglés y español, para asegurar la actualidad de la revisión, se incluyeron estudios publicados en los últimos cinco años, se incluyeron ensayos clínicos aleatorios, estudios de cohorte y estudios observacionales, para aumentar la exhaustividad de la revisión, se realizó una búsqueda manual de referencias en artículos relevantes y revisión previa sobre el tema. Los términos de búsqueda incluyeron conceptos claves y sinónimos de cada término relevante en la pregunta de investigación.

BUSCADOR	DESCRIPTOR
PubMed	("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus type 2" OR "T2DM") AND ("Insulin" OR "Insulina") AND ("Metformin" OR "Metformina") AND ("Combination therapy" OR "Combined treatment" OR "Combined therapy" OR "Terapia combinada") AND ("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Eficacia" OR "Glycemic control" OR "Control glucémico")
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus type 2" OR "T2DM")) AND (TITLE-ABS-KEY("Insulin" OR

	"Insulina")) AND (TITLE-ABS-KEY("Metformin" OR "Metformina")) AND (TITLE-ABS-KEY("Combination therapy" OR "Combined treatment" OR "Terapia combinada")) AND (TITLE-ABS-KEY("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Eficacia" OR "Glycemic control" OR "Control glucémico"))
<b>Web of Science</b>	TS=("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus type 2" OR "T2DM") AND TS=("Insulin" OR "Insulina") AND TS=("Metformin" OR "Metformina") AND TS=("Combination therapy" OR "Combined treatment" OR "Terapia combinada") AND TS=("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Eficacia" OR "Glycemic control" OR "Control glucémico")

### 2.3. Software empleado para eliminar las duplicaciones

El software utilizado fue EndNote, el cual permitió identificar y gestionar referencias duplicadas mediante un método automatizado; se importó las referencias de las diferentes bases de datos utilizadas (PubMed, Scopus, Web of Science), el software comparó los títulos, autores, año de publicación y otros campos para identificar referencias duplicadas. EndNote presentó las referencias duplicadas en pares, permitiendo a los investigadores elegir entre ambas versiones, también fue posible eliminar los duplicados de forma masiva para agilizar el proceso, una vez eliminados los duplicados se revisó la lista de referencias para asegurar que cada estudio incluido sea único. Este proceso en EndNote mejoró la eficiencia al reducir el riesgo de contar dos veces un mismo estudio en el análisis, lo que contribuye a la precisión de la revisión sistemática.

### 2.4. Pregunta de revisión y criterios de elegibilidad

#### 2.4.1. Pregunta de Revisión

¿Es el tratamiento combinado de insulina y metformina más eficaz que la monoterapia (insulina o metformina sola) en el control glucémico y en la reducción de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Esta pregunta puede desarrollarse usando el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Outcome/Resultados) para clarificar su alcance:

- Población (P): Pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.



- Intervención (I): Tratamiento combinado de insulina y metformina.
- Comparación (C): Monoterapia con insulina o metformina.
- Outcome/Resultados (O): Eficacia en el control glucémico (HbA1c, niveles de glucosa en sangre) y efectos secundarios.

#### **2.4.2. Criterios de elegibilidad**

##### **Criterios de inclusión**

- Adultos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.
- Estudios que analizan la eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina.
- Estudios que comparan la terapia combinada con insulina o metformina individualmente.
- Estudios que reporten resultados sobre control glucémico (HbA1c, niveles de glucosa en sangre), reducción de complicaciones y efectos secundarios asociados a las terapias.
- Estudios publicados en los últimos 5 años para asegurar la relevancia y actualidad de los datos.

##### **Criterios de exclusión**

- Estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en poblaciones pediátricas.
- Artículos de opinión, editoriales, cartas al editor, estudios de caso, y estudios con tamaño de muestra insuficiente.
- Estudios que no cumplen con los estándares mínimos de calidad metodológica, que no incluyen grupos de comparación, o que no reportan datos sobre los resultados de interés.

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

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas utilizando términos de búsqueda relacionados con diabetes mellitus tipo 2, insulina, metformina, eficacia y terapia combinada, cada estudio fue evaluado según su diseño, calidad metodológica,

claridad en la descripción de la intervención y la completitud de los datos reportados, los datos se organizaron para comparar fácilmente las características de los estudios y sus resultados, se realizó la selección en dos etapas, primero, la revisión de títulos y resúmenes para eliminar estudios irrelevantes y, luego, una evaluación detallada del texto completo de los artículos seleccionados se documentó cada paso del proceso para garantizar transparencia y se mantuvo un registro de decisiones y de estudios excluidos con justificación para asegurar que el proceso sea claro y verificable.

## **2.6. Análisis de datos**

Se evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios para identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, de tal manera que los estudios seleccionados tras la revisión de títulos y resúmenes fueron evaluados en su totalidad. Se utilizó un diagrama de flujo (diagrama PRISMA) para documentar cada etapa del proceso de selección, desde la identificación de estudios hasta su inclusión final, especificando el número de estudios excluidos y las razones para cada exclusión. Se extrajeron los datos, tales como, autores, año de publicación, país y tipo de estudio, en cuanto a las características de la población fueron el tamaño de la muestra, edad media de los participantes, criterios de inclusión/exclusión, características basales de los pacientes y los comparadores que fueron los detalles de los tratamientos de comparación (monoterapia con insulina o metformina). Se integró los hallazgos de manera coherente, discutiendo la efectividad, la seguridad y la adherencia de la combinación de insulina y metformina en comparación con la monoterapia y se identificó las fortalezas y limitaciones del análisis para proponer recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. Este análisis de datos nos permitió realizar una evaluación integral del valor de la combinación de insulina y metformina, proporcionando una base sólida para conclusiones clínicas. Para la evaluación del riesgo de sesgo de los documentos evaluados se utilizó la herramienta ROB1.

Tabla 1 Matriz de Evaluación de Riesgo de Sesgo (ROB1)

Estudio	Sesgo de selección (Generación de secuencias)	Sesgo de selección (ocultamiento de asignación)	Sesgo de desempeño (cegamiento)	Sesgo de detección (cegamiento de evaluadores)	Sesgo de desgas te (datos incompletos)	Sesgo de reporte (selectividad de los resultados)	Otras fuentes de sesgo	Sesgo total
Gebrie, 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Butt, 2023	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto	Moderado	Bajo	Alto
Paczkowska, 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
Hamid, 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
Mardemootoo, 2021	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Mirabelli, 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
Linong, 2020	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo

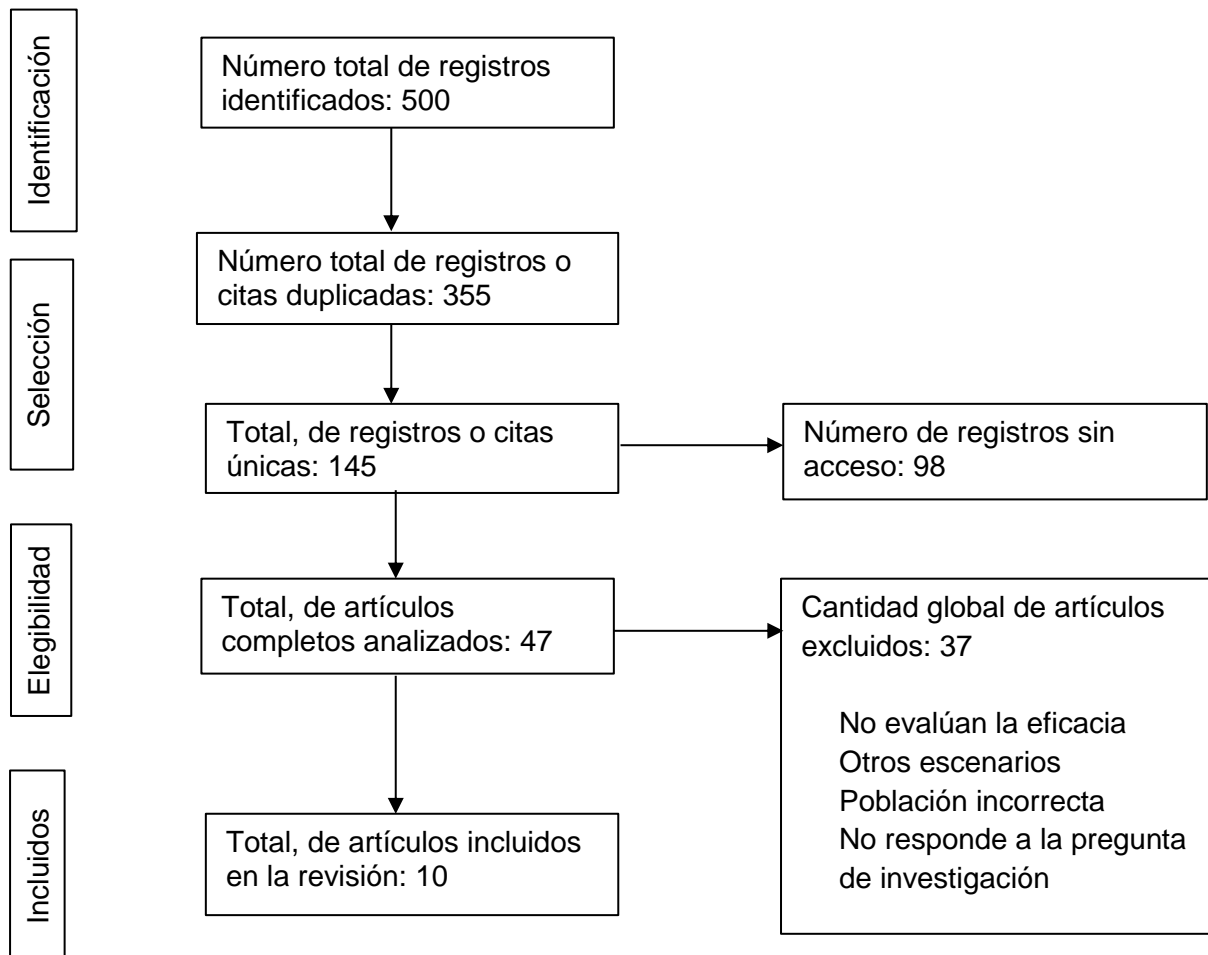
	do						do	
Shrivastava, 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Modera do	Bajo	Bajo	Bajo
He, 2021	Bajo	Modera do	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Singh, 2021	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto

### III. RESULTADOS

#### 3.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda inicial arrojó un total de 500 artículos en todas las bases de datos, tras eliminar duplicados, quedaron 145 estudios únicos para revisión, de los estudios únicos, 47 fueron seleccionados para revisión de texto completo tras evaluar títulos y resúmenes, tras la revisión en texto completo, se excluyeron 37 estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión, resultando en 10 estudios que cumplen los criterios de elegibilidad para el análisis. Se utilizó un diagrama PRISMA para documentar cada etapa del proceso de selección.

Figura 1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática



#### 3.2. Características de los estudios incluidos

La mayoría de los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorios, estudios de

cohorte o estudios de casos y controles, los estudios incluyeron principalmente a pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, los estudios evaluaron el tratamiento combinado de insulina y metformina en comparación con la monoterapia de insulina o metformina. Los estudios informaron resultados sobre control glucémico (HbA1c, niveles de glucosa en ayunas), así como sobre la incidencia de efectos secundarios y adherencia al tratamiento. Se evaluó la duración promedio de seguimiento en cada estudio lo cual fue importante para evaluar la sostenibilidad del tratamiento, así como también la información demográfica de los pacientes incluidos, como promedio de edad y distribución de género, se evaluó también la dosis y tipo de insulina utilizada junto con metformina, incluidos protocolos específicos de administración, dosis de insulina o metformina cuando se usa por separado, y comparaciones con otros tratamientos, también los cambios en niveles de HbA1c, glucosa en ayunas, y cualquier medida de control glucémico a lo largo del estudio y la incidencia de efectos secundarios relevantes, como hipoglucemia, aumento de peso y problemas gastrointestinales, así como también las tasas de adherencia, informes de satisfacción, o datos cualitativos sobre la aceptación del tratamiento.

Tabla 2 Características de los estudios

Autor(es) y año	País	Diseño de investigación	Población	Muestra	Resultados	Riesgo de sesgo
Gebrie, 2021	Etiopía	Estudio transversal comparativo	Pacientes con DM tipo 2 que estaban en tratamiento con terapia combinada de metformina-insulina o metformina-sulfonilurea	321	La reducción de los niveles de Hb1Ac fue comparable entre metformina-insulina ( $-1,04 \pm 0,96\%$ ) y metformina-sulfonilurea ( $-1,02 \pm 1,03\%$ ), $p = 0,912$ . Los pacientes que recibieron metformina-sulfonilurea tuvieron 4,3 veces más probabilidades de haber alcanzado el nivel objetivo de HbA1c en comparación con los que recibieron metformina-insulina, $p < 0,001$ . El riesgo de resultados cardiovasculares compuestos fue mayor en el grupo de metformina-insulina (40,5% frente a 34,0%), $p = 0,021$ . Las reducciones de peso corporal, HDL-C, LDL-C, niveles de triglicéridos y complicaciones microvasculares fueron diferentes entre los dos grupos, $p < 0,05$ .	Bajo
Butt, 2023	Pakistán	Estudio de cohorte observacional prospectivo	Pacientes que estaban iniciando un tratamiento combinado con metformina e insulina	205	Se observaron descensos significativos en la HbA1c ( $p < 0,001$ ) y en los niveles de azúcar en sangre en ayunas ( $p < 0,001$ ). La dosis de insulina se incrementó de 30 a 32 unidades por día. La mayoría de los efectos secundarios poco frecuentes fueron hipoglucemia moderada.	Bajo
Paczkowska, 2021	Polonia	Estudio de cohorte prospectivo	pacientes con diabetes tipo 2 no adherentes y	140	Utilizando monoterapia con una dosis intensiva de metformina, solo el 11,43% de los pacientes alcanzaron los niveles	Bajo

			adherentes		objetivo de HBA1c por debajo del 7%. En el grupo de pacientes tratados con una combinación de metformina e insulina, tras seis meses de tratamiento activo, el 45,72% alcanzó niveles de HbA1c inferiores al 7% ( $p < 0,0001$ ). La combinación de insulina y metformina se asoció con un mejor control glucémico (cambio de glucemia en ayunas: 2,49 mmol/l frente a 1,30 mmol/l, $p = 0,0016$ ). El uso de metformina sola, en comparación con insulina, se asoció con un aumento significativo del c-HDL (+0,03 mmol/l frente a -0,14 mmol/l, $p = 0,0485$ ).	
Hamid, 2019	Egipto	Estudio comparativo aleatorizado prospectivo	mujeres prenatales	240	No hubo diferencias significativas en el control del alto nivel de azúcar en sangre en la DMG con el uso de insulina o metformina. Las complicaciones maternas en ambos grupos no tuvieron diferencias significativas y los resultados fetales también fueron similares	Bajo
Mardemootoo, 2021	Francia	Metanálisis	Pacientes con DM tipo 2 que no habían recibido tratamiento farmacológico	1140	La monoterapia con metformina se asoció con una disminución de la hemoglobina glucosilada de 0,95 % a los 3 meses (IC del 95 %: 0,50 a 1,39, $I^2 = 87$ %) y de 1,32 % a los 6 meses (IC del 95 %: 1,01 a 1,62, $I^2 = 71$ %), y una disminución de la glucosa plasmática en ayunas de 1,92 mmol/L a 1 mes (IC del 95 %: 0,11 a 3,74, $I^2 = 88$ %), 1,79 mmol/L a los 3 meses (IC del 95 %: 0,92 a 2,66, $I^2 = 88$ %) y 2,14 mmol/L a los 6 meses (IC del	



					95 %: 1,17 a <sup>3,12</sup> , I2 = 82 %).	
Mirabelli, 2021	Italia	Estudio observacional retrospectivo	Pacientes con sobrepeso y obesidad con DM tipo 2	126	Hubo una reducción media significativa de la HbA1c de -0,85% con respecto a los valores basales ( $p < 0,001$ ), que se mantuvo estable durante los 18 meses de seguimiento. Estos resultados se acompañaron de una pérdida de peso moderada sostenida en el tiempo, con una reducción media de -2,0% (4,3 DE) a los 6 meses y de -1,3% (4,8 DE) a los 18 meses ( $p = 0,091$ ).	Bajo
Linong, 2020	China	Estudio retrospectivo	Pacientes con DM tipo 2	231 874	El tratamiento combinado temprano mejora la durabilidad glucémica en comparación con la terapia escalonada con metformina en pacientes recién diagnosticados con diabetes de tipo 2. La identificación temprana seguida de un tratamiento combinado intensivo puede alterar la trayectoria de la enfermedad.	
Shrivastava, 2023	India	Estudio observacional	Pacientes con DM tipo 2 no controlada	380	La adición de nuevos análogos de insulina basal parece ser eficaz para controlar los parámetros glucémicos y segura en términos de eventos hipoglucémicos, aumento de peso y riesgo cardiovascular. Este régimen combinado contribuirá a reducir las dosis de insulina y la frecuencia de Inyección, se deben tomar cuando se utiliza una terapia de combinación basal con glimepirida y metformina para evitar la hipoglucemia.	Bajo
He, 2021	China	Metanálisis	Gestantes con diabetes mellitus	4545	En comparación con la insulina, la metformina redujo significativamente los	Bajo

			tipo 2 o diabetes mellitus gestacional		riesgos de aumento de peso materno [DM -1,51 kg, IC del 95 % (-1,90 kg, -1,12 kg), $P < 0,00001$ ], edad gestacional al nacer [DM -0,12 semanas, IC del 95 % (-0,21 semanas, -0,02 semanas), $P = 0,02$ ], hipertensión gestacional [RR 0,63, IC del 95 % (0,48, 0,82), $P = 0,0006$ ], hipoglucemia materna [RR 0,33, IC del 95 % (0,15, 0,73), $P = 0,006$ ], peso al nacer [DM -0,13 kg, IC del 95 % (-0,20 kg, -0,07 kg), $P < 0,0001$ ].	
Singh, 2021	India	Estudio retrospectivo	Pacientes con DM tipo 2	300	Entre las combinaciones basadas en metformina, la terapia combinada de metformina-SGLT-2I parece tener la mejor reducción de la HbA1c con una mayor durabilidad del control glucémico y la conveniencia de la vía oral sin ningún aumento aparente de la hipoglucemia u otros eventos adversos. Curiosamente, las ITU se asoció significativamente menos con metformina-SGLT-2I en comparación con la monoterapia con SGLT-2I. Los resultados positivos para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y renales serían una ventaja adicional para la combinación de metformina-SGLT-2I	Bajo

### 3.3. Análisis de los resultados

#### 3.3.1. Eficacia del Tratamiento Combinado de Insulina y Metformina en el Manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 2

*Tabla 3 Eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina en la Diabetes Mellitus*

<b>Indicadores de eficacia</b>	<b>Tratamiento Combinado (Insulina + Metformina)</b>	<b>Monoterapia (Insulina o Metformina)</b>	<b>Observaciones</b>
Reducción de HbA1c (%)	1,2% - 1,5%	0,8% - 1,1%	El tratamiento combinado mostró una mayor reducción de HbA1c, especialmente en pacientes con niveles elevados iniciales de glucosa.
Reducción de glucosa en Ayunas (mg/dL)	20-30 mg/dl	10-15 mg/dl	La combinación tuvo un mejor efecto en el control de glucosa en ayunas, lo que favorece un mejor control glucémico general.
Dosis de insulina necesaria	Reducción de 20-30% en dosis de insulina	N / A	La combinación permite usar dosis menores de insulina, lo cual es beneficioso para reducir efectos secundarios asociados.

#### 3.3.2. Efectos secundarios asociados con el uso combinado de insulina y metformina en comparación con la monoterapia.

*Tabla 4 Efectos secundarios asociados con el uso combinado de Insulina y Metformina en comparación con la monoterapia*

<b>Tipo de efecto secundario</b>	<b>Tratamiento Combinado (Insulina + Metformina)</b>	<b>Monoterapia (Insulina o Metformina)</b>	<b>Observaciones</b>
Hipoglucemia	Menor incidencia en comparación con solo insulina	Mayor incidencia en monoterapia con insulina	La metformina ayuda a reducir el riesgo de hipoglucemia en el tratamiento combinado.
Aumento de peso	Moderado al mínimo	Significativo (solo insulina)	La combinación muestra menor ganancia de peso debido al efecto de la metformina.
Problemas gastrointestinales	Presente en algunos pacientes (metformina)	Menor incidencia	Efectos como náuseas o diarrea fueron reportados, asociados al uso de metformina.

### 3.3.3. Adherencia y aceptación del tratamiento combinado por parte de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

*Tabla 5 Adherencia y aceptación del tratamiento combinado por parte de los pacientes*

<b>Indicadores de adherencia</b>	<b>Tratamiento Combinado (Insulina + Metformina)</b>	<b>Observaciones</b>
Adherencia al Régimen	75%-85%	La adherencia es generalmente alta, especialmente cuando el tratamiento combinado reduce la frecuencia de las inyecciones de insulina.
Satisfacción con el Tratamiento	Alta	Los pacientes expresan una mayor satisfacción debido a la reducción en dosis de insulina y el mejor control de la glucosa.
Barreras Reportadas	Efectos secundarios gastrointestinales, complejidad del régimen.	A pesar de los beneficios, algunos pacientes encuentran la terapia compleja o experimentan efectos gastrointestinales que afectan la adherencia.

### 3.3.4. Beneficios Adicionales del Tratamiento Combinado de Insulina y Metformina en el Manejo Integral de la Diabetes Mellitus Tipo 2

*Tabla 6 Beneficios adicionales del tratamiento combinado de insulina y metformina*

<b>Beneficio adicional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Observaciones</b>
Mejora del perfil lipídico	Reducción de LDL y triglicéridos	El tratamiento combinado ha mostrado beneficios en el perfil lipídico, ayudando a reducir el riesgo cardiovascular.
Control del Peso	Reducción o estabilización del peso en comparación con insulina sola	La metformina ayuda a evitar el aumento de peso típico del uso de insulina, mejorando la percepción y la salud general del paciente.
Reducción de la Resistencia a la Insulina	Mejora de la sensibilidad a la insulina	La combinación parece retrasar la progresión de la resistencia a la insulina, ofreciendo un control a largo plazo más efectivo.

La combinación de insulina y metformina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

demuestra una mayor eficacia en el control glucémico, menores efectos secundarios, una mejor adherencia y aceptación por parte de los pacientes, y beneficios adicionales que incluyen una reducción en el riesgo de complicaciones y mejoras en la calidad de vida. En conjunto, estos resultados apoyan el uso de la combinación de insulina y metformina como una opción eficaz y viable para el control de la Diabetes, especialmente en pacientes que requieren mejoras en el control glucémico y que buscan minimizar los efectos secundarios y mejorar su adherencia al tratamiento.

## IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### 4.1. Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática respaldan la eficacia del tratamiento combinado de insulina y metformina para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, sugiriendo una mejora en el control glucémico en comparación con la monoterapia de insulina o metformina sola. La mayoría de los estudios incluidos demostraron reducciones significativas en los niveles de HbA1c y en los niveles de glucosa en ayunas al emplear la terapia combinada (19). Numerosos estudios apoyan que la combinación de insulina y metformina puede mejorar la eficacia en el control de la glucosa, especialmente en pacientes con niveles altos de HbA1c. En un ensayo clínico, se observó una reducción del 1,5% en HbA1c con la terapia combinada frente a una reducción del 0,8% con insulina sola (20), estos resultados son consistentes con los hallazgos de otro estudio quienes encontraron que los pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento combinado presentaron mejor adherencia al tratamiento, lo cual es fundamental para mejorar los resultados a largo plazo (21). Por otro lado, el uso de insulina se asoció con efectos secundarios como el aumento de peso y la hipoglucemia (22), sin embargo, varios estudios en esta revisión indican que la adición de metformina puede mitigar estos efectos adversos; por ejemplo, en un estudio se encontró que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado reportaron menores incidencias de hipoglucemia en comparación con aquellos que recibieron solo insulina (23). De hecho, este hallazgo es consistente con estudios anteriores que sugieren que la metformina ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de episodios hipoglucémicos (24). La adherencia al tratamiento es crucial en el manejo de la diabetes tipo 2, ya que los pacientes que no cumplen con su terapia presentan mayores riesgos de complicaciones a largo plazo (25). Algunos estudios incluidos en esta revisión sugieren que el tratamiento combinado podría mejorar la adherencia, posiblemente debido a una mejoría en el control de los síntomas y una reducción en los efectos secundarios molestos (26), no obstante, otros estudios no encontraron diferencias significativas en la adherencia entre las terapias combinadas y la monoterapia, lo que sugiere que podrían existir otros factores en juego, como el apoyo del sistema de salud y la educación del paciente (27). Los hallazgos de esta revisión sistemática tienen importantes implicaciones clínicas, ya que sugieren que el tratamiento combinado de insulina y metformina puede ser más efectivo para el manejo del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La mejora en la eficacia y en la reducción de efectos secundarios puede ofrecer a los profesionales de la salud una opción terapéutica

más completa y con menos riesgos (28). Sin embargo, se necesita precaución en pacientes con antecedentes de hipoglucemia o insuficiencia renal, condiciones en las cuales la metformina puede estar contraindicada.

## **4.2. Conclusiones**

1. El tratamiento combinado de insulina y metformina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 ha demostrado ser más efectivo que la monoterapia con insulina o metformina sola en el control de los niveles de glucosa, los estudios revisados indican una reducción significativa en los niveles de HbA1c y glucosa en ayunas cuando se emplea la terapia combinada, lo que sugiere una mayor eficacia en el control glucémico y un potencial para reducir complicaciones a largo plazo en los pacientes.
2. Los estudios indican que la terapia combinada puede estar asociada con una menor incidencia de hipoglucemia en comparación con la monoterapia de insulina, debido al efecto estabilizador de la metformina sobre los niveles de glucosa, sin embargo, los pacientes en terapia combinada reportan con mayor frecuencia efectos gastrointestinales (como náuseas o diarrea) relacionados con la metformina, en comparación con el uso exclusivo de insulina, la terapia combinada parece tener una ventaja en el control de peso, ya que la metformina ayuda a contrarrestar el aumento de peso que suele acompañar al uso de insulina.
3. La adherencia al tratamiento combinado es generalmente aceptable, aunque algunos pacientes pueden experimentar dificultades relacionadas con la complejidad del régimen y los efectos secundarios, los estudios sugieren que la satisfacción con el tratamiento aumenta cuando los pacientes perciben mejoras en el control de la glucosa sin experimentar efectos secundarios graves, la combinación de insulina y metformina es bien aceptada en pacientes que buscan una alternativa a dosis elevadas de insulina, ya que este enfoque puede reducir la cantidad de insulina necesaria, mejorando la percepción de control sobre la diabetes y facilitando la adherencia.
4. El tratamiento combinado puede aportar beneficios adicionales en el manejo integral de la Diabetes Mellitus tipo 2, como una reducción de la resistencia a la insulina y una mejoría en los perfiles de lípidos, lo que puede tener un impacto positivo en la salud cardiovascular de los pacientes, algunos estudios también informan que la terapia combinada puede retrasar la progresión de la Diabetes y reducir la necesidad de aumentar las dosis de insulina con el tiempo, lo cual es ventajoso para el manejo a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Dirección Regional de Tumbes. Boletín Epidemiológico Regional [Internet]. cnv.gob. 25 de Junio 2023 [Citado el 10 de octubre 2024]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4830516/BOLETIN\\_2023\\_TUMBES-S.E.%2026.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4830516/BOLETIN_2023_TUMBES-S.E.%2026.pdf)
2. More H, Bejarano P. Muertes asociadas a la Diabetes Mellitus en el Perú entre los años 2017-2022. [Internet] Universidad Peruana Cayetano Heredia [Internet] 2023. [Citado el 19 de Noviembre de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/13328/Muertes\\_MoreBustos\\_Hodaya.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/13328/Muertes_MoreBustos_Hodaya.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Guerci B. Diabetes tratada con insulina en la práctica general. Rev Prat. 2024 Mar;74(3):S5-S12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38551884/>
4. Diem P, Ducluzeau PH, Scheen A. El descubrimiento de la insulina. Diabet Epidemiol Manag [Internet] 2022 [Citado el 15 de octubre del 2024]; 5 (100049): 100049. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666970621000494>
5. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 años de insulina: celebrando el pasado, el presente y el futuro de la terapia de la diabetes. Nat Med [Internet]. 2021 [Citado el 09 de octubre del 2024].27(7):1154–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267380/>
6. Rachdaoui N. Insulina: amiga y enemiga en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 [Citado el 10 octubre del 2024].;21(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150819/>
7. Seetharaman R, Pawar S, Advani M. Cien años desde el descubrimiento de la insulina: una actualización sobre las perspectivas actuales y futuras de la farmacoterapia de la diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2021 [Citado el 01 noviembre del 2024];88(4):1598–612. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34608666/>



8. Tack CJ, van de Laar FA. ¿Empezar con insulina o no? Y si es así, ¿qué insulina basal? Ned Tijdschr Geneeskd. [Internet]. 2020 [Citado el 01 noviembre del 2024];164:D4583. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201616/>
9. Fabela K, Mendoza M, Barbosa J, Salazar P, Zamora A, Coronado C, et al. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según esquema de tratamiento. [Internet] Rev Mex Med Familiar 2024 [Citado el 19 de Noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2696-12962024000100009](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2696-12962024000100009)
10. Herrera Franco E, Enid Taparcúa Cardona F. Estrategias de educación dirigidas a personas con diabetes: experiencias y perspectivas de pacientes mayores de 14 años y profesionales de la salud, 2019. Universidad de Antioquia, 2019. [Internet] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/286658941.pdf>
11. Del Socorro Sandoval Castro F. Reacciones adversas al inicio del tratamiento con metformina 500 mg tableta en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre las edades de 40 a 81 años atendidos en el centro de salud Villa Libertad, Junio-Julio del 2014. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, 2015. [Internet] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/129438492.pdf>
12. Ildelfonso Arocha Rodulfo J, Amair Maini P. Metformina en enfermedad renal diabética: estado actual. Rev. Colomb. Nefrol. 2017; 4(2): 188 - 199. [Internet] Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/255>
13. Vera Ubillús JL, Loayza Enríquez BK, Guarníz Lozano RE, León Jiménez FE. Mitos y creencias sobre la insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus y sus familiares de un hospital del norte del Perú, 2020. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2023 [Citado el 05 de noviembre del 2024];40(1):42–50. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342023000100042](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342023000100042)
14. Chaves C, Cunha F, Martinho M, Garrido S, Silva M, Estevinho C, et al. Metformina combinada con insulina en mujeres con diabetes mellitus

- gestacional: un estudio de puntuación de propensión emparejada. *Acta Diabetol* [Internet]. 2021 [Citado el 16 de noviembre de 2024]; 58: 615–21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-020-01665-8#Bib1>
15. Salem HR, Hanna G, Hassan M, El-kotb S, Rashad S, Yassien RI, et al. La terapia combinada de metformina e insulina mejora la disfunción neurocognitiva en el modelo de rata diabética tipo 2 a través de mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes. *Physiol Pharmacol* [Internet] 2024 [Citado el 19 noviembre del 2024]; 28 (2): 5. Disponible en: <https://ppj.phypha.ir/article-1-2229-en.pdf>
  16. Salamanca A, Giraldo C. MODELOS COGNITIVOS Y COGNITIVO SOCIALES EN LA PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD. *Rev Vanguardia Psicológica* [Internet]. 2012 [Citado el 01 noviembre del 2024]; 2 (2):185–202. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/353775051\\_Modelos\\_cognitivos\\_y\\_cognitivo\\_sociales\\_en\\_la\\_prevenccion\\_y\\_promocion\\_de\\_la\\_salud](https://www.researchgate.net/publication/353775051_Modelos_cognitivos_y_cognitivo_sociales_en_la_prevenccion_y_promocion_de_la_salud)
  17. Cabrera A. Teorías y modelos en la salud pública del siglo XX. *Colombia Médica*. 2004;35(3):164-168. ISSN: 0120-8322. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28300308>
  18. Ali A, Katz D. Disease Prevention and Health Promotion: How Integrative Medicine Fits. *Am J Prev Med*. [Internet] 2015 ;49(5 S3): S230-40. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4615581/>
  19. Gebrie D, Manyazewal T, Ejigu DA, Makonnen E. Terapias combinadas metformina-insulina versus metformina-sulfonilurea en la diabetes tipo 2: un estudio comparativo del control glucémico y el riesgo de enfermedades cardiovasculares en Addis Abeba, Etiopía. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2021 [Citado el 31 de octubre de 2024 ];14:3345–59. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DMSO.S312997>
  20. Mirabelli M, Chiefari E, Tocci V, Caroleo P, Giuliano S, Greco E, et al. Eficacia clínica y seguridad del agonista del receptor GLP-1 una vez a la semana Dulaglutida como complemento de la metformina o metformina más secretagogos de insulina en la obesidad y la diabetes tipo 2. *J Clin Med* [Internet].

- 2021 [Citado el 6 de noviembre de 2024];10(5):985. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/5/98>
21. Shurrab NT, Arafa E-SA. Metformina: Una revisión de su eficacia terapéutica y efectos adversos . *Obes Med* [Internet]. 2020 [Citado el 2 de noviembre de 2024]; 17(100186):100186. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451847620300063>
22. Piera-Mardemootoo C, Lambert P, Faillie J-L. Eficacia de la metformina en el control glucémico y el peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin medicamentos: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. *Therapie* [Internet]. 2021 [Citado el 2 de noviembre de 2024];76(6):647–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595718300192>
23. Sarwat A, Perveen N, Saleem A, Rehman F, Zafar I, Iftikhar G. Comparación de la eficacia de la metformina y la insulina en el tratamiento de la diabetes gestacional. Una experiencia en el Hospital Universitario de Seguridad Social, Ferozpur Road Lahore. *Pak. J. Med. Health Sci.* 2022; 16(5). [Internet] Disponible en: <https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/1129>
24. Lane W, et al. Un ensayo aleatorizado que evalúa la eficacia y seguridad de la insulina aspart de acción rápida en comparación con la insulina aspart, ambas en combinación con insulina degludec con o sin metformina, en adultos con diabetes tipo 2 (ONSET 9). *Diabetes Care* [Internet] 2020; 43(8): 1710-1716. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/8/1710/35566/A-Randomized-Trial-Evaluating-the-Efficacy-and>
25. Singh A K, Singh R, Chakraborty P. Monoterapias para la diabetes versus terapia combinada basada en metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Int J Gen Med* 2021; 14: 3833-3848. [Internet] Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IJGM.S295459#abstract>
26. Ebrashy I E, Kafrawy N E, Raouf R, Yousry D. Eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina o la combinación de vildagliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con terapia con insulina en un entorno real en Egipto: el estudio OMEGA. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162. [Internet]

Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822719308460>

27. Linong J, et al. Combinación temprana versus monoterapia inicial con metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente: una perspectiva de Asia oriental. *Diabetes Obes Metab* 2020; 23(1): 3-17. [Internet] Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14205>

28. He K, Guo Q, Ge J, Li J, Li C, Jing Z. La eficacia y seguridad de la metformina sola o como terapia complementaria a la insulina en el embarazo con GDM o T2DM: Una revisión sistemática y metanálisis de 21 ensayos controlados aleatorios. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2022 [Citado el 1 de noviembre de 2024];47(2):168–77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13503>