

Κλινική Έρευνα

Μακροπρόθεσμα Αποτελέσματα Ανάλογα με την Αντιδιαβητική Αγωγή Ασθενών, Μετά από Τοποθέτηση Επικαλυμμένων Ενδοστεφανιαίων Προθέσεων

ΒΑΣΙΛΗΣ ΒΟΥΔΡΗΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΥΟΦΥΛΛΗΣ, ΣΟΦΙΑ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΥ,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΟΥΛΑΠΤΣΗΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΓΓΙΝΑΣ, ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΠΑΥΛΙΔΗΣ,
ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Φ. ΚΟΚΚΙΝΟΣ

Καρδιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρετηρίου:
**Σακχαρώδης
διαβήτης,
αγγειοπλαστική,
στεφανιαία νόσος.**

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
4 Ιανουαρίου 2010
Ημερ. αποδοχής:
14 Μαΐου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Βασίλης Βούδρης

Ωνάσειο
Καρδιοχειρουργικό
Κέντρο
Λεωφ. Συγγρού 356,
17674 Καλλιθέα
Αθήνα
e-mail: vvoudris@otenet.gr

Εισαγωγή: Σε αυτήν την προοπτική μελέτη εξετάστηκαν τα μακροχρόνια αποτελέσματα μετά την τοποθέτηση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς συγκριτικά με αυτά των μη ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών.

Μέθοδοι: Συνολικά 610 διαδοχικοί διαβητικοί ασθενείς (μέσης ηλικίας 65 ± 9 ετών) υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων και κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την αντιδιαβητική τους αγωγή: 1) μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς (477), 2) ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς (133). Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και διαδερμικής επαναγγείωσης της ένοχης βλάβης.

Αποτελέσματα: Κλινική παρακολούθηση για περισσότερους από 12 μήνες (μέσος χρόνος 29 μήνες) επιτεύχθηκε στους 597/610 ασθενείς (98%). Η ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα αποτελούνταν από περισσότερες γυναίκες (29% έναντι 18%, $p=0,003$), με συχνότερη την πολυαγγειακή νόσο (84% έναντι 65%, $p<0,0001$), και περισσότερους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $< 40\%$ (16% έναντι 9%, $p=0,037$), συγκριτικά με τη μη ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα. Τα ενδοοσκοπικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, εκτός από την επίπτωση των χωρίς κύμα q εμφραγμάτων και των αιμορραγικών επιπλοκών, που ήταν συχνότερα στην ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα (9,8% έναντι 4,8%, $p=0,03$ και 1,5% έναντι 0%, $p=0,047$ αντίστοιχα). Κατά την κλινική παρακολούθηση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την επίπτωση του θανάτου ή των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων, αλλά η αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η επαναγγείωση της ένοχης βλάβης ήταν συχνότερα στην ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα (8,5% έναντι 3,4%, $p=0,01$ και 4,7% έναντι 1,3%, $p=0,01$ αντίστοιχα). Η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση ήταν χαμηλότερη στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς (HR: 0,52; 95% CI, 0,31-0,85, $p=0,01$).

Συμπέρασμα: Η τοποθέτηση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων σε διαβητικούς ασθενείς συνδυάζεται με πολύ καλά ενδοοσκοπικά και μακροχρόνια αποτελέσματα. Φαίνεται πάντως πως η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς είναι μικρότερη, λόγω του αυξημένου κινδύνου για νέα επαναγγείωση.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί πλέον μία μείζονα απειλή για την υγεία. Ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη έχει αυξηθεί δραματικά τις

προηγούμενες δύο δεκαετίες και αυτός ο αριθμός αναμένεται το 2025 να φτάσει σχεδόν στα 350 εκατομμύρια.¹ Ο διαβήτης, ανεξάρτητα αν είναι τύπου 1 ή 2, θε-

ωρείται ως ένας πολύ ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).² Ειδικότερα, οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι υπεύθυνες για το 75% των Νοσοκομειακών εισαγωγών και για το 80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών.³⁻⁵

Η στεφανιαία νόσος στους διαβητικούς εμφανίζει κάποια ξεχωριστά χαρακτηριστικά που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο, όπως περισσότερο εκτεταμένη και επιταχυνόμενη, συνοδευόμενη από πιο επιμήκεις βλάβες, λεπτότερα αγγεία και μεγαλύτερο αθηρωματικό φορτίο.⁶⁻⁸ Η στεφανιαία επαναγγείωση στους διαβητικούς εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση, καθώς αυτός ο πληθυσμός απαντάται σχεδόν στο 25% των χειρουργικών και διαδερμικών στεφανιαίων επεμβάσεων,⁹ και αρκετές αναφορές εμφανίζουν χειρότερη έκβαση απ' ό,τι στους μη διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα τελικά από το είδος της παρεμβατικής τους θεραπείας.^{10,11} Δυστυχώς, η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση συμβατικών ενδοστεφανιαίων προθέσεων (BMS) σε αυτούς τους ασθενείς συνδυάζεται με χειρότερη μακροχρόνια έκβαση και αυξημένα ποσοστά επαναστένωσης συγκριτικά με το μη διαβητικό πληθυσμό.^{12,13} Παρά δε τις πρόσφατες θεραπευτικές προόδους, όπως τα νέα αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα και τις επικαλυμμένες προθέσεις (DES), η έκβαση των διαβητικών μετά από αγγειοπλαστική είναι ακόμα σημαντικά χειρότερη από αυτή των μη διαβητικών, κυρίως λόγω των αυξημένων ποσοστών επαναστένωσης.¹⁴ Επιπλέον, οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς είναι περισσότερο ευάλωτοι για καρδιαγγειακά συμβάντα.¹⁵ Πάντως, τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν ευρύ φάσμα διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών έδειξαν ότι η χρήση των DES για την αντιμετώπιση de novo στεφανιαίων βλαβών σχετίζεται με βελτιωμένη κλινική και αγγειογραφική έκβαση σε σχέση με τα BMS.^{16,17}

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει τα μακροχρόνια αποτελέσματα της εμφύτευσης DES στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς συγκριτικά με τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους.

Μέθοδοι

Μεταξύ 20 Ιουνίου 2002 και 31 Δεκεμβρίου 2005, συνολικά 610 διαδοχικοί διαβητικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στο Νοσοκομείο μας, με τοποθέτηση τουλάχιστον 1 DES στα γηγενή τους αγγεία ή σε μοσχεύματα. Ο πληθυσμός αυτός κατηγοριοποιήθηκε σε 2 ομάδες ανάλογα με την αντιδιαβητική τους αγωγή: 477 ασθενείς που ελάμβαναν

αντιδιαβητικά δισκία θεωρήθηκαν ως μη ινσουλινοεξαρτώμενοι (MIE), ενώ 133 θεωρήθηκαν ινσουλινοεξαρτώμενοι (IE).

Οι ασθενείς της μελέτης είχαν ιστορικό σταθερής ή ασταθούς στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή σιωπηλή ισχαιμία αποδεικνυόμενη από λειτουργική δοκιμασία και έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, με σάκχαρο νηστείας ≥ 126 mg/dl ή σε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης ≥ 200 mg/dl έπειτα από 2 ώρες, ή ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία, ινσουλίνη ή και τα δύο. Η αγγειοπλαστική ήταν η θεραπεία εκλογής σύμφωνα με την άποψη των θεραπόντων ιατρών, ενώ de novo ή και επαναστενωτικές βλάβες αποτέλεσαν τους στόχους της θεραπείας. Μείζονα κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η αιμορραγική διάθεση, αντενδείξεις στη λήψη ασπιρίνης και θειενουπριδινών, συνυπάρχουσες παθήσεις που μείωναν το προσδόκιμο επιβίωσης σε λιγότερο από 12 μήνες, και βλάβες εντός απροστάτευτου κύριου στελέχους, εξαιρουμένης όμως της ανάγκης κατεπείγουσας επέμβασης σε αυτό.

Αγγειοπλαστική: Οι αγγειοπλαστικές πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις καθιερωμένες τεχνικές, συμπεριλαμβανομένης της προαιρετικής προδιαστολής με μπαλόνι και για την πλήρη κάλυψη της βλάβης χρησιμοποιήθηκαν μία ή περισσότερες ενδοστεφανιαίες προθέσεις. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη (το λιγότερο 100 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 600 mg όσο το δυνατόν γρηγορότερα περιεπεμβατικά για αυτούς που δεν ελάμβαναν από πριν, ακολουθούμενη από 75 mg ημερησίως), για το λιγότερο 12 μήνες. Η χρήση διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής για μεγαλύτερο διάστημα εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Σε όλους τους ασθενείς συνεστήθη η εφ' όρου ζωής χορήγηση ασπιρίνης (≥ 100 mg ημερησίως) ή εναλλακτικά κλοπιδογρέλης.

Ως αγγειογραφική επιτυχία θεωρήθηκε η επίτευξη υπολειπόμενης στένωσης $\leq 20\%$, σε συνδυασμό με TIMI 3 ροή, χωρίς διαχωρισμό. Ως κλινική επιτυχία θεωρήθηκε η αγγειογραφική επιτυχία χωρίς θάνατο, έμφραγμα Q, ή επαναγγείωση της ένοχης βλάβης (EEB) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Κλινική παρακολούθηση, τελικά σημεία και ορισμοί

Η κλινική παρακολούθηση γινόταν με σειρά τηλεφωνικών επικοινωνιών και με τα αποτελέσματα ενημερωνόταν μία βάση δεδομένων. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονων καρδιακών συμβά-

ντων δηλαδή ο συνδυασμός θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η ΕΕΒ. Δευτερογενή τελικά σημεία αποτέλεσαν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και η επαναγγείωση της μη ένοχης βλάβης (EMEB).

Ως ΕΕΒ θεωρήθηκε η διενέργεια νέας αγγειοπλαστικής προκειμένου να αντιμετωπιστεί στένωση >50% μέσα στην ενδοστεφανιαία πρόθεση ή εντός τμήματος 5 mm εγγύτερα ή απώτερα των άκρων της πρόθεσης, ενώ ως EMEB ορίστηκε η παρέμβαση σε άλλη βλάβη λόγω προόδου της νόσου.

Ως έμφραγμα του μυοκαρδίου θεωρήθηκε η εμφάνιση νέων παθολογικών κυμάτων Q σε τουλάχιστον δύο συνεχόμενες απαγωγές, ανεξάρτητα από την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με αυξημένη CPK-MB ή, επί απουσίας παθολογικών κυμάτων Q, αύξηση της CPK-MB ≥ 3 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης ορίστηκε ως οξεία, πρόωμη, όψιμη και πολύ όψιμη εάν το συμβάν εμφανίστηκε μέσα στις πρώτες 24 ώρες, 30 ημέρες, >1 μήνα έως 1 έτος ή >1 έτος αντίστοιχα. Ως εξασκημένη ορίστηκε η αγγειογραφικά τεκμηριωμένη θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μαζί με οποιαδήποτε νέα συμπτώματα ισχαιμίας, ή νέες ισχαιμικές αλλαγές στο ΗΚΓ, ή θετική ενζυμική κίνηση εντός 48 ωρών, ή παθολογοανατομική τεκμηρίωση σε αυτοψία ή σε ιστό από θρομβοεκτομή. Ως πιθανή θρόμβωση της πρόθεσης ορίστηκε οποιοσδήποτε ανεξήγητος θάνατος εντός των πρώτων 30 ημερών από την επέμβαση ή οποιοδήποτε έμφραγμα στην περιοχή που αιματώνεται από το αγγείο στο οποίο έγινε η παρέμβαση. Ως ενδεχόμενη θρόμβωση της πρόθεσης θεωρήθηκε οποιοσδήποτε ανεξήγητος θάνατος μετά τις 30 ημέρες από την εμφύτευσή της.

Ως αιμορραγική επιπλοκή θεωρήθηκε οποιαδήποτε σημαντική αιμορραγία έχριζε μετάγγισης, ενώ το ψευδοανεύρυσμα, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία, ο διαχωρισμός και η θρόμβωση ή εμβολή αποτέλεσαν αγγειακές επιπλοκές.

Στατιστική ανάλυση

Για τις συνεχείς μεταβλητές προσδιορίστηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές υπολογίστηκαν οι κατανομές συχνοτήτων των κατηγοριών και η εκατοστιαία αναλογία τους επί του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με το χ^2 ή

με το Fisher's exact test, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test, έπειτα από έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Για τις μη κανονικές κατανομές πραγματοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney, της σύγκρισης των διαμέσων. Για τα δεδομένα χρόνου-συμβάντος χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη Kaplan-Meier και οι συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία log-rank (Mantel-Cox). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά εάν η εκτιμώμενη τιμή p ήταν μικρότερη του 0,05.

Αποτελέσματα

Κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά: Στον πληθυσμό μας χρησιμοποιήθηκαν 3 τύποι DES: σε 487 ασθενείς (80%) εμφυτεύθηκαν προθέσεις επικαλυμμένες με sirolimus, σε 64 (10%) επικαλυμμένες με paclitaxel, σε 12 (2%) ήταν επικαλυμμένες με zotarolimus, ενώ συνδυασμός DES εμφυτεύθηκε σε 47 ασθενείς (8%). Τα κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα περιείχε περισσότερες γυναίκες ($p=0,003$), με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης ($p=0,037$), και σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση πολυαγγειακής νόσου και μερικής επαναγγείωσης ($p<0,0001$).

Ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα (Πίνακας 2): Η κλινική επιτυχία ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορές ως προς την επίπτωση του θανάτου, του εμφράγματος με κύμα Q και τις αγγειακές επιπλοκές. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις θρόμβωσης της πρόθεσης, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή διαδερμικής επαναγγείωσης πριν από το εξιτήριο σε καμία από τις δύο ομάδες. Τα εμφράγματα χωρίς κύμα Q, καθώς και οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν συχνότερες στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς, ($p=0,032$ και $p=0,047$ αντίστοιχα).

Κλινική παρακολούθηση: Κλινική παρακολούθηση για περισσότερους από 12 μήνες επιτεύχθηκε στους 597/610 ασθενείς (98%), (468/477 MIE και 129/133 IE ασθενείς). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 29 μήνες (διατεταρτημοριακή διακύμανση 20-40 μήνες) για τους MIE και 32 μήνες (διατεταρτημοριακή διακύμανση 23-41 μήνες) για τους IE ($p=0,16$). Περίπου το 93% του πληθυσμού μας (552 patients) έλαβε συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τουλάχιστον 12

Πίνακας 1. Κλινικά και Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά

Κλινικά και Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά, n (%)	MIE (n=477)	IE (n=133)	p value
Ηλικία (μέση τιμή ± SD)	64,8 ± 9,2	65 ± 9	0,6
Θήλυ φύλο	84 (17,6)	39 (29,3)	0,003
Παράγοντες κινδύνου			
-υπερχοληστεριναιμία (ολική χοληστερόλη >200 mg/dl)	438 (92)	126 (94,7)	0,35
-υπέρταση	375 (78,6)	106 (79,7)	0,9
-ιστορικό καπνίσματος	299 (62,7)	75 (56,4)	0,19
-οικογενειακό ιστορικό	180 (37,7)	48 (36)	0,76
Προηγούμενο έμφραγμα	202 (42,3)	56 (42)	1
Προηγούμενο CABG	75 (15,7)	28 (21)	0,15
ΟΣΣ	164 (34,4)	47 (35,3)	0,8
EF < 40%	45 (9,4)	21 (15,8)	0,037
Πολυαγγειακή νόσος	310 (65)	112 (84,2)	<0,0001
Ολική απόφραξη	54 (11,3)	15 (11,3)	1
Στένωση διχασμού	37 (7,8)	8 (6)	0,57
Πρόθεση σε >1 αγγεία	86 (18)	25 (18,8)	0,89
Πλήρης επαναγγείωση	227 (47,6)	39 (29,3)	<0,0001
Αριθμός προθέσεων / ασθενή	1,52 ± 0,8	1,71 ± 0,9	0,2
Ολικό μήκος προθέσεων (mm)	27,1 ± 14,6	29,8 ± 17,6	0,3
Ένοχο αγγείο			0,6
LM	8 (1,4)	2 (1,2)	
LAD	234 (41,2)	68 (43)	
LCX	134 (23,6)	39 (24,7)	
RCA	160 (28,1)	38 (24)	
VG	25 (4,4)	6 (3,8)	
Αρτηριακό μόσχευμα	0	1 (0,6)	
Διάμεσος κλάδος	7 (1,2)	4 (2,5)	

MIE: μη ισοουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ισοουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, EF: κλάσμα εξώθησης, LM: κύριο στέλεχος, LAD: πρόσθιος κατιών, LCX: περιστενωμένη, RCA: δεξιά στεφανιαία αρτηρία, VG: φλεβικό μόσχευμα.

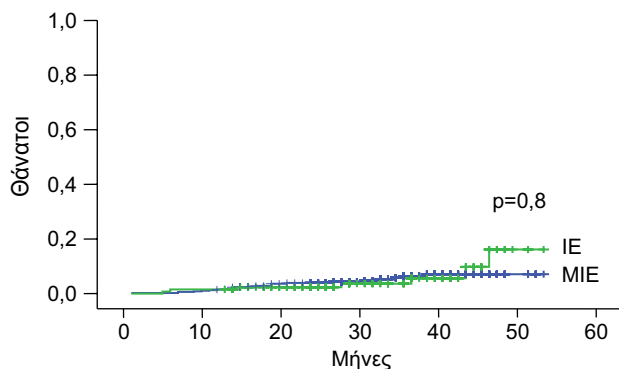
Πίνακας 2. Ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα

Ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα n (%)	MIE (n=477)	IE (n=133)	p value
Κλινική επιτυχία	475 (99,6)	132 (99,2)	0,5
Θάνατος	0	1 (0,8)	0,2
Θρόμβωση της πρόθεσης	0	0	
Επείγον CABG	0	0	
Νέα αγγειοπλαστική	0	0	
Έμφραγμα Q	1 (0,2)	0	1,0
Έμφραγμα χωρίς κύμα Q	23 (4,8)	13 (9,8)	0,032
Αγγειακές επιπλοκές	5 (1,0)	0	0,59
Αιμορραγικές επιπλοκές	0	2 (1,5)	0,047

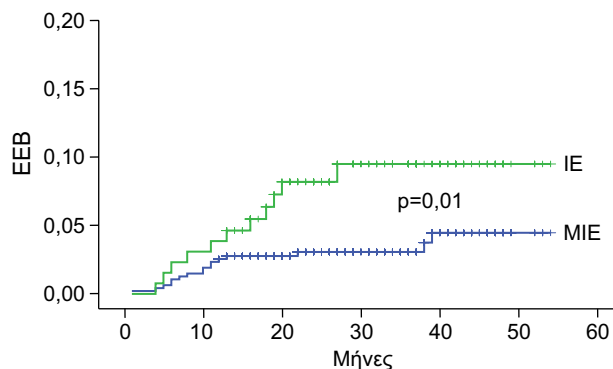
MIE: μη ισοουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ισοουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη

μήνες, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές ως προς το χρονικό διάστημα μεταξύ των ομάδων MIE και IE (94% έναντι 90,6% αντίστοιχα, p=0,18). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τις συχνότητες του θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (Εικόνα 1),

του μη θανατηφόρου εμφράγματος, καθώς και στα δευτερογενή τελικά σημεία μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 3), αλλά η EEB (Εικόνα 2) και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Εικόνα 3) ήταν συχνότερες στην ομάδα IE. Ο συνδυασμός του θανάτου οποιασδήποτε



Εικόνα 1. Συχνότητα θανάτων οποιασδήποτε αιτιολογίας. MIE: μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς.

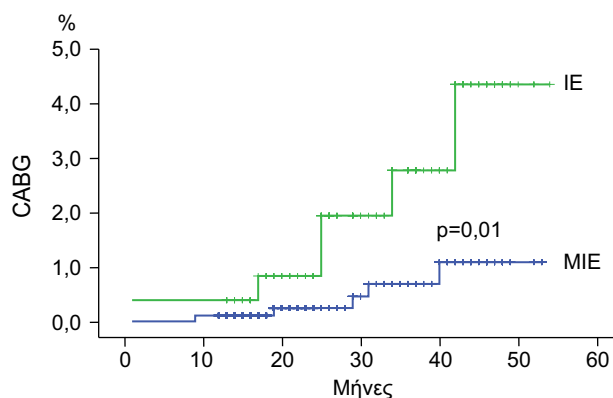


Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier για Επαναγγείωση της Ένοχης Βλάβης MIE: μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς.

Πίνακας 3. Μακροχρόνια αποτελέσματα

Κλινική παρακολούθηση n(%)	MIE n=468 (98)	IE n=129 (97)	p-value
Πρωτογενές τελικό σημείο			
Θάνατος	44 (9,4)	23 (17,8)	0,007
Μη θανατηφόρο έμφραγμα	23 (4,9)	7 (5,4)	0,8
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	6 (1,3)	4 (3,1)	0,2
ΕΕΒ	6 (1,3)	6 (4,7)	0,016
ΕΜΕΒ	16 (3,4)	11 (8,5)	0,013
Δευτερογενές τελικό σημείο			
ΕΜΕΒ	76 (16,2)	23 (17,8)	0,66
Εγκεφαλικό επεισόδιο	10 (2,1)	1 (0,8)	0,47
Θρόμβωση της πρόθεσης	14 (3,0)	7 (5,4)	0,18
-εξακριβωμένη	2 (0,4)	1 (0,8)	0,51
-πιθανή	1 (0,2)	1 (0,8)	0,38
-ενδεχόμενη	11 (2,4)	5 (3,9)	0,35
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	86 (18,4)	35 (27,1)	0,029

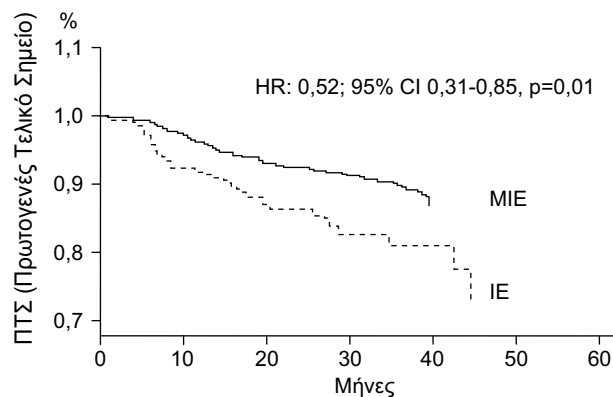
MIE: μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, ΕΕΒ: επαναγγείωση ένοχης βλάβης, ΕΜΕΒ: επαναγγείωση μη ένοχης βλάβης.



Εικόνα 3. Συνολικές συχνότητες για αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG). MIE: μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς. CABG: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

αιτιολογίας, του μη θανατηφόρου εμφράγματος, της ΕΕΒ ή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο οποίος αποτέλεσε και το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης, παρατηρήθηκε στο 9,4% μεταξύ των MIE έναντι 17,8% μεταξύ των IE ασθενών (Pearson $\chi^2 = 0,007$), έχοντας ως αποτέλεσμα μιας καλύτερης, ελεύθερης συμβάντων, καμπύλης επιβίωσης για τους MIE ασθενείς (HR 0,52, 95% CI 0,3-0,85, $p=0,01$, Εικόνα 4).

Σε 14 MIE ασθενείς (3%) παρατηρήθηκε θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, έναντι 7 (5,4%) στους IE, ($p= 0,18$). Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής της, παρατηρήθηκαν 2 περιπτώσεις πρώιμης θρόμβωσης στους MIE ασθενείς έναντι κανενός στην άλλη ομάδα ($p=ns$). Όψιμη θρόμβωση εμφάνισαν 4 ασθενείς από κάθε ομάδα ($p=0,05$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της πολύ



Εικόνα 4. Ελεύθερη συμβάντων επιβίωση. MIE: μη ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, IE: ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς.

όψιμης θρόμβωσης μεταξύ των ασθενών MIE και IE (8/14 έναντι 3/7, $p=0,5$). Παρομοίως, δεν υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση της εξακριβωμένης, πιθανής ή ενδεχόμενης θρόμβωσης μεταξύ των ομάδων MIE και IE (0,4% έναντι 0,8% $p=0,5$, 0,2% έναντι 0,8% $p=0,3$, and 2,4% έναντι 3,9% $p=0,3$ αντίστοιχα).

Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι οι IE ασθενείς έχουν λιγότερο ευνοϊκή έκβαση συγκριτικά με τους MIE, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου για νέα επαναγγείωση. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα όπως ο θάνατος και το έμφραγμα είναι σχεδόν παρόμοια και συγκρίσιμα στις δύο ομάδες, αλλά η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση είναι χειρότερη στους IE ασθενείς λόγω της ανάγκης για νέα διαδερμική επαναγγείωση ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση της EMEB, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο αθηρωθρομβωτικό κίνδυνο. Η αθηρωθρομβωτική νόσος είναι επιταχυνόμενη τόσο στον τύπου 1 όσο και στον τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, καθοδηγούμενη όμως από διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς, παρά την κοινή παρουσία της υπεργλυκαιμίας. Το κύριο χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που προηγείται της εμφάνισης της υπεργλυκαιμίας.¹⁸ Αντίθετα, στο διαβήτη τύπου 1 η υπεργλυκαιμία αποτελεί την προεξάρχουσα ανωμαλία, με την αντίσταση στην ινσουλίνη να εμφανίζεται στους πιο μακροχρόνια προσβεβλημένους ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική νόσο.¹⁹ Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία έχουν διάφορες σημαντικές δράσεις που επηρεάζουν τους μηχανισμούς πήξης και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε προθρομβωτικές καταστάσεις.

Παρά το γεγονός ότι η εμφύτευση DES στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο για επαναστένωση και EEB,^{20,21} ο διαβήτης παραμένει ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επαναστένωση έπειτα από τοποθέτηση BMS αλλά και DES.¹⁴ Η μεγαλύτερη συχνότητα νέας επαναγγείωσης και θνητότητας μετά από αγγειοπλαστική, που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς, επάγεται από δύο διεργασίες: την επαναστένωση και την πρόοδο της νόσου. Αυτές οι διεργασίες επηρεάζονται εν μέρει από τη μεταβολική απορρύθμιση που προκαλείται από τη χρόνια υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην

ινσουλίνη.²² Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί ικανοί να εξηγήσουν την υψηλότερη συχνότητα επαναστένωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η υπεργλυκαιμία, που όπως προαναφέρθηκε είναι η κύρια ανωμαλία στους ινσουλινεξαρτώμενους ασθενείς, οδηγεί απευθείας σε ενδοθηλιακή βλάβη μέσω ελάττωσης της παραγωγής του EDRF (ενδοθηλιοεξαορτώμενος παράγοντας χάλασης),²³ αύξησης του οξειδωτικού stress μέσω γλυκοζυλίωσης αγγειακών πρωτεϊνών²⁴ και σχηματισμό ελευθέρων ριζών,²⁵ και μείωσης της παραγωγής της προστακυκλίνης.²⁶ Επιπλέον, οι διαταραχές των λιποπρωτεϊνών²⁷ μπορεί να επηρεάσουν την ενδοθηλιοεξαορτώμενη χάλαση,²⁸ ενώ στους διαβητικούς παρατηρείται και εντονότερη διέγερση αυξητικών παραγόντων.^{24,29} Όλα αυτά μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε εξεσημασμένη υπερχλασία του έσω χιτώνα, που αποτελεί και τον κύριο μηχανισμό της επαναστένωσης στους διαβητικούς ασθενείς.³⁰

Η αποτελεσματικότητα των DES ειδικότερα στους IE ασθενείς αποτελεί θέμα για συζήτηση. Στη μελέτη RESEARCH,³¹ οι διαβητικοί ασθενείς αποτέλεσαν μία από τις ελάχιστες υποομάδες όπου δεν παρατηρήθηκε όφελος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό και ο σακχαρώδης διαβήτης παρέμεινε ένας ανεξάρτητος παράγοντας για ανεπιθύμητα συμβάντα και κλινικά καθοδηγούμενη EEB. Παρομοίως, σε μία Ελληνική μελέτη, μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα για αγγειογραφική επαναστένωση έπειτα από τοποθέτηση επικαλυμμένων με sirolimus προθέσεων.³² Επιπλέον, σε μία μεταανάλυση 4 μελετών όπου μελετήθηκε η επίδραση στην επαναστένωση της τοποθέτησης BMS ή DES σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, ο διαβήτης παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επαναστένωση,¹⁴ δείχνοντας ότι η χρήση των DES δε γεφυρώνει πλήρως το χάσμα μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών.

Σε ένα πρόσφατο πολυκεντρικό registry, δε διαπιστώθηκε όφελος από την εμφύτευση DES σε IE ασθενείς, ενώ αντίθετα οι MIE ασθενείς εμφάνισαν αξιοσημείωτη βελτίωση ως προς το διητή σχετικό κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και επαναγγείωση του ένοχου αγγείου.³³ Παρομοίως, η μελέτη SIRIUS απέτυχε να επιδείξει όφελος από την τοποθέτηση επικαλυμμένων με sirolimus προθέσεων στην υποομάδα των IE ασθενών, λόγω της υψηλής επίπτωσης επαναστένωσης στο άκρο της πρόθεσης.³⁴ Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας βρίσκονται και τα αποτελέσματα από μία άλλη μελέτη, όπου οι IE ασθενείς είχαν μεγαλύτερα ποσοστά επαναστένωσης συγκριτικά με αυτούς που δεν ελάμβαναν ινσουλί-

νη.¹⁵ Ομοίως, στη μελέτη EVASTENT, η θεραπεία με ινσουλίνη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΕΕΒ.³⁵ Αντιθέτως, η μελέτη DIABETES έδειξε παρόμοια ποσοστά επαναγγείωσης μεταξύ ΜΙΕ και ΙΕ ασθενών.²⁰

Η αυξημένη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα.^{36,37} Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση θανάτου μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με εκείνα από μία συγκεντρωτική ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών, όπου οι συχνότητες θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς και των καρδιακών και μη καρδιακών θανάτων ήταν παρόμοιες μεταξύ DES και BMS σε ΙΕ και ΜΙΕ ασθενείς.³⁸ Αντιθέτως όμως, ο Ortolani και συν.³³ θεώρησαν τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οποιασδήποτε αιτιολογίας θάνατο/έμφραγμα στα 2 χρόνια παρακολούθησης. Επιπλέον, σε μία πρόσφατη μελέτη, η ινσουλινοθεραπεία αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα για θάνατο, επαναγγείωση του ένοχου αγγείου και σύνθετη έκβαση (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα, ή επαναγγείωση του ένοχου αγγείου).³⁹

Η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μετά από τοποθέτηση DES παραμένει ως πρόβλημα, ιδιαίτερα δε στους διαβητικούς ασθενείς.^{37,40} Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος που παρατηρείται σε τέτοιους ασθενείς ίσως σχετίζεται με την προθρομβωτική κατάσταση, τυπική σε αυτό τον πληθυσμό, αλλά φαίνεται ότι και η μη ανταπόκριση στα αντιαιμοπεταλιακά επίσης έχει κάποιο ρόλο: οι διαβητικοί θεωρούνται ως κλινικά μη ανταποκρινόμενοι στις καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης.⁴¹ Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μεταξύ των δύο ομάδων. Γενικά, η θρόμβωση της πρόθεσης θεωρείται μία σπάνια επιπλοκή και ενδεχομένως η μελέτη μας να μην είχε την ισχύ ώστε να αναδειχθούν τέτοιες διαφορές. Παρά το γεγονός ότι η συνολική συχνότητα θρόμβωσης της πρόθεσης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, όψιμη θρόμβωση εμφάνισαν περισσότεροι ΙΕ ασθενείς συγκριτικά με τους ΜΙΕ. Στη μελέτη e-Cypher, ο ινσουλινοθεραπευόμενος διαβήτης αναγνωρίστηκε μεταξύ άλλων, ως κλινικός παράγοντας για θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης στους 12 μήνες.⁴² Παρομοίως, στη μελέτη EVASTENT, επιπρόσθετα με τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών, ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης

αποτελέσει μεταξύ άλλων, ανεξάρτητο παράγοντα για θρόμβωση της πρόθεσης.³⁵

Παρά το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη οι συχνότητες θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες, η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση ήταν χαμηλότερη στους ΙΕ ασθενείς, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου για νέα επαναγγείωση. Η ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα είχε περισσότερες γυναίκες με υψηλότερη επίπτωση πολυαγγειακής νόσου και ατελούς επαναγγείωσης και όλα αυτά ίσως εν μέρει εξηγούν τη χειρότερη έκβαση αυτών των ασθενών, σύμφωνα και με αρκετές μελέτες που αναφέρουν σοβαρότερη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες με διαβήτη.⁴³ Στη μελέτη EVASTENT, η ινσουλινοεξαρτώμενη ομάδα περιείχε περισσότερες γυναίκες, όπου και παρατηρήθηκαν περισσότερα συμβάντα τόσο αναφορικά με τις παραμέτρους ασφάλειας όσο και της αποτελεσματικότητας.³⁵ Σε μία άλλη κλινική μελέτη, ο Elezi και συν.¹² ανέφεραν ότι οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς είχαν τάση για χαμηλότερη, ελεύθερης συμβάντων επιβίωση, συγκρινόμενοι με αυτούς που θεραπεύονταν με αντιδιαβητικά δισκία ή δίαιτα. Όμως η υποανάλυση αυτή ίσως να μην είχε την ισχύ να ανιχνεύσει σημαντικές διαφορές.

Περιορισμοί της μελέτης: Πρόκειται για μία μονοκεντρική μη τυχαιοποιημένη μελέτη, με την απόφαση αναφορικά με τον τύπο της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης που χρησιμοποιήθηκε να καθορίζεται από τη διαθεσιμότητα αυτής και από την κρίση του θεράποντος ιατρού. Οι επικαλυμμένες με paclitaxel και zotarolimus προθέσεις χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα 1 και 2 έτη αργότερα από ότι οι επικαλυμμένες με sirolimus. Η σύγκριση της έκβασης ανάλογα με τον τύπο της πρόθεσης που εμφυτεύθηκε δεν ήταν στους σκοπούς της μελέτης. Επιπλέον, η μελέτη στερείται συγκριτικού σκέλους με BMS, που ίσως μας επέτρεπε την ανίχνευση ενδεχόμενων διαφορών μεταξύ DES και BMS.

Η δημιουργία των δύο ομάδων βασίστηκε στην αντιδιαβητική θεραπεία των ασθενών κατά την εισαγωγή τους και όχι έπειτα από ενδελεχή έλεγχο του κατά πόσο έπασχαν από διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2.

Συμπέρασμα

Στους διαβητικούς ασθενείς, η εμφύτευση DES συνοδεύεται από εξαιρετικά ενδονοσοκομειακά και μακροχρόνια αποτελέσματα. Όμως, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς είναι μικρότερη, λόγω αυξημένου κινδύνου για νέα επαναγγείωση.

Βιβλιογραφία

1. Bonow RO, Gheorghiadu M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med.* 2004; 116 (Suppl. 5A): 2S-10S.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979; 59: 8-13.
3. Laakso MLS. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 294-315.
4. Pyörolä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes MetaB Rev.* 1987; 3: 463-524.
5. Barreto-Connor E. Does hyperglycaemia really cause coronary heart disease? *Diabetes Care.* 1997; 20: 1620-1623.
6. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1996; 94: 1818-1825.
7. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation.* 2004; 109: 867-873.
8. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, et al. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after 30 years: analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med.* 1980; 69: 498-506.
9. Smith Jr SC, Faxon D, Cascio W, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation.* 2002; 105: 165-169.
10. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation.* 1997; 96: 2551-2556.
11. [No authors listed]. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1122-1129.
12. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1866-1873.
13. Van Belle E, Peric M, Braune D, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 410-417.
14. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VM. Drug-eluting stents: meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2167-2168.
15. Yang TH, Park SW, Hong MK, et al. Impact of diabetes mellitus on angiographic and clinical outcomes in the drug-eluting stents era. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 1389-1392.
16. Badapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004; 364: 583-591.
17. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 937-948.
18. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
19. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Inter Med.* 2007; 262: 157-172.
20. Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABE-
TES) trial. *Circulation.* 2005; 112: 2175-2183.
21. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 1399-1402.
22. Morgan KP, Kapur A, Beatt KJ. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart.* 2004; 90: 732-738.
23. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1993; 88: 2510-2516.
24. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: an update. *Hypertension.* 1995; 26: 896-979.
25. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16: 383-391.
26. Umeda F, Inoguchi T, Nawata H. Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelial cells in serum from aged and diabetic patients. *Atherosclerosis.* 1989; 75: 61-66.
27. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia. *Am J Med.* 1994; 96: 25S-31S.
28. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn M. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990; 86: 228-234.
29. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 528-535.
30. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1997; 95: 1366-1369.
31. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation.* 2004; 109: 190-195.
32. Dardas PS, Tsikaderis DD, Mezilis NE, Hatzimiltiadis S. Medium-term results from the clinical and angiographic follow-up of patients after angioplasty and implantation of sirolimus-eluting stents. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 117-123.
33. Ortolani P, Balducci M, Marzaroli P, et al. Two-Year Clinical Outcomes With Drug-Eluting Stents for Diabetic Patients With De Novo Coronary Lesions. Results From a Real-World Multicenter Registry. *Circulation.* 2008; 117: 923-930.
34. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS substudy. *Circulation.* 2004; 109: 2273-2278.
35. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. for the EV-ASTENT Investigators. Risk Factors for Stent Thrombosis After Implantation of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic and Nondiabetic Patients. The EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 501-508.
36. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia.* 2000; 43: 632-641.
37. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcome in the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2007; 154: 688-693.
38. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 708-715.

39. Park DW, Flaherty JD, Davidson CJ, et al. Prognostic influence of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes and stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in asian patients. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 646-652.
40. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty day incidence and six month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 947-953.
41. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 124-131.
42. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one year follow up of the e-Cypher registry. *Circulation.* 2006; 113: 1434-1441.
43. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology.* 1999; 50: 997-1006.