

SE I TRIAL SONO DELUDENTI, PERCHÉ SPESSO SI PREFERISCE L'ANGIOPLASTICA AL BY-PASS NEL PAZIENTE DIABETICO?

L. Gatto °, V. Marco*, G. Paoletti*, F. Prati °**

°Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

*Centro per la lotta Contro l'Infarto, Roma.

Il 25% circa degli interventi di rivascolarizzazione miocardica viene effettuato in pazienti affetti da Diabete Mellito (DM) ¹, un sottogruppo che pone sia al cardiocirurgo che al cardiologo interventista una serie di difficoltà. Il diabete comporta un più diffuso coinvolgimento dei vasi epicardici, una più marcata attitudine ad andare incontro a restenosi dopo angioplastica (PCI) o ad occlusione dei graft venosi dopo by-pass aortocoronarico (CABG) ed una tendenza alla progressione dell'aterosclerosi, aumentando il rischio di nuove procedure nel follow-up ^{2,4}. Inoltre il rischio di complicanze procedurali, indipendentemente dal tipo di rivascolarizzazione, è certamente più alto in questa categoria di pazienti, rendendone la prognosi a lungo termine sicuramente peggiore ^{5,6}.

Viste tali premesse, non sorprende che il paziente diabetico sia uno dei protagonisti indiscussi di numerosi studi clinici i cui risultati, volti a testare l'efficacia nella rivascolarizzazione di nuovi devices e di nuovi trattamenti farmacologici, sono molto spesso contrastanti e difficili da confrontare, rendendo impossibile, ancora oggi, stabilire quale sia il trattamento ideale.

Il BARI (By-pass Angioplasty Revascularization Investigation) è stato il primo trial a mettere a confronto l'angioplastica con solo palloncino con il by-pass aortocoronarico per il trattamento di pazienti con malattia coronarica multivasale, avendo con endpoint primario la mortalità a 5 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato come la PCI non fosse inferiore al CABG in termini di sopravvivenza (89.3% per i pazienti CABG vs 86.3% per i pazienti PCI; $p = 0.19$), ma si associasse ad una più alta incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione (54% versus 8%) ⁷.

Tuttavia, la sottoanalisi dei 353 pazienti diabetici arruolati nello studio ha mostrato a 5 anni il doppio della mortalità nel braccio andato incontro ad angioplastica ⁸. Tale svantaggio, sia pur in maniera ridotta, veniva mantenuto anche al settimo anno ⁹. Pertanto, i risultati di questo sottogruppo del BARI por-

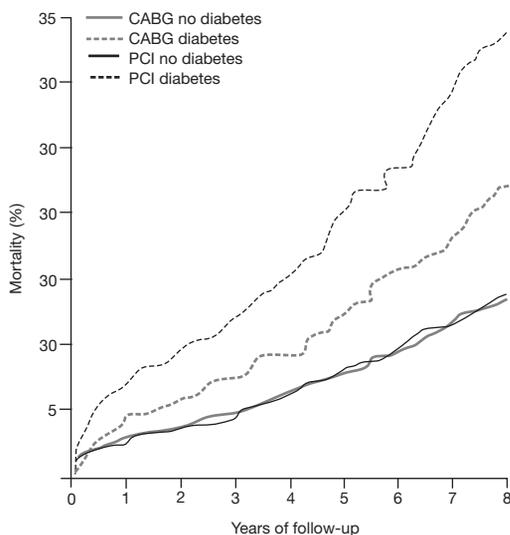
tarono ad estendere l'indicazione al CABG a tutti i pazienti diabetici con malattia coronarica multivasale ¹⁰, allargandone ulteriormente le indicazioni. Va ricordato che all'epoca il by-pass era già considerato il trattamento di rivascularizzazione standard nei pazienti non diabetici ma con malattia del tronco comune o con malattia trivasale associata a disfunzione ventricolare sinistra.

Certamente si può obiettare che il BARI è uno studio anacronistico, in quanto condotto tra il 1988 ed il 1991, quindi in epoca antecedente all'introduzione degli stent tradizionali (BMS). Questi ultimi, tuttavia, non hanno determinato inizialmente quelle differenze sostanziali che ci si poteva aspettare.

La metanalisi di Hlatky infatti, pubblicata nel 2009 su Lancet, ha raggruppato 10 studi clinici che hanno confrontato complessivamente 7.812 pazienti trattati con CABG oppure con angioplastica con palloncino o con impianto di BMS. Di questi, 1.233 erano affetti da diabete mellito e presentavano una mortalità inferiore se indirizzati al trattamento chirurgico (fig. 1) ¹¹.

Lo studio ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study) ha confrontato la rivascularizzazione mediante CABG o stenting nei pazienti con malattia multivasale, con o senza diabete mellito. Nel sottogruppo dei diabetici la percentuale di nuove rivascularizzazioni è risultata più alta nei pazienti trattati con stent ^{12,13}, ma non emergevano differenze significative relativamente all'incidenza di morte, infarto miocardico e stroke ad 1 ed a 5 anni tra le due tipologie di trattamento.

Il passo successivo nel trattamento percutaneo della malattia coronarica



Number of patients*									
CABG no diabetes	3263	3169	3089	2877	2677	2267	1592	1380	1274
CABG diabetes	615	587	575	532	498	421	257	225	200
PCI no diabetes	3298	3217	3148	2918	2725	2281	1608	1393	1288
PCI diabetes	618	574	555	508	475	373	218	179	160

Fig. 1. Mortalità per i due tipi di trattamento nei pazienti con e senza diabete mellito (Modificata da Hlatky M.A, Lancet 2009).

ha visto l'introduzione degli stent a rilascio di farmaco (DES), che sicuramente, rispetto ai BMS, hanno ridotto la restenosi e quindi il tasso di nuove rivascolarizzazioni^{14,15}. Tuttavia, i primi trials di confronto tra i DES di prima generazione ed il CABG hanno disatteso le aspettative; si pensi, ad esempio, ai risultati dello studio ARTS 2, in cui è stato impiegato lo stent a rilascio di sirolimus (Cypher)¹⁶.

Le prime evidenze che l'angioplastica con lo stent medicato potesse essere un'alternativa valida al CABG anche nel paziente diabetico si devono al CARDIa (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), il primo studio randomizzato ad arruolare esclusivamente pazienti diabetici. Complessivamente, il trial ha arruolato 510 pazienti con malattia coronarica multivasale o monovasale ma complessa (malattia dell'arteria discendente anteriore nel tratto prossimale o ostiale), trattati con angioplastica ed impianto di stent (inizialmente BMS, poi DES a rilascio di sirolimus) oppure con CABG, con l'adozione delle più moderne tecniche cardiocirurgiche, come la rivascolarizzazione arteriosa e l'impiego della chirurgia off-pump. Inoltre, gli operatori, per entrambi i bracci di trattamento, sono stati incoraggiati ad eseguire una rivascolarizzazione coronarica più completa possibile (anche con procedure "staged" per il gruppo PCI). A un anno di follow-up, l'endpoint primario composto di morte per tutte le cause, infarto miocardico e stroke è stato del 10.5% nel gruppo CABG e del 13% nel gruppo PCI ($P=0.39$); la mortalità per tutte le cause è stata del 3.2% in entrambi i gruppi; l'incidenza di nuove rivascolarizzazioni è stata invece rispettivamente del 2% vs 11.8% ($P<0.001$), con un tasso di MACCE complessivo, includendo le nuove rivascolarizzazioni, dell'11.3% vs 19.3% ($P=0.016$) (fig. 2). Pertanto, il CARDIa trial pur non raggiungendo l'obiettivo prefissatosi di dimostrare la non inferiorità della PCI rispetto al CABG nella rivascolarizzazione coronarica in presenza di diabete, ha provato tuttavia che l'angioplastica multivasale nel paziente diabetico è fattibile ed efficace. Inoltre, confrontando i pazienti trattati con CABG con il sottogruppo sottoposto ad impianto di DES (69% del gruppo PCI) non soltanto non ci sono state differenze statisticamente significative nell'endpoint primario (12.4% vs 11.6% rispettivamente, $p=0.82$) ma neanche nel verificarsi dei MACCE (12.9 vs 18%; $P=0.14$)¹⁷.

Ed è stato proprio con la finalità di valutare l'impatto specifico dell'im-

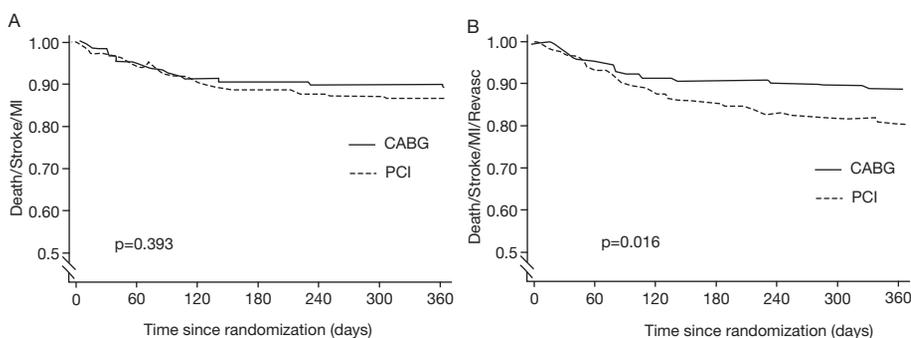


Fig. 2. Curve di Kaplan Meier con la sopravvivenza libera da eventi per l'endpoint primario composto di morte, infarto miocardico e stroke (A) e per i MACCE (B). (Modificata da Kapur A, JACC 2010).

piego dei DES nel paziente diabetico che è stato disegnato il FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease)¹⁸, un trial che in 140 diversi centri internazionali, dal 2005 al 2010, ha arruolato 1.900 pazienti diabetici con malattia coronarica multivasale (ma senza coinvolgimento del tronco comune), randomizzati ad essere trattati mediante PCI con impianto di DES (953) o mediante CABG (947). Gli stent a rilascio di sirolimus (SES) e quelli a rilascio di paclitaxel (PES) sono stati i più ampiamente utilizzati (rispettivamente 51% e 43%), e per i pazienti trattati con chirurgia la rivascolarizzazione arteriosa è stata, anche in questo caso, largamente incoraggiata. Si noti come l'83% dei casi presentasse una malattia coronarica trivasale. L'endpoint primario dello studio, il tasso composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale, è occorso più frequentemente nel gruppo PCI, con un'incidenza a 5 anni del 26.6% rispetto al 18.7% del gruppo CABG (P=0.005). È bene notare che la divergenza tra le due curve di Kaplan Meier iniziava a palesarsi solo dopo il secondo anno (fig. 3), mentre nei primi trenta giorni gli eventi erano più frequenti nei pazienti chirurgici (42 vs 26). I benefici nel gruppo by-pass erano per lo più dovuti alla minore incidenza di infarto miocardico (P<0.001) e di morte per tutte le cause (P=0.049), ma non si sono invece verificate differenze significative per quanto riguarda le morti per cause cardiovascolari, che sono invece risultate simili tra i due gruppi. La percentuale di stroke è stata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia (a 5 anni 2.4% nel gruppo PCI vs 5.2% nel gruppo CABG; P=0.03). Non si sono riscontrate delle differenze rimarcabili nell'analisi per sottogruppi che si basava sul SYNTAX score (uno score angiografico ormai largamente validato basato sulla complessità anatomica della malattia coronarica) o l'impiego dei DES a rilascio di sirolimus piuttosto che di paclitaxel. Ad un anno, il gruppo sottoposto a PCI ha presentato una più alta incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (16.8% vs 11.8%, P= 0.004), differenza quasi interamente dovuta all'incremento di nuove rivascolarizzazioni (12.6% vs 4.8%, P<0.001)¹⁹.

Tuttavia, appare doveroso sottolineare come nei pazienti trattati con angioplastica, la rivascolarizzazione coronarica completa fosse meno frequente.

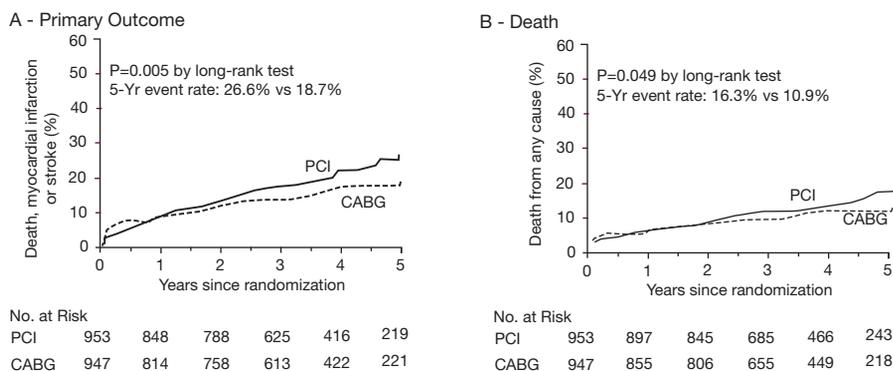


Fig. 3. Curve di Kaplan Meier che mostrano l'incidenza dell'endpoint primario composito di morte, infarto miocardico e stroke (A) e di morte per tutte le cause (B) a 5 anni. (Modificata da Farkouh ME, NEJM 2012).

Infatti, in questo gruppo il numero delle lesioni è risultato pari a 5.65 per paziente, con un numero medio di lesioni trattate con stent pari a 3.5 per paziente. È ormai acclarato che la rivascularizzazione coronarica incompleta sia associata nel follow-up ad un incrementato rischio di infarto miocardico, nuove rivascularizzazioni e morte per cause cardiovascolari^{20,21}; pertanto, non si può escludere che anche questo aspetto possa avere giocato un ruolo fondamentale nel peggiorare la prognosi dei pazienti trattati con PCI.

Un altro elemento che non deve essere sottovalutato è che il trial è stato condotto con DES di prima generazione e quindi può essere difficile estrapolare questi risultati ed applicarli alla pratica clinica corrente, dove l'impiego di DES di più recente introduzione si è dimostrato più efficace nella prevenzione della restenosi, con un tasso di trombosi di stent fatale o non fatale di gran lunga inferiore rispetto ai DES di prima generazione.

Infatti, la preferenza nell'impiego dei PES nel paziente diabetico deriva dal meccanismo di azione del paclitaxel, che blocca la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase G2-M indipendentemente dal pathway della PI3K²², che è alterato nel diabete mellito non insulino-dipendente²³; inoltre la prevenzione della restenosi da parte del paclitaxel non risente dell'insulino-resistenza²⁴. Al contrario, il sirolimus e l'everolimus agiscono bloccando il ciclo cellulare nella fase G1-S mediante l'inibizione PI3K-mediata di un target della rapamicina. Sebbene sia stato suggerito che i SES siano meno efficaci dei PES nel trattamento percutaneo dei pazienti diabetici, i dati forniti dalla letteratura sono contrastanti. Infatti, nell'ISAR-DIABETES la percentuale di in-segment late loss a 9 mesi ed il rischio di restenosi angiografica sono risultati significativamente più alti nei pazienti trattati con PES²⁵. D'altra parte, altri studi non hanno dimostrato una superiorità dei PES verso i SES, o viceversa, a 6 e 9 mesi in termini di nuove rivascularizzazioni, MACE e trombosi di stent^{26,27}. In un registro, Mayor e coll. hanno invece riportato un outcome simile tra PES e SES nella popolazione generale, ma con un'incidenza più bassa di rivascularizzazioni del vaso target (TVR), ad un anno, nei pazienti diabetici trattati con PES²⁸.

Probabilmente bisogna considerare che il DES "ideale", soprattutto nel paziente diabetico, deve prevedere un farmaco dal potente effetto anti-proliferativo ed anti-migratorio, ed un polimero che ottimizzi la durata del processo di riendotelizzazione. In quest'ottica il "nuovo" è rappresentato dagli stent a rilascio di everolimus (EES) di ultima generazione²⁹, che si sono dimostrati migliori dei TAXUS e dei CYPHER in alcuni studi che hanno impiegato l'optical coherence tomography^{30,31}. La superiorità degli EES sui PES in termini di outcome angiografico era già stata dimostrata nella popolazione generale dal trial SPIRIT II, una cui post hoc analisi sul piccolo sottogruppo dei pazienti diabetici (53 trattati con EES vs 21 trattati con PES) aveva dimostrato una in-stent late loss significativamente più bassa nel caso in cui venisse impiantato uno stent a rilascio di everolimus (0.15 ± 0.26 mm vs 0.39 ± 0.34 mm, $P = 0.006$)³². Allo stesso modo, Stone e coll., nel sottogruppo dei pazienti diabetici dello studio SPIRIT III (30%), hanno mostrato nel braccio trattato con EES una in-segment late loss a 8 mesi significativamente inferiore (0.14 ± 0.41 mm vs 0.28 ± 0.48 mm; $P = .004$)³³. Più recentemente, Grube ha pubblicato lo SPIRIT V, un trial multicentrico e randomizzato che ha confrontato lo stent XIENCE V (EES) con lo stent Taxus Liberté (PES) specificata-

mente in pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica elettiva. L'endpoint primario dello studio è stata la in-stent late loss a 9 mesi, che è risultata 0.19 mm nei pazienti EES vs 0.39 mm nei pazienti PES ($P=0.001$); l'endpoint composito di morte, infarto miocardico e TVR è stato invece lo stesso per entrambi i tipi di stent (16.3% vs 16.4%). Nel gruppo everolimus non ci sono stati episodi di trombosi, che invece si sono verificati in due pazienti che hanno ricevuto lo stent al paclitacel ($P=0.11$)³⁴.

Il confronto tra i risultati del CABG vs PTCA nel soggetto diabetico non può prescindere dal rilievo dell'anatomia coronarica. Non può sfuggire che sia nel CARDia che nel FREEDOM trial sono stati esclusi pazienti con malattia del tronco comune. Nel 2008 Seung e coll. hanno pubblicato un registro, il MAIN COMPARE (revascularization for unprotected left MAIN coronary artery stenosis: COMparison of Percutaneous coronary Angioplasty versus surgical REvascularization)³⁵, costituito da pazienti con malattia del tronco comune non protetto trattati dal 2000 al 2006 con impianto stent (inizialmente BMS, poi SES e PES) ($N=1102$) oppure sottoposti a CABG ($N=1138$). In tale registro non sono state riscontrate delle differenze significative tra i due trattamenti per quanto riguarda l'incidenza di morte o dell'endpoint primario composito (morte, infarto miocardico Q e stroke); anche se nei pazienti che avevano ricevuto lo stent, si è assistito più frequentemente a nuove TVR durante il follow-up. L'anno successivo gli stessi autori hanno pubblicato una sottoanalisi del registro, includendo 784 pazienti trattati con DES e 690 trattati con CABG, per valutare l'effetto delle due diverse tipologie di rivascularizzazione sull'outcome clinico a lungo termine in funzione della presenza di diabete mellito. Anche in questo caso sono stati confermati i risultati dello studio principale; i pazienti diabetici, che rappresentavano circa il 34% della popolazione di questa sottoanalisi, non hanno dimostrato un comportamento differente rispetto ai non diabetici: a 3 anni il rischio di morte (6.4% vs 8.6%; $P=0.67$) e dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico o stroke (8.4% vs 10.9%; $P=0.35$) è stato simile tra il gruppo DES e quello CABG. Tuttavia, i pazienti sottoposti ad impianto di DES andavano più frequentemente incontro nei tre anni successivi ad una nuova TVR (11.2% vs 2%; $P<0.001$) (fig. 4)³⁶.

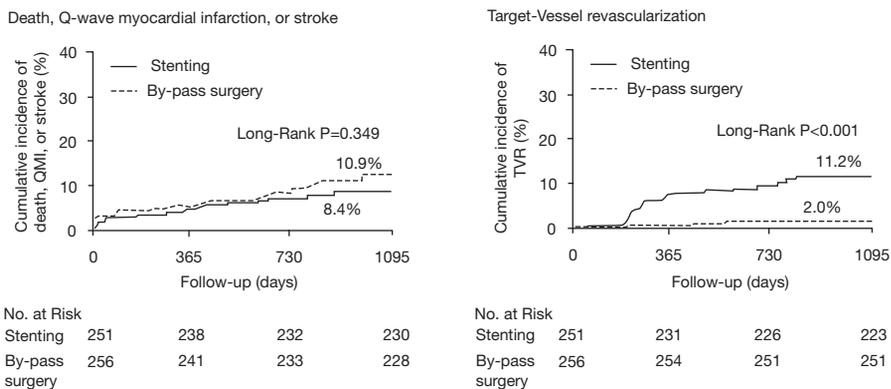


Fig. 4. Curve di Kaplan Meier con l'outcome clinico a 3 anni in pazienti diabetici con malattia del tronco comune sottoposti a CABG o PCI in termini di endpoint primario composito e di TVR. (Modificata da Kim WJ, Jacc Card Interv 2009).

Inoltre, sia nel CARDIa, sia nel FREEDOM, l'incidenza di eventi nel gruppo sottoposto ad angioplastica è stata più alta del previsto; questo probabilmente è il risultato della crescente complessità della malattia coronarica presentata da tali pazienti rispetto a quelli arruolati negli studi precedenti. Tale incremento della complessità dei casi, tra l'altro, aveva caratterizzato anche il SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) trial, in cui 1.800 pazienti, con malattia trivasale o del tronco comune (isolata o in associazione ad altri vasi) sono stati randomizzati a trattamento con PES (TAXUS express) o CABG. Lo studio, inoltre, è stato il primo che ha visto l'introduzione del SYNTAX score, un nuovo score angiografico che, valutando la sede, il numero e le caratteristiche delle lesioni, fornisce una stima della complessità della malattia coronarica in tre diversi livelli: basso se ≤ 22 ; intermedio se compreso tra 23 e 32 ed alto se ≥ 33 ³⁷. Nei pazienti diabetici, l'outcome a tre anni in termini di eventi cerebro e cardiovascolari e di nuove rivascolarizzazioni è stato sicuramente peggiore nei pazienti trattati con PES rispetto a quelli sottoposti a CABG; tuttavia, se l'analisi viene condotta considerando anche i livelli di Syntax score, si scopre come non ci siano state differenze significative tra le due tipologie di trattamento nei pazienti diabetici ma con Syntax score ≤ 22 , mentre il beneficio maggiore del CABG si osserva nei pazienti affetti da diabete mellito e con Syntax score elevato (fig. 5)³⁸.

Pertanto, tale score può diventare un valido strumento per scegliere il trattamento di rivascolarizzazione ideale, in quanto l'angioplastica con impianto di stent è un'opzione terapeutica fattibile ed efficace nel paziente diabetico ma con anatomia coronarica meno complessa.

D'altra parte, nella scelta del trattamento di rivascolarizzazione migliore, si deve tener conto delle comorbidità che frequentemente si associano al diabete mellito e che possono influenzare negativamente l'outcome clinico anche dopo intervento di by-pass aortocoronarico. A questo proposito, ricordiamo un grande registro multicentrico che ha valutato la sopravvivenza di 36.641 pazienti sottoposti a CABG, stratificandoli in tre diverse categorie in funzione di: assenza di diabete, presenza di diabete isolato o associato ad insufficienza renale cronica e/o a vasculopatia periferica. Gli autori hanno trovato come la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti diabetici, ma senza comorbidità, fosse eccellente e solo di poco inferiore a quella dei pazienti non diabetici. Al contrario, in presenza di vasculopatia periferica il rischio di mortalità annuo aumentava di circa 4 volte e di più di 5 volte, invece, in presenza di insufficienza renale³⁹.

In conclusione, la scelta della rivascolarizzazione coronarica nel paziente diabetico deve essere individualizzata in base alla complessità della malattia coronarica, alla possibilità di effettuare una rivascolarizzazione completa ed alla presenza di comorbidità. Se da una parte la scelta del by-pass garantisce una rivascolarizzazione più estesa e gravata da una minore incidenza di TVR nel follow-up, dall'altra parte l'angioplastica coronarica, soprattutto con l'impiego di stent medicati di ultima generazione e di nuovi potenti farmaci antiaggreganti, è una procedura efficace in pazienti con anatomia coronarica meno complessa e privi di quelle comorbidità che possono peggiorarne l'outcome dopo intervento cardiocirurgico.

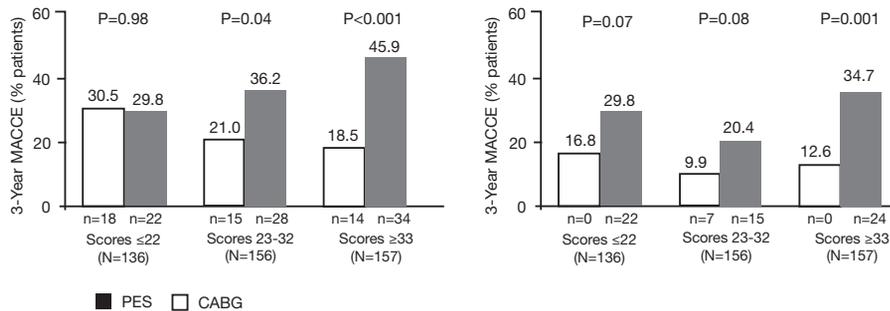


Fig. 5. Outcome a tre anni in termini di incidenza di MACCE e di nuove rivascularizzazioni nei pazienti diabetici in accordo con il Syntax score. (Modificata da Mack MJ, Ann Thor Surg 2011).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Daemen J, Kuck KH, Macaya C, LeGrand V, Vrolix M, Carrie D, Sheiban I, Suttorp MJ, Vranckx P, Rademaker T, Goedhart D, Schuijjer M, Wittebols K, Marcours N, Stoll HP, Serruys PW; ARTS-II Investigators. Multivessel stenting in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1957-67
- 2) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS Jr, Morris DC, King SB 3rd. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:979-89
- 3) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94:1818-25
- 4) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:255-62
- 5) Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery by-pass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1045-52
- 6) Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:766-774
- 7) The By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217-25
- 8) The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96:1761-9
- 9) The BARI Investigators. Seven-year outcome in the By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1122-9

- 10) *Ferguson JJ*. NHLI BARI clinical alert on diabetics treated with angioplasty. *Circulation* 1995; 92:3371
- 11) *Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ*. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1190-97
- 12) *Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F*. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:575-81
- 13) *Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW; Arterial Revascularization Therapy Study Group*. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104:533-8
- 14) *Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, Lasky WK, Williams DO, Smith C, Anderson WD, Lee JS, Srinivas V, Kelsey SF, Kip KE*. Impact of drug eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:139-47
- 15) *Stenstrand U, James SK, Lindback J, Fröbert O, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Lagerqvist B; SCAAR/SWEDEHEART study group*. Safety and efficacy of drug-eluting versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2010; 31:177-86
- 16) *Serruys PW, Ong AT, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Dawkins K, O'Malley AJ, Bressers M, Donohoe D*. Arterial revascularization therapies study part II—sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Euro Intervention* 2005; 1:147-56
- 17) *Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ*. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:432-40
- 18) *Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, Cohen DJ, Mahoney E, Sleeper L, King S 3rd, Domanski M, McKinlay S, Fuster V*. Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J* 2008; 155:215-23
- 19) *Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators*. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-84
- 20) *Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, Lansky AJ, Cristea E, Gersh BJ, Weisz G, Parise H, Fahy M, Mehran R, Stone GW*. Impact of the presence and extent of in-

- complete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation* 2012; 125:2613-20
- 21) *Vieira RD, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Pereira AC, Rezende PC, Garzillo CL, Hueb AC, Favarato D, Soares PR, Ramires JA, Kalil Filho R.* Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Circulation* 2012; 126:Suppl 1:S158-S163
 - 22) *Patterson R, Mapera S, Li HH, Madamanchi N, Hilliard E, Lineberger R, Herrmann R, Charles P.* Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1473-80
 - 23) *Carter AJ.* TOR of the cell cycle: are there important implications for diabetics in the era of the drug-eluting stent? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61:233-6
 - 24) *Mahmud E, Ormiston JA, Turco MA, Popma JJ, Weissman NJ, O'Shaughnessy CD, Mann T, Hall JJ, McGarry TF, Cannon LA, Webster MW, Mandinov L, Baim DS.* TAXUS Liberté attenuates the risk of restenosis in patients with medically treated diabetes mellitus: results from the TAXUS ATLAS program. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:240-52
 - 25) *Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DIABETES Study Investigators.* Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-70
 - 26) *Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Clavijo L, Wolfram R, Mishra S, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Waksman R.* Sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 187-92
 - 27) *Stankovic G, Cosgrave J, Chieffo A, Iakovou I, Sangiorgi G, Montorfano M, Airolidi F, Carlino M, Michev I, Finci L, Colombo A.* Impact of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents on outcome in patients with diabetes mellitus and stenting in more than one coronary artery. *Am J Cardiol* 2006; 98:362-6
 - 28) *Mayor M, Malik AZ, Minor Jr RJ, Deshpande MC, Strauss WE, Maloney TH, Baim DS, O' Neill W, Kandzari DE.* One-year outcomes from the TAXUS express stent versus cypher stent. *Am J Cardiol* 2009; 103:930-6
 - 29) *Doostzadeh J, Clark LN, Bezenek S, Pierson W, Sood PR, Sudhir K.* Recent progress in percutaneous coronary intervention: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coron Artery Dis* 2010; 21:46-56
 - 30) *Choi HH, Kim JS, Yoon DH, Hong KS, Kim TH, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK.* Favorable neointimal coverage in everolimus-eluting stent at 9 months after stent implantation: comparison with sirolimus-eluting stent using optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28: 491-7
 - 31) *Takano M, Murakami D, Yamamoto M, Kurihara O, Murai K, Inami T, Kimata N, Ohba T, Seino Y, Mizuno K.* Six-month follow-up evaluation for everolimus-eluting stents by intracoronary optical coherence tomography: comparison with paclitaxel-eluting stents. *Int J Cardiol* 2013; 166:181-6
 - 32) *Khatab AA, Richardt G, Verin V, Kelbaek H, Macaya C, Berland J, Miquel-Hebert K, Dorange C, Serruys PW.* Differentiated analysis of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent among higher risk subgroups for restenosis: results from the SPIRIT II trial. *Eurointervention* 2008; 3:566-73
 - 33) *Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ; SPIRIT III Investigators.* Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1903-13
 - 34) *Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, Smits PC, Stuteville M, Dorange C, Papeleu*

- P, Kaul U, Džavík V.* The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2012; 163:867-875
- 35) *Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ.* Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008; 358:1781-92
- 36) *Kim WJ, Park DW, Yun SC, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ.* Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009 Oct; 2:956-963
- 37) *Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery by-pass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72
- 38) *Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K, Dawkins KD, Kappetein AP.* Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:2140-6
- 39) *Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, Weintraub RM, Hernandez F, Olmstead EM, Nugent WC, O'Connor GT, Ross CS; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.* Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery by-pass graft surgery. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl 1):II41-4