

Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial



*Kohjiro Ueki, Takayoshi Sasako, Yukiko Okazaki, Masayuki Kato, Sumie Okahata, Hisayuki Katsuyama, Mikiko Haraguchi, Ai Morita, Ken Ohashi, Kazuo Hara, Atsushi Morise, Kazuo Izumi, Naoki Ishizuka, Yasuo Ohashi, Mitsuhiro Noda, Takashi Kadowaki, and the J-DOIT3 Study Group**

Lancet Diabetes Endocrinol 2017

RESIDENCIA CARDIOLOGÍA
HOSPITAL DR. COSME ARGERICH
MARÍA LAURA ESTRELLA

INTRODUCCIÓN

- La DBT tipo 2 se asocia con complicaciones vasculares que disminuyen la esperanza de vida.
- La reducción la de glucemia disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares; Sin embargo, por sí solo no reduce suficientemente la incidencia de complicaciones macrovasculares.
- En parte porque alcanzar valores normales de HbA1c aumenta el riesgo de hipoglucemia grave, que puede desencadenar enfermedad coronaria aguda y arritmia mortal. Por lo que las guías establecen un objetivo HbA1c de 7%

INTRODUCCIÓN

- El control de la TA suprime las complicaciones macrovasculares y microvasculares, y el tratamiento con estatinas reduce el LDL, que previene las complicaciones macrovasculares.
- Sin embargo, los objetivos de presión arterial siguen siendo controvertidos.
- La American Diabetes Association (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) cambiaron recientemente sus objetivos de presión arterial:
-130/80 mm Hg a 140/90 mm Hg y 140/85 mm Hg, respectivamente.
- Estudios previos, sin embargo, sugieren que los niveles de TAS inferiores a 130 mm Hg son beneficiosos para la prevención del ACV.

INTRODUCCIÓN

- Por lo tanto, la Japan Diabetes Society (JDS) recomienda un objetivo de 130/80 mm Hg, dado que el ACV se asocia con mayor frecuencia a la DBT en Japón que en pacientes con DBT en Europa y América del Norte.
- Un estudio Dinamarqués, **Steno-2**, demostró que una intervención multifactorial para controlar la glucosa, la TA y los lípidos tenía efectos beneficiosos sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares y la mortalidad en pacientes con DBT tipo 2 y microalbuminuria. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue bastante pequeño.

OBJETIVO

Comparar la **efectividad y seguridad** de una intervención multifactorial agresiva para controlar la glucosa, la presión arterial y el colesterol LDL, con objetivos actuales en la guía japonesa, para prevención de complicaciones vasculares y **mortalidad** en pacientes con DBT tipo 2.

MÉTODOS

- **Multicéntrico, abierto, aleatorizado**
- Se realizó en 81 instituciones en Japón que tenían clínicas de atención diabética con especialistas en DBT.
- Se incluyeron adultos de 45-69 años con DBT tipo 2 que tenían HTA, DLP o ambos; HbA1c de 6.9% o más.
- Y fueron tratados:
 - solo con dieta y ejercicio,
 - dieta y ejercicio más un antidiabético oral
 - dieta y terapia de ejercicios más un inhibidor de la α -glucosidasa y otro fármaco antidiabético oral.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 45 años o más, pero menores de 70 años
- Al momento del ingreso al estudio, tenían DBT tipo 2 y cumplían:

1) Control glucémico

- Aquellos con HbA1c 6.9% o más a pesar del tratamiento con cualquiera de los tres regímenes administrados.
 - Dieta y terapia de ejercicio solo
 - Terapia de dieta y ejercicio más 1 fármaco antidiabético oral
 - Dieta y terapia de ejercicios más aGI y otra droga oral contra la diabetes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

2) Control de la presión arterial

TAS $>$ 140 mmHg o TAD $>$ 90 mmHg mientras no esté en un antihipertensivo

TAS $>$ 130 mmHg o TAD $>$ 80 mmHg mientras está en 1 o 2 ARB, ACEI o CCB de larga duración

Aquellos que recibieron agentes antihipertensivos distintos de ARB, IECA o CCB de acción prolongada fueron no elegible para el ingreso al estudio, con la excepción de aquellos que estaban recibiendo estos agentes para otros fines que la disminución de la presión arterial.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

3) *Control de lípidos*

Aquellos con los siguientes niveles de lípidos en ayunas mientras no estén en un agente hipolipemiente

- LDL-colesterol, > 120 mg / dL (según lo estimado usando la fórmula de Friedewald)
- Triglicéridos, > 150 mg / dL
- HDL-colesterol, <40 mg / dL

Los pacientes que recibieron 1 agente reductor de lípidos se consideraron elegibles para ingresar al estudio si se encontraban cualquiera de los criterios anteriores.

.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aquellos con HTA mal controlada a pesar de la terapia farmacológica (sistólica >200 mmHg o presión arterial diastólica > 120 mmHg)
- 2. Aquellos en terapia de insulina
- 3. Aquellos con enfermedad renal no diabética
- 4. Aquellos en los que el tipo 1 y otra diabetes debido a mecanismos patogénicos distintos de aquellos que están asociados con la diabetes tipo 2 son fuertemente sospechados
- 5. Aquellos que probaron anticuerpos anti-GAD positivos
- 6. Aquellos con colesterol LDL > 200 mg / dL
- 7. Aquellos sospechosos de tener hipertensión secundaria que no sea del parénquima renal
hipertensión
- 8. Aquellos sospechosos de tener un trastorno lipídico hereditario con una fuerte historia familiar de lípidos
desorden metabólico
- 9. Los que estaban recibiendo agentes antihipertensivos distintos de ARB, IECA, de acción prolongada
CCB, excepto cuando recibían estos agentes para otros fines distintos a la sangría bajada de presión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

10. Aquellos que estaban recibiendo 3 o más agentes antihipertensivos (es decir, ARB, ACEI y CCB de larga duración), excepto cuando estaban recibiendo estos agentes para otros fines que disminución de la presión arterial
11. Aquellos con retinopatía más grave que la retinopatía proliferativa
12. Insuficiencia renal (Cr sérico: ³ 2.0 mg / dL en hombres; ³ 1.5 mg / dL en mujeres)
13. Aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca o aquellos con insuficiencia cardíaca
14. Aquellas que estaban embarazadas o posiblemente embarazadas
15. Aquellos que cumplieron con alguno de los siguientes criterios y que tenían BNP \geq 100 pg / ml
 - Inf Infarto de miocardio
 - Angina de pecho (o antecedentes de enfermedad)
 - Historial de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG)
 - Antecedentes de angioplastia coronaria percutánea (ACTP)
 - Otra enfermedad cardíaca

MÉTODOS

- Fueron asignados aleatoriamente (1: 1) con cuatro factores de estratificación.

1. **Sexo**

2. **Edad** (<60 años frente a ≥ 60 años)

3. **HbA1c** (<8·9% vs $\geq 8\cdot 9\%$)

4. **Antecedentes de ECV** [Sí vs No)

Para recibir



MÉTODOS

TERAPIA CONVENCIONAL

- HbA1c** <6.9%
- TA** <130/80 mm Hg,
- LDL** <120 mg/dL o
<100 mg/dl en
pacientes con EC
- HDL** ≥40 mg/dL
- TGC** <150 mg/dL

TERAPIA INTENSIVA

- HbA1c** <6.2%
- TA** <120/75 mm Hg
- LDL** <80 mg / dL o
< 70mg / dL en
pacientes con EC
- HDL** ≥40 mg/Dl
- TGC** <120 mg/dL

RESULTADOS

□ PUNTO FINAL PRIMARIO

Cualquier combinación de eventos macrovasculares y mortalidad por todas las causas.

Eventos macrovasculares se definieron como IAM, CRM, ATC, apoplejía, endarterectomía carotídea, angioplastia cerebral y ATC carotídea.

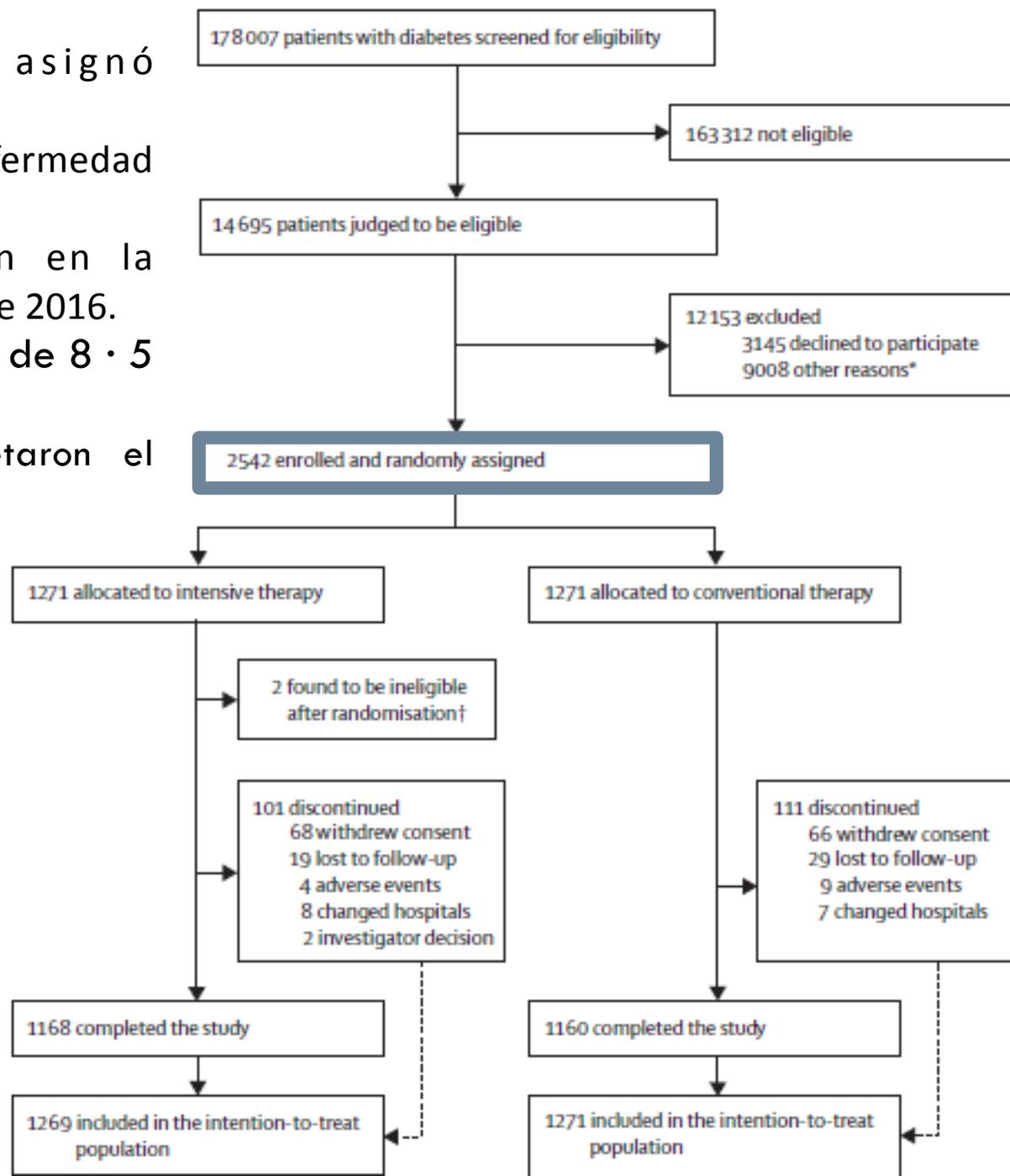
□ PUNTO FINAL SECUNDARIO

Compuesto de IAM, ACV y mortalidad por cualquier causa.

Otros: el inicio o la progresión de la nefropatía, inicio o progresión de la retinopatía, y eventos vasculares de la extremidad inferior (amputación o revascularización).

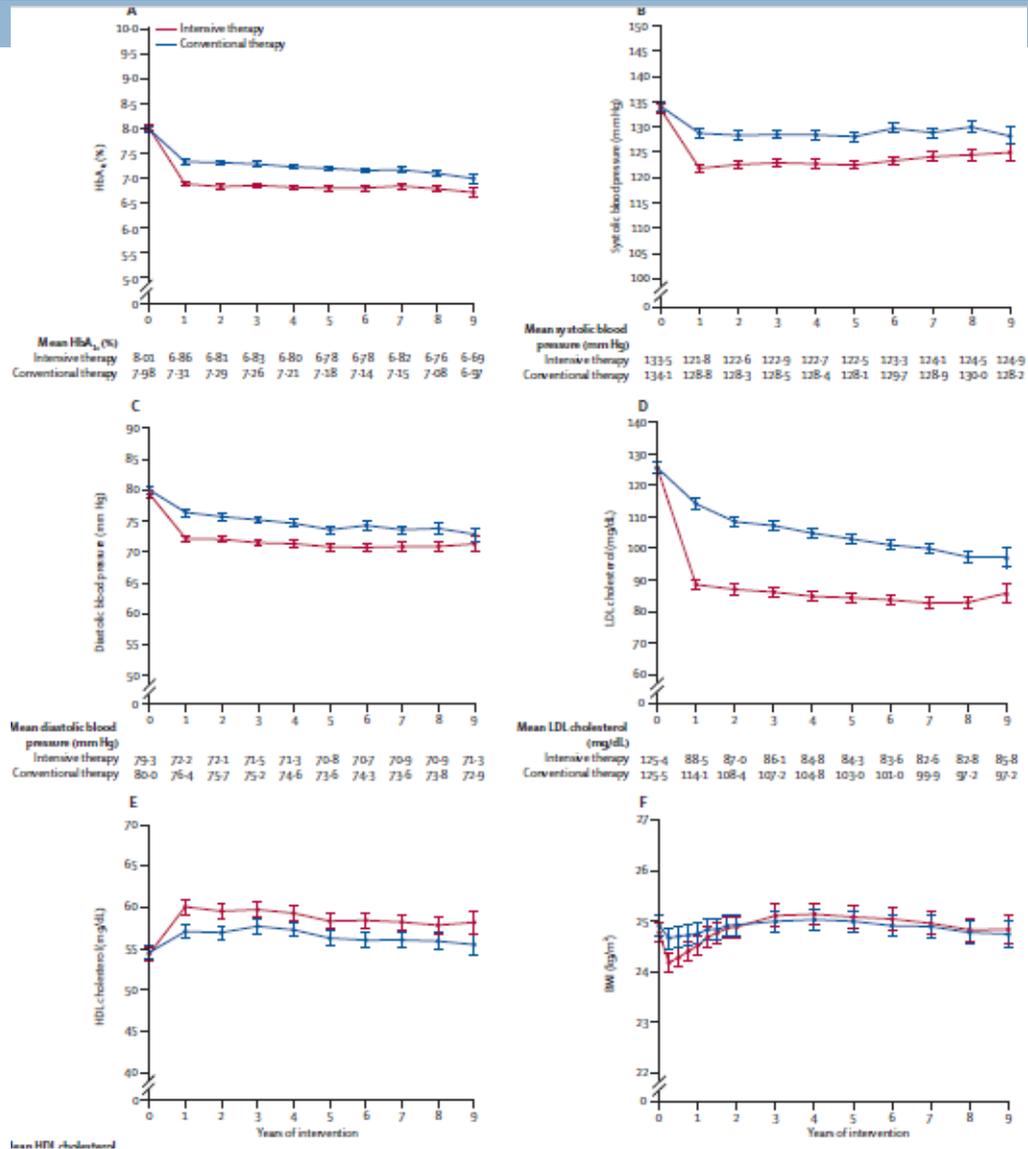
Entre 2006 y 2009, se asignó aleatoriamente 2542 pacientes:

- 11% con antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Los pacientes permanecieron en la intervención hasta el 31 de marzo de 2016.
- La mediana del seguimiento fue de 8.5 años
- 2328 (92%) pacientes completaron el estudio.

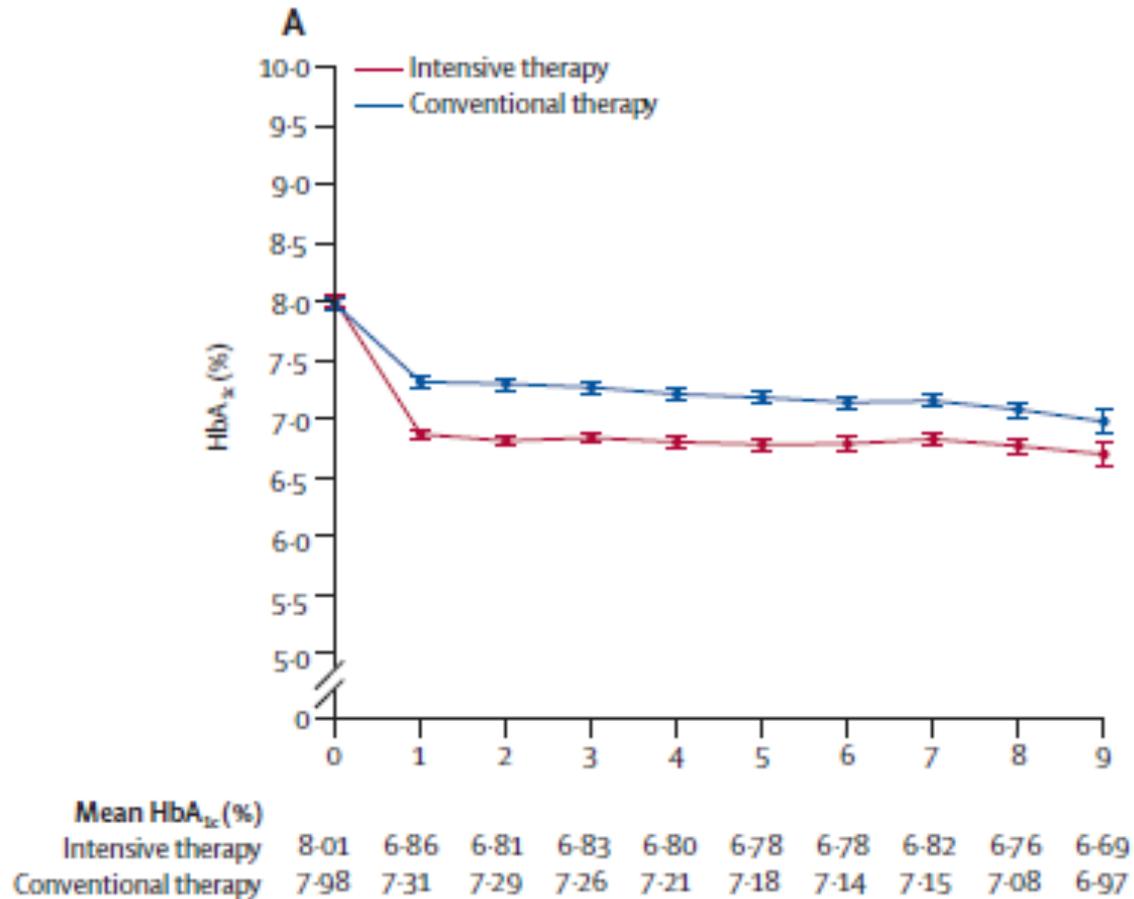


	Intensive therapy (n=1269)	Conventional therapy (n=1271)
Age (years)*	58.9 (6.4)	59.1 (6.3)
Sex*		
Men	784 (62%)	791 (62%)
Women	485 (38%)	480 (38%)
Duration of diabetes (years)	8.58 (7.00)	8.47 (6.99)
Smoking status		
Current	328 (26%)	267 (21%)
Former	370 (29%)	416 (33%)
Never	571 (45%)	588 (46%)
History of cardiovascular disease*	146 (12%)	142 (11%)
Bodyweight (kg)	65.4 (11.9)	65.9 (12.0)
BMI (kg/m ²)	24.8 (3.6)	24.9 (3.8)
Fasting plasma glucose (mg/dL)†	159.6 (41.5)	158.7 (39.4)
HbA _{1c} (%)*	8.01% (1.05)	7.98% (1.05)
HbA _{1c} (mmol/mol)*	64.0 (11.5)	63.7 (11.5)
Systolic blood pressure (mm Hg)	133.5 (16.9)	134.1 (16.3)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79.3 (10.8)	80.0 (11.1)
LDL cholesterol (mg/dL)‡	125.5 (30.6)	125.6 (31.7)
HDL cholesterol (mg/dL)‡	54.4 (14.9)	54.5 (14.0)
Triglycerides (mg/dL)§	121 (85-180)	123 (88-177)

Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención



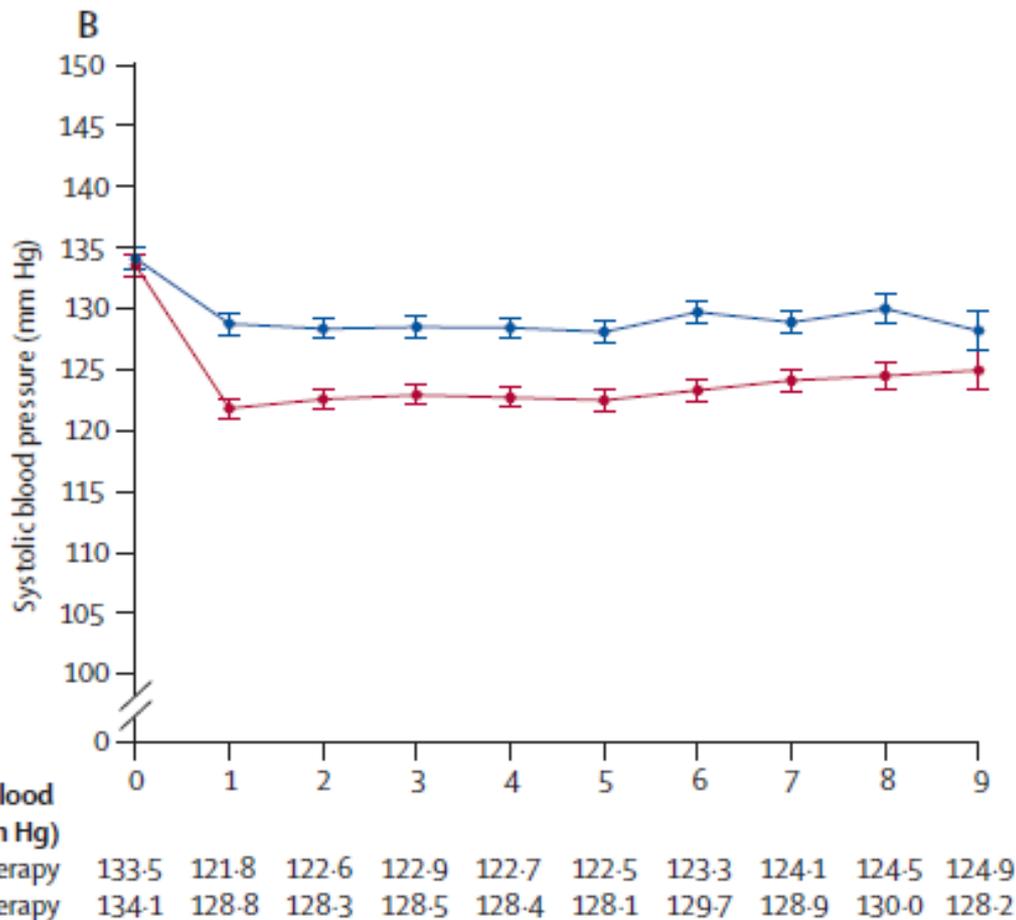
Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención



-La HbA_{1c} media fue del 6,8% en el grupo de terapia intensiva (18% pacientes habían alcanzado HbA_{1c} <6.2% al final visita) y

-7.2% en el grupo de terapia convencional (40% pacientes habían alcanzado HbA_{1c} <6.9% en la visita final)

Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención

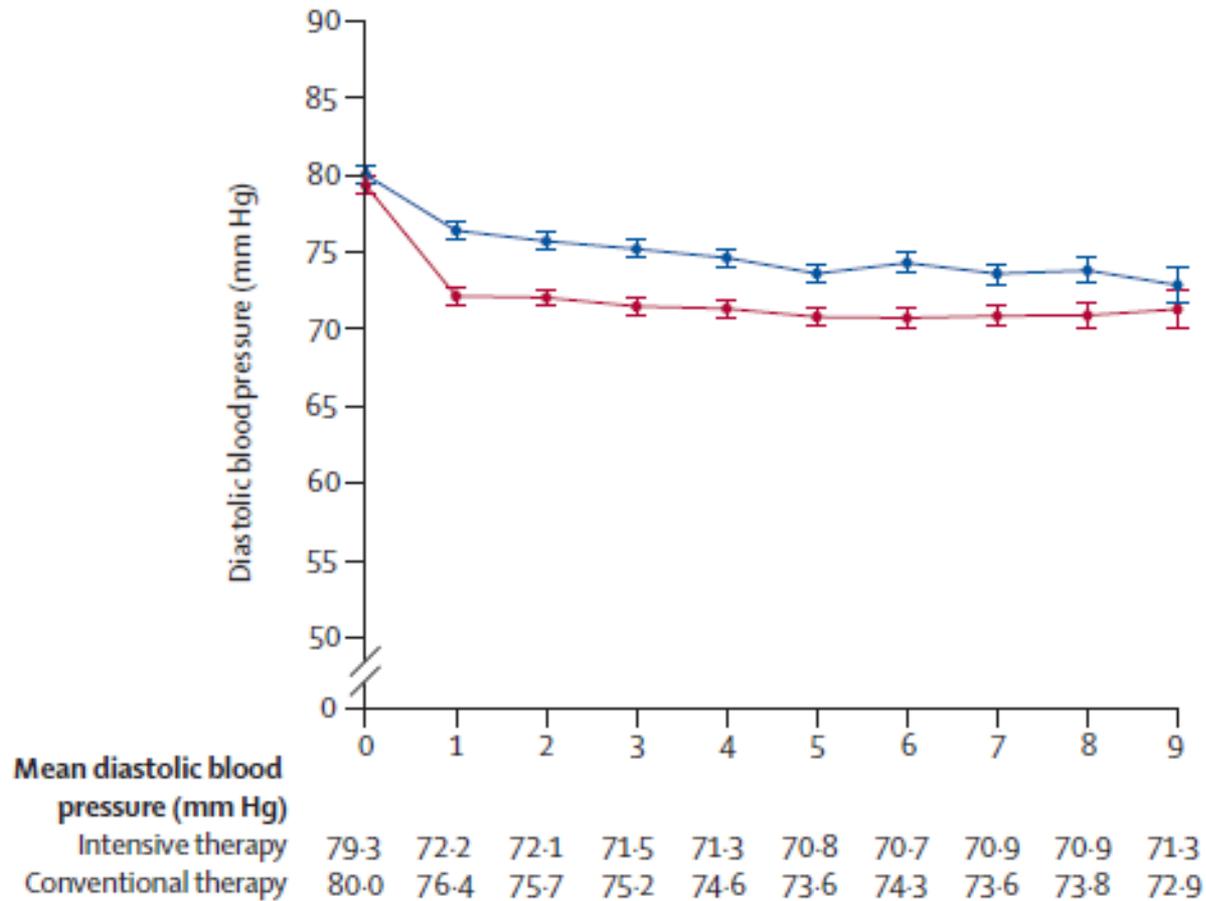


. La presión arterial media

Terapia intensiva fue de 123/71 mmHg (38% pacientes alcanzaron presión arterial sistólica <120 mmHg y 63% alcanzaron presión arterial diastólica <75 mmHg en la visita final)

Terapia convencional fue de 129/74 mmHg en (50% pacientes habían alcanzado la presión arterial sistólica <130 mmHg y 67% habían alcanzado la presión arterial diastólica <80 mmHg en la visita final).

Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención

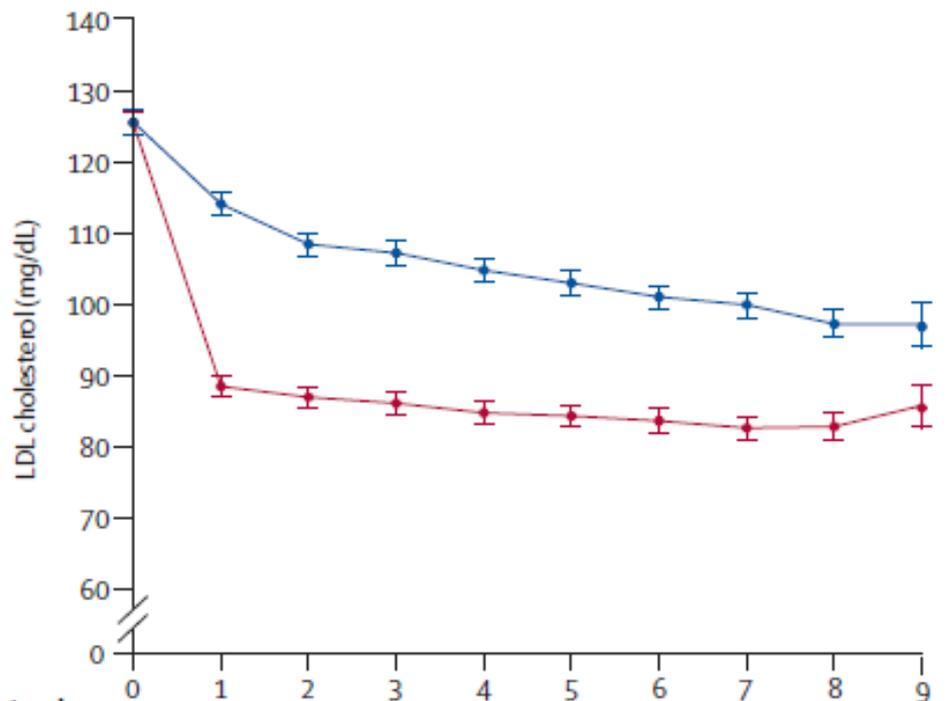


Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención

La concentración media de LDL

Terapia intensiva fue de 85 mg / dl y 43% pacientes habían alcanzado LDL <80 mg / dL [en aquellos sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria] o <70 mg / dL [en aquellos con historia] en la visita final)

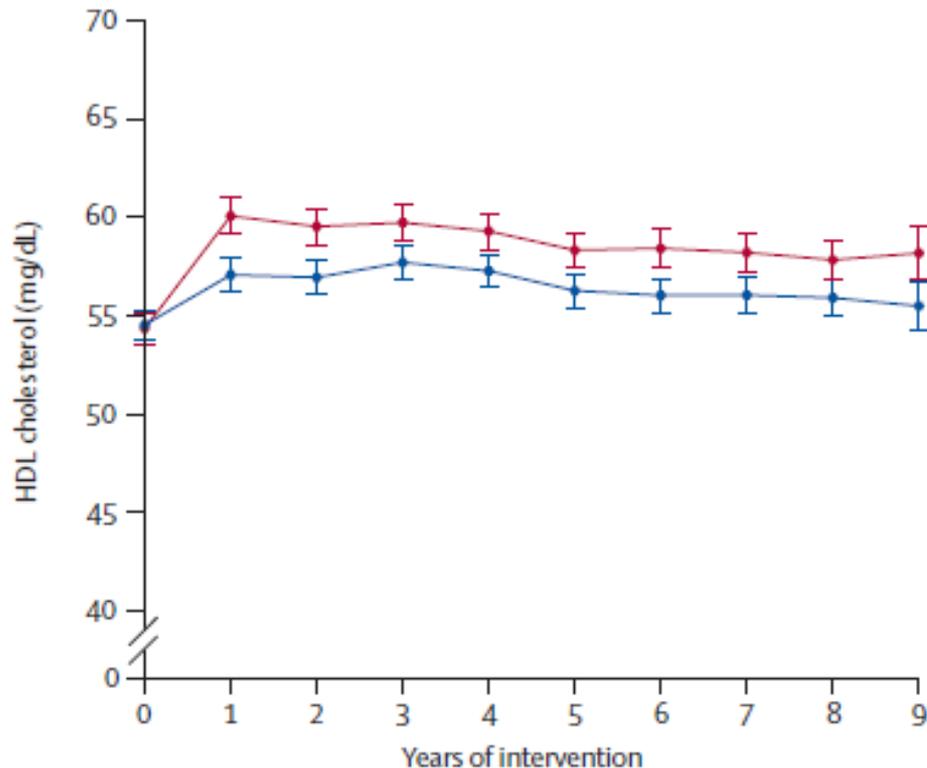
Terapia convencional fue de 104 mg / dL donde 74% pacientes habían alcanzado LDL <120 mg / dL [en aquellos sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria] o <100 mg / dL [en aquellos con historia] en la visita final).



Mean LDL cholesterol (mg/dL)

Intensive therapy	125.4	88.5	87.0	86.1	84.8	84.3	83.6	82.6	82.8	85.8
Conventional therapy	125.5	114.1	108.4	107.2	104.8	103.0	101.0	99.9	97.2	97.2

Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención



Mean HDL cholesterol
(mg/dL)

Intensive therapy

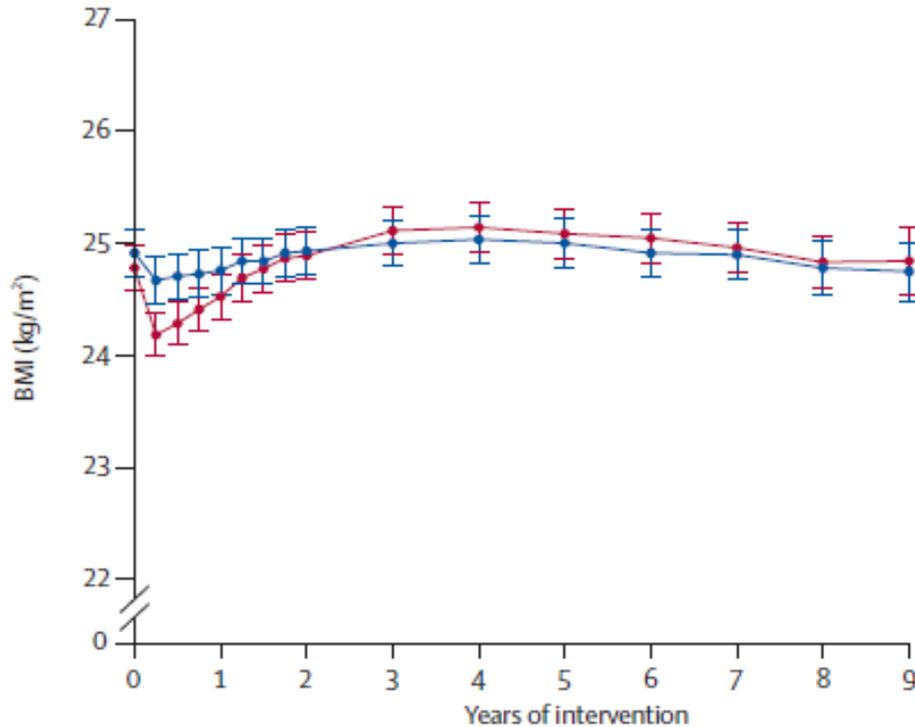
54.4 60.1 59.6 59.7 59.3 58.3 58.4 58.2 57.9 58.2

Conventional therapy

54.5 57.1 57.0 57.7 57.3 56.3 56.0 56.1 55.9 55.5

Las concentraciones de colesterol HDL en ambos grupos se elevaron y mantuvieron durante el período de intervención, y fueron consistentemente más altas en el grupo de terapia intensiva que en el grupo de terapia convencional.

Control de los factores de riesgo al inicio del estudio y durante la intervención



El IMC disminuyó transitoriamente en el grupo de terapia intensiva inmediatamente después del inicio de la modificación del estilo de vida y luego aumentó con la intensificación del tratamiento, seguido de una disminución gradual hacia los valores iniciales.

El IMC se mantuvo constante en el grupo de terapia convencional, lo que no produjo diferencias entre los grupos ($p = 0.321$).

RESULTADOS

- Las diferencias entre los dos grupos en el valor medio durante la intervención de HbA1c, la TA sistólica y diastólica y LDL fueron todas significativas ($p < 0.0001$).
- Los pacientes en el grupo de terapia intensiva asistieron a una media de 70 visitas, en comparación con 63 visitas para los pacientes en el grupo de terapia convencional.
- Con respecto a los antidiabéticos, los aumentos en el uso de pioglitazona e insulina fueron mayores en el grupo de terapia intensiva, aunque el uso de insulina en ambos grupos fue mucho más bajo que en estudios previos.
- Los ARA II y las estatinas se prescribieron con mayor frecuencia para los pacientes en el grupo de terapia intensiva.
- El uso del tratamiento antiplaquetario no difirió significativamente entre los grupos durante el período de intervención.

RESULTADOS

En total, 242 eventos ocurrieron durante el período de intervención

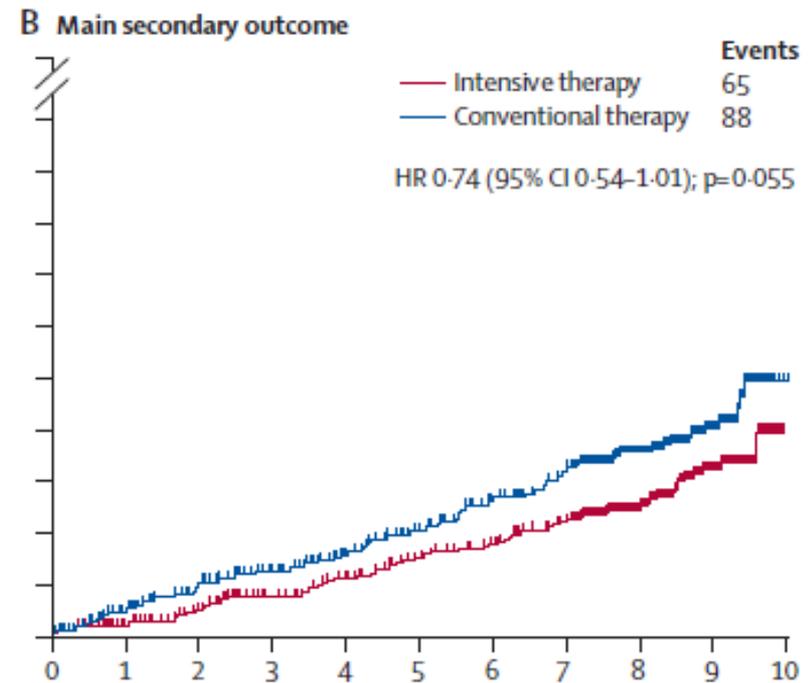
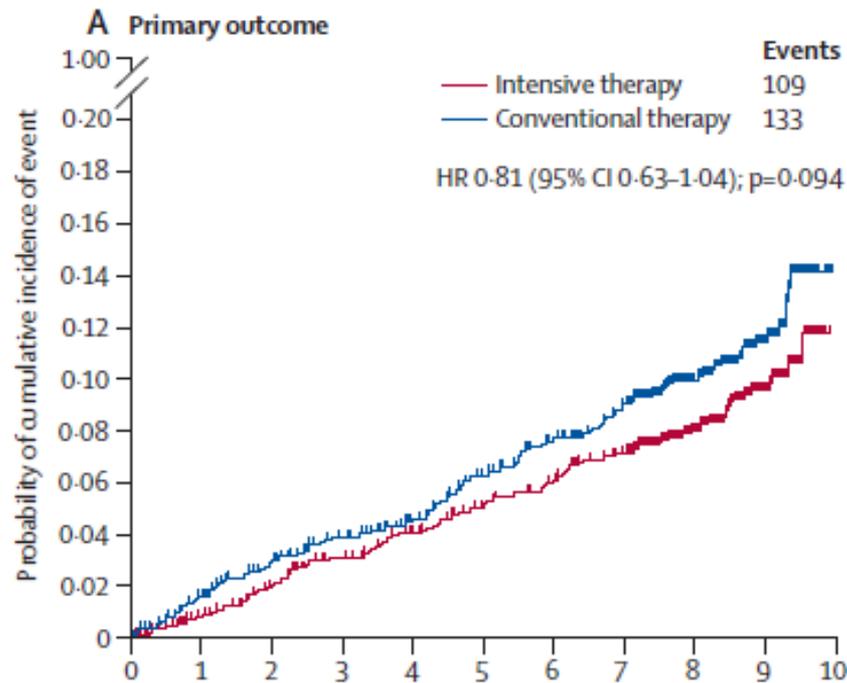
□ **109 en el grupo de Terapia intensiva**

- 45 muertes
- 5 IAM
- 15 ACV
- 44 revascularizaciones
 - *5 CRM
 - *37 ATC
 - *1 endarterectomía carotídea
 - *1 ATC carotídeo

□ **133 en el grupo de Terapia convencional**

- 40 muertes
- 11 IAM
- 37 ACV
- 45 revascularizaciones
 - *8 CRM
 - *34 ATC
 - *No endarterectomía carotídea
 - *2 ATC carotídeo
 - *ATC cerebral

Incidencia acumulada de eventos de resultado macrovasculares y mortalidad por cualquier causa



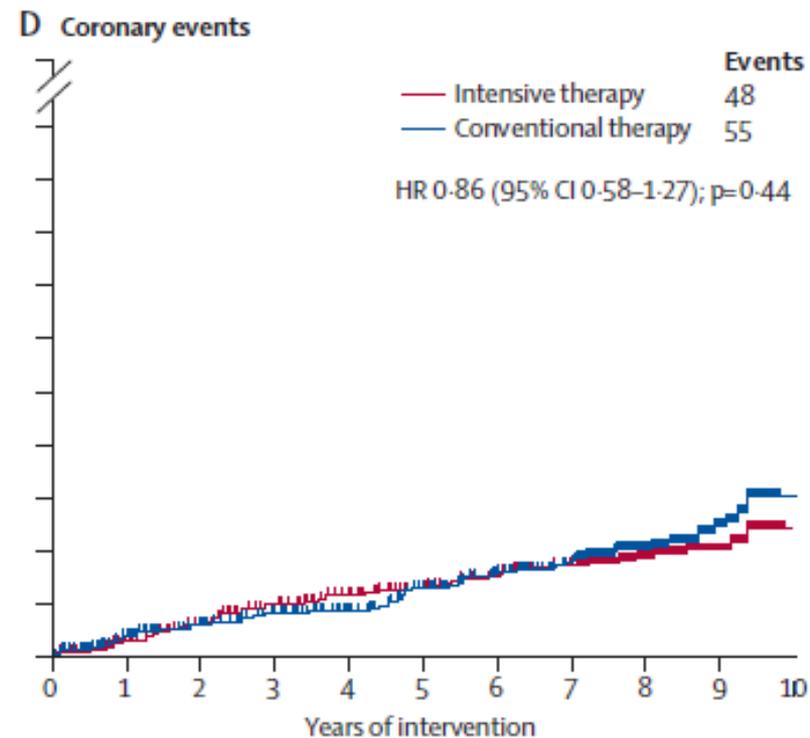
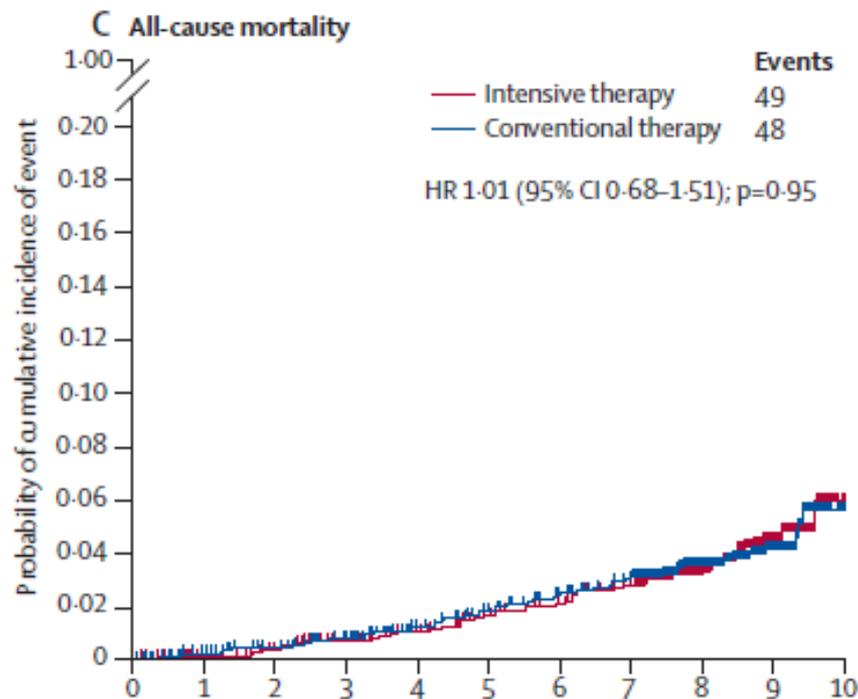
Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensive therapy	1269	1228	1201	1176	1156	1133	1114	1076	724	291	
Conventional therapy	1271	1230	1200	1174	1144	1109	1082	1044	699	280	

Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensive therapy	1269	1228	1202	1176	1156	1133	1115	1077	724	291	
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1144	1111	1083	1045	700	280	

La terapia intensiva se asoció con una **reducción no significativa** en la incidencia de eventos de resultado primarios en comparación con la terapia convencional.

La FC para el resultado secundario principal -un compuesto de mortalidad por todas las causas, IAM y ACV fue 0.74.

Incidencia acumulada de eventos de resultado macrovasculares y mortalidad por cualquier causa



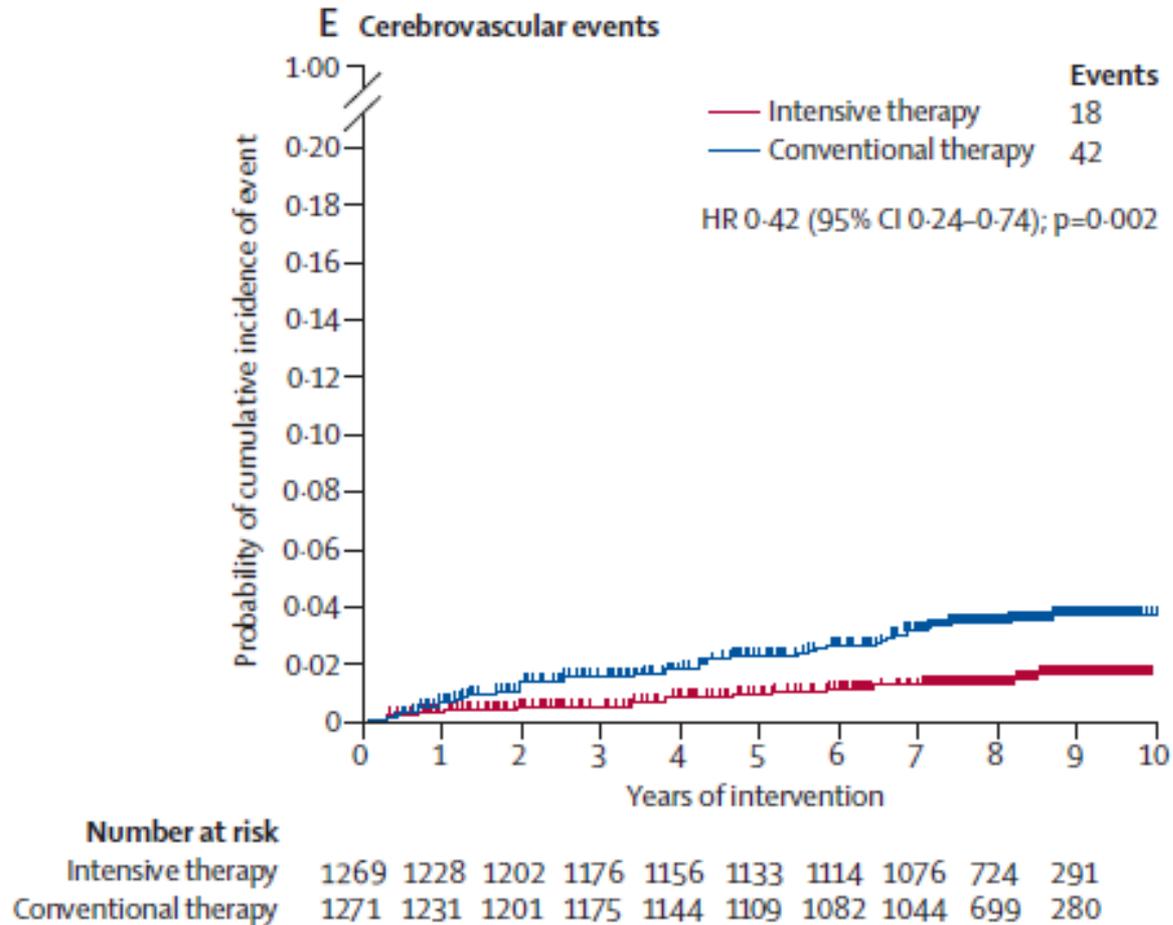
Number at risk

Intensive therapy	1269	1239	1222	1205	1190	1171	1158	1122	760	307
Conventional therapy	1271	1247	1231	1210	1182	1159	1141	1110	750	307

Intensive therapy	1269	1228	1201	1176	1156	1133	1114	1076	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1145	1111	1083	1044	699	280

No hubo diferencias entre los grupos en la mortalidad por todas las causas o eventos coronarios.

Incidencia acumulada de eventos de resultado macrovasculares y mortalidad por cualquier causa



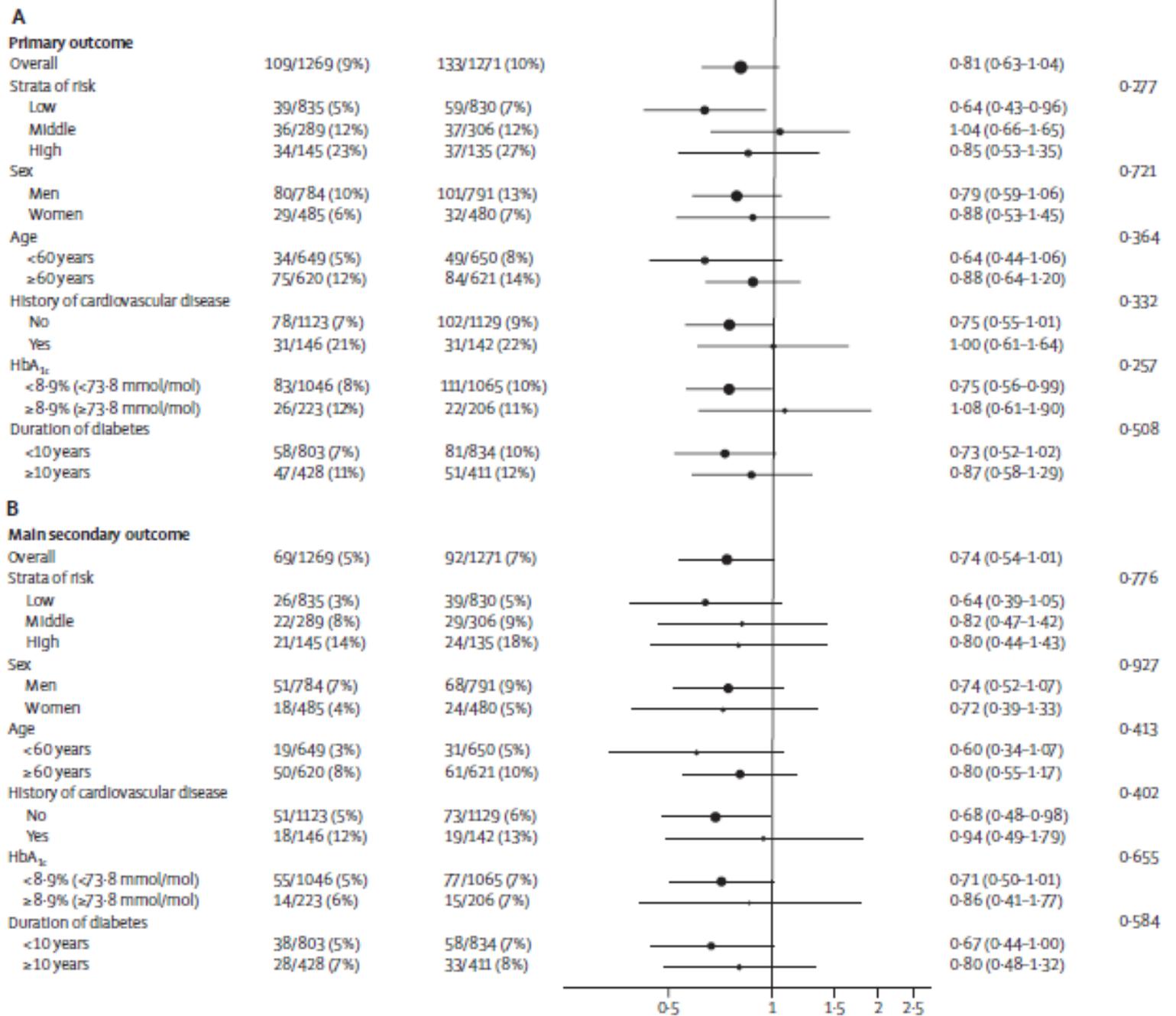
Sin embargo, **la terapia intensiva** se asoció fuertemente con una reducción en los eventos cerebrovasculares. Este hallazgo post-hoc sugiere que el **NNT=47,6** con terapia intensiva para prevenir un evento cerebrovascular a los 8 años.

Events/patients (%)

Hazard ratio (95% CI)

P-interaction

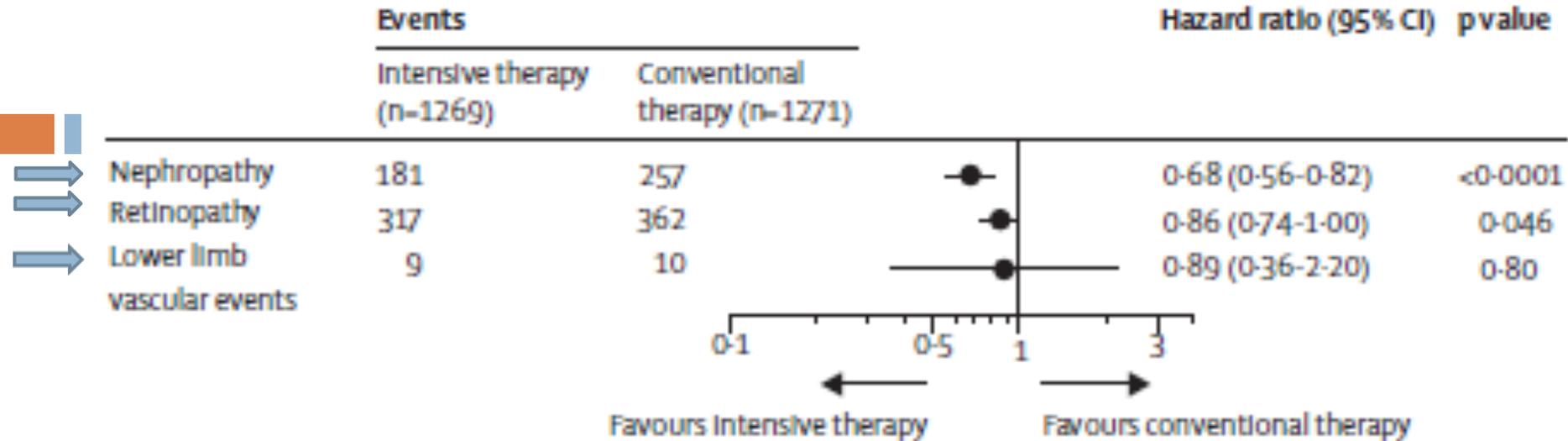
Intensive therapy Conventional therapy



¿La terapia intensiva reduce los eventos secundarios?

El efecto de la terapia intensiva sobre el resultado primario y el resultado secundario principal no difirió significativamente en los subgrupos preespecificados

Inicio o progresión de la nefropatía y de la retinopatía y eventos vasculares de las extremidades inferiores



438 eventos renales (inicio o progresión de la nefropatía) ocurrieron en el período de intervención: 181 en el grupo de terapia intensiva y 257 en el grupo de terapia convencional. Ningún paciente en ninguno de los grupos tuvo insuficiencia renal en etapa terminal como primer evento.

Se produjeron 679 episodios oculares (inicio o progresión de la retinopatía): 317 en el grupo de terapia intensiva y 362 en el grupo de terapia. No se informó pérdida de visión en ninguno de los grupos durante el período de estudio.

Solo se produjeron 19 eventos vasculares de la extremidad inferior : 9 revascularizaciones en el grupo de terapia intensiva y 10 revascularizaciones en el grupo de terapia convencional. No se produjeron amputaciones.

RESULTADOS: CAUSAS DE MUERTE

	48 (4%)	49 (4%)	
Cause -- no. (%)	Conventional (N = 1271)	Intensive (N = 1269)	
Malignant neoplasms	25 (2.0)	32 (2.5)	Causa mas frecuente
Myocardial infarction	1 (0.1)	0 (0.0)	
Stroke	3 (0.2)	0 (0.0)	
Heart failure	1 (0.1)	0 (0.0)	
Liver failure	1 (0.1)	4 (0.3)	
Pneumonia	3 (0.2)	0 (0.0)	
Other infectious diseases	2 (0.2)	0 (0.0)	
Interstitial pneumonia	4 (0.3)	0 (0.0)	
Sudden death	2 (0.2)	2 (0.2)	
Accident	1 (0.1)	0 (0.0)	
Suicide	0 (0.0)	2 (0.2)	
Others	2 (0.2)	1 (0.1)	
Undetermined	3 (0.3)	8 (0.6)	

RESULTADOS: EFECTOS ADVERSOS

	Intensive therapy (n=1269)	Conventional therapy (n=1271)	p value*
Patients who had events			
All adverse events	1130 (89%)	1135 (89%)	0.848
All severe adverse events	121 (10%)	127 (10%)	0.738
Prespecified adverse events			
Severe hypoglycaemia†‡	7 (1%)	4 (<1%)	0.386
Hypoglycaemia‡	521 (41%)	283 (22%)	<0.0001
Heart failure	9 (1%)	7 (1%)	0.628
Palpitation‡	67 (5%)	77 (6%)	0.440
Oedema‡	193 (15%)	129 (10%)	0.0001
Shortness of breath‡	37 (3%)	31 (2%)	0.464
Hyperkalaemia	18 (1%)	21 (2%)	0.747
Raised AST	38 (3%)	23 (2%)	0.053
Raised ALT	44 (3%)	18 (1%)	0.001
Liver dysfunction	5 (<1%)	3 (<1%)	0.507
Raised creatine kinase	87 (7%)	52 (4%)	0.002
Rhabdomyolysis	2 (<1%)	1 (<1%)	0.625
Malignant neoplasms	119 (9%)	137 (11%)	0.263
Fracture	143 (11%)	125 (10%)	0.246
Total events			
All adverse events	13 487	10 257	..
All severe adverse events	214	243	..
Prespecified adverse events			
Severe hypoglycaemia†‡	7	4	..
Hypoglycaemia	4274	1229	..

DISCUSIÓN

- A pesar de que la terapia intensiva se asoció con reducciones no significativas en el resultado primario y los principales eventos secundarios, los hallazgos no mostraron un beneficio claro de esta estrategia.
- Una posible razón por la que el ensayo no demostró un beneficio claro fue menor potencia de la prevista originalmente, en parte porque la glucosa, la presión arterial y los lípidos estaban bien controlados en el grupo de terapia convencional, lo que provocó un número menor de eventos de lo esperado.

DISCUSIÓN

- De hecho, mientras que el tamaño de muestra de este ensayo fue casi 16 veces mayor que el del estudio Steno-2, el control de estos factores en el grupo de terapia convencional fue mucho mejor que en el grupo de terapia convencional del estudio Steno-2.
- Además, en el grupo de terapia intensiva de este estudio, la HbA1c media, la TA y el LDL no alcanzaron sus objetivos respectivos, mientras que el control de la TA y el LDL en el grupo de terapia convencional fueron mejores que los objetivos convencionales.

DISCUSIÓN

- Se ha demostrado que la atención estándar actual para la DBT disminuye la incidencia de complicaciones micro-macrovasculares.
- Los hallazgos de este estudio, sugieren que, en comparación con la atención estándar actual, una mayor intensificación de la atención multifactorial podría reducir significativamente la incidencia de enfermedad cerebrovascular en pacientes japoneses con DBT II.

- Los valores medios de presión arterial sistólica y diastólica fueron más bajos en el grupo de terapia intensiva (123/71 mm Hg) que en el grupo de terapia convencional (129/74 mm Hg), lo que podría explicar la fuerte reducción en eventos cerebrovasculares en el análisis post-hoc.
- En el ensayo ACCORD, la PAS < a 120 mm Hg fue beneficiosa para la prevención del ictus, aunque el 34% de los pacientes en ese ensayo tenía antecedentes de EC y el resto tenía un riesgo mucho más alto que este estudio, en que la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular.

DISCUSIÓN

- La razón por la cual una diferencia relativamente pequeña en la TA en este estudio resultó en una reducción aún mayor en el ACV, en comparación con el ensayo ACCORD, podría deberse en parte al período de intervención más prolongado seguimiento **8·5 años vs 4·7 años**.
- Por lo tanto, los hallazgos apoyan un objetivo de presión arterial más estricto en comparación con el actual JDS y la anterior recomendación ADA y EASD de 130/80 mm Hg para la prevención primaria del accidente cerebrovascular.
- En este estudio, la concentración media de LDL fue de 85 mg/dl en el grupo de terapia intensiva, que está cerca de la concentración informada para pacientes tratados con atorvastatina en el estudio CARDS.

DISCUSIÓN

- Esta concentración de LDL podría haber contribuido a la prevención primaria del ACV. Por lo tanto, el objetivo del colesterol LDL en la futura guía podría cambiarse a un valor < 100 mg / dL.
- Además, la concentración media de colesterol HDL fue mucho mayor en el grupo de terapia intensiva que en el grupo de terapia convencional, debido al aumento de la actividad física en el grupo de terapia intensiva.
- En el ensayo IRIS, en el que los participantes tenían antecedentes de ACV o AIT, con resistencia a la insulina, pero sin DBT, la pioglitazona suprimía significativamente el ACV y el IAM en comparación con el placebo.

DISCUSIÓN

- Aunque en el estudio el uso de pioglitazona fue mayor en el grupo de terapia intensiva, su uso no se asoció con la reducción de eventos cerebrovasculares.
- Con respecto a los eventos renales, los resultados sugieren que la intervención multifactorial intensificada puede dichos eventos asociados con la DBT 2 en mayor medida que la atención estándar actual, aunque se necesita un análisis más profundo para evaluar qué factores afectan la prevención de los eventos renales y para determinar los objetivos apropiados para las variables como la HbA1c, la TA y el LDL.

DISCUSIÓN

- La terapia intensiva no redujo significativamente los eventos coronarios ni la mortalidad por todas las causas en J-DOIT3, en parte porque las incidencias de infarto de miocardio y muerte cardiovascular fueron muy bajas en ambos grupos, lo que refleja el éxito del estándar de atención actual para prevenir complicaciones macrovasculares.
- De hecho, en el ensayo ADDITION-Europe 34 (2001), las tasas de IAM, ACV y muerte por todas las causas fueron mucho más bajas (4·4, 2·6 y 12·5 por cada 1000 pacientes por año) en pacientes con DBT recién diagnosticada, incluso para aquellos que reciben terapia convencional, que las tasas en el ensayo anterior de UKPDS 333 (17,4, 5,0 y 18,9 por 1000 pacientes por año).

DISCUSIÓN

- El Japan Diabetes Complications Study (JDCS) comenzó 10 años antes que J-DOIT3 e inscribió pacientes con características iniciales similares a las de este ensayo.
- La incidencia de complicaciones macrovasculares y la mortalidad en fueron casi la mitad de las observadas en el ensayo JDCS.
- La diabetes se asocia con muerte prematura por causas tales como enfermedad vascular, cáncer y enfermedades infecciosas.

DISCUSIÓN

- Casi el 60% de las muertes se debieron al cáncer, lo que resultó en una mayor reducción de la muerte vascular, y la frecuencia de muertes relacionadas con el cáncer no fue diferente entre los grupos. Este hallazgo ayuda a explicar por qué la terapia intensiva no produjo una disminución significativa de la mortalidad general.
- La muy baja tasa de episodios de hipoglucemia grave en ambos grupos en nuestro estudio podría haber contribuido a la baja incidencia de complicaciones macrovasculares y mortalidad.
- Esta baja tasa de hipoglucemia severa es en parte el resultado de un estilo de vida mejorado, que incluye ejercicio y dieta, especialmente en el grupo de terapia intensiva; y el uso frecuente de medicamentos antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona y dipeptidil peptidasa-4)

CONCLUSIÓN

- En comparación con los objetivos convencionales para el control de glucosa, presión arterial y lípidos, una intervención multifactorial con objetivos mucho más estrictos que los recomendados por las guías actuales no redujo significativamente los eventos coronarios ni la mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes tipo 2.
- En un análisis post-hoc, disminuyó significativamente el riesgo de eventos cerebrovasculares, y también condujo a una reducción de las complicaciones macrovasculares.
- Se está llevando a cabo un estudio observacional de seguimiento de J-DOIT3 para evaluar los efectos heredados de la intervención multifactorial intensiva sobre los eventos coronarios y cerebrovasculares y la mortalidad.

Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial



*Kohjiro Ueki, Takayoshi Sasako, Yukiko Okazaki, Masayuki Kato, Sumie Okahata, Hisayuki Katsuyama, Mikiko Haraguchi, Ai Morita, Ken Ohashi, Kazuo Hara, Atsushi Morise, Kazuo Izumi, Naoki Ishizuka, Yasuo Ohashi, Mitsuhiro Noda, Takashi Kadowaki, and the J-DOIT3 Study Group**

Lancet Diabetes Endocrinol 2017

RESIDENCIA CARDIOLOGÍA
HOSPITAL DR. COSME ARGERICH
MARÍA LAURA ESTRELLA