Terapia antidiabética combinada desde el inicio, tiene beneficios?

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, Stein
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

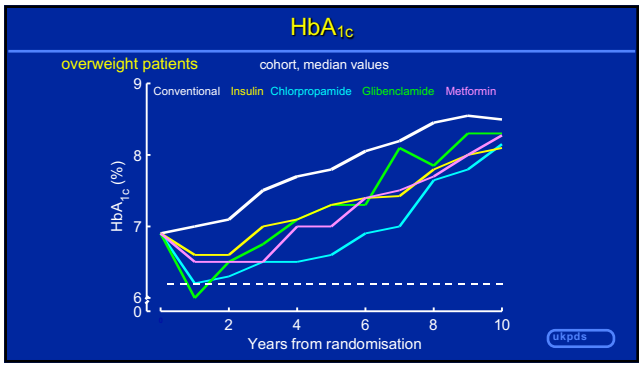
Caso clínico

- Masculino de 52 años, hipertenso, con IMC en 32 kg/m2
- En laboratorios por control de rutina se documenta:
  - Glicemia ayunas 143 mg/dl
  - Hba1c 7.0%
  - Creatinina 0.92 mg/dl
  - Colesterol total 224 mg/dl
  - HDL 34 mg/dl
  - Triglicéridos 281 mg/dl
  - LDL 124 mg/dl
- Actualmente toma irbesartan 300 mg por día únicamente
- Qué le darían de tratamiento?

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

El modelo actual: monoterapia en pacientes con diagnóstico reciente



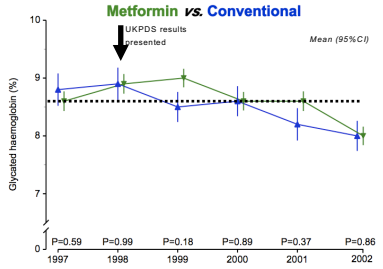
Metformin in Overweight Patients

- compared with conventional policy

32% risk reduction in any diabetes-related endpoints	p=0.0023
42% risk reduction in diabetes-related deaths	p=0.017
36% risk reduction in all cause mortality	p=0.011
39% risk reduction in myocardial infarction	p=0.01

ukpds

Post-Trial Changes in HbA_{1c}



UKPDS 80. N Eng J Med 2008; ***359****:*

ukpds-ptm

Legacy Effect of Earlier Metformin Therapy

After median 8.8 years post-trial follow-up

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	*RRR:*	32%	**21%**
	P:	0.0023	**0.013**
Microvascular disease	*RRR:*	29%	**16%**
	P:	0.19	**0.31**
Myocardial infarction	*RRR:*	39%	**33%**
	P:	0.010	**0.005**
All-cause mortality	*RRR:*	36%	**27%**
	P:	0.011	**0.002**

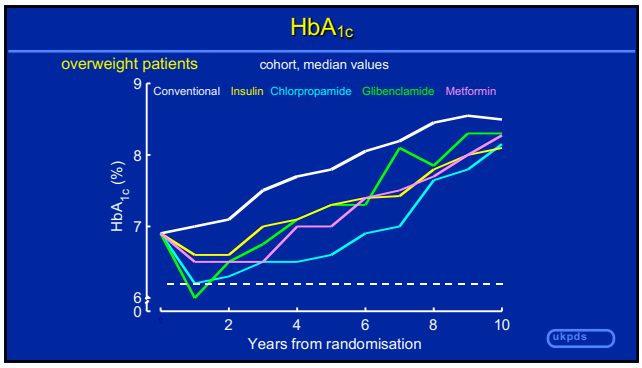
RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

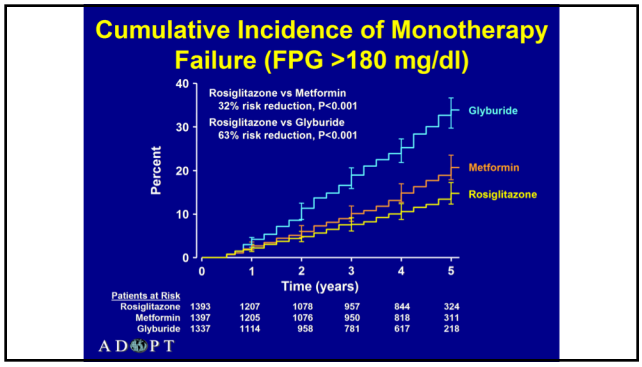
UKPDS 80. N Eng J Med 2008; ***359****:*

ukpds-ptm

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



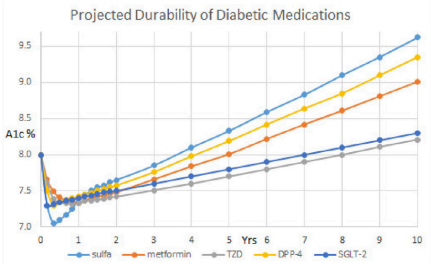


Sostenibilidad del control glicémico con monoterapia

NAME	Dose (mg) Total Daily	Baseline A1c (%)	Early (Nadir)	Mid level	End of Study	Time to A1c Neutrality
Alogliptin (EXAMINE)	30	8.0	–0.7/12w*		–0.36/3yrs*	3.3yrs
Sitagliptin (Green)	100	7.2	–0.3/4w (NS)	–0.2/34w (NS)	–0.1%/4yrs	4.0 yrs
Saxagliptin (Scirica)	5	8.0	–0.5/104w		–0%/4yrs	4.0 yrs
Gliptins: (3–4 yrs)						
Glipizide (Feinglos)	2.5	8.0	–0.5/14w			3.0 yrs
Glyburide (ADOPT)	20	7.3	–0.90/12w			3.7yrs
Sulfas: (3–4 yrs)						
Metformin (ADOPT)	2500	7.3	–0.60/52w			5.0yrs
Metformin: (5 yrs)						
Rosiglitazone (ADOPT)	4-8	7.3	–0.67/104w			8.0yrs
Pioglitazone (PROACTIVE)	45	7.8			–0.80/3yrs	6.0yrs
TZDs: (6–8 yrs)						
Empagliflozin (EMPA)	10	8.1	–0.54/12w	–0.42/94w	–0.36/206w	5.0yrs
"	25	8.1	–0.60/12w	–0.47/94w	–0.42/206w	8.0yrs
Canagliflozin(CANVAS)	100/300	8.2	–0.70/26 w	–0.40/156w	–0.20/286w	7.0 yrs
SGLT-2: (5–7 yrs)						

Cherukuri L. Endocrinol Diabetes Metab J. 2018;2:1

Sostenibilidad del control glicémico

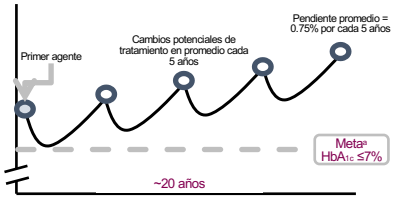


Cherukuri L. Endocrinol Diabetes Metab J. 2018;2:1

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?

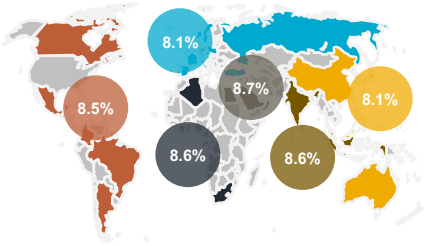
Enfoque secuencial para el cuidado de la diabetes



[a]Según la ADA/EASD, Fuente: UKPDS, ADOPT
ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes
Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2015;38:140–149

Control glucémico por región

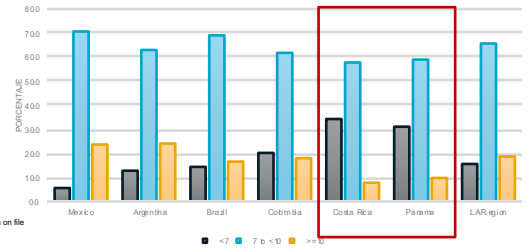
- La HbA_{1c} media fue de 8.3% a nivel mundial



17

Promedio de HbA1c en pacientes de América Latina

La HbA1c basal media fue del 8,9 ± 1,6% y el 94,4% de los pacientes tenían valores ≥7%.



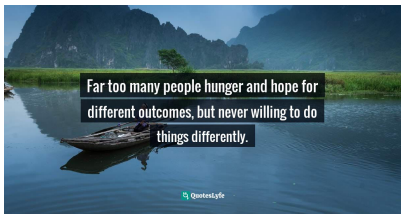
Data on file

18

Factores de riesgo en Costa Rica y Panamá: resultados de DISCOVER

	Costa Rica (n=127)		Panama (n=92)		
	Missing n (%)	n (%)	Missing n (%)	n (%)	p-Value
HbA1c>7% (53 mmol/mol)	25 (32.5)	67 (65.6)	31 (23.5)	42(68.8)	0.6
Blood pressure >130/90 mm Hg	15 (16.8)	29 (25.8)	14 (12.2)	40 (51.3)	0.0003
Total cholesterol >180 mg/dL	64 (69.6)	26(41.3)	56 (50.4)	24 (66.7)	0.01
HDL <40M/50W mg/dL	66 (72.5)	34 (55.7)	59 (52.5)	20 (60.6)	0.2
LDL >70 mg/dL	68 (72.5)	50 (84.7)	57 (52.5)	28 (80.0)	0.3

Chen-Ku CH. Cureus. 2021;13(6):e16060



Haciendo las cosas diferentes: terapia combinada inicial

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

Inicio con terapia combinada

- Las guías lo recomiendan cuando hba1c está >1.5-2% de la meta
- En estas circunstancias es muy lógico dado lo difícil de alcanzar la meta con monoterapia
- Donde es más debatible y cuestionable es con Hba1c <7.5-8.0%
- Haciendo analogía de otras patologías
  - La combinación permite mejorar el control por atacar diferentes vías fisiopatológicas
  - Minimizan efectos adversos
  - Una de las claves es facilitar el tratamiento, ojalá en combinaciones de tabletas fijas para promover adherencia

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

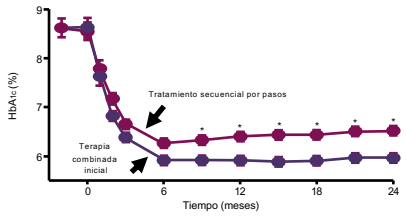
Preservación de células beta

EVIDENCIA DE TERAPIA COMBINADA

EDICT

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

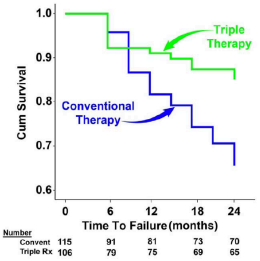
Terapia combinada inicial vs. enfoque por pasos



[1]El grupo de tratamiento intensivo fue tratado con MET/TZD/arGLP-1, y el grupo de tratamiento convencional fue tratado con metformina con adición secuencial de una SU y después insulina basal
MET = metformina

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

EDICT: Tiempo para falla (Hba1c >6.5%)



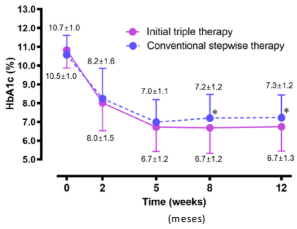
Abdul-Ghani MA, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:268–275

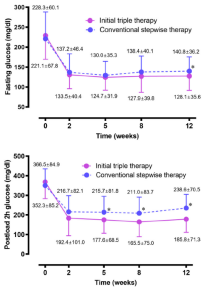
Triple vs secuencial

- Hba1c 9-12%
- Drug naive
- Sin síntomas catabólicos
- Triple: metformin 1000 mg + sitagliptina 100 mg + lobeglitazona 0.5 mg
- Secuencial: glimepiride 2-6 mg/d, y metformin 1000-2000 mg/d
- No aleatorizado
- Titulaban a dosis máxima de orales y si tenían Hba1c >9% se agregaba otro agente

Lim S. BMJ Open Diab Res Care.2020;8:e000807

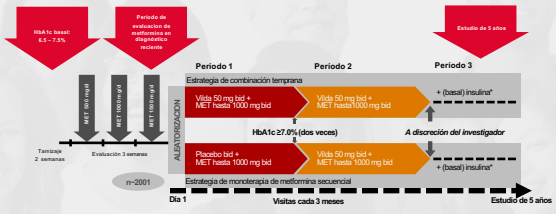
Triple vs secuencial





Lim S. BMJ Open Diab Res Care.2020;8:e000807

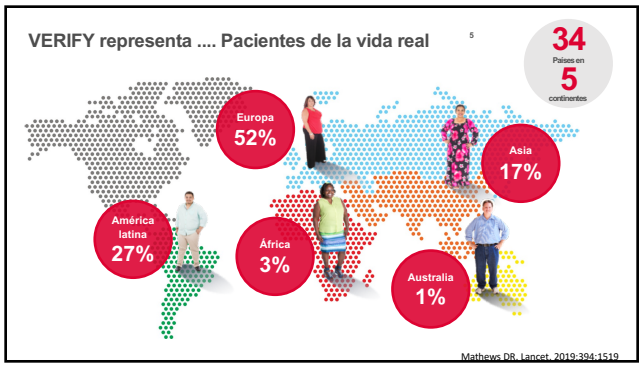
Un estudio de 5 años en DMT2 en etapa temprana que compara dos estrategias de tratamiento [1,9]



Punto de evaluación primario: tiempo de confirmación de fracaso de tratamiento inicial (HbA1c ≥7%)

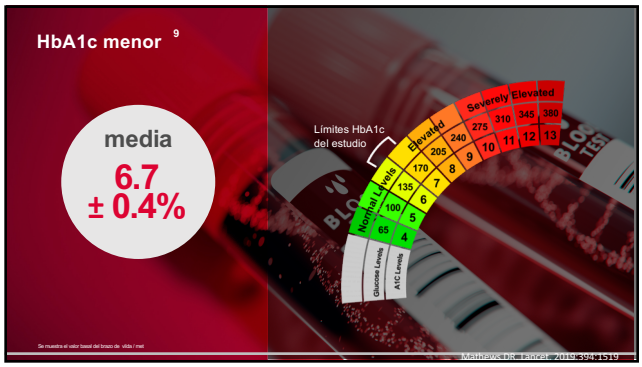
MET, metformina; Vilda, vildagliptina; bid, dos veces al día. *Inicio de insulina de acuerdo a guías locales

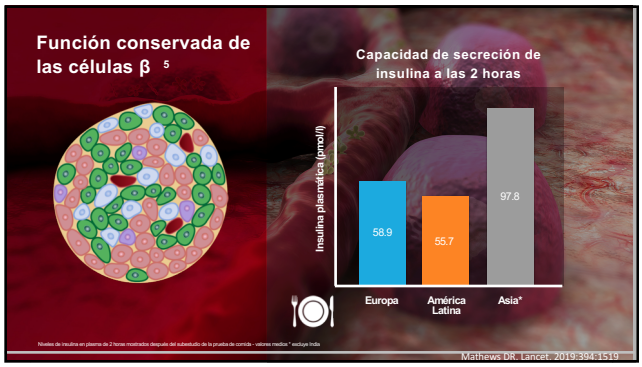
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

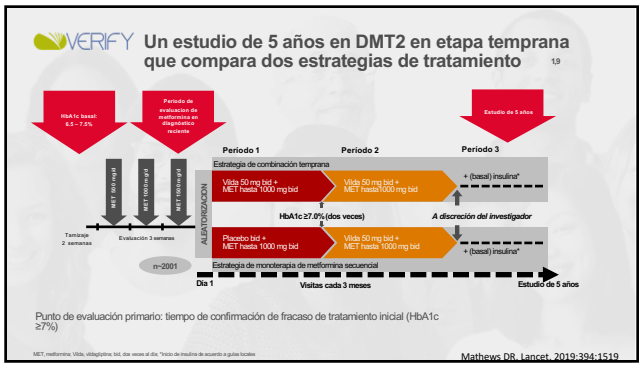

VERIFY representa .... Pacientes de la vida real
5
34
Países en
5
continentes
Europa
52%
Asia
17%
América latina
27%
África
3%
Australia
1%
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Delgado u obeso
9
IMC <30 kg/m2 en
43% de pacientes
IMC
40 kg/m2
media = 31 kg/m2
22 kg/m2
Se muestra el valor basal del brazo vida / real
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

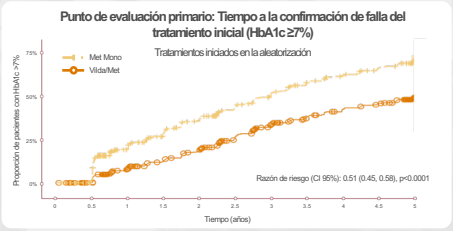
Más jóvenes
9
Media de edad*
55 años
Edad#
70 años
Media* 55 años
18 años
Se muestra el valor basal en el brazo vida / real. * Rango intercuartil: 40, 62; # rango de criterios de elegibilidad
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519


HbA1c menor 9
media
6.7
± 0.4%
Límites HbA1c del estudio
Normal Levels
Elevated
Severely Elevated
Glucose Levels
A1C Levels
Se muestra el valor basal del brazo de vildagliptina / met
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519


Función conservada de las células β 5
Capacidad de secreción de insulina a las 2 horas
Insulina plasmática (pmol/l)
58.9
55.7
97.8
Europa
América Latina
Asia*
Niveles de insulina en plasma de 2 horas mostrados después del subestudio de la prueba de comida - valores medios * excluye India
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519


VERIFY
Un estudio de 5 años en DMT2 en etapa temprana que compara dos estrategias de tratamiento 1,9
HbA1c basal: 6.5 – 7.5%
Periodo de evaluación de medicación en diagnóstico reciente
Estudio de 5 años
Periodo 1
Periodo 2
Periodo 3
Estrategia de combinación temprana
Vilda 50 mg bid + MET hasta 1000 mg bid
Vilda 50 mg bid + MET hasta 1500 mg bid
+ (basal) insulina*
HbA1c ≥7.0% (dos veces)
A discreción del investigador
ALEATORIZACIÓN
Placebo bid + MET hasta 1000 mg bid
Vilda 50 mg bid + MET hasta 1500 mg bid
+ (basal) insulina*
Estrategia de monoterapia de metformina secuencial
Tamizaje 2 semanas
Evaluación 3 semanas
n=2001
Día 1
Visitas cada 3 meses
Estudio de 5 años
Punto de evaluación primario: tiempo de confirmación de fracaso de tratamiento inicial (HbA1c ≥7%)
MET, metformina; Vilda, vildagliptina; bid, dos veces al día. *Inicio de insulina de acuerdo a guías locales
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

La estrategia de combinación temprana proporciona un control glicémico mejorado [9]

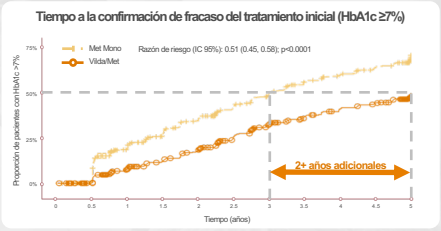


Datos Período 2

Gráfica adaptada de la referencia 9; Análisis utilizando el conjunto de datos de análisis completo. Análisis de regresión de Cox – razón de riesgo (IC 95%): 0.51 (0.45, 0.58)

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Sus pacientes tienen 2 años adicionales de control glicémico* con la estrategia de combinación temprana [9]



Más de la mitad de pacientes con Vilda/Met aún en control*

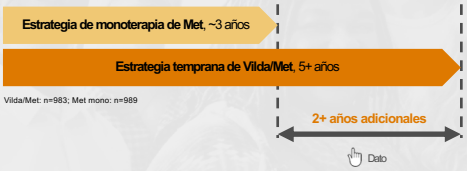
*HbA1c <7%; gráfica adaptada de la referencia 9

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Sus pacientes tienen 2 años adicionales de control glicémico* con la estrategia de combinación temprana [9]

- VERIFY'cado: Éxito de tratamiento duradero (HbA1c <7%) con combinación

Mediana de la duración del control glicémico (HbA1c <7%), por brazo de tratamiento*



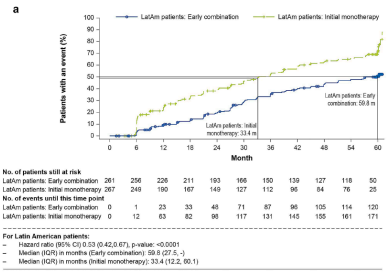
Vilda/Met: n=983; Met mono: n=989

Dato s

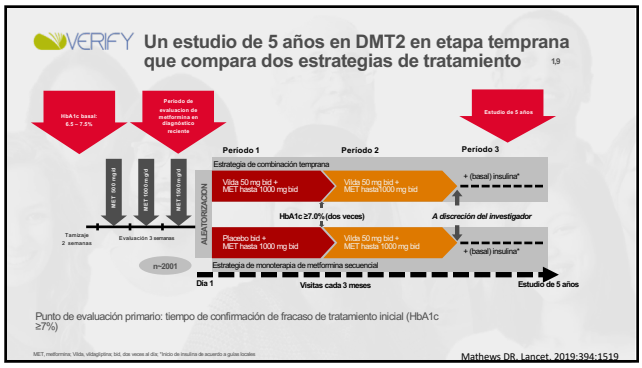
* Derivado del tiempo durante el cual el 50% de los pacientes en cada grupo tenían una HbA1c ≥7% basado en las mejores estimaciones de la representación gráfica en la referencia 9

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

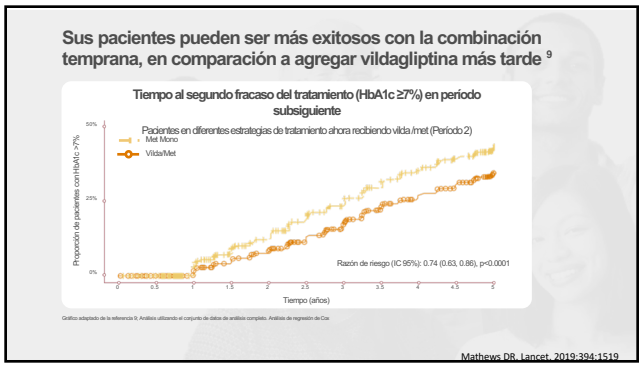
VERIFY: población de América Latina y falla terapéutica primaria



Vencio S. Diabetol Metab Syndr. 2021;13:68

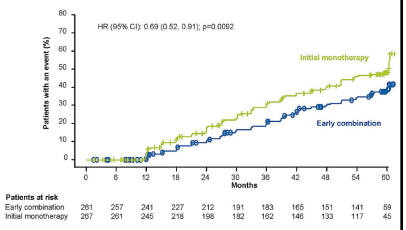


Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519



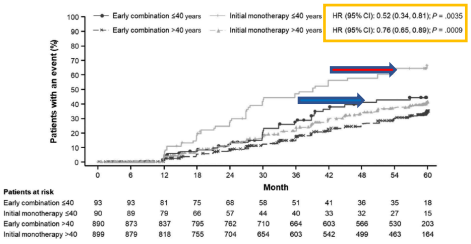
Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

VERIFY: población de América Latina y falla terapéutica secundaria



Vencio S. Diabetol Metab Syndr. 2021;13:68

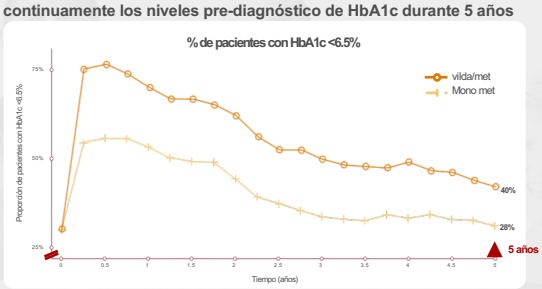
VERIFY: subestudio en pacientes jóvenes



Chan JCN. Diab Obes Metab. 2021;23:245

La estrategia temprana de combinación permite a más pacientes lograr continuamente los niveles pre-diagnóstico de HbA1c durante 5 años

10



*Los porcentajes dados son las mejores estimaciones de la representación gráfica de los datos en la referencia 9, gráfica adaptada de la referencia 10

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

¿Qué significaría para sus pacientes regresar a niveles pre-diagnóstico de HbA1c? [10]

- VERIFY'cado: 3 de cada 4 pacientes con Vilda/Met lograron HbA1c <6.5% a los 3 meses y la mantuvieron por lo menos un año

Pacientes con estrategia de monoterapia con Met*

54%

A solo 3 meses: HbA1c <6.5%

Pacientes con terapia temprana de Vilda/Met*

75%

- Estudios indican que el **control glicémico temprano** (HbA1c <6.5%) **mejora los resultados de la DMT2**[8]

Datos Evidencia

* Los porcentajes dados son las mejores estimaciones de la representación gráfica de los datos en la referencia 9

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Se mantuvo un control glicémico estricto durante 5 años en el 40% de los pacientes con Vilda/Met [10]

- VERIFY'cado: 40% de los pacientes con Vilda/Met con 5 años de niveles glicémicos por abajo de 6.5%

HbA1c<6.5% a los 5 años

28%

Pacientes con estrategia de monoterapia de Met *

40%

Pacientes con estrategia temprana de Vilda/Met *

Data

* Los porcentajes dados son las mejores estimaciones de la representación gráfica de los datos en la referencia 9

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Sus pacientes con DMT2 en etapa temprana, pueden gozar de un mayor control glicémico con una estrategia de combinación temprana [9]

- VERIFY'cado: 1 de cada 2 pacientes con DMT2 en etapa temprana, están bien controlados por lo menos durante 5 años

38%

Pacientes con estrategia de monoterapia con met*

HbA1c <7% a los 5 años

p<0.001 vs. met mono

56%

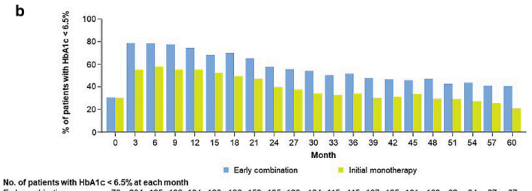
Pacientes con estrategia temprana vilda/met *

Datos

* Éxito del tratamiento = HbA1c <7%; de pacientes mostrados derivados de la proporción de pacientes con HbA1c ≥7%

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

VERIFY: población de América Latina y metas de control glicémico

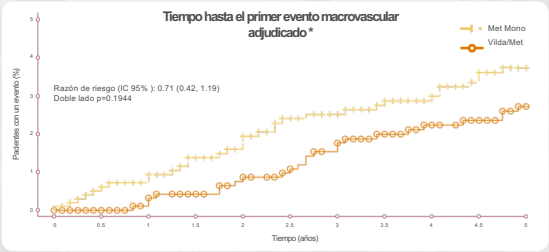


No. of patients with HbA1c < 6.5% at each month																							
Early combination	79	204	195	189	184	163	166	153	135	128	124	115	115	107	105	101	103	92	94	87	87		
Initial monotherapy	80	145	148	136	136	128	119	114	95	89	80	76	80	70	72	76	66	63	60	54	45		
No. of patients evaluated at each month																							
Early combination	261	260	249	244	247	239	237	235	234	231	229	229	224	224	225	220	218	215	215	212	215		
Initial monotherapy	266	263	256	247	247	245	240	240	238	238	233	233	233	233	231	228	223	217	218	213	214		

Vencio S. Diabetol Metab Syndr. 2021;13:68

Reducción numérica en el riesgo del tiempo a los primeros eventos macrovasculares con la estrategia temprana de combinación

10

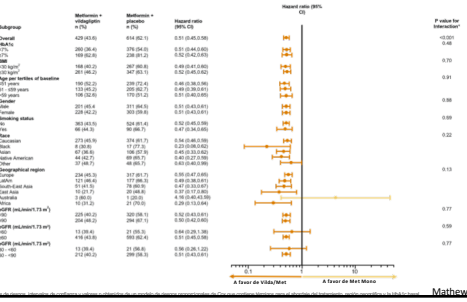


Gráfica adaptada de la referencia 10; análisis exploratorio predefinido de resultados cardiovasculares evaluados por tiempo hasta el primer evento macrovascular adjudicado; el estudio VERIFY no fue diseñado o powerado para evaluar el efecto del tratamiento combinado sobre los resultados cardiovasculares. * incluyendo muerte CV, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular no fatal o hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Riesgo relativo de perder el control glicémico (HbA1c <7%) a los 5 años, por grupo de pacientes

9

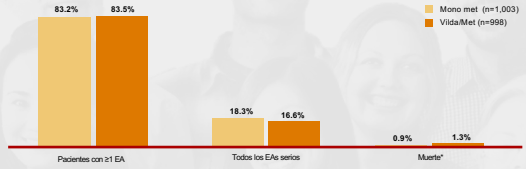


Subgroup	Metformin + vildagliptin n (%)	Metformin + placebo n (%)	Hazard ratio (95% CI)	P value for interaction*
Overall	429 (43.6)	614 (62.1)	0.51 (0.45,0.58)	<0.001
HbA1c				0.48
<7%	260 (36.4)	376 (54.0)	0.51 (0.44,0.60)	
≥7%	169 (62.6)	238 (81.2)	0.52 (0.42,0.65)	
BMI				0.70
<30 kg/m²	188 (40.2)	267 (60.8)	0.49 (0.41,0.60)	
≥30 kg/m²	241 (46.2)	347 (63.1)	0.52 (0.45,0.62)	
Age per tertiles of baseline				0.91
<51 years	190 (52.2)	239 (72.4)	0.46 (0.38,0.56)	
51 - ≤59 years	133 (45.2)	205 (62.7)	0.49 (0.39,0.61)	
>59 years	106 (32.6)	170 (51.2)	0.51 (0.40,0.65)	
Gender				0.88
Male	251 (45.4)	311 (64.5)	0.51 (0.43,0.61)	
Female	228 (42.2)	303 (59.6)	0.51 (0.43,0.61)	
Smoking status				0.69
No	363 (43.5)	524 (61.4)	0.52 (0.45,0.59)	
Yes	66 (44.3)	90 (66.7)	0.47 (0.34,0.65)	
Race				0.22
Caucasian	273 (45.9)	374 (61.7)	0.54 (0.46,0.59)	
Black	8 (30.8)	17 (77.3)	0.23 (0.08,0.62)	
Asian	67 (36.5)	106 (57.9)	0.45 (0.33,0.62)	
Native American	44 (42.7)	69 (65.7)	0.40 (0.27,0.59)	
Other	37 (48.7)	48 (66.7)	0.63 (0.40,0.99)	
Geographical region				0.13
Europe	234 (45.3)	317 (61.7)	0.55 (0.47,0.65)	
LaAm	121 (46.4)	177 (66.3)	0.49 (0.38,0.61)	
South-East Asia	51 (41.5)	76 (60.8)	0.47 (0.33,0.67)	
Africa	14 (43.7)	21 (70.0)	0.37 (0.19,0.72)	
Australia	3 (60.0)	1 (25.0)	4.16 (0.45,43.59)	
Africa	10 (31.2)	21 (70.0)	0.29 (0.13,0.64)	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				0.77
<90	225 (40.2)	320 (58.1)	0.52 (0.43,0.61)	
≥90	204 (46.2)	294 (67.1)	0.50 (0.42,0.60)	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				0.59
<60	13 (39.4)	21 (55.3)	0.64 (0.29,1.38)	
≥60	416 (43.8)	593 (62.4)	0.51 (0.45,0.58)	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				0.77
30 - <60	13 (39.4)	21 (56.8)	0.56 (0.26,1.22)	
60 - <90	212 (40.2)	299 (58.3)	0.51 (0.43,0.61)	

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Perfiles de eventos adversos (EA) similares en ambos brazos de tratamiento [9]

VERIFY: Perfiles de EAs por brazo de tratamiento



* Ninguno de estos casos se consideró relacionado con los medicamentos del estudio.

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Sin incremento en el riesgo de hipos a pesar de los bajos niveles glicémicos [9]

Eventos hipoglicémicos por brazo de tratamiento

	Mono met (n=1001)	Vilda/Met (n=998)
Número total de eventos hipoglicémicos (hipo), n	9	13
Eventos grado 1	100%	100%

Bajo número

Mayormente leves

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

Sin aumento de peso durante 5 años desde basal (promedio 1 kg de reducción en ambos grupos) [10]

Peso corporal medio

	Mono met	Vilda/Met
En basal:	85kg	85kg
A los 5 años:	84kg	84kg

Mathews DR. Lancet. 2019;394:1519

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?

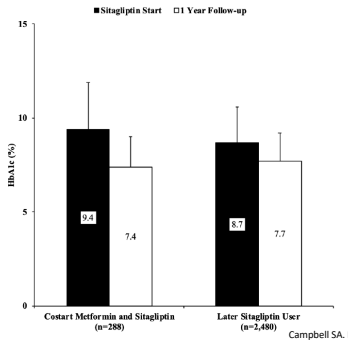
Estudio de la vida real

- 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.

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?

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

Prevención cardiovascular primaria

- No debemos olvidarnos del tratamiento de la hipertensión y dislipidemia para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares
- Con los antidiabéticos orales, TODOS se consideran seguros hoy en día
- El grupo de prevención secundaria en diabetes
  - Corresponde a 10% de toda la población
  - Es donde tiene mayor cantidad de estudios
  - Los arGLP1 e iSGLT2 muestran claro beneficio

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

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

Kendall DM, Bergenstal RM, Cuddihy RM. © International Diabetes Center 2009

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)

Initial Trial
Long Term Follow-up
* in T1DM

PHARMACOLOGIC APPROACHES TO GLYCEMIC TREATMENT

Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes

9.4 Metformin is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. A

9.5 Once initiated, metformin should be continued as long as it is tolerated and not contraindicated; other agents, including insulin, should be added to metformin. A

9.6 Early combination therapy can be considered in some patients at treatment initiation to extend the time to treatment failure. A

9.7 The early introduction of insulin should be considered if there is evidence of ongoing catabolism (weight loss), if symptoms of hyperglycemia are present, or when A1C levels (>10% [86 mmol/mol]) or blood glucose levels (≥300 mg/dL [16.7 mmol/L]) are very high. E

| 67 American Diabetes Association. Connected for Life

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

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

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com