

**Tamizaje de cardiopatía isquémica y revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad arterial coronaria estable: una perspectiva clínica**  
**Screening for ischemic heart disease and revascularization in diabetic patients with stable coronary artery disease: a clinical perspective**

Bernardo Layerle<sup>1</sup>  
Washington Vignolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiólogo. Internista.

Correspondencia: Bernardo Layerle. Correo electrónico: blayerle@gmail.com.

## **Resumen**

La enfermedad arterial coronaria tiene alta prevalencia en los pacientes diabéticos con características clínicas, anatómicas y terapéuticas propias. Los pilares terapéuticos son el tratamiento médico y la revascularización percutánea o quirúrgica eventual. Se realiza en este trabajo una revisión de la evidencia disponible a los efectos de evaluar indicaciones y resultados de las diferentes opciones de revascularización. Dado su estrecho vínculo con este tema, se discute en forma previa la pertinencia del tamizaje de isquemia silente en los pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitas; Cardiopatía isquémica; Tamizaje; Revascularización miocárdica

## **Summary**

Diabetic patients have a high prevalence of ischemic heart disease with peculiar clinical, anatomic and therapeutic features. Management includes medical therapy and sometimes percutaneous or surgical revascularization. This paper reviews available evidence on indication

and outcomes of the different revascularization options. As a relevant related topic, pertinence of silent ischemia screening in diabetics is discussed first.

**Key words:** diabetes mellitus; ischemic heart disease; screening; myocardial revascularization

Recibido 3/8/17

Aceptado 10/8/17

## Introducción

La coronariopatía en el diabético presenta características que le son propias, tanto desde el punto de vista clínico como anatómico, pronóstico y terapéutico. Su tratamiento incluye siempre un conjunto de medidas farmacológicas y eventualmente procedimientos de revascularización percutáneos o quirúrgicos. La revascularización en los diabéticos tiene indicaciones similares a los pacientes no diabéticos. Se debe enfatizar el hecho de que cualquiera sea el procedimiento de revascularización elegido sus resultados son peores que en no diabéticos.

A los efectos del abordaje de este tema dividiremos el capítulo en los siguientes ítems:

- Tamizaje de cardiopatía isquémica en el paciente diabético asintomático.
- Resultados de la revascularización en el paciente diabético comparado con el no diabético.
- Comparación de los resultados de los diferentes tratamientos.
- Selección de la estrategia terapéutica.

### Tamizaje de cardiopatía isquémica en el paciente diabético asintomático

Los pacientes diabéticos tienen con frecuencia neuropatía autonómica<sup>(1)</sup>. La misma disminuiría el desarrollo del síntoma cardinal de la isquemia que es el ángor, con una mayor incidencia de isquemia, silente que en los no diabéticos<sup>(2)</sup>, evidenciable también en estudios no invasivos de estrés como la ergometría<sup>(3)</sup>. Esto determina que el diagnóstico de cardiopatía isquémica en los diabéticos suela hacerse en una etapa más

avanzada de su enfermedad que en los no diabéticos<sup>(4)</sup>.

La prevalencia de isquemia silente en los diabéticos oscila entre 20% a 40% en la mayoría de los estudios prospectivos<sup>(5-9)</sup> y es de 60% en algunos de éstos y en la mayoría de los retrospectivos<sup>(4,10-12)</sup>.

Siguiendo la lógica de estos hechos se podría presumir que los estudios de detección de isquemia en los pacientes diabéticos asintomáticos permitirían, por un lado, la identificación de aquellos portadores de isquemia silente, y, por otro, la disminución de la morbimortalidad de los mismos con el tratamiento correspondiente. Sin embargo, la evidencia contradice este razonamiento.

¿Qué resultados han evidenciado los estudios que exploraron estas presunciones?

Destacamos tres estudios, dos de ellos con el uso de centellograma de perfusión miocárdica y uno con angiotomografía coronaria multicorte. El estudio clínico aleatorizado (ECA) DIAD<sup>(13)</sup> con 1.123 diabéticos asintomáticos sin evidencias de cardiopatía isquémica y sin alteraciones significativas en el electrocardiograma (ECG) basal comparó tamizaje de isquemia con centellograma de perfusión miocárdica sensibilizado con adenosina (22% con isquemia silente y 6% de alto riesgo) y no tamizaje. Después de un seguimiento promedio de 4,8 años, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario compuesto de muerte cardíaca o infarto de miocardio (IM) no fatal. Resultados concordantes tuvo el estudio DYNAMIT<sup>(14)</sup> con 631 pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2 y dos factores de riesgo adicionales aleatorizados a tamizaje con centellograma de perfusión sensibilizado con esfuerzo ergométrico o estrés farmacológico versus no tamizaje. En el estudio Factor-64<sup>(15)</sup>, 900 pacientes con diabetes tipo 1 o 2 de por lo menos tres años de evolución fueron asignados en forma aleatoria a tamizaje de enfermedad arterial coronaria con angiotomografía computada multicorte o a no tamizaje. Luego de un seguimiento promedio de cuatro años no hubo beneficio con el tamizaje en el objetivo primario de mortalidad global, IM no fatal o angina inestable que requiriese internación. En este estudio el tratamiento ulterior se basó en las guías de práctica clínica vigentes.

También hay que tener presente que el porcentaje de pacientes con isquemia silente de alto riesgo fue bajo en los estudios que lo reportaron, por lo que no se pueden sacar conclusiones claras en esa población específica. Por otro lado, con respecto al impacto en el tipo de tratamiento médico, la detección de isquemia silente aportaría en cuanto a la necesidad de adición de ácido acetilsalicílico (AAS) (que en prevención primaria no estaría justificada en forma sistemática por el aumento del riesgo de sangrado digestivo) y no en el resto de los fármacos que en estos pacientes habitualmente ya están indicados. Otro elemento a poner en la balanza es el hecho de que la mayoría de

los pacientes (79%) con isquemia silente no revascularizados en el DIAD<sup>(16)</sup>, negativizaron el centellograma con tratamiento médico al cabo de tres años.

Recientemente, Bauters<sup>(17)</sup> realizó un metaanálisis de cinco estudios con 3.314 pacientes diabéticos que compararon tamizaje sistemático de cardiopatía isquémica versus no tamizaje. Los pacientes sometidos a tamizaje sistemático no tuvieron beneficio alguno en lo concerniente a la morbimortalidad. Se evaluó la mortalidad total (OR 1,00; IC 95% 0,67-1,50), la mortalidad cardiovascular (OR 0,72; IC 95% 0,33-1,57), IM no fatal (OR 0,71; IC 95% 0,40-1,27), y el objetivo compuesto de muerte cardiovascular o IM (OR 0,60; IC 95% 0,23-1,52).

Hay que destacar que los estudios utilizados para el tamizaje fueron variados (ergometría, centellograma de perfusión miocárdica o ecocardiograma con estrés, angiotomografía coronaria multicorte). Por otro lado, el porcentaje de pacientes que finalmente fueron sometidos a un procedimiento de revascularización fue bajo (revascularización percutánea 2,5% y quirúrgica 1,5%) y el tamizaje no generó un cambio significativo en el uso de AAS, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o betabloqueantes.

Queda por definir la utilidad del tamizaje de isquemia silente en pacientes diabéticos de alto riesgo que no han sido evaluados específicamente en los estudios analizados.

La American Diabetes Association (ADA)<sup>(18)</sup> no recomienda el tamizaje rutinario de isquemia silente en pacientes asintomáticos con diabetes, ya que no se ha demostrado beneficio, siempre y cuando se realice un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular. Los estudios para descartar coronariopatía deberían realizarse en diabéticos con sintomatología coronaria típica o atípica, evidencia de enfermedad vascular periférica o carotídea o en quienes tienen un ECG de reposo anormal.

El estudio BARDOT realizó un tamizaje sistemático de isquemia en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos con alto riesgo de enfermedad arterial coronaria (n=400) dado por daño de órgano blanco (enfermedad arterial periférica o carotídea oclusiva, retinopatía, microalbuminuria o neuropatía autonómica cardíaca), o por edad mayor de 55 años con duración de la diabetes mayor a cinco años y dos factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los pacientes con isquemia silente fueron aleatorizados a revascularización sistemática asociada a tratamiento médico óptimo (TMO) o a TMO exclusivo. No hubo diferencias significativas en la tasa de eventos cardiovasculares a largo plazo entre los dos grupos.

Hay que destacar que el número de pacientes en este último estudio fue bajo y que hubo una tendencia no significativa de beneficio a favor de la revascularización.

BARDOT no fue un estudio de tamizaje versus no tamizaje. Por lo tanto persiste la duda de un eventual beneficio en la morbimortalidad de los pacientes diabéticos asintomáticos de alto riesgo que son sometidos a tamizaje de isquemia silente versus aquellos que no lo son, derivado de la optimización del tratamiento médico-revascularización.

*En suma: si bien la prevalencia de isquemia silente es mayor en los pacientes diabéticos no se ha demostrado un beneficio en su morbimortalidad con la búsqueda sistemática de la misma. Sin embargo, la población de diabéticos asintomáticos de alto riesgo no ha sido explorada aún en forma adecuada. No se recomienda realizar un tamizaje sistemático de isquemia en los diabéticos asintomáticos. Pero, aunque no hay evidencia concluyente, sería razonable realizarlo en aquellos diabéticos asintomáticos con alteraciones en el ECG basal sugestivas de enfermedad coronaria o enfermedad vascular demostrada en otros territorios y probablemente en aquellos con múltiples factores de riesgo asociados.*

## **Resultados de la revascularización en el paciente diabético comparado con el no diabético**

Desde el punto de vista anatómico, la mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes diabéticos tienen una mayor extensión de la enfermedad coronaria ateromatosa que los no diabéticos. Esto implica una mayor extensión de la afectación en un determinado vaso (en cada lesión y en el compromiso de diferentes sectores) así como en el número de arterias coronarias comprometidas<sup>(19,20-26)</sup>.

En el aumento del riesgo de desarrollo de eventos coronarios contribuye una mayor disfunción endotelial<sup>(27-38)</sup>, activación plaquetaria<sup>(39-44)</sup> y anomalías de la coagulación<sup>(45-56)</sup>.

Considerando estos hechos, sería razonable esperar peores resultados en la revascularización del diabético con respecto al no diabético.

El análisis de la evidencia apoya a grandes rasgos esta aseveración. Se revisarán los estudios sobre este tema de acuerdo con las diferentes técnicas de revascularización y en orden cronológico.

### **Angioplastia con balón**

La angioplastia con balón fue el primer tipo de procedimiento de revascularización percutánea (PCI) disponible. Realizada por primera vez en 1977 por Andreas Gruntzig, constituyó un hito en la historia de la

cardiología invasiva<sup>(57)</sup>.

Los estudios que compararon los resultados de la angioplastia con balón confirmaron peores resultados en diabéticos que en no diabéticos. Así, un análisis combinado de los registros EMORY<sup>(22)</sup> y NHLBI<sup>(58,59)</sup> mostró una menor sobrevida ( $p < 0,0001$ ), mayor incidencia de infarto no fatal ( $p < 0,0001$ ) y mayor necesidad de nueva revascularización, tanto quirúrgica como no quirúrgica ( $p < 0,0001$ ), en los pacientes diabéticos sometidos a angioplastia con balón con respecto a los no diabéticos al cabo de nueve años de seguimiento. La mortalidad intrahospitalaria tuvo un resultado concordante (OR 3,34; IC 95% 1,79-6,23;  $p < 0,001$ ).

## Stents metálicos

Los stents metálicos son mallas huecas de forma tubular que se implantan en el segmento coronario estenosado. Cumplen dos propósitos: 1) evitar y eventualmente tratar el cierre agudo de la arteria intervenida, secundario a la disección intimal provocada por el balón de angioplastia, y 2) reducir las tasas de reestenosis al proporcionar un armazón no colapsable a la arteria dilatada e impedir el retroceso elástico tardío. El primer stent metálico fue implantado por Ulrich Sigwart y colaboradores en 1986<sup>(57)</sup>.

De nuevo, los resultados luego del implante de stents metálicos son peores en los diabéticos que en los no diabéticos.

Un estudio prospectivo de cohortes de Abisaid y colaboradores, que incluyó 954 pacientes, evidenció una mayor incidencia de eventos adversos en los diabéticos con respecto a los no diabéticos. El riesgo relativo de mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos insulino dependientes, a quienes se les realizó angioplastia con colocación de stents metálicos, con respecto a los pacientes diabéticos no insulino dependientes y los no diabéticos sometidos a similar procedimiento ( $p < 0,05$  para cada comparación)<sup>(60)</sup>.

Los resultados luego de un año de seguimiento en este mismo estudio mostraron una sobrevida libre de nueva revascularización de la lesión objetivo de 72% en los pacientes diabéticos insulino dependientes, de 83% en los diabéticos no insulino dependientes y de 84% en los no diabéticos ( $p < 0,05$  para cada comparación). La sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores fue de 60%, 70% y 76% respectivamente ( $p = 0,0004$ ).

La reestenosis es más frecuente en los diabéticos revascularizados con stents metálicos que en los no diabéticos tratados con la misma técnica. Así lo demuestra un metaanálisis de cinco estudios clínicos no aleatorizados que analizó la reestenosis angiográfica a 5-6 meses (RR de

reestenosis angiográfica 36,8% en diabéticos versus 26,3% en no diabéticos, OR 1,6; IC 95% 1,4-1,9;  $p < 0,001$ ). Lo mismo sucede con la complicación más significativa de reestenosis clínica. En este sentido, otro metaanálisis de cuatro estudios de pacientes sometidos a angioplastia con stents metálicos que reportaron tasas de reestenosis clínica mostró que los pacientes diabéticos también tuvieron un mayor riesgo relativo de dicho evento que los pacientes no diabéticos<sup>(59)</sup>.

## **Stents metálicos y liberadores de drogas**

Los stents liberadores de drogas surgieron para disminuir las tasas de reestenosis intrastent que no son despreciables luego del implante de stents metálicos. Sus componentes básicos son una malla de acero inoxidable, una droga antiproliferativa como paclitaxel, sirolimus (rapamicina) o alguno de sus derivados, como everolimus o zotarolimus, y un polímero que sirve para controlar la liberación local del agente antiproliferativo. El primer stent liberador de drogas fue implantado en 1999<sup>(57)</sup>.

En la evaluación de dos registros con seguimiento a largo plazo de pacientes diabéticos y no diabéticos que fueron tratados con revascularización percutánea con stents metálicos o liberadores de drogas, se concluyó que los pacientes diabéticos tuvieron una mayor incidencia de eventos que los no diabéticos. En este sentido, el registro danés<sup>(61)</sup> con 12.347 pacientes (1.575 diabéticos) mostró en un seguimiento a 24 meses un aumento tanto de la mortalidad global como de IM no fatal. También el National Cardiovascular Registry<sup>(62)</sup> realizó un seguimiento a cinco años de 405.679 pacientes de edad mayor o igual a 65 años (30% diabéticos) y mostró un riesgo relativo significativamente mayor de muerte, IM no fatal, necesidad de nueva revascularización y hospitalización por sangrados. Este riesgo fue mayor en los diabéticos insulín dependientes.

## **Stents liberadores de drogas**

La evidencia disponible con este tipo de revascularización demuestra, en general, peores resultados en los diabéticos con respecto a los no diabéticos.

A modo de ejemplo, un subestudio del SORT OUT IV<sup>(63)</sup> con 2.774 pacientes (14,1% diabéticos) comparó los eventos clínicos adversos en pacientes con y sin diabetes tratados con stents liberadores de everolimus o stents liberadores de sirolimus. La aleatorización se

estratificó de acuerdo a la presencia o ausencia de diabetes. Al cabo de 18 meses, el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardíaca, IM, trombosis definida del stent o revascularización del vaso culpable) fue significativamente mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (13,1% versus 6,4%; HR 2,08; IC 95% 1,51-2,86). No hubo diferencias significativas en cuanto a seguridad o eficacia entre los dos tipos de stents liberadores de drogas en ninguno de los dos grupos. Siete estudios reportaron la diabetes como factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis intrastent en pacientes angioplastiados en quienes se colocó stents liberadores de drogas<sup>(64)</sup>. El análisis de los datos individuales de 5.130 pacientes (30% diabéticos) del Programa Clínico Global RESOLUTE<sup>(65)</sup>, en un seguimiento a dos años, mostró que el fallo del vaso coronario objetivo (muerte cardíaca, IM relacionada con vaso tratado y necesidad de revascularización por isquemia del vaso tratado) de los pacientes tratados con stents liberadores de zotarolimus fue similar en el grupo de diabéticos no insulino dependientes que en los no diabéticos (8,0% vs 7,1%). Los pacientes diabéticos tratados con insulina tuvieron, en cambio, tasas significativamente mayores de fallo de la lesión objetivo (13,7%). Si bien estos resultados parecen ser prometedores dada la “equiparación” de riesgo de los pacientes diabéticos tipo 2 con los no diabéticos, se requieren estudios ulteriores para confirmarlo.

## **Cirugía de revascularización miocárdica**

En 1968, René Favoloro publicó la primera serie de puentes venosos aortocoronarios en América<sup>(66)</sup>. En el mismo año, Bailey y Hirose reportaron la realización de anastomosis mamario DA exitosa<sup>(67)</sup>. La cirugía de revascularización miocárdica ha mostrado peores resultados en diabéticos que en no diabéticos. A modo de ejemplo, en el registro del Erasmus Medical Center<sup>(68)</sup> (n=1.041), la mortalidad a 10, 20 y 30 años fue significativamente mayor en los sujetos diabéticos sometidos a revascularización miocárdica entre 1971 y 1980 (p<0,01). Otro registro<sup>(69)</sup> discriminó el riesgo de mortalidad según el compromiso multiparenquimatoso de un grupo de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (diabéticos y no diabéticos). A diez años la mortalidad fue progresivamente mayor en los pacientes no diabéticos, en diabéticos sin complicaciones, diabéticos con enfermedad vascular periférica, diabéticos con falla renal y diabéticos con enfermedad vascular periférica y falla renal (p<0,001). Con respecto a los eventos a corto plazo, el análisis de todos los pacientes (n=14.051) sometidos a cirugía de revascularización



miocárdica (aislada o asociada a sustitución valvular) durante el año 2012 reportados a la base de datos del programa de cirugía de revascularización miocárdica de California, evidenció en los pacientes diabéticos (tanto los no insulino dependientes como los insulino dependientes) un aumento significativo de eventos adversos mayores con respecto a los no diabéticos, siendo mayor el incremento del riesgo en los diabéticos insulino dependientes (no insulino dependientes OR 1,15; IC 95% 1,04-1,26;  $p = 0,005$  e insulino dependientes OR 1,49; IC 95% 1,32-1,68;  $p < 0,0001$ ). Este incremento del riesgo se mantuvo para las diferentes categorías de cirugía<sup>(70)</sup>.

También el riesgo de falla renal aguda posquirúrgica es mayor en los pacientes diabéticos (mayor aún en los insulino dependientes) con respecto a los no diabéticos, independientemente de la función renal previa del paciente. Así lo evidenció el registro sueco SWEDEHEART<sup>(71)</sup> en los pacientes sometidos a una primera cirugía de revascularización miocárdica aislada entre 2003 y 2013 ( $n = 36.106$ ) (diabéticos tipo 1: OR 4,89; IC 95% 3,82-6,25 versus diabéticos tipo 2: OR 1,27; IC 95% 1,16-1,40).

Un resultado promisorio surge del análisis de un registro retrospectivo<sup>(72)</sup> de 791 pacientes (389 diabéticos y 402 no diabéticos) con enfermedad de tres vasos que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria fuera de bomba usando solo arteria mamaria interna bilateral esqueletizada del 2001 hasta el 2010. A diez años no hubo diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos en lo concerniente a sobrevida ( $84,2\% \pm 4,5\%$  versus  $80,8\% \pm 4,7\%$ ;  $p = 0,828$ ), sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores ( $73,5\% \pm 5,2\%$  versus  $71,8\% \pm 5,3\%$ ;  $p = 0,431$ ), desarrollo de infección esternal profunda (OR 1,11; IC 95% 0,23-5,31;  $p = 0,895$ ), y riesgo de nueva revascularización sobre vaso objetivo (HR 0,67; IC 95% 0,16-2,80;  $p = 0,585$ ).

*En suma: cualquiera sea el tratamiento de revascularización empleado los resultados son peores en los diabéticos que en los no diabéticos. Algunos avances en las técnicas de revascularización percutánea y quirúrgica podrían disminuir la brecha.*

## **Comparación de los diferentes tratamientos**

Para un análisis ordenado del tema creemos conveniente realizar una comparación a lo largo del tiempo de los resultados de las técnicas de revascularización percutánea entre sí, comparados con los de las técnicas quirúrgicas, estas últimas entre sí y por último la

revascularización versus el tratamiento médico.

## **Comparación de los resultados de los distintos procedimientos de revascularización percutánea en los diabéticos**

### **Angioplastia con balón versus stents metálicos**

No hay ensayos clínicos aleatorizados significativos que hayan explorado este punto. La evidencia consiste fundamentalmente en estudios no aleatorizados, registros y metaanálisis de los mismos.

En este sentido, un metaanálisis de cuatro estudios<sup>(59)</sup> con 555 pacientes mostró una reducción significativa del riesgo de reestenosis angiográfica (59% vs 29%;  $p < 0,001$ ) y de oclusión del vaso tratado (4% vs 13%;  $p < 0,005$ ) a los seis meses luego del procedimiento con el uso de stents metálicos frente a la angioplastia con balón. El estudio prospectivo de cohortes de Van Belle y colaboradores (n=314) demostró, además de una reducción significativa en la tasa de reestenosis y de oclusión angiográfica a seis meses en los pacientes tratados con stents metálicos, un beneficio significativo en la disminución de riesgo del objetivo combinado de muerte cardíaca e IM no fatal así como del objetivo de necesidad de nueva revascularización luego de cuatro años de seguimiento<sup>(73)</sup>.

Hechos concordantes mostró un análisis retrospectivo<sup>(74)</sup> del registro NHLBI, donde se comparó el riesgo relativo de eventos intrahospitalarios en pacientes sometidos a angioplastia con balón entre 1985 y 1986 versus los pacientes sometidos en su mayoría a angioplastia con colocación de stents metálicos entre 1999 y 2002. Los pacientes tratados con angioplastia con balón tuvieron un riesgo significativamente mayor de oclusión aguda ( $p < 0,001$ ), IM ( $p < 0,05$ ), muerte ( $p < 0,001$ ) y necesidad de cirugía de revascularización miocárdica ( $p < 0,001$ ) que los pacientes tratados con stents metálicos. Como todo estudio retrospectivo tiene muchas limitaciones, entre ellas que los pacientes tratados con stents metálicos pueden haber tenido un tratamiento médico más moderno que el otro grupo.

*En suma: si bien los estudios disponibles que compararon los resultados de la angioplastia con balón versus el implante de stents metálicos no son de un diseño óptimo, parece razonable plantear que los stents metálicos presentan un beneficio consistente en lo que respecta a la reducción de la tasa de reestenosis y que podría existir un beneficio*

*adicional en cuanto a la reducción de muerte o infarto.*

## **Stents metálicos versus stents liberadores de drogas**

Es conveniente analizar aquí algunos metaanálisis y registros.

Stettler y colaboradores efectuaron un *network* metaanálisis de 35 ECA (n=14.349) que compararon los resultados del implante de stents metálicos frente al de stents liberadores de drogas (sirolimus y paclitaxel) en diabéticos (26,8%) y no diabéticos (73,2%)<sup>(75)</sup>.

En los pacientes que recibieron doble antiagregación plaquetaria por un lapso no menor a seis meses no hubo diferencias significativas a largo plazo (cuatro años) en la mortalidad global ni en la incidencia de IM no fatal entre los dos grupos. No obstante, los pacientes tratados con stents metálicos tuvieron un aumento significativo de la necesidad de nueva revascularización.

La comparación entre stents liberadores de sirolimus y liberadores de paclitaxel no mostró diferencias significativas en ninguno de los tres objetivos analizados (muerte, IM no fatal y necesidad de nueva revascularización).

Bangalore y colaboradores encontraron resultados concordantes en un metaanálisis de comparación mixta de 42 ECA con 10.714 diabéticos, en los que 34 de los 42 estudios mantuvieron una doble antiagregación plaquetaria por un lapso de seis meses o más<sup>(76)</sup>. En un seguimiento de tres años no hubo diferencias significativas en lo referente a muerte e IM no fatal entre los pacientes que recibieron stents metálicos frente a los que recibieron stents liberadores de drogas. Otra vez, el riesgo de la necesidad de una nueva revascularización fue significativamente menor con el uso de stents liberadores de drogas sin aumentar el riesgo de trombosis intrastent.

Lo novedoso de este metaanálisis es que los stents liberadores de everolimus parecieron ser los más eficaces y seguros. Otros stents liberadores de drogas de segunda generación (zotarolimus) tenían datos publicados muy limitados, lo que no permitió sacar conclusiones.

La disminución significativa del riesgo de necesidad de revascularización de la lesión objetivo en los diabéticos a largo plazo con el uso de stents liberadores de drogas frente a los stents metálicos también se evidenció en dos registros ya analizados: el registro danés<sup>(62)</sup> y el National Cardiovascular Data Registry en diabéticos añosos<sup>(63)</sup>.

Este último registro demostró un beneficio en la incidencia de IM y de muerte con el uso de stents liberadores de drogas que no se observó en el resto de los estudios. Hubo una disminución de la tasa de IM en los diabéticos insulino dependientes y de muerte en todos los diabéticos, que

los propios autores plantean que pueda ser secundario a un sesgo no detectado en la selección del tipo de stent según las características de los pacientes.

### **Stents liberadores de drogas de primera generación (paclitaxel) versus segunda generación (everolimus)**

Un ECA comparó stents liberadores de paclitaxel y stents liberadores de everolimus en 1.830 diabéticos. El estudio tuvo un diseño de no inferioridad. Al cabo de un año el uso de los stents liberadores de paclitaxel se asoció con un aumento significativo del riesgo relativo de fallo del vaso objetivo definido como muerte cardíaca, IM vinculado al vaso objetivo o necesidad de nueva revascularización del vaso objetivo. Hay que destacar que la tasa de eventos en el estudio fue menor que la esperada.

El ECA RESOLUT publicó sus resultados al cabo de cinco años (n=2.292, 23% diabéticos) y mostró similar eficacia y seguridad en los pacientes que recibieron stents liberadores de zotarolimus frente a los liberadores de everolimus en el subgrupo de diabéticos.

*En suma: la evidencia sugiere que el uso de stents liberadores de drogas reduce la tasa de reestenosis frente al uso de stents metálicos sin afectar el riesgo de infarto no fatal y muerte. Los stents liberadores de drogas de segunda generación del tipo del everolimus podrían ser más eficaces y seguros que los de primera generación.*

### **Cirugía versus angioplastia en enfermedad multivaso**

La comparación de los resultados de la revascularización quirúrgica y la percutánea en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso ha generado gran controversia. El análisis de la evidencia debe hacerse en diferentes etapas dados los avances técnicos progresivos en ambos tipos de procedimientos.

#### **Primera etapa: angioplastia con balón versus anastomosis mamaria-descendente anterior y puentes venosos**

El trabajo emblemático a analizar en esta etapa es el estudio BARI<sup>(77)</sup>.

Este fue un ECA de 1.829 pacientes (19.3% diabéticos) con enfermedad multivaso. Los diabéticos sometidos a revascularización percutánea tuvieron un aumento de la mortalidad tanto a cinco<sup>(78)</sup> como a diez años<sup>(79)</sup> con respecto a los que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

Simultáneamente se llevó a cabo el registro BARI<sup>(80)</sup>, que abarcó a pacientes que satisfacían los criterios de inclusión del estudio aleatorizado pero que no aceptaron participar en el mismo. La selección del tipo de procedimiento de revascularización estuvo a cargo de los médicos tratantes y no del azar. En este registro no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los diabéticos angioplastiados y los sometidos a cirugía. Esto sugiere que existe un grupo de pacientes diabéticos con enfermedad multivaso pasible de tratamiento percutáneo con resultados similares a los de la cirugía.

### **Segunda etapa: stents metálicos versus anastomosis mamaria-descendente anterior y puentes venosos**

El subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad multivaso de un ECA (ARTS)<sup>(81)</sup> seguidos durante cinco años mostró un aumento de riesgo del objetivo combinado de muerte, IM no fatal y nueva revascularización en los pacientes tratados con stents metálicos frente a cirugía. Sin embargo, este aumento de riesgo se debió a la necesidad de nueva revascularización y no al aumento del riesgo de muerte o IM no fatal.

Resultados diferentes mostró un metaanálisis de diez ECA<sup>(82)</sup> (7.812 pacientes, 1.273 diabéticos) que compararon angioplastia con balón y con stents metálicos versus cirugía en enfermedad multivaso. Hubo un aumento significativo del riesgo de muerte en el subgrupo de pacientes diabéticos sometidos a revascularización percutánea frente a la quirúrgica. Cuando se restringió el análisis a los cuatro estudios (incluyendo el ARTS) en los que se comparó angioplastia con stents metálicos frente a cirugía, el subgrupo de diabéticos siguió teniendo mayor riesgo de muerte con la revascularización percutánea.

### **Tercera etapa: stents liberadores de drogas versus anastomosis mamaria-descendente anterior y otros puentes arteriales y uso de cirugía de revascularización miocárdica “fuera de bomba”**

En 2010 se publicó el ECA CARDIA<sup>(83)</sup>, que aleatorizó a 510 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso o lesión compleja de un vaso, ostial o proximal de DA a revascularización percutánea con colocación de stents (69% liberadores de drogas y 31% metálicos) versus revascularización quirúrgica. Al año, los pacientes angioplastiados mostraron un aumento significativo del riesgo relativo de necesidad de nueva revascularización frente a los sometidos a cirugía, sin diferencias significativas en el riesgo relativo del agregado de muerte, IM o accidente cerebrovascular (ACV).

Hay dos hechos a considerar en este estudio. El primero es que previo a la aleatorización hubo una evaluación de cada caso por parte de un equipo de expertos (cardiólogo intervencionista y cirujano cardíaco). El segundo es que, dado el diseño del estudio y aunque parezca un "trabalenguas", este no demostró que la angioplastia fuera no inferior a la cirugía.

Dos años después se publicó el ECA FREEDOM<sup>(84)</sup>, que incluyó a 1.900 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso que fueron asignados en forma aleatoria a angioplastia con stents liberadores de drogas o a cirugía de revascularización miocárdica. El estudio evidenció un aumento significativo del riesgo del objetivo primario compuesto de mortalidad global, IM no fatal o ACV no fatal al cabo de tres a ocho años con la revascularización no quirúrgica (CRM 18,7% - angioplastia 26,6%,  $p=0,005$ ). Este aumento de riesgo dependió de un incremento de la mortalidad global y de la tasa de IM no fatal mientras que, por el contrario, el riesgo de ACV no fatal fue menor con la revascularización percutánea que con la quirúrgica. La mayoría de los pacientes presentaba lesión de tres vasos (más de 80% en ambos grupos) y tenía un score SYNTAX intermedio (promedio de 26).

El ECA SYNTAX<sup>(85,86)</sup> aleatorizó a 1.800 pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda (TCI) o lesión de tres vasos a revascularización quirúrgica o percutánea con implante de stents liberadores de paclitaxel. Al igual que en CARDIA, antes de la aleatorización, un cirujano cardíaco y un cardiólogo intervencionista definieron que cualquiera de los dos procedimientos podría lograr una revascularización anatómica equivalente en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Se utilizó un diseño de no inferioridad. El objetivo primario fue el agregado de muerte, ACV, IM o necesidad de nueva revascularización al cabo de 12 meses. El grupo sometido a tratamiento percutáneo tuvo una tasa de eventos significativamente mayor que el grupo tratado con cirugía (17,8% vs 12,4%,  $p=0,002$ ) debida en gran medida a una mayor necesidad de nueva revascularización (13,5% vs 5,9%,  $p<0,001$ ). Por lo tanto, el estudio no pudo demostrar no inferioridad de la revascularización percutánea frente a la quirúrgica en la población analizada. Cabe destacar que las tasas tanto de mortalidad como de IM

fueron similares en ambos grupos. Además, el grupo tratado con cirugía presentó un significativo aumento en la incidencia de ACV (2,2% vs 0,6% con PCI;  $p=0,003$ ).

SYNTAX publicó un subestudio preespecificado que comparó los resultados en diabéticos y no diabéticos. Se encontró que al cabo de tres años los diabéticos ( $n=452$ ) tratados en forma percutánea también tuvieron un aumento significativo del riesgo del objetivo primario ya referido frente a los pacientes intervenidos quirúrgicamente (37% vs 22,9%,  $p=0,002$ ). Un análisis exploratorio valoró la tasa de eventos en los diabéticos según la topografía, extensión, severidad y complejidad de las lesiones coronarias con el uso del score de SYNTAX (bajo 0 a 22, intermedio 23 a 32, y alto mayor a 32). Se comprobó un aumento del riesgo significativo del objetivo compuesto primario mencionado con revascularización percutánea en el grupo con score SYNTAX alto y no en el grupo con score de riesgo bajo. Cualquiera fuera el score SYNTAX, los diabéticos tuvieron un mayor riesgo de requerir una nueva revascularización después de revascularización percutánea que luego de cirugía.

Un metaanálisis de tres estudios (SYNTAX, CARDIA y FREEDOM)<sup>(87)</sup> evaluó los resultados a largo plazo. Al año, la revascularización percutánea con stents liberadores de drogas tuvo un aumento significativo del riesgo relativo de necesidad de nueva revascularización (RR 2,48; IC 95% 1,56-3,94;  $p \leq 0,0001$ ), menor riesgo relativo de ACV (RR=0,43; 0,19-0,81;  $p=0,017$ ), sin diferencias en la tasa de muerte (4,11% vs 4,16%; RR=0,97; IC 95% 0,68-1,38;  $p=0,8497$ ) e IM (5,98% vs 3,74%; RR=1,27; IC 95% 0,75-2,15;  $p=0,3714$ ). A cinco años la angioplastia con stents liberadores de drogas mantuvo un riesgo relativo menor de ACV (2,36% vs 4,03%; RR=0,59; IC 95% 0,39-0,89;  $p=0,013$ ), pero con un aumento significativo del riesgo relativo de muerte (RR=1,36; IC 95% 1,11-1,66;  $p=0,0033$ ) e IM (RR=2,01; IC 95% 1,54-2,62;  $p \leq 0,0001$ ).

Otro metaanálisis<sup>(88)</sup> que incluyó el estudio VA CARDS<sup>(89)</sup> a los anteriores mostró resultados concordantes, destacándose que el beneficio en la reducción de eventos adversos con cirugía fue más evidente en el grupo de lesiones coronarias más complejas (mayor score de SYNTAX) y, por otro lado, que el EUROSCORE promedio fue de 3,5, por lo que se trató de una población con un riesgo quirúrgico bajo o intermedio.

También arrojó resultados concordantes una revisión sistemática<sup>(90)</sup> que comparó resultados, tipo de lesiones coronarias y características de pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable sometidos a revascularización quirúrgica o percutánea. Una vez más, los pacientes con enfermedad multivaso y scores SYNTAX altos presentaron mejores resultados con cirugía.

Un registro<sup>(91)</sup> evaluó a 2.974 pacientes diabéticos con enfermedad

multivaso sometidos a revascularización quirúrgica o no quirúrgica con colocación de stents liberadores de everolimus con una mediana de seguimiento de 2,9 años. No hubo diferencias significativas en la mortalidad global (HR=1,06; IC 95% 0,82-1,37; p=0,65). El grupo sometido a intervención percutánea presentó un aumento significativo de IM (HR 1,88; IC 95% 1,34-2,64; p=0,0003) y de necesidad de nueva revascularización (HR 2,21; IC 95% 1,79-2,72; p<0,001) junto con una disminución significativa del riesgo de ACV (HR 0,54; IC 95% 0,32-0,90; p=0,02). El aumento del riesgo de IM con everolimus a largo plazo no se observó en los pacientes que fueron sometidos a revascularización completa (HR 1,37; IC 95% 0,76-2,47; p=0,30).

*En suma: la evidencia disponible sugiere que los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso obtienen mayores beneficios con cirugía de revascularización miocárdica que con revascularización percutánea. Este beneficio depende sobre todo de la reducción de eventos cardíacos mayores y menor necesidad de una nueva revascularización, a expensas de un mayor riesgo de ACV. Cabe destacar que los beneficios de la cirugía son mayores en los pacientes con mayor complejidad anatómica coronaria. Por otro lado, en varios estudios existió una selección prealeatorización de los pacientes por un equipo de expertos. En los estudios en que se usó el criterio clínico del equipo médico tratante en la elección del tipo de procedimiento de revascularización los resultados fueron mejores.*

## **Comparación de los resultados de diferentes técnicas quirúrgicas**

La cirugía sufrió una evolución paralela a la revascularización no quirúrgica con innovaciones técnicas que mejoraron sus resultados. Los estudios que evaluaron comparativamente dichas técnicas no tuvieron la calidad metodológica de los ECA, sino que fueron sobre todo estudios de cohortes.

Una técnica que se incorporó al arsenal terapéutico fue el uso de las dos arterias mamarias (BIMA) en vez de la anastomosis mamario DA única (SIMA). Dorman y colaboradores<sup>(92)</sup> analizaron una cohorte de 1.107 diabéticos seguidos durante un promedio de 8,9 años. El uso de BIMA se asoció con una supervivencia significativamente mayor que el uso de SIMA. Una dificultad que se ha presentado al emplear BIMA es la necrosis o infección esternal vinculada con el compromiso de su vascularización. La "esqueletización" de ambas mamarias internas (disección de la arteria y ligadura de colaterales lo más cerca posible de su tronco) ha disminuido en forma significativa estas complicaciones<sup>(93)</sup>.



En segundo lugar, la revascularización utilizando el mayor número de conductos arteriales posibles es apoyada por estudios que analizaron el empleo de otro conducto arterial como la arteria radial. A modo de ejemplo, un estudio de una cohorte de 818 diabéticos seguidos durante 12 años mostró una mayor tasa de supervivencia con el uso de puente radial que con el de puentes venosos (70% vs 59%,  $p < 0,006$ )<sup>(94)</sup>.

Por último, la no utilización de circulación extracorpórea en la cirugía llamada "fuera de bomba" o "a corazón batiente" redujo la mortalidad a 30 días en un estudio de cohortes<sup>(95)</sup> de 857 diabéticos (0,3% vs 4,2%; OR=0,09; IC 95% 0,01-0,70;  $p=0,021$ ) y al año (4,0% vs 10,6%; OR=0,40; IC 95% 0,22-0,75;  $p=0,004$ ), así como las complicaciones neurológicas y la necesidad de hemodiálisis con respecto a los pacientes intervenidos bajo circulación extracorpórea.

*En suma: parece entonces que los pacientes diabéticos se benefician del uso de otras arterias más allá de la mamaria interna única (BIMA y puentes radiales) así como de la cirugía fuera de bomba.*

## **Revascularización versus tratamiento médico**

Hasta aquí se ha analizado en forma comparativa diferentes métodos de revascularización en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. Sin embargo, el médico tratante se enfrenta en primer lugar a la decisión de mantener al paciente con un TMO o intentar alguna técnica de revascularización. Es por ello que en este capítulo se analizarán los resultados del TMO frente a las técnicas de revascularización.

Un estudio paradigmático en este sentido es el COURAGE<sup>(96)</sup>. Como bien lo dice su nombre, en este estudio se tuvo el coraje de comparar TMO versus revascularización percutánea, asociada a TMO, en pacientes con cardiopatía isquémica estable sintomática con isquemia demostrada y lesión coronaria  $>70\%$  o con lesiones coronarias  $>80\%$  sin elementos de alto riesgo, pasibles de revascularización percutánea.

El subgrupo de pacientes diabéticos ( $n=766$ ) no presentó diferencias significativas en el objetivo final compuesto primario de mortalidad global o IM no fatal (HR 0,99; IC 95% 0,73-1,32).

Hay que destacar que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una cineangiocoronariografía (CACG), con lo que se descartaron algunos pacientes de alto riesgo y los no pasibles de angioplastia.

Otro ECA, el BARI 2D<sup>(97)</sup>, comparó TMO con revascularización quirúrgica o percutánea en 2.368 diabéticos con cardiopatía isquémica estable. Se incluyeron pacientes con lesiones coronarias de 50% o más y estudio no invasivo de provocación de isquemia positivo o con lesiones coronarias

de 70% o más e isquemia clínica. Todos los pacientes debían ser pasibles de revascularización percutánea o quirúrgica. Se excluyó a los diabéticos con lesión de TCI. A cinco años no hubo diferencias significativas entre los pacientes asignados a TMO exclusivo y el grupo asignado a revascularización además de TMO, en lo referente a eventos duros (sobrevida global 87,8% vs 88,3% respectivamente,  $p=0,97$ ; supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores 75,9% vs 77,2%,  $p=0,70$ ). Cuando se analizaron por separado los subgrupos de revascularización quirúrgica y de revascularización percutánea frente al TMO exclusivo, la primera tuvo un beneficio en lo referente a la supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores (77,6% vs 69,5%,  $p=0,01$ ), mientras que la revascularización percutánea no presentó diferencias significativas con el TMO exclusivo (77% vs 78,9%,  $p=0,15$ ). Dos estudios post hoc de BARI 2D merecen una particular atención. Uno de ellos<sup>(98)</sup> analizó el objetivo compuesto de muerte, IM no fatal o ACV según el score de riesgo angiográfico y el tipo de tratamiento. Se observó que el único grupo que se benefició de la revascularización quirúrgica en la disminución del riesgo de eventos mayores frente a TMO exclusivo fue el de los pacientes con un score de riesgo angiográfico alto (24,8% vs 36,8%,  $p=0,0051$ ).

El segundo estudio mostró que los pacientes revascularizados, sea en forma quirúrgica o percutánea, tuvieron una menor necesidad de revascularización ulterior, menor presencia de angina y mejor calidad de vida que los asignados a TMO exclusivo<sup>(99)</sup>.

Hay que destacar los siguientes hechos del estudio BARI 2D:

- Todos los pacientes fueron sometidos a CACG para definir la anatomía coronaria.
- Los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica tuvieron mayor porcentaje de lesión de tres vasos (52% vs 20%), de vasos con oclusión total (61% vs 32%), de compromiso de DA proximal (19% vs 10%) así como un mayor número de lesiones.
- La menor tasa de eventos que se observó en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica dependió de un menor número de IM no fatales.
- En los pacientes sometidos a revascularización percutánea se usaron stents liberadores de drogas en 35% de los casos, stents metálicos en 56% y angioplastia con balón en 9%.

*En suma: el análisis de la evidencia no avala la revascularización sistemática en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable, aunque sean sintomáticos o con isquemia demostrada en estudios no invasivos de estrés y lesiones coronarias significativas. Esta afirmación no es válida para los pacientes de alto riesgo como, por ejemplo, los portadores de lesión significativa de TCI, que fueron sistemáticamente excluidos de estos estudios.*

Los diabéticos portadores de una anatomía coronaria compleja se benefician más de la cirugía de revascularización que reduce la tasa de eventos mayores, sobre todo IM. En los pacientes con menor complejidad anatómica coronaria no se ha demostrado un beneficio de la revascularización percutánea en cuanto a reducción de eventos mayores frente a TMO. Sí parece haber beneficio con esta modalidad de revascularización en lo referente a la mejoría de la angina y de la calidad de vida.

## **Selección de la estrategia terapéutica**

Si bien los procedimientos de revascularización se han ido optimizando a lo largo del tiempo, y existen técnicas con resultados prometedores, cualquier procedimiento de revascularización tiene peor resultado en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Este hecho podría explicarse por las características anatómicas y funcionales propias de la cardiopatía del diabético.

El objetivo terapéutico principal es evitar eventos tromboticos agudos y desarrollo de disfunción ventricular izquierda.

Los pacientes diabéticos portadores de una cardiopatía isquémica estable sin anatomía coronaria de alto riesgo que permanecen asintomáticos o con síntomas no limitantes bajo TMO no se benefician de revascularización. El beneficio de la revascularización frente al TMO en los pacientes con lesión de uno o dos vasos sin compromiso de DA proximal y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal es escaso. Para el control de los síntomas en este tipo de pacientes se aconseja la revascularización percutánea con implante de stents liberadores de drogas de segunda generación del tipo everolimus, o eventualmente stents metálicos, a pesar del beneficio que tendría la cirugía de revascularización coronaria en la disminución de la necesidad de nueva revascularización.

Por el contrario, en los pacientes con lesión de dos o tres vasos con compromiso de DA proximal o TCI se aconseja la revascularización quirúrgica, ya que no hay evidencia que avale el uso de la revascularización percutánea frente a ésta.

El beneficio de la revascularización en los pacientes con isquemia asintomática es dudoso, especialmente en aquellos que no son de alto riesgo.

En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica debería intentarse, dentro de lo posible y de la experiencia del equipo quirúrgico, el uso de BIMA con técnica de esqueletización, de puentes radiales y de cirugía fuera de bomba.

Hay que enfatizar en la importancia de individualizar el tratamiento de cada paciente según el mejor juicio clínico del equipo médico tratante (lo que como se mencionó se realizó aun en los estudios aleatorizados). La necesidad de revascularizar o no y la elección de la técnica debería tener en cuenta estos hechos.

A modo de ejemplo, una publicación reciente plantea el siguiente algoritmo<sup>(100)</sup> para definir el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable sintomática en los pacientes diabéticos, que creemos útil a la luz de la evidencia actual.

- Evaluar el quantum isquémico:
  - Si corresponde a una isquemia leve o moderada se mantiene con TMO. Posteriormente se evalúa la respuesta al tratamiento. Si el control de los síntomas no es satisfactorio se realiza una CACG.
  - Si en la evaluación la isquemia es severa se realiza directamente la CACG.
- Resultado de la CACG:
  - Lesión significativa de uno o dos vasos sin compromiso de la DA proximal: se aconseja la revascularización percutánea preferiblemente con stent liberador de drogas.
  - Lesión significativa de TCI, tres vasos o dos vasos con DA proximal: se aconseja la cirugía de revascularización miocárdica.

Sin embargo, los autores aconsejan en este algoritmo, una vez realizada la CACG, que la última palabra la debería tener un equipo médico cardiológico que considere factores anatómicos, técnicos y clínicos.

## Bibliografía

1. **Crea F, Gaspardone A.** New look to an old symptom: angina pectoris. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3766–73.
2. **Kannel WB, Abbott RD.** Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984 Nov;311(18):1144–7.
3. **Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, et al.** Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988 Feb;108(2):170–5.
4. **Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A.** Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47(1):65–71.
5. **Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et**

- al.** Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2006 Mar; 27(6): 713–21.
6. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol.* 1997 Jan; 79(2): 134–9.
7. **Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, et al.** Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2013 Apr; 227(2): 307–312.
8. **Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al.** Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004 Aug; 27(8): 1954–61.
9. **Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, et al.** Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(10): 1001–1010.
10. **Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ.** Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 4; 45(1): 43–9.
11. **Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al.** Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004 Apr; 25(7): 543–50.
12. **Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ.** Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J.* 2004 May; 147(5): 890–6.
13. **Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.** Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr; 301(15): 1547–55.
14. **Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al.** Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials.* 2011 Jan 26; 12: 23.
15. **Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JAC, Rosen BD, May HT,**

**Knight S, et al.** Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec; 312(21): 2234–2243.

16. **Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al.** Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*. 2007 Nov; 30(11): 2892–8.

17. **Bauters C, Lemesle G.** Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 10; 16: 90.

18. **American Diabetes Association.** Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(Suppl 1): S75–87.

19. **Robertson WB, Strong JP.** Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1968 May; 18(5): 538–51.

20. **Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC.** Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 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 Oct; 69(4): 498–506.

21. **Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Syväne M.** Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 15; 86(10): 1080–5.

22. **Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al.** Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995 Feb 15; 91(4): 979–89.

23. **Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, et al.** Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Mar 15; 21(4): 920–5.

24. **Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A, et al.** Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation*. 1992 Apr; 85(4): 1254–64.

25. **Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E.** Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000 May; 43(5): 632–41.

26. **Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, Hatzissavas J, Kouvaras G, Stefanidis A, et al.** Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology*. 1999 Dec;50(12):997–1006.
27. **Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al.** Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):e138-143.
28. **Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al.** Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):573–9.
29. **Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al.** Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1276–82.
30. **Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J.** Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1387–93.
31. **Miura H, Wachtel RE, Loberiza FR, Saito T, Miura M, Nicolosi AC, et al.** Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels. *Circ Res*. 2003 Feb 7;92(2):151–8.
32. **Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, Sachs R, Attali JR, Valensi P.** Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation*. 1998 Mar 3;97(8):736–43.
33. **Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al.** Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):146–54.
34. **Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al.** Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med*. 2004 May 4;140(9):700–8.
35. **Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ.** Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):109–17.
36. **Mather KJ, Verma S, Anderson TJ.** Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1344–50.
37. **Mullen MJ, Wright D, Donald AE, Thorne S, Thomson H,**

- Deanfield JE.** Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Aug; 36(2): 410–6.
38. **Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT.** Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jul; 36(1):94–102.
39. **Winocour PD.** Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1992 Oct; 41 Suppl 2:26–31.
40. **Davi G, Catalano I, Aversa M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, et al.** Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990 Jun 21; 322(25): 1769–74.
41. **Calverley DC, Hacker MR, Loda KA, Brass E, Buchanan TA, Tsao-Wei DD, et al.** Increased platelet Fc receptor expression as a potential contributing cause of platelet hypersensitivity to collagen in diabetes mellitus. *Br J Haematol.* 2003 Apr; 121(1): 139–42.
42. **Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al.** In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation.* 1999 Jan 19; 99(2):224–9.
43. **Rosove MH, Frank HJ, Harwig SS.** Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1984 Apr; 7(2):174–9.
44. **Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S.** Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Feb; 35(2):300–7.
45. **Kwaan HC.** Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes.* 1992 Oct; 41 Suppl 2:32–5.
46. **Ostermann H, van de Loo J.** Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis.* 1986; 16(6):386–416.
47. **Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG.** Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 18; 133(2):81–91.
48. **Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al.** Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000 Oct 3; 102(14):1634–8.
49. **Badawi H, el-Sawy M, Mikhail M, Nomeir AM, Tewfik S.** Platelets, coagulation and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic



- patients with quiescent coronary heart disease. *Angiology*. 1970 Sep;21(8): 511–9.
50. **Small M, Lowe GD, MacCuish AC, Forbes CD.** Thrombin and plasmin activity in diabetes mellitus and their association with glycaemic control. *Q J Med*. 1987 Dec;65(248):1025–31.
51. **Gray RP, Patterson DL, Yudkin JS.** Plasminogen activator inhibitor activity in diabetic and nondiabetic survivors of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1993 Mar;13(3): 415–20.
52. **McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE.** Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*. 1994 Jan;43(1):104–9.
53. **Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H.** Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2213–21.
54. **Zhang J, Ren S, Sun D, Shen GX.** Influence of glycation on LDL-induced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Jul;18(7):1140–8.
55. **Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE.** Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):321–30.
56. **Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al.** Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):973–7.
57. **Chen D, Jepson N.** Coronary stent technology: a narrative review. *Med J Aust*. 2016 Sep 19;205(6): 277–81.
58. **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 Oct;94(8): 1818–25.
59. **Mak K-H, Faxon DP.** Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(12):1087–103.
60. **Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al.** The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):584–9.
61. **Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, Kaltoft A, Tilsted HH, Lassen JF, et al.** Long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with and without diabetes mellitus in Western

- Denmark. *Am J Cardiol.* 2010 Jun 1; 105(11): 1513–9.
62. **Hillegass WB, Patel MR, Klein LW, Gurm HS, Brennan JM, Anstrom KJ, et al.** Long-Term Outcomes of Older Diabetic Patients After Percutaneous Coronary Stenting in the United States: A Report From the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(22): 2280–9.
63. **Okkels Jensen L, Thayssen P, Junker A, Maeng M, Tilsted H-H, Kaltoft A, et al.** Comparison of Outcomes in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus After Revascularization With Everolimus- and Sirolimus-Eluting Stents (from the SORT OUT IV Trial). *AJC.* 2012; 110: 1585–91.
64. **Roffi M.** Coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2015 Jun; 36(24): 1496.
65. **Silber S, Serruys PW, Leon MB, Meredith IT, Windecker S, Neumann F-J, et al.** Clinical Outcome of Patients With and Without Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention With the Resolute Zotarolimus-Eluting Stent 2-Year Results From the Prospectively Pooled Analysis of the International Global RESOLUTE Program. *JCIN.* 2013; 6: 357–68.
66. **Favaloro RG.** Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968 Apr; 5(4): 334–9.
67. **Bailey CP, Hirose T.** Successful internal mammary-coronary arterial anastomosis using a “minivascular” suturing technic. *Int Surg.* 1968 May; 49(5): 416–27.
68. **van Domburg RT, Kappetein AP, Bogers AJJC.** The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Eur Heart J.* 2009 Feb; 30(4): 453–8.
69. **Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, et al.** Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2004 Sep 14; 110(11 Suppl 1): II41-4.
70. **Li Z, Amsterdam EA, Young JN, Hoegh H, Armstrong EJ.** Contemporary Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Insulin-Treated and Non-Insulin-Treated Diabetes. *Ann Thorac Surg.* 2015 Dec; 100(6): 2262–9.
71. **Hertzberg D, Sartipy U, Holzmann MJ.** Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2015 Nov; 170(5): 895–902.
72. **Jeong DS, Sung K, Lee YT, Ahn JH, Carriere KC, Kim WS, et al.** Pure Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting in Diabetic Patients With Triple-Vessel Disease. *Ann Thorac Surg.* 2015 Dec; 100(6): 2190–7.
73. **Van Belle E, Périé M, Braune D, Chmat A, Meurice T, Abolmaali K, 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;40:410–7.

74. **Freeman AM, Abbott JD, Jacobs AK, Vlachos HA, Selzer F, Laskey WK, et al.** Marked improvements in outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *J Intervent Cardiol.* 2006 Dec;19(6):475–82.

75. **Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al.** Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331.

76. **Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al.** Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ.* 2012;345:e5170.

77. **Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.** Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996 25;335(4):217–25.

78. T. B. Influence of Diabetes on 5-Year Mortality and Morbidity in a Randomized Trial Comparing CABG and PTCA in Patients With Multivessel Disease?: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 1997 ;96(6): 1761–1769.

79. The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49: 1600–6.

80. **Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al.** Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. *BARI Investigators. Circulation.* 2000 20;101(24): 2795–802.

81. **Serruys PW, Ong ATL, Van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM, et al.** 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.

82. **Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al.** Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2009 Apr 4;373(9670):1190–7.

83. **Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, De Belder M, et al.** 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. *JACC*. 55:432–440.

84. **Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.** Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20; 367(25):2375–84.

85. **Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al.** Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar; 360(10):961–72.

86. **Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice M-C, Taeymans Y, Nooten GV, et al.** Bypass Versus Drug-Eluting Stents at Three Years in SYNTAX Patients With Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome. *ATS*. 2011; 92: 2140–2146.

87. **Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, Sonnad SS, Weintraub WS.** Meta-analysis of three randomized controlled trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention using drug-eluting stenting in patients with diabetes.

88. **Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF.** Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013 Aug; 2(4): e000354.

89. **Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al.** Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb; 61(8):808–816.

90. **Luthra S, Leiva-Ju Arez MM, Taggart DP.** Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100: 2383–2397.

91. **Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL.** Everolimus Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jul; 8(7):e002626.

92. **Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G.** Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation*. 2012 Dec; 126(25): 2935–2942.

93. **Rubens FD, Boodhwani M.** Skeletonization of the internal thoracic artery for coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2009 Nov; 24(6):559–66.

94. **Hoffman DM, Dimitrova KR, Decastro H, Friedmann P, Geller CM, Ko W, et al.** Improving long term outcome for diabetic patients undergoing surgical revascularization by use of the radial artery conduit:

- a propensity matched study. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013;8. Available from: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/8/1/27>
95. **Renner A, Zittermann A, Aboud A, Pühler T, Hakim-Meibodi K, Quester W, et al.** Coronary revascularization in diabetic patients: off-pump versus on-pump surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013 Aug; 96(2):528–34.
96. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr; 356(15):1503–16.
97. **BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al.** A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun; 360(24):2503–15.
98. **Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, Hardison RM, Feit F, Gersh BJ, et al.** Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2012 Oct; 126(17):2115–24.
99. **Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, et al.** Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011; 123(14): 1492–1500.
100. **Aronson D, Edelman ER.** Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Heart Fail Clin*. 2014 Aug; 12(3):117–133.