

RIVASCOLARIZZAZIONE DELLE CORONARIE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO: LA RIVOLUZIONE CONTINUA

M. BAMOSHMOOSH, R. TESTA, P. MARRACCINI

Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

riassunto Il diabete è un importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di coronaropatia. Da quando è stata introdotta la rivascularizzazione percutanea delle arterie coronariche (PTCA), numerosi studi sono stati condotti per valutarne l'efficacia e per metterla a confronto con la rivascularizzazione chirurgica (CABG). I risultati di questi studi hanno evidenziato che il CABG è probabilmente la tecnica migliore per trattare i pazienti diabetici, anche se sia la PTCA sia il CABG rimangono procedure particolarmente impegnative. Infatti, i diabetici rispetto ai non diabetici hanno una minor sopravvivenza a breve e lungo termine e una maggior incidenza di infarto e di ristenosi se trattati con PTCA. Gli stent sono stati introdotti per migliorare i risultati della PTCA e ormai vengono utilizzati in oltre la metà delle procedure. L'uso degli stent non ha tuttavia ridotto il fenomeno della ristenosi, specialmente nei pazienti diabetici dove interessa circa il 30% dei casi. È da segnalare tuttavia che da una parte l'uso di particolari presidi farmacologici quali l'infusione di eparina, l'uso di eparina a basso peso molecolare, di ticlopidina, clopidogrel oltre agli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa ha ridotto l'incidenza di trombosi intrastent. Dall'altra, l'uso di stent ricoperti con sostanze antineoplastiche (DES) che modulano l'iperplasia neointimale ha determinato la terza rivoluzione in cardiologia invasiva dopo quelle dell'introduzione della PTCA e degli stent. I risultati finora ottenuti con i DES sono promettenti e sembrano in grado di sconfiggere la ristenosi, il vero incubo dei cardiologi interventisti.

Parole chiave. Diabete, PTCA, stent, drug eluting stents.

summary *Coronary revascularization in diabetic patients: the ongoing revolution. Diabetes mellitus is an important independent risk factor for the development of coronary artery diseases (CAD). Since the introduction of the percutaneous coronary angioplasty (PTCA) several trials have been performed to evaluate the outcomes of PTCA and to compare them with the results of surgical revascularization (CABG): both strategies showed to be effective in the treatment of patients with CAD. However the data of these trials showed that the revascularization of diabetic patients is challenging either after PTCA or CABG. In fact diabetic patients have a higher incidence of restenosis, a lower long term survival and a lower freedom from major cardiac events if compared with non diabetic patients. Yet CABG seemed to be the better alternative in the treatment of diabetic patients. Stents have been introduced to improve the outcomes of PTCA. Nowadays stenting procedures is a default technique for coronary artery revascularization. However there are still up to 30% of late restenosis especially in diabetic patients. The use of appropriate antiplatelet therapy like the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduced the risk of stent thrombosis especially in the diabetic patients. The introduction of the drug-eluting stents (DES, stents coated with antiproliferative drugs that modulate the proliferation of the smooth muscular cells of the vessel wall), for interventional cardiologists, seems to be the third revolution for the treatment of CAD after balloon angioplasty and stenting. So far the results obtained with the use of these DES are very encouraging and promise to realize the dream of interventional cardiologists also for the diabetic patients of an era of no restenosis.*

Key words. Diabetes, PTCA, stent, drug eluting stents.

Introduzione: coronaropatia e diabete

La prevalenza della malattia diabetica è in crescente aumento non solamente nei Paesi occidentali, ma

anche e soprattutto nei Paesi in via di sviluppo (1). Secondo varie casistiche, circa il 10% dei pazienti che

vengono sottoposti a cateterismo cardiaco e circa il 20% dei pazienti che vengono rivascolarizzati per via percutanea sono diabetici.

I pazienti diabetici che giungono in sala di emodinamica rispetto a quelli non diabetici, hanno una maggior incidenza di malattie associate, sono più giovani, ipertesi e dislipidemici e il sesso femminile è maggiormente rappresentato. Infatti, il diabete tende a ridurre la protezione contro le malattie cardiovascolari che le donne hanno grazie alla presenza degli ormoni sessuali.

Da un punto di vista anatomico le coronarie dei diabetici, se confrontate con quelle dei non diabetici, sono più esili, più diffusamente malate, sia prossimalmente sia distalmente, hanno un maggior numero di stenosi critiche, una più alta incidenza di malattia dei tre vasi, del tronco comune e della discendente anteriore prossimale (2). Inoltre, i pazienti diabetici presentano una disfunzione endoteliale legata alla minor produzione di prostaglandine PGI₂, alla maggior inattivazione dell'ossido nitrico e alla maggior produzione di endotelina 1. Tale disfunzione endoteliale determina una compromissione della riserva coronarica (3), una abnorme e paradossa risposta all'infusione coronarica di acetilcolina e un possibile ritardo nello sviluppo del circolo collaterale (4).

Prima rivoluzione: la PTCA

L'introduzione dell'angioplastica coronarica (PTCA) alla fine degli anni '70 ha aggiunto alla cardiologia invasiva una nuova dimensione. Da allora l'angiografia coronarica non è solo una procedura diagnostica, ma è anche un importante strumento terapeutico. Solo per fare un esempio, l'American Heart Association riporta che nel 1999 negli Stati Uniti sono stati effettuati circa 500.000 interventi di rivascolarizzazione chirurgica (CABG), mentre nello stesso anno sono state eseguite oltre un milione di PTCA.

Negli anni '80 e '90 sono stati effettuati numerosi studi per confrontare l'efficacia della PTCA rispetto alla CABG nel trattare le coronaropatie: la PTCA, in quanto chiaramente meno invasiva, è risultata ben tollerata dai pazienti, con tempi di ospedalizzazione più brevi, oltre a dimostrarsi economicamente più vantaggiosa, pur ottenendo altrettanto buoni risultati nel trattare la malattia coronarica monovasale, bivasale e trivasale compresa la coronaropatia della discendente anteriore prossimale (5-9).

Tuttavia i diabetici sono un gruppo particolare di pazienti. Infatti, tutti gli studi hanno evidenziato che la rivascolarizzazione dei pazienti diabetici, sia

mediante PTCA sia con CABG, è particolarmente impegnativa perché il diabete è un importante fattore predittivo indipendente del risultato postprocedurale (10).

Nell'analizzare i risultati dei vari trial che hanno confrontato la PTCA al CABG due sono le domande che dovremmo porci.

- 1) I risultati della PTCA nei pazienti diabetici sono peggiori di quelli dei pazienti non diabetici?
- 2) Per i diabetici la chirurgia è più indicata dell'angioplastica?

I risultati della PTCA nei pazienti diabetici sono peggiori di quelli dei pazienti non diabetici?

Lo studio BARI, che vanta la più grande popolazione di pazienti e che ha confrontato i risultati della PTCA con quelli del CABG e ha anche analizzato i risultati dei diabetici rispetto ai non diabetici, mostra come già dopo un solo mese dalla PTCA i diabetici abbiano una maggior tendenza alla progressione dell'aterosclerosi specie nel vaso trattato con la PTCA rispetto ai non diabetici (22% vs 12% p < 0,004) (10).

Dati del registro del National Heart, Lung, and Blood Institute mostrano che il successo postprocedurale immediato della PTCA è sostanzialmente sovrapponibile sia nei pazienti diabetici sia nei non diabetici. Tuttavia, già durante la degenza ospedaliera, i diabetici hanno una maggior incidenza di dissezioni e occlusione coronarica (rispettivamente 21,6% vs 15,8% e 31,6% vs 20,3%). Il follow up a 9 anni mostra che i diabetici hanno una maggior incidenza di mortalità (35,9% vs 17,9%), di infarto miocardico non fatale (29,0% vs 18,5%) e di necessità di rivascolarizzazione sia chirurgica (36,7% vs 27,4%) sia mediante una seconda PTCA (43,7% vs 36,5%) (11). Simili dati sono stati riportati dal gruppo della Emory University. Infatti, Stein e coll. riportano che a un follow up di 5 anni i diabetici hanno una minore sopravvivenza (81% vs 89%), una maggiore incidenza di infarti (11% vs 7%) e una maggiore necessità di rivascolarizzazione chirurgica (23% vs 14%) (12).

Da questi dati si evince che i risultati dell'angioplastica nei pazienti diabetici sono peggiori di quelli dei non diabetici.

Per i diabetici la chirurgia è più indicata dell'angioplastica?

Per rispondere a questo quesito i dati del BARI mostrano che a un follow up di 7 anni la sopravvivenza dei pazienti non diabetici è virtualmente identica sia che questi siano stati trattati chirurgicamente che con

PTCA (86,8% vs 86,4% p = ns). I risultati non ottimali della PTCA nei diabetici possono spiegare perché la sopravvivenza dopo PTCA sia inferiore a quella dopo CABG (55,7% vs 76,4% p < 0,0011), specialmente se la rivascolarizzazione chirurgica è stata effettuata utilizzando un condotto arterioso (13).

È tuttavia da segnalare che nei pazienti diabetici anche la sopravvivenza dopo CABG è più bassa rispetto a quella dei non diabetici (76,4% vs 86,8%) (13). La minore sopravvivenza sia dopo PTCA sia dopo CABG nei pazienti diabetici è legata alla incompleta rivascolarizzazione, alla progressione della malattia aterosclerotica nei vasi non trattati e, nel caso della PTCA, alla ristenosi dei segmenti trattati. Il processo di ristenosi è dovuto a due fenomeni: uno meccanico, il rimodellamento elastico della parete vasale, e uno dinamico, l'iperplasia neointimale. Quest'ultima è legata alla migrazione e proliferazione di cellule muscolari lisce e fibroblasti attraverso la liberazione di mediatori dell'infiammazione in conseguenza del danno alla parete vasale prodotto dalla PTCA.

Seconda rivoluzione: gli stent

Gli stent hanno permesso di migliorare i risultati immediati della PTCA in quanto hanno determinato la possibilità di aumentare il diametro vasale post-procedurale (net gain). La riduzione della ristenosi è stata messa in relazione all'abolizione del rimodellamento elastico della parete vasale nonostante una maggiore tendenza alla proliferazione neointimale. L'uso degli stent è progressivamente aumentato e attualmente sono impiegati in oltre la metà delle procedure di PTCA. Van Belle ha dimostrato che anche nei pazienti diabetici l'uso di stent ha migliorato i risultati delle procedure di PTCA. Infatti, a un follow up di 6 mesi l'uso di stent ha ridotto l'incidenza di ristenosi e di occlusione coronarica rispettivamente dal 62% al 27% (p < 0,0001) e dal 13% al 4% (p < 0,005). A un follow up di 4 anni, inoltre, i pazienti diabetici trattati con stent avevano una minore necessità di rivascolarizzazione chirurgica (52,1% vs 35,4% p < 0,001) e una minore incidenza di morte e di infarto fatale (26,0% vs 14,8% p < 0,02) (14).

Nell'analizzare i risultati delle procedure di stenting nei pazienti diabetici due sono i quesiti da valutare.

- 1) I risultati delle procedure di stenting nei diabetici sono peggiori di quelli dei pazienti non diabetici?
- 2) Per i diabetici la chirurgia è più indicata delle procedure di PTCA più stent?

I risultati delle procedure di stenting nei diabetici sono peggiori di quelli dei pazienti non diabetici?

Elezi e coll. riportano che a un follow up di un anno i diabetici rispetto ai non diabetici hanno una minore sopravvivenza priva di eventi (73,1% vs 78,5% p < 0,001), una maggiore incidenza di infarto miocardico (10,1% vs 5,6% p < 0,001), una maggiore frequenza di ristenosi (37,5% vs 28,3% p < 0,001) e di occlusione dei vasi trattati con stent (5,3% vs 3,4% p < 0,03) (15). Simili dati sono riportati da Abizaid e coll. che mostra che al follow up a un anno la sopravvivenza priva di eventi dei diabetici trattati con stent è minore di quella dei pazienti non diabetici (63,4% vs 76,2% p < 0,04). I risultati sono specialmente a sfavore dei pazienti con diabete tipo 1. Infatti, la mortalità intraospedaliera dei pazienti con diabete tipo 1 è maggiore di quella dei pazienti con diabete tipo 2 e dei pazienti non diabetici (2% vs 0% e 0,3%). Analogamente, la sopravvivenza priva di eventi è minore (60% vs 70% e 76%) e l'incidenza della rivascolarizzazione della lesione colpevole (target lesion revascularization, TLR) è maggiore (28% vs 17,6% e 16,3%) nei pazienti con diabete tipo 1 confrontati con i pazienti con diabete tipo 2 e i pazienti non diabetici (16).

Per i diabetici la chirurgia è più indicata delle procedure di PTCA più stent?

Per rispondere a questo quesito lo studio ARTS mostra che al follow up a un anno i pazienti diabetici hanno una sopravvivenza priva di eventi minore se trattati con stent piuttosto che con CABG (63,4% vs 84,4% p < 0,001). Inoltre, i pazienti diabetici trattati con stent necessitano di una seconda rivascolarizzazione due volte di più dei pazienti diabetici trattati con CABG (21,6% vs 12,4%) oltre ad avere una maggior mortalità (6,3% vs 3,1% p = ns). La non significatività di quest'ultimo dato è probabilmente legata al non sufficientemente lungo periodo di follow up (17).

Ristenosi degli stent

I non ottimali risultati delle procedure di stenting sono dovuti alla ristenosi, che è legata a due fenomeni: a) la trombosi intrastent e b) l'iperplasia neointimale.

Trombosi intrastent

L'angioplastica è una tecnica che induce un trauma della parete vasale, e l'impianto di stent introduce una struttura metallica di biocompatibilità limitata

all'interno del vaso in contatto con il sangue. Entrambe queste azioni attivano il sistema flogistico ed emocoagulativo con il rischio di avere una trombosi intravascolare. Per ridurre i rischi di trombosi intrastent sono stati utilizzati diversi presidi farmacologici quali l'infusione di eparina per 24-48 ore o l'uso di eparina a basso peso molecolare, la somministrazione di antiaggreganti piastrinici come la ticlopidina, il clopidogrel e, recentemente, gli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa come l'abciximab, il tirofiban e l'eptifibatide.

Gli inibitori delle GP IIb/IIIa agiscono bloccando i recettori glicoproteici IIb/IIIa presenti sulle membrane piastriniche che favoriscono l'adesione piastrinica alla parete endoteliale traumatizzata. Ciò impedisce l'attivazione e l'aggregazione piastrinica che sono momenti fondamentali per la formazione del trombo. Non sembrano esserci particolari benefici nell'usare differenti inibitori delle GP IIb/IIIa. Lo studio TARGET infatti ha evidenziato che a un follow up di un anno la mortalità era sovrapponibile con l'uso di tirofiban piuttosto che abciximab (2,1% vs 2,9% $p = 0,4$) come del resto anche l'incidenza di infarto e urgente TVR (15,7% vs 16,9% $p = 0,6$) (18).

Nello studio EPISTENT pazienti diabetici sottoposti a procedure di stenting sono stati randomizzati a ricevere abciximab o placebo. Il controllo a 6 mesi ha evidenziato che i pazienti trattati con abciximab avevano una minore incidenza di morte e di infarto (6,2% vs 12,7% $p = 0,029$) e una minore necessità di TVR (8,1% vs 16,6% $p = 0,021$), oltre ad avere un maggiore net gain angiografico (0,88 mm vs 0,55 mm $p = 0,011$) e un minore indice di perdita tardiva (late loss index, LLI) (0,40 mm vs 0,60 mm $p = 0,061$) (19). L'effetto favorevole dell'abciximab sulla mortalità è confermato da una metanalisi che evidenzia una riduzione della mortalità sia nei pazienti non diabetici (dal 2,6% al 1,9%; $p = 0,09$) sia in quelli diabetici (dal 4,5% al 2,5%; $p = 0,031$). L'uso di abciximab era particolarmente utile nei pazienti diabetici in cui era stata effettuata una rivascolarizzazione plurivasale: infatti, in questi pazienti la mortalità si riduceva dal 7,7% allo 0,9% ($p = 0,018$). Inoltre, nei pazienti con insulino-resistenza (diabete, obesità e ipertensione) la mortalità è stata ridotta dal 5,1% al 2,3% ($p = 0,044$) (20). Esiste quindi un'ampia casistica clinica controllata che documenta l'efficacia terapeutica degli inibitori delle GP IIb/IIIa, specie nei pazienti diabetici. A documentazione di questo fatto, è utile sottolineare come l'incidenza di occlusione completa del vaso trattato a 6 mesi sia nettamente superiore nei pazienti diabetici che non sono stati trattati con inibitore delle GP IIb/IIIa (14% vs 3% $p < 0,004$). L'uso di inibitori delle

GP IIb/IIIa sembra agire proprio nella riduzione delle occlusioni coronariche acute e subacute che peraltro sono un fattore predittivo indipendente di mortalità (21).

La maggior tendenza trombogenica dei pazienti diabetici è dovuta al fatto che, rispetto ai pazienti non diabetici, essi hanno piastrine più grandi con una maggiore concentrazione di recettori GP IIb/IIIa e un maggior pool di piastrine attivate con una conseguente maggiore concentrazione di P selectina, trombospondina e trombassano TXA2. Inoltre, i pazienti diabetici hanno una ridotta concentrazione di antitrombina III e una ridotta capacità fibrinolitica legata a una maggiore concentrazione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) (3).

Iperplasia neointimale

I pazienti diabetici hanno una particolare predisposizione a sviluppare iperplasia neointimale che rappresenta il principale meccanismo del fenomeno della ristenosi. Si ipotizza che ciò sia dovuto al fatto che i diabetici hanno un'alta concentrazione dell'insulin growth factor-1, del platelet derived growth factor e del fibroblast growth factor. Inoltre, è stato notato che l'iperplasia neointimale dei diabetici è caratterizzata da un maggior contenuto di tessuto fibroso rispetto ai controlli (22).

Per ridurre l'iperplasia neointimale sono stati ideati degli speciali stent più biocompatibili in grado di indurre una minore iperplasia neointimale quali gli stent al cromo-cobalto. Per trattare la ristenosi, sono state utilizzate tecniche alternative alla PTCA classica che prevedono di asportare il materiale neofornato o ridurre la proliferazione e in particolare sono state utilizzate l'aterectomia e la brachiterapia. Quest'ultima, che consiste in un'applicazione locale (a livello della ristenosi) di una sorgente radioattiva gamma- o beta-emittente mediante un palloncino di angioplastica, è una interessante tecnologia, ma purtroppo è costosa, impegnativa e i risultati finora ottenuti non sono ancora molto incoraggianti.

Terza rivoluzione: gli stent medicati _____

L'introduzione dei drug eluting stents (DES) o stent medicati per i cardiologi interventisti, per dirla come ha recentemente scritto Antonio Colombo, ha rappresentato la terza rivoluzione dopo quelle dell'impiego della PTCA e degli stent.

Dato che l'iperplasia neointimale ha una qualche somiglianza con la proliferazione tumorale, gli stent sono stati ricoperti di sostanze antiproliferative che

vengono gradualmente rilasciate (da qui il termine DES) per modulare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei fibroblasti che migrano nella parete vasale in seguito al trauma della PTCA. Inizialmente agenti antitumorali, quali il metotrexate e la colchicina, sono risultati inefficaci nel ridurre l'iperplasia neointimale; successivamente altri farmaci, antineoplastici o immunosoppressori, sono stati impiegati con successo in studi sperimentali e clinici randomizzati. I farmaci più utilizzati sono il sirolimus, il paclitaxel, il tacrolimus e l'actinomicina D.

Per verificare l'efficacia dei DES sono stati programmati dei trial clinici che prevedevano anche l'utilizzo dell'ecografia intravascolare coronarica (IVUS), al fine di poter più dettagliatamente quantificare l'iperplasia neointimale e quindi valutare il minimo diametro luminale (minimal lumen diameter, MLD), il LLI, la stenosi a livello del vaso trattato (diameter stenosis, DS) e la stenosi ai lati del vaso trattato (binary stenosis, BS).

Almeno 2 di questi trial hanno incluso pazienti diabetici. Nel RAVEL trial, che è uno studio multicentrico condotto prevalentemente in Europa, i diabetici erano il 15,8% dei 238 pazienti randomizzati a ricevere uno stent convenzionale (Bx Velocity, Cordis) o un DES (Cypher stent). Il follow up a 6 mesi ha mostrato che i diabetici trattati con DES avevano una maggiore libertà da eventi (94% vs 70% $p < 0,001$), un maggiore MLD (2,31 mm vs 1,56 mm $p < 0,001$), un minore LLI (0,08 mm vs 0,82 mm $p < 0,001$), un minore DS (16% vs 38% $p < 0,001$) e una praticamente virtuale assenza di ristrenosi maggiore del 50% del diametro del vaso (0% vs 42% $p < 0,001$) (23). Analoghi risultati sono stati riportati dallo studio SIRIUS-US condotto negli Stati Uniti. In questo studio i diabetici erano il 24,6% dei 1101 pazienti randomizzati a ricevere uno stent convenzionale (Bx Velocity, Cordis) o un DES (Cypher stent). I dati preliminari di questo trial mostrano come la ristrenosi superiore al 50% del diametro del vaso nei pazienti trattati con DES fosse solo del 5% se confrontata con il 39% nei pazienti non trattati con DES (dati ancora non pubblicati).

Pertanto i DES, e il sirolimus in particolare, sembrano poter essere uno strumento efficace per ridurre la proliferazione neointimale e la ristrenosi, e potrebbero essere lo strumento che consentirà di sconfiggere l'incubo della ristrenosi anche nei pazienti diabetici.

Conclusioni: la rivoluzione continua

Nell'ultimo decennio in sala di emodinamica si è assistito a un importante innovamento tecnologico che, nonostante gli altrettanti importanti sviluppi che si

sono avuti in cardiocirurgia, ha cercato di ridurre il gap che esisteva fra PTCA e CABG.

Tuttavia è importante precisare che per alcuni pazienti diabetici il CABG rimane pur sempre la prima opzione terapeutica, specialmente nei casi in cui questi siano affetti da diabete tipo 1 con grave disfunzione ventricolare, nei quali vi sia una coronaropatia con vasi esili e diffusamente malati, una malattia del tronco comune o della discendente anteriore prossimale con una stenosi lunga oltre 20 mm con un diametro vasale inferiore ai 3 mm.

È doveroso anche ricordare che sia per la PTCA sia per il CABG un ruolo importante viene svolto dall'attento controllo della prevenzione terziaria. Particolare attenzione va rivolta al controllo dell'iperglicemia cercando di ridurre l'HbA_{1c} al di sotto del 7%. Una riduzione dell'1% dell'HbA_{1c} corrisponde a una riduzione del 14% di mortalità e infarto miocardico (24). Inoltre, Al-Rashdan e coll. riportano che pazienti diabetici con HbA_{1c} < 7% hanno un'incidenza di eventi cardiaci maggiori (MACE) sovrapponibile ai pazienti non diabetici, mentre quelli che hanno una HbA_{1c} > 7% hanno un'alta incidenza di sviluppare MACE (25). Un attento controllo della glicemia viene fortemente raccomandato dallo studio DIGAMI (26).

Il controllo dell'assetto lipidico è stato ampiamente dimostrato da vari studi quali il 4S (27) e lo studio CARE (28). Vanno inoltre controllati attentamente l'eventuale presenza di ipertensione e nefropatia: la presenza di microalbuminuria è un importante indipendente fattore predittivo di mortalità nei cardiopatici diabetici (29).

Un'attenta prevenzione porterà sicuramente a un miglioramento dei risultati delle procedure di rivascolarizzazione miocardica per via sia transcutanea sia chirurgica.

Bibliografia

1. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* **14** (suppl 5), S1-S85, 1997
2. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S et al: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* **37**, 1543-1550, 2001
3. Loutfi M, Mulvihill N, Fajadet J et al: Percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *Paris Course on Revascularization*. Maggio 2002, p. 173-178
4. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S et al: Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* **99**, 2239-2242, 1999
5. CABRI trial participants: first year results of CABRI (coro-

- nary angioplasty versus bypass revascularization investigation). *Lancet* **346**, 1179-1184, 1995
6. RITA trial participants: coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the randomised intervention treatment of angina (RITA) trial. *Lancet* **341**, 573-580, 1993
 7. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS et al for the Emory angioplasty versus surgery trial (EAST): a randomised trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* **331**, 1044-1050, 1994
 8. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators: comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* **335**, 217-225, 1996
 9. Hamm CW, Reimers J, Isching T et al: for the German angioplasty bypass surgery investigation (GABI): a randomised study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med* **331**, 1037-1043, 1994
 10. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M et al: Long term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *Balloon Angioplasty Revascularization Investigation*. *J Am Coll Cardiol* **30**, 1420-1425, 1997
 11. Kip K, Faxon D, Detre K et al: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* **94**, 1818-1825, 1996
 12. Stein B, Wintraub W, Gebhart S et al: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* **91**, 979-989, 1995
 13. The BARI Investigators: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* **35**, 1122-1129, 2000
 14. Van Belle E, Perie M, Braume 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* **40**, 424-427, 2002
 15. Elezi S, Kastrati A, Pache J et al: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* **32**, 1866-1873, 1998
 16. Abizaid A, Kornowski R, Mintz G et al: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* **32**, 584-589, 1998
 17. Serruys P, Unger F, Sousa et al: Comparison of coronary artery by-pass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* **344**, 1117-1124, 2001
 18. Roffi M, Moliterno D, Meier B et al: Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* **105**, 2730-2736, 2002
 19. Marso P, Lincoff A, Ellis S et al: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. *Circulation* **100**, 2477-2484, 1999
 20. Bhatt D, Marso S, Lincoff M et al: Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* **35**, 922-928, 2000
 21. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C et al: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6 month angiographic follow up. *Circulation* **103**, 1218-1224, 2001
 22. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM et al: Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* **34**, 1045-1049, 1999
 23. Fajadet J, Perrin M, Ban Hayashi E et al: 210 day follow up of the RAVEL study: a randomized study with the Sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with the de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* **39** (suppl A), 2002
 24. UK prospective diabetes study (UKPDS) group tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* **317**, 703-713, 1998
 25. Al-Rashdan I, Rankin J, Elliot T et al: Glycemic control and major adverse cardiac events after PTCA in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* **33**, 97A (abstract), 1999
 26. Malberg K, Ryden L, Efendic S et al: Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* **26**, 57-65, 1995
 27. Haffner SM: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* **20**, 469-471, 1997
 28. Goldberg R, Mellies M, Sacks F et al: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* **98**, 2516-2519, 1998
 29. Marso S, Ellis S, Tuzcu E et al: The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol* **33**, 1269-1277, 1999

Corrispondenza a: Dott. Mohamed Bamoshmoosh, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Via Moruzzi 1, 56124 Pisa
e-mail: bamoshmoosh@ifc.cnr.it

Pervenuto in Redazione il 4/7/2003 – Accettato per la pubblicazione il 16/02/2004