Rompiendo el paradigma de la inercia clínica: intensificación con iDPP4 en pacientes con DM-2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

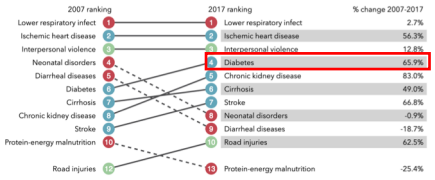
EndoDrChen.com

Agenda

- Epidemiología latinoamericana
- Por qué terapia combinada inicial? Pros y contras

Guatemala

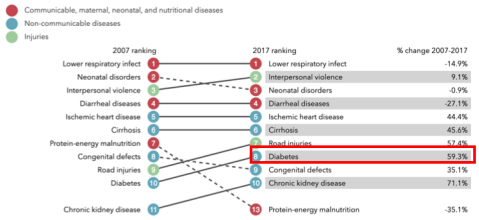
What causes the most deaths?



http://www.healthdata.org/guatemala

Muerte prematura

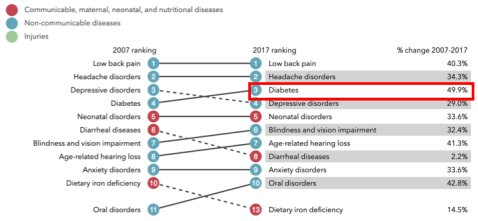
What causes the most premature death?



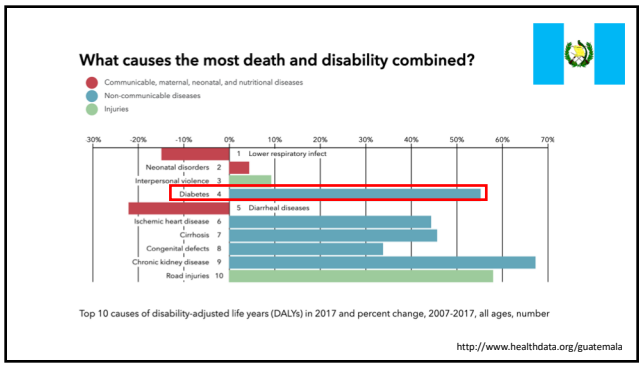
http://www.healthdata.org/guatemala

Discapacidad

What health problems cause the most disability?



http://www.healthdata.org/guatemala



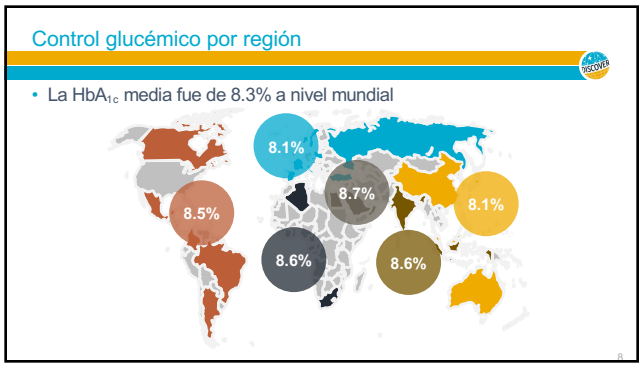


Table 1. Baseline characteristics of patients in the DISCOVER-LA study by country or region

Characteristic	Central America* (n=219) [mean ± SD**]	Mexico (n=458) [mean ± SD]	Colombia (n=200) [mean ± SD]	Argentina (n=302) [mean ± SD]	Brazil (n=444) [mean ± SD]
Males	39.3%	40.8%	51.5%	51.3%	46.8%
Age (months)	58.7 ± 12.8	56.8 ± 10.7	60.4 ± 10	59.9 ± 10.8	58.6 ± 11.5
Ethnicity					
Hispanic	88.5%	98.3%	66.8%	42.3%	6.1%
Caucasian	7.3%		8.0%	47%	67.3%
Black	0.5%		3.5%		11.9%
Mixed	3.7%		20.6%		12.6%
Tobacco use					
Smoker	1.4%	9.4%	7.1%	12.7%	8.6%
Ex-smoker	15.7%	22.3%	25.8%	24.7%	33.1%
BMI (kg/m²)					
<25	25 (19.6%)	86 (19.0%)	49 (25.0%)	28 (10.0%)	56 (13.2%)
25 to <30	61 (40.2%)	182 (40.2%)	82 (41.8%)	88 (31.4%)	170 (40.1%)
≥ 30	71 (40.1%)	185 (40.8%)	65 (33.2%)	164 (58.6%)	198 (46.7%)
Waist circumference (cm)	99.5 ± 16.6	97.6 ± 12.6	96.5 ± 11.4	107.1 ± 14.4	102.7 ± 12.4
High blood pressure (>130/90mmHg)	69 (38.6%)	118 (26.2%)	54 (27.3%)	114 (40.7%)	238 (56.5%)

Chen-Ku CH. Endocrine Practice. 2019;25:994

Table 2. Baseline laboratory results of patients in the DISCOVER-LA study by country or region

Characteristic	Central America* [mean ± SD**]	México [mean ± SD]	Colombia [mean ± SD]	Argentina [mean ± SD]	Brazil [mean ± SD]
Baseline HbA1c (%)	7.7 ± 1.8	8.9 ± 1.6	8.4 ± 2.1	8.8 ± 1.9	8.4 ± 1.9
<7 7-10 >10	54 (32.7%) 95 (58.4%) 14 (8.8%)	14 (5.6%) 176 (70.7%) 59 (23.7%)	36 (20.2%) 110 (61.8%) 32 (18.0%)	33 (12.8%) 162 (63.0%) 62 (24.1%)	58 (14.4%) 279 (69.1%) 67 (16.6%)
Total Cholesterol high(>180mg/dL)	50 (54.0%)	99 (50.5%)	72 (51.8%)	118 (57.3%)	139 (47.3%)
HDL low (<40M/50W)	54 (58.1%)	78 (72.9%)	82 (60.3%)	85 (49.1%)	156 (55.3%)
LDL high(>70 mg/dL)	78 (82.3%)	92 (84.4%)	70 (72.2%)	133 (89.9%)	211 (79.0%)
Triglycerides (mg/dL)	186.6 ± 131	209.8 ± 151.7	191.3 ± 136.3	180.4 ± 98.5	187.0 ± 127.1
Serum creatinine	0.9 ± 0.4	1.3 ± 2.0	1.2 ± 1.5	1.2 ± 1.4	1.0 ± 0.9

Chen-Ku CH. Endocrine Practice. 2019;25:994

Table 3. General medical condition of patients in the DISCOVER-LA study by country or region

Characteristic	Central America*	México	Colombia	Argentina	Brazil
Time since diagnosis (months) [mean ± SD**]	78.0 + 83.6	96.6 + 91.9	71.9 + 64	77.7 + 75.9	79.2 + 69.8
Years stayed on 1st line [mean ± SD]	6.0±6.4	7.2 ± 7.5	4.7 ± 4.6	5.4 ± 5.8	5.7 ± 4.9
Patient come to a diagnosis of diabetes Symptoms appeared Routine monitoring Referred by another physician	 31.1% 60.3% 8.7%	 64.8% 31.4% 3.7%	 31% 60.5% 8.5%	 21.2% 68.9% 9.9%	 18.5% 76.6% 5.0%
Any macrovascular disease	9.6%	13.5%	17%	13.2%	15.3%
Hypertension	59.8%	46.3%	52%	57.3%	63.7%
Hyperlipidemia	38.8%	40.6%	48.5%	43%	55.9%

Chen-Ku CH. Endocrine Practice. 2019;25:994

Table 5. Reason for changing First Line Therapy in the DISCOVER-LA study by country or region

Reasons for change of first line:	Central America*	Mexico	Colombia	Argentina	Brazil
Lack of efficacy	66.7%	92.1%	84.5%	91.1%	90.3%
Hypoglycemic event	2.3%	0.9%	2.5%	1.0%	0.5%
Weight gain	5.9%	3.9%	7.0%	4.3%	11.7%
Side effect	17.8%	4.6%	5.0%	3.3%	7.7%
Affordability	1.4%	4.6%	4.0%	2.3%	5.4%
Reasons for choosing second line					
Efficacy	43.8%	52%	65.5%	58.6%	48.4%
Tolerability	26.5%	21.2%	16%	14.2%	32.4%
Weight	33.3%	15.9%	12.5%	16.9%	29.7%
Hypoglycemia	17.4%	16.2%	13%	19.2%	30.4%
Patient request	0.5%	0.7%	3.5%	0.7%	3.6%
Convenience	10.5%	20.3%	10%	8.3%	25.2%
Access	10.5%	7.4%	16%	14.2%	16%
cost	4.1%	17.5%	2.5%	13.2%	27%

Chen-Ku CH. Endocrine Practice. 2019;25:994

Table 6. Diabetes Treatment: Second Line Therapy in the DISCOVER-LA study by country or region

Second line therapy	Central America*	Mexico	Colombia	Argentina	Brazil
Met mono	2.7%	5.2%	4.0%	1.7%	4.3%
SU mono	1.8%	8.5%	11.5%	7.3%	13.7%
DPP4 mono	13.7%	2.8%	9.0%	16.6%	6.1%
SGLT mono	13.7%	1.3%	6.0%	4.6%	3.8%
Met + SU	4.1%	36.7%	7.5%	23.8%	29.1%
Met + DPP4	36.1%	16.2%	22%	22.5%	16.7%
Met + SGLT	7.8%	4.4%	1.0%	1.7%	16.4%
SU + TZD	0.5%	3.1%	7.0%	6.0%	0.5%
Insulin	0.5%	10.9%	19.5%	6.6%	2.0%
Antihypertensive drugs	61.2%	46.7%	53.5%	57%	62.2%
Lipid lowering drugs	47%	45.4%	52%	41.4%	48%
Antiplatelet drugs	15.1%	24.9%	34.5%	23.2%	19.6%

Chen-Ku CH. Endocrine Practice. 2019;25:994

Rompiendo la inercia… con terapia combinada desde un inicio

Introducción

- La mayoría de las guías recomiendan iniciar con terapia combinada si Hba1c >8.5% ó >2% sobre las metas
  - Esto con el fin de lograr control glicémico
  - No basados en desenlaces
- Donde es más controversial es si en un paciente con Hba1c ligeramente alto, p.e. 6.5-7.5%, vale la pena iniciar con terapia combinada?

Terapia combinada inicial

- Pros
  - Mayor reducción de Hba1c
  - 2 medicamentos en una combinación fija
  - Mayor tiempo antes de falla terapéutica?
  - Impacto en complicaciones?
  - Mayor adherencia?
  - Menos efectos adversos?
- Contras
  - Dar 2 medicamentos
  - Costo?
  - Bajar más Hba1c desde un inicio... Tiene impacto en desenlaces duros?
  - Adherencia?
  - Eventos adversos de 2 fármacos

Vamos a tratar de hacer un análisis crítico

Control glicémico temprano: impacto en desenlaces

Reducir Hba1c a menos de 6.5%.. Reducción de lesión de órgano blanco?

Numerically larger HbA1c difference with insulin glargine vs standard care in those with baseline HbA1c ≥6.4%

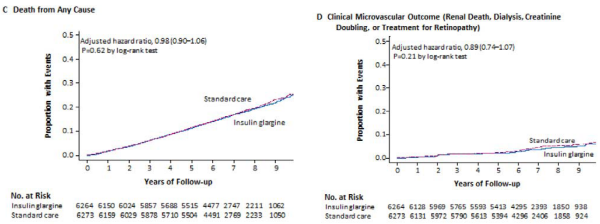
- In participants with baseline HbA1c ≥6.4%, the median HbA1c difference was 0.33% with insulin glargine vs standard care (P<0.00001)
- In participants with baseline HbA1c <6.4%, the median HbA1c difference was 0.22% with insulin glargine vs standard care (P<0.00001)

	HR for microvascular outcome (95% CI)	Median (IQR) HbA1c difference post-randomisation, %		Median HbA1c difference between groups, %
		Insulin glargine	Standard care	
HbA1c <6.4%	1.07 (0.95 to 1.20)	+0.06 (-0.21; +0.40)	+0.27 (-0.02; +0.64)	-0.22; P<0.0001
HbA1c ≥6.4%	**0.90 (0.81 to 0.99)**	-0.65 (-0.16; -0.91)	-0.33 (-0.83; +0.13)	**-0.33; P<0.0001**

ORIGIN trial investigators. Diabetes Care. 2016;39:709

ORIGINALE Trial

Results (5) – Glargine: Outcome events over time



20

ORIGIN trial investigators. Diabetes Care. 2016;39:709

Impacto en reducción de Hba1c y riesgo cardiovascular

Impact of Intensive Therapy for Diabetes: Summary of Major Clinical Trials

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Initial Trial

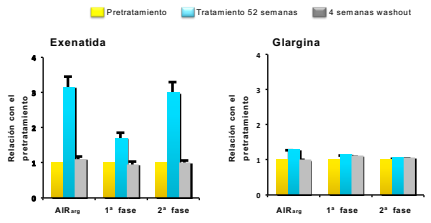
Long Term Follow-up

* in T1DM

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329:977.
Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.
Patel A et al. N Engl J Med 2008;358:2560. Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;360:129. (erratum: Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

Preservación de células beta

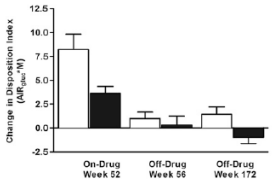
Tratamiento con exenatide y función célula β



Bunck, et al. *Diabetes Care* 2009; 32:762-768

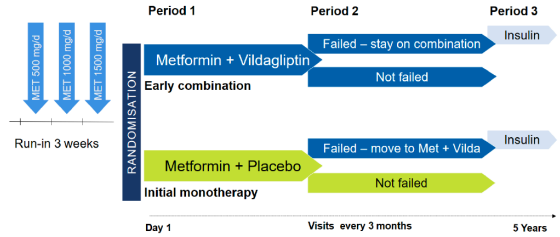
24

Exenatide 3 años y función células beta



Bunck, et al. *Diabetes Care* 2011; 34:2071

VERIFY study design



Del Prato S et al, Diabet Med. 2014;31:1178–84; Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240–47.

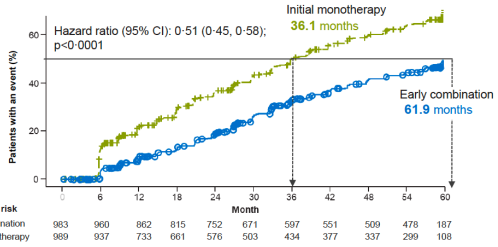
Baseline characteristics

Variable	Early combination N=998	Initial monotherapy N=1003
Women	55%	51%
Age	54.1 (9.5)	54.6 (9.2)
T2DM duration, months*	3.3 (1.0–9.8)	3.4 (0.9–10.4)
HbA1c, %	6.7 (0.4)	6.7 (0.5)
FPG (mmol/L)*	6.9 (6.1–7.8)	6.9 (6.2–7.9)
BMI (kg/m²)	31.2 (4.8)	31.0 (4.7)
Weight (kg)*	85.0 (72.8–97.3)	84.0 (72.0–97.0)
Baseline eGFR (MDRD), mL/min/1.73m² Normal (≥90)	43.3%	44.3%
Current smoker	15.4%	13.6%

Data is presented as mean (SD), unless specified. *Median (IQR). The baseline demographics and clinical characteristics were similar between the treatment arms.

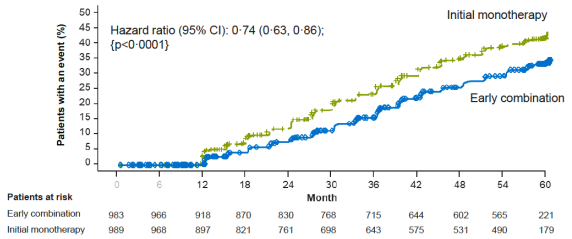
Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Median time to initial treatment failure by strategy



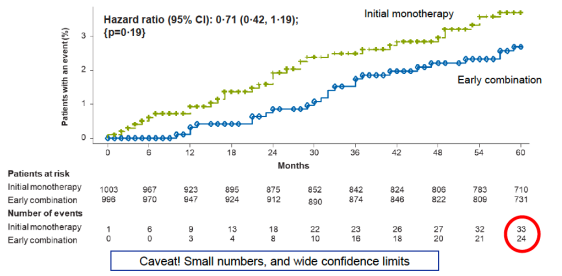
Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Time to second failure



Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Time to first adjudicated macro-vascular event



Caveat! Small numbers, and wide confidence limits

Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2

Beneficios de terapia combinada temprana

- Menos inercia clínica
- Menos posibilidad de falla terapéutica
- Mayor tiempo antes de agregar otro agente terapéutico
- Memoria metabólico y posible impacto cardiovascular a largo plazo
- En combinación fija, facilita adherencia por parte de paciente

Diferencias con el mundo real

- Usualmente hay un retardo en la intensificación
  - P.e. no muchos van a intensificar con Hba1c en 7.1-7.2% a pesar de que saben que hay que hacerlo
  - En estudios clínicos, por protocolo, hay que hacerlo
  - Esto expondría a los pacientes aún más a glucotoxicidad
- Tenemos estudios de la "vida real" para apoyar estas nociones?

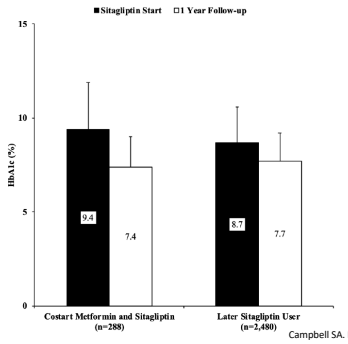
Estudio de la vida real

- Canadá
- Metformin + sitagliptina combinado inicial (n = 1153) vs metformin + sitagliptina de forma secuencial (n = 7611)
- Desenlace primario: necesidad de uso de insulina
  - Combinado inicial: 15%
  - Combinado secuencial: 19.1%
  - OR 0.75 (0.63-0.89, $p<0.01$), ajustado 0.76 (0.64-0.90, $p<0.01$)
- Análisis sensibilidad:
  - Cuando se compara con terapia combinada con metformin + SU, más pacientes de éste grupo requirieron insulina

Campbell SA. Diab Med. 2019; online oct 19.

	Costart $n = 1153$	Later start $n = 7611$	Total $n = 8764$	Standardized difference	P*
Age, years	51.2 (10.8)	52.2 (11.1)	52.1 (11.1)	9	<0.01
Men, *n* (%)	843 (73.1)	4822 (63.4)	5665 (64.6)	21	<0.01
HbA_{1c} at metformin initiation					
mmol/mol	79	79	79	2	0.61
%	9.4 (2.4)	9.4 (2.4)	9.4 (2.4)		
Elixhauser chronic conditions	3.1 (2.0)	3.2 (1.9)	3.2 (1.9)	3	0.32
Hypertension, *n* (%)	591 (51.4)	3913 (51.4)	4504 (51.4)	<1	0.92
Heart failure, *n* (%)	30 (2.6)	241 (3.2)	271 (3.1)	3	0.30
Obesity, *n* (%)	260 (22.6)	1568 (20.6)	1828 (20.9)	5	0.13
Cancer, *n* (%)	52 (4.5)	337 (4.4)	389 (4.4)	<1	0.90
Hypothyroidism, *n* (%)	63 (5.6)	528 (6.9)	592 (6.8)	6	0.08

Campbell SA. Diab Med. 2019; online oct 19.



Campbell SA. Diab Med. 2019; online oct 19.

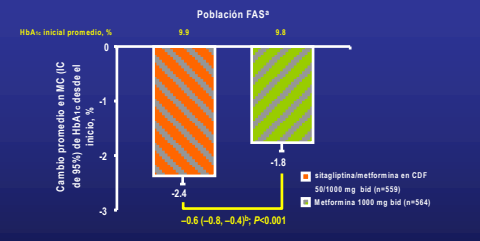
Qué nos dicen los RCT sobre terapia combinada y efectividad?

Tratamiento inicial con sitagliptina/metformina en CDF *vs.* monoterapia con metformina: Diseño del estudio[1]

bid=dos veces al día; FDC=combinación a dosis fija; ADO=agente antihiperglucemiante oral; DA=distribución aleatoria; DMT2=diabetes mellitus tipo 2.
[a]Sitagliptina/metformina en CDF se inició a 50/500 mg bid y se ajustó a la dosis completa durante 4 semanas.
[b]Metformina se inició a 500 mg bid y se ajustó a 1000 mg bid durante 4 semanas.

1. Adaptado con autorización de Resener C y colb. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:644-652.

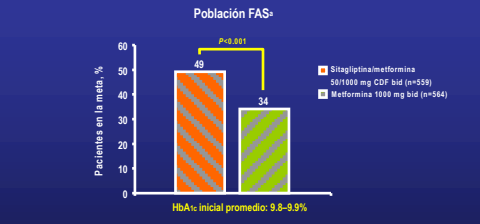
Tratamiento inicial con sitagliptina/metformina en CDF *vs.* monoterapia con metformina: Cambio en HbA_{1c} a las 18 semanas[1]



bid=dos veces al día; IC=intervalo de confianza; FAS=análisis de grupo completo; CDF=combinación a dosis fija; MC= mínimos cuadrados.
[a]Excluye los datos obtenidos después del inicio de agentes hipoglucemiantes adicionales.
[b]Diferencia entre grupos.

1. Resener C y colb. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:644-652.

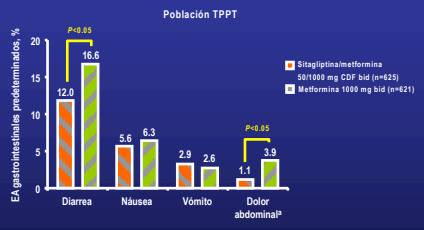
Tratamiento inicial con sitagliptina/metformina en CDF *vs.* monoterapia con metformina: Proporción de pacientes en la meta de HbA_{1c} <7.0% a las 18 semanas[1]



bid=dos veces al día, FAS=análisis de grupo completo, FDC=combinación a dosis fija.
[a]Excluye los datos obtenidos después del inicio de agentes hipoglucemiantes adicionales.

1. Adaptado con autorización de Resener C y colb. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:644-652.

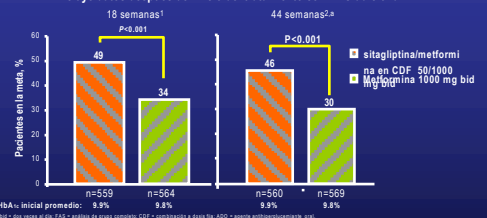
Tratamiento inicial con sitagliptina/metformina en CDF *vs.* monoterapia con metformina: EA gastrointestinales predeterminados durante 18 semanas[1]



EA=experiencia adversa; TPPT= toda la población de pacientes tratados; bid=dos veces al día; FDC=combinación a dosis fija
[a]Incluye dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, dolor abdominal, malestar abdominal y dolor epigástrico.
1. Reasner C y colb. Diabetes Obes Metab. 2011;13:644-652.

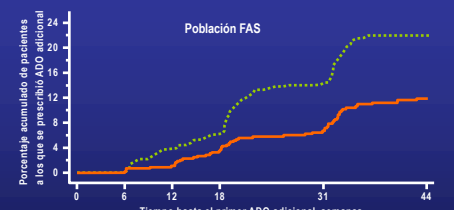
Como resultado de la baja tasa de medicamentos antihiperglucemiantes durante las semanas 18 a 44, el logro de HbA_{1c} <7.0% fue similar en las semanas 18 y 44

Población FAS
Incluye datos después del inicio del tratamiento con ADO adicional



bid = dos veces al día; FAS = análisis de grupo completo; CDF = combinación a dosis fija; ADO = agente antihiperglucemiante oral.
[a]Incluye datos después del inicio del tratamiento adicional con ADO
1. Reasner C y colb. Diabetes Obes Metab. 2011;13:644–652; 2. Olansky L y colb. Diabetes Obes Metab. 2011;13:841-849.

El tiempo hasta el inicio del tratamiento con ADO adicional fue significativamente más prolongado para los pacientes que recibieron sitagliptina más metformina en CDF[1]

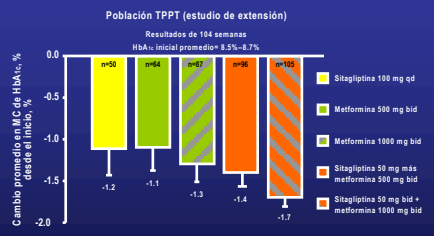


Pacientes en riesgo						
Sita/Met CDF	625	563	514	472	414	264
Metformina	621	562	509	458	374	238

sitagliptina/metformina en CDF 50/1000 mg bid — Metformina 1000 mg bid

bid=dos veces al día; FAS=análisis de grupo completo; FDC=combinación a dosis fija; Met=metformina; ADO=agente antidiabético oral; Sita=sitagliptina.
1. Usado con autorización de Blackwell Publishing Ltd. Olansky L y colb. Diabetes Obes Metab. 2011;13:841-849. Copyright © 2011 Blackwell Publishing Ltd.

El tratamiento combinado inicial con sitagliptina más metformina proporcionó reducciones sostenidas de HbA_{1c} a las 104 semanas[1]



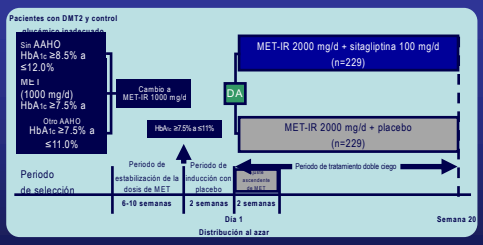
TPPT=toda la población de pacientes tratados; bid=dos veces al día; MC=mínimos cuadrados; qd=una vez al día.
1. Williams-Herman D y colb. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):442-451.

El perfil de EA del tratamiento con sitagliptina más metformina fue similar al de cualquiera de los agentes solos durante 104 semanas[1,a]

Pacientes, n (%)	Sitagliptina 100 mg qd (n=179)	Metformina 500 mg bid (n=182)	Metformina 1000 mg bid (n=182)	Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg bid (n=190)	Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg bid (n=182)
Uno o más EA	108 (60)	117 (64)	135 (74)	135 (71)	137 (75)
EA relacionadas con el medicamento	17 (10)	27 (15)	35 (19)	33 (17)	37 (20)
EA serios	13 (7)	7 (4)	9 (5)	12 (6)	11 (6)
Suspendidos debido a EA	5 (3)	8 (4)	7 (4)	6 (3)	4 (2)
Suspendidos debido a EA serios	4 (2)	5 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Muertes	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

EA=evento adverso; bid=dos veces al día; qd=todos los días.
[a]Los resultados incluyen todos los pacientes distribuidos al azar que tomaron por lo menos 1 dosis del medicamento del estudio.
1. Adaptado con autorización de Williams-Herman D y colb. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):442-451.

Adición de sitagliptina durante el ajuste ascendente de metformina en pacientes con DMT2: Diseño del estudio CompoSIT–M[1,2]



DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; d = día; MET = metformina; AAHO = agente antihiperglucemiante; IR = liberación inmediata; DA = distribución al azar.
1. Fries JP y colb. Early initiation of sitagliptin during metformin up-titration in treatment of patients with type 2 diabetes. EASD 2018 Abstract #777. 2. Clinical trial no: NCT02791490 Clinical Trials.gov Web site. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791490?term=NCT02791490&rank=1. Accessed July 25, 2018.

CompoSIT[M]

Características generales de la población estudiada[1]

Edad	Sexo	Etnia	IMC	HbA1C	Duración
Promedio (años)	Mujeres	Latino / Hispano (%)	Kg/m^2	%	de la T2DM (años)
55.5	60.0%	64.2	31.3	8.7% (71.1mmol/l)	6.3

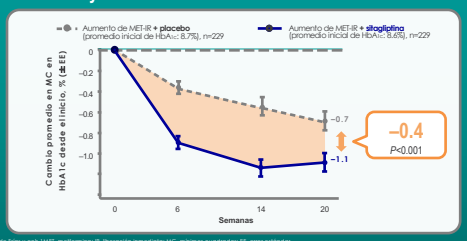
Al momento del screening, 77.9% de los participantes estaban tomando metformina a dosis de 1000 mg/día, 15.9% no tomaban ningún Agente Antihiperglucemiante y 6.1% recibían monoterapia diferente a metformina.

1. Frías JP y colb. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1128–1135.

44

CompoSIT[M]

La adición de sitagliptina durante el aumento de metformina-IR da como resultado una mayor reducción de HbA1c en la semana 20[1]

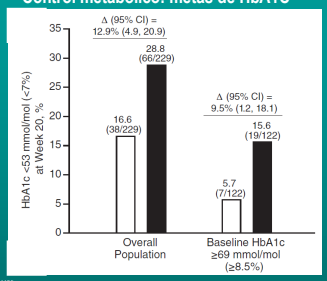


Adaptado con autorización de frías y colb.1MET, metformina; IR, liberación inmediata; MC, mínimos cuadrados; EE, error estándar.
1. Frías JP y colb. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1128–1135.

47

CompoSIT[M]

Control metabólico: metas de HbA1C[1]



1. Frías JP y colb. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1128–1135.

48

CompoSIT-M

La adición de sitagliptina durante el aumento de metformina-IR mostró un perfil de seguridad comparable con placebo[1]

Similar		Baja		Similar	
tasa de EA en general		tasa de EA relacionados con el medicamento[a]		cambio del peso corporal	
44.1%	45.9%	1.3%	0.4%	-0.3 kg	-0.3 kg
SITAGLIPTINA + MET-IR	PLACEBO + MET-IR	SITAGLIPTINA + MET-IR	PLACEBO + MET-IR	SITAGLIPTINA + MET-IR	PLACEBO + MET-IR

[a]Evaluado por el investigador como relacionado con el medicamento del estudio.
EA, evento adverso; MET, metformina; IR, liberación inmediata; PC, peso corporal.
1. Frias JP y cols. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1128–1135.

49

Lo podemos generalizar?

Consideraciones

- Definitivamente no lo podemos extrapolar a pacientes que tengan más tiempo de evolución de DM porque ha tenido mayor caída de células beta… puede ser que ya sea muy tarde
- Por lo menos a nivel privado, muchas veces el costo de metformin vs metformin + iDPP4 en combinación fija no es muy diferente
- Tiene la ventaja de ser muy bien tolerado, por lo que los efectos adversos no serían consideración
  - SU: mayor riesgo de hipoglicemias al bajar más Hba1c?
  - iSGLT2: infecciones genitales vs pérdida peso? Tendrá alguna ventaja la pérdida de peso?
  - arGLP1: náuseas vs pérdida de peso? Precio?

Conclusiones

Terapia combinada inicial

- Pros
  - ✓ Mayor reducción de Hba1c
  - ✓ 2 medicamentos en una combinación fija
  - ✓ Mayor tiempo antes de falla terapéutica?
  - ? Impacto en complicaciones?
  - ? Mayor adherencia?
  - ✓ Menos efectos adversos?
- Contras
  - X Dar 2 medicamentos
  - X Costo?
  - ? Bajar más Hba1c desde un inicio... Tiene impacto en desenlaces duros?
  - ? Adherencia?
  - X Eventos adversos de 2 fármacos

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com