



## Diagnóstico e intervención temprana en atención primaria de diabetes mellitus tipo 2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

### Conflictos de interés (últimos 5 años)

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Siegfried
- Advisory Board: Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Siegfried
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

### Cuál es el objetivo del tratamiento?

- Control glicémico por supuesto!
  - Que no desarrolle síntomas de hiperglucemia
  - **Evitar complicaciones microvasculares**
  - Qué tan sostenible es el control glicémico?
- Prevención de complicaciones cardiovasculares



---

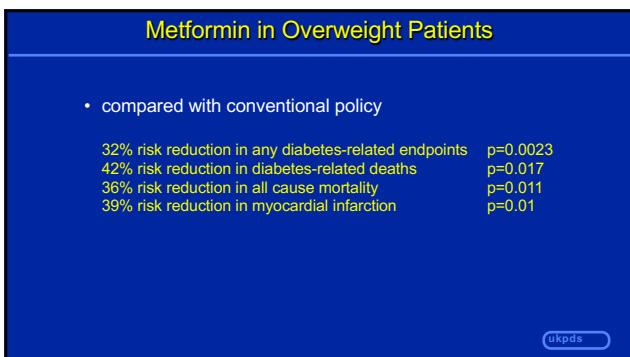
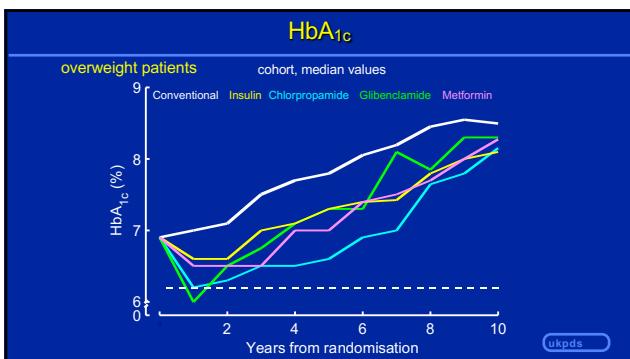
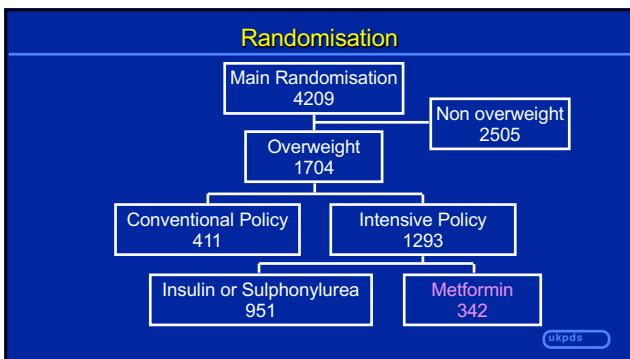
---

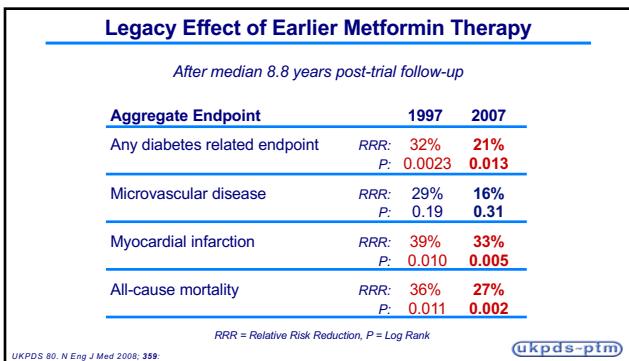
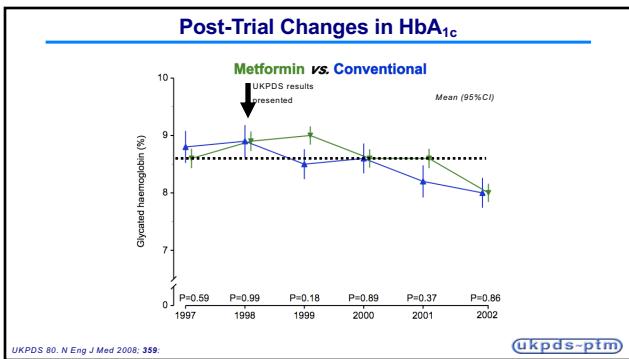
---

---

---

---

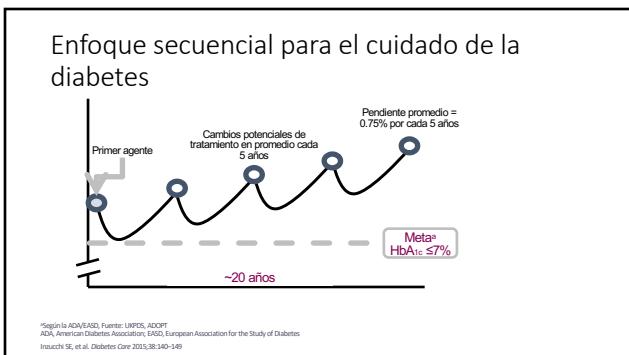
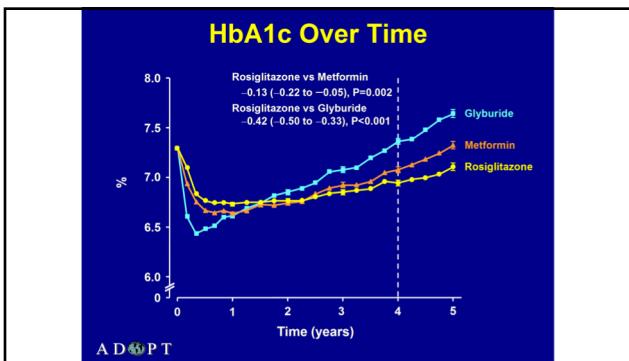
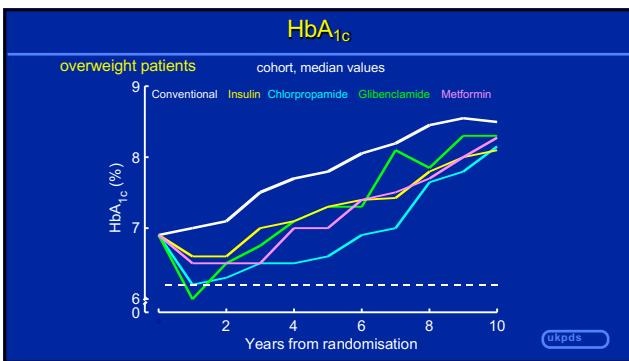




Cuál es el objetivo del tratamiento?

- Control glicémico por supuesto!
  - Que no desarrolle síntomas de hiperglucemia
  - Evitar complicaciones microvasculares
  - **Qué tan sostenible es el control glicémico?**
- Prevención de complicaciones cardiovasculares





### Reflexiones

- Ha sido la conducta habitual
- Hay progresión de la enfermedad, determinado sobre todo por fallo de células beta
- Este tipo de terapia es una conducta orientado al fallo, Hba1c siempre sube y estamos esperando a que suba para tratar de bajarlo
  - Lleva inevitablemente a inercia terapéutica
- A pesar de todo esto, no hay duda que reduce complicaciones!
- Habrá otra forma de hacerlo?

---

---

---

---

---

---

### 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  $\geq 6.4\%$**

- In participants with baseline HbA1c  $\geq 6.4\%$ , 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 ( $P=0.0001$ )

	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 $\geq 6.4\%$	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

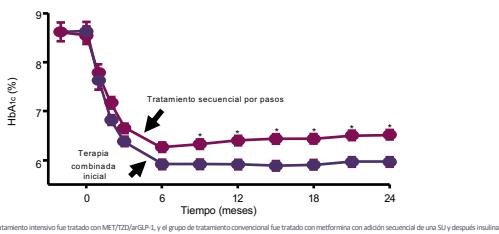
Preservación de células beta

**EVIDENCIA DE TERAPIA COMBINADA**

## EDICT

- Pacientes recién diagnosticados con DM-2, aleatorizados a:
  - Triple terapia con metformina + pioglitazona + exenatide
  - Terapia secuencial con metformina, luego glipizida y luego insulina glargina
- Población predominantemente hispana

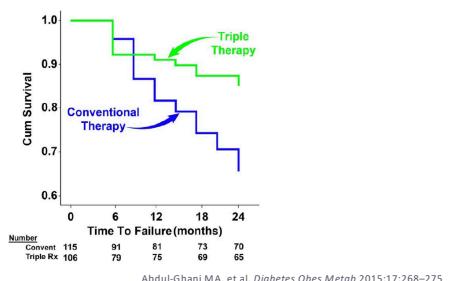
## Terapia combinada inicial vs. enfoque por pasos

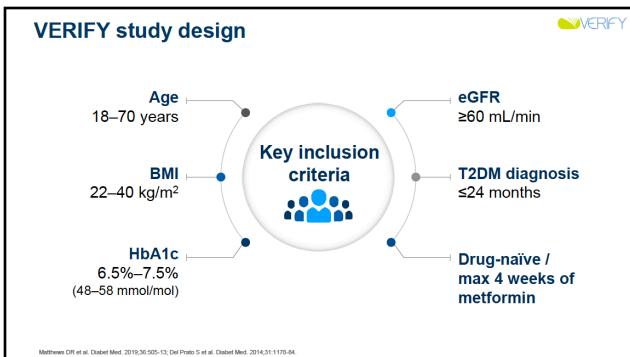


\*El grupo de tratamiento intensivo fue tratado con MET/TZD/GLP-1, y el grupo de tratamiento convencional fue tratado con metformina con adición secuencial de una SU y después insulina

Basado en: Abdul-Ghani MA, et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:268-275

## EDICT: Tiempo para falla (HbA1c >6.5%)



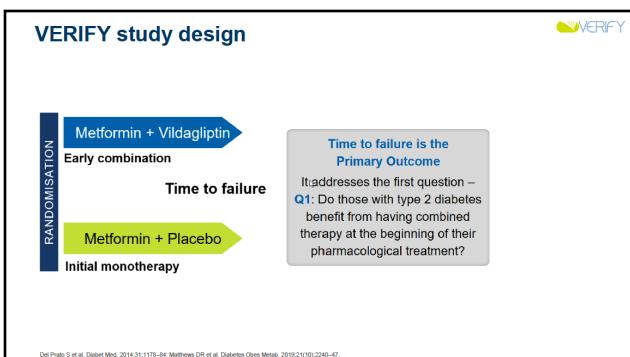


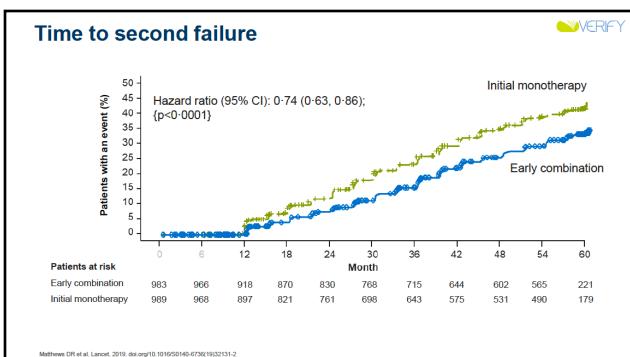
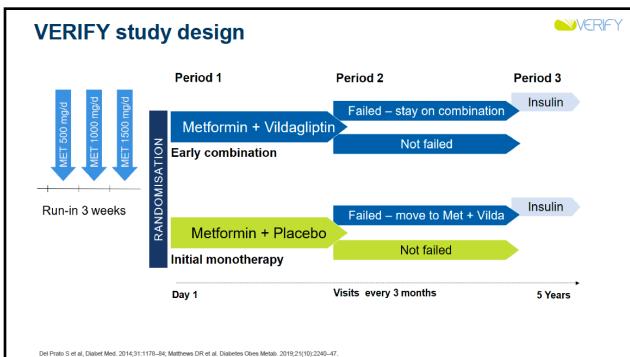
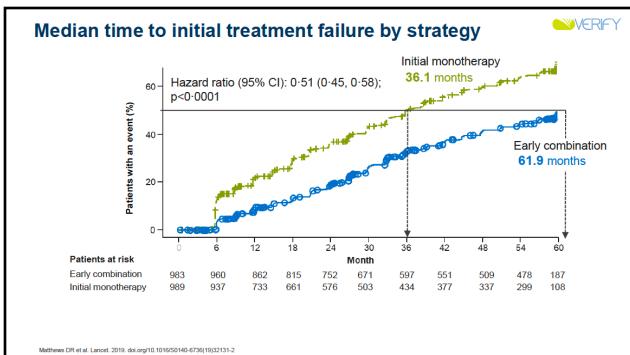
**Baseline characteristics**

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/m <sup>2</sup> )	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/1.73m <sup>2</sup>		
Normal ( $\geq 90$ )	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.

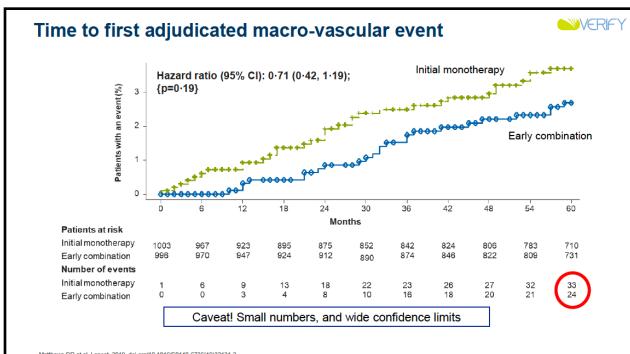
Matthews DR et al. Lancet. 2019. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2





Overall safety events		
Safety Events	Early combination N=998, n (%)	Initial monotherapy N=1001, n (%)
Patients with at least one AE	833 (83.5)	833 (83.2)
SAE	166 (16.6)	183 (18.3)
Drug-related AE	159 (15.9)	143 (14.3)
Severe AE	105 (10.5)	106 (10.6)
AEs leading to permanent discontinuation of treatment	41 (4.1)	53 (5.3)
Death	13 (1.3)	9 (0.9)
Hypoglycaemic events	13 (1.3)	9 (0.9)

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



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 metabólica y posible impacto cardiovascular a largo plazo
- En combinación fija, facilita adherencia por parte de paciente

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?

---



---



---



---

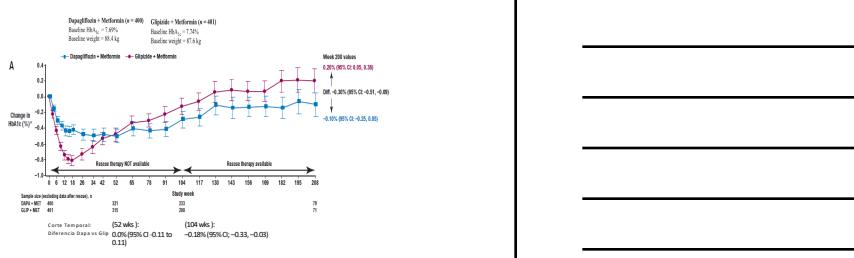


---



---

Durabilidad del efecto de reducción de HbA1c




---



---



---



---

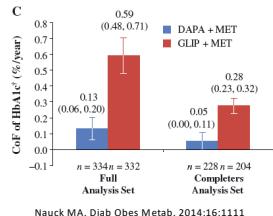


---



---

### Coeficiente de variación de HbA1c



### Cuál es el objetivo del tratamiento?

- Control glicémico por supuesto!
  - Que no desarrolle síntomas de hiperglicemia
  - Evitar complicaciones microvasculares
  - Qué tan sostenible es el control glicémico?
- Prevención de complicaciones cardiovasculares



#### Enrollment Criteria



**Diagnosis of T2DM, HbA1c 6.5-12%, CrCl ≥60 ml/min**

**AND**

**Established ASCVD (Secondary prevention)**

Ischemic heart disease  
Cerebrovascular disease  
Peripheral Artery Disease

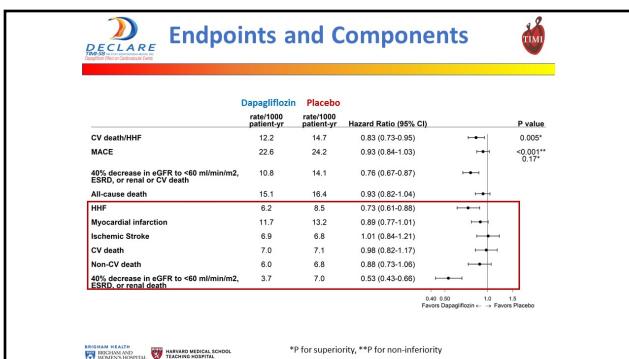
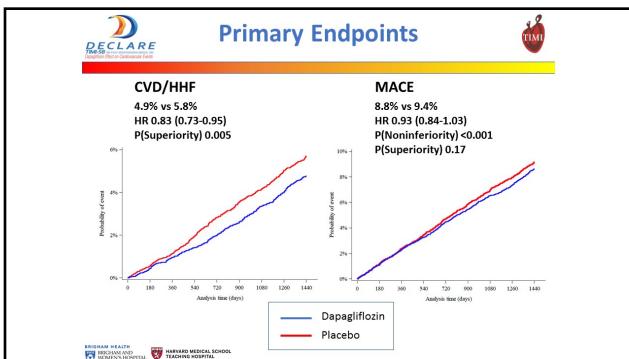
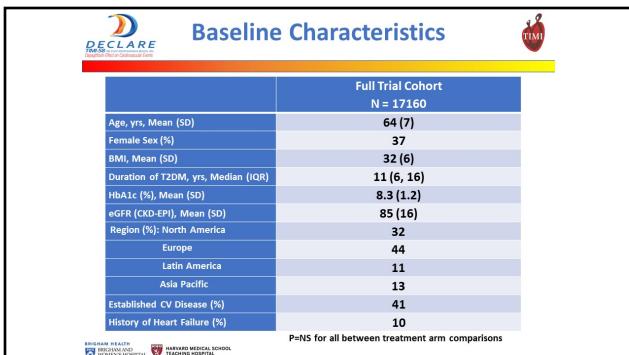
**Or**

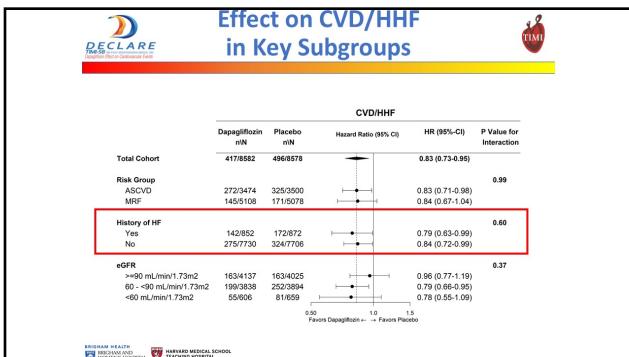
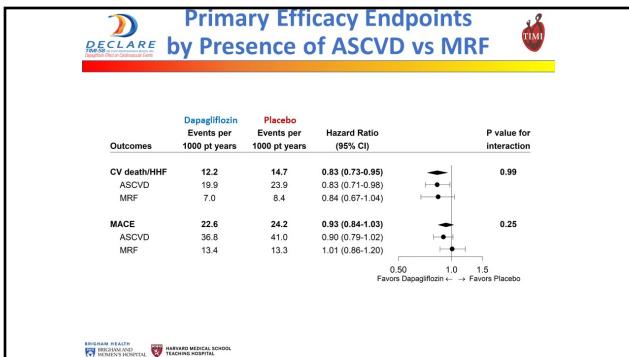
**Multiple risk factors for ASCVD (Primary prevention)**

Men ≥ 55 yrs and women ≥ 60 yrs with at least one additional risk factor:  
Dyslipidemia  
Hypertension  
Current Tobacco use

BRIEFORD HEALTH  
HARVARD MEDICAL SCHOOL  
HARVARD'S HOSPITALS  
TEACHING HOSPITAL

Wiscott SD, Bagl, Sabatine MS, AHU 2018





## Key Inclusion Criteria

- Type 2 DM** - New or previously diagnosed (with stable glucose drugs X 3 mo)
- On 0-2 oral glucose drugs +/- basal insulin or GLP-1 RA
- A1C**  $\leq 9.5\%$  (81 mmol/mol)
- BMI**  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$
- Age**  $\geq 50$  & **vascular disease**  
(prior MI, stroke, revascularization, or unstable angina + ECG changes or PCI or positive imaging)
- $\geq 55$  & **subclinical vascular disease****  
(positive stress test/image,  $>50\%$  stenosis, ABI $<0.9$ ; eGFR  $<60$ ; hypertension + LVH, or albuminuria)
- $\geq 60$  & **2 CV risk factors****  
(tobacco, lipid drug, LDL-C  $\geq 3.4$  (130 mg/dl), HDL-C  $< 1.0$  (40 mg/dl) for men &  $< 1.3$  (50 mg/dl) for women or TG  $\geq 2.3$  (200 mg/dl),  $\geq 1$  BP drug or SBP  $\geq 140$  or DBP  $\geq 95$ , waist:hip ratio  $>1.0$  for men &  $> 0.8$  for women)

## Trial Outcomes

### Primary Composite: First Occurrence of a MACE Outcome

- Nonfatal MI (including silent), nonfatal stroke, or CV death

### Secondary Outcomes

- Microvascular composite outcome
  - Retinopathy: laser Rx/anti VEGF, vitrectomy
  - Nephropathy: clinical proteinuria, 30% eGFR fall, renal replacement Rx
- Hospitalization for unstable angina
- Hospitalization or urgent visit for heart failure
- Each component of the primary outcome
- Total mortality

## Baseline Characteristics

All Participants N=9901	Dulaglutide N=4949	Placebo N=4952
Age (years)	66.2	66.2
Females (%)	46.4	46.6
White (%)	75.7	75.9
Current Tobacco (%)	14.2	14.0
Prior CV Disease (%)	31.5	31.5
Prior MI or Ischemic Stroke (%)	20.6	20.8
Prior Hypertension (%)	93.2	93.0
Prior Heart Failure (%)	8.6	8.5

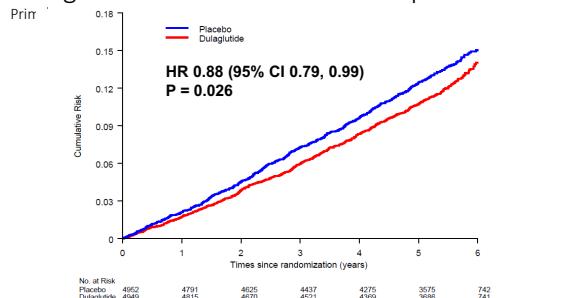
History of MI, ischemic stroke, unstable angina with ECG changes, myocardial ischemia on imaging or stress test, or revascularization (coronary, carotid or peripheral)

### Diabetes-related Characteristics

	All Participants N=9901	Dulaglutide N=4949	Placebo N=4952
HbA1c (%)	7.3	7.3	7.4
DM Duration (y)	10.5	10.5	10.6
Retinopathy (%)	9.0	9.1	8.9
eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (%)	22.2	21.8	22.6
Albuminuria (%)*	35.0	34.5	35.5
Metformin (%)	81.2	81.3	81.1
Sulfonylurea (%)	46.0	45.9	46.1
Insulin (%)	23.9	24.0	23.7
DPP4i (%)	5.7	5.4	6.0
Thiazolidinedione (%)	1.7	2.0	1.4
Other incl. SGLT2i (%)	0.3	0.3	0.4

\* ACR ≥ 3.39 mg/mmol or 30 mg/g

### Dulaglutide's Effect on the CV Composite



### CV Composite in Prespecified Subgroups

Subgroups	Dulaglutide		Placebo		Hazard Ratio 95% CI	P value for Interaction
	Events/Total (%)	Rate/100 py	Events/Total (%)	Rate/100 py		
<b>Overall</b>	594 / 4949 (12.0)	2.4	663 / 4952 (13.4)	2.7	0.88 (0.79-0.99)	-
<b>Age</b>						
> 65 years	331 / 2314 (14.3)	2.9	384 / 2350 (16.3)	3.3	0.86 (0.74-1.00)	
< 65 years	263 / 2635 (10.0)	1.9	279 / 2602 (10.7)	2.1	0.92 (0.78-1.09)	0.571
<b>Sex</b>						
Female	218 / 2306 (9.5)	1.8	249 / 2283 (10.9)	2.1	0.85 (0.71-1.02)	
Male	376 / 2643 (14.2)	2.8	414 / 2669 (15.5)	3.1	0.90 (0.79-1.04)	0.598
<b>Duration of Diabetes</b>						
< 5 years	128 / 1227 (10.4)	2.0	146 / 1192 (12.2)	2.4	0.84 (0.66-1.06)	
5 - 10 years	174 / 1446 (12.0)	2.3	196 / 1476 (13.3)	2.6	0.89 (0.73-1.09)	
≥ 10 years	292 / 2276 (12.8)	2.5	321 / 2284 (14.1)	2.8	0.90 (0.77-1.06)	0.877
<b>History of CVD</b>						
Prior CVD	280 / 1560 (17.9)	3.7	315 / 1554 (20.3)	4.2	0.87 (0.74-1.02)	
No Prior CVD	277 / 3093 (8.9)	1.7	317 / 3126 (10.1)	2.0	0.87 (0.74-1.02)	0.970
<b>Baseline HbA1c</b>						
≤ 7.2%	328 / 2610 (12.6)	2.5	373 / 2603 (14.3)	2.9	0.86 (0.74-1.00)	

## Conclusiones

---

---

---

---

---

## Conclusiones

- Podemos ser más agresivos desde el inicio con terapia combinada
  - Menos inercia clínica
  - Preservación de células beta
  - Con agentes que producen menos agotamiento pancreático
  - Protección cardiovascular con algunos agentes
    - Vildagliptina?
    - iSGLT2 (dapagliflozina y canagliflozina): menos falla cardíaca y progresión de nefropatía
    - aGLP1 (dulaglutide): menos eventos CV
- Control glicémico y protección de órganos blancos!!!

---

---

---

---

---

## Preguntas...

[chenku2409@gmail.com](mailto:chenku2409@gmail.com)

Puede descargar la  
presentación en:



[www.EndoDrChen.com](http://www.EndoDrChen.com)

---

---

---

---

---