

Artigo Original

Desfechos clínicos tardios de pacientes diabéticos tratados com stents farmacológicos eluidores de sirolimus ou everolimus: uma análise do registro DESIRE

J. de Ribamar Costa Jr.*¹, Amanda G.M.R. Sousa, Adriana Moreira, Ricardo Costa, Galo Maldonado, Manuel Cano, Carlos Gordilho, Maurício Nakashima, Ricardo Pavanelo, Enilton Egito, Edson Romano, Lucas P. Damiani, Cantídio Campos-Neto, J. Eduardo Sousa

Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 15 de novembro de 2014
Aceito em 27 de janeiro de 2015

Palavras-chave:

Diabetes melito
Stents farmacológicos
Sirolímo
Trombose coronária

RESUMO

Introdução: Stents farmacológicos (SF) de segunda geração demonstraram melhor desempenho clínico que os de primeira geração, sobretudo pela redução nas taxas de trombose, mas ainda não está claro se esse benefício se estende a diabéticos da prática diária. Objetivamos comparar o desempenho de pacientes diabéticos não selecionados tratados com SF eluidores de sirolimus (SES; primeira geração) vs. SF eluidores de everolimus (SEE; segunda geração).

Métodos: Entre 2007 e 2014, 798 diabéticos foram tratados com SES (n = 414) ou SEE (n = 384) e incluídos nesta análise. Seguimento clínico tardio foi obtido em 99,4% da população e os grupos foram comparados quanto à ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) e trombose de stent.

Resultados: A idade da população foi semelhante, com predomínio do sexo masculino. Em ambas as coortes, a apresentação clínica mais frequente foi a doença coronária estável. Número de vasos tratados ($1,50 \pm 0,62$ vs. $1,52 \pm 0,72$; $p = 0,88$) e extensão total de stents ($36,1 \pm 20,4$ mm vs. $37,7 \pm 22,2$ mm; $p = 0,32$) foram semelhantes. Os pacientes tratados com SEE apresentaram menores taxas de ECAM (15% vs. 6,8%; $p < 0,001$), sobretudo à custa de menor mortalidade cardíaca (5,3% vs. 1,3%; $p < 0,001$). Observou-se também menor ocorrência de trombose de stent definitiva/provável com SF de segunda geração (3,4% vs. 0,5%; $p = 0,004$). **Conclusões:** Nesta experiência unicêntrica, o uso de SEE em diabéticos mostrou-se com menor mortalidade cardíaca e trombose da endoprótese. Esse benefício se fez mais evidente no seguimento mais tardio.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda.
Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Late clinical outcomes of diabetic patients treated with sirolimus or everolimus drug-eluting stents: an analysis of the DESIRE registry

ABSTRACT

Keywords:
Diabetes mellitus
Drug-eluting stents
Sirolimus
Coronary thrombosis

Background: Despite the better clinical performance of second-generation drug-eluting stents (DES) when compared to first-generation DES in controlled trials, mainly due to reduction in thrombosis rate, it remains unclear whether this benefit extends to diabetic patients treated in the daily practice. We sought to compare the clinical outcomes of unselected diabetic patients treated with either sirolimus eluting stents - SES (first-generation DES) or everolimus-eluting stents - EES (second-generation DES).

Methods: Between January 2007 and October 2014 a total of 798 diabetic patients were treated with SES (n = 414) and EES (n = 384). Long-term clinical follow-up was achieved in 99,4% of the population and the groups were compared regarding the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) and stent thrombosis.

Results: In both cohorts age was similar, and most patients were male. Stable coronary disease was the most frequent clinical presentation. The number of treated vessels (1.50 ± 0.62 vs. 1.52 ± 0.72 ; $p = 0.88$) and the total stent length (36.1 ± 20.4 vs. 37.7 ± 22.2 mm; $p = 0.32$) were similar between groups. Patients treated with EES showed lower rates of MACE (15% vs. 6.8%, $p < 0.001$), mainly due to a lower cardiac death (5.3% vs. 1.3%, $p < 0.001$). There was also less definitive/ probable thrombosis with the second generation DES (3.4% vs. 0.5%, $p = 0.004$).

* Autor para correspondência: Hospital do Coração, Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 123, Paraíso, CEP: 04004-030, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: rmcosta@uol.com.br (J.R. Costa Jr.).

A revisão por pares é da responsabilidade Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Conclusions: In this single center experience, the use of EES was associated with reduced cardiac death and stent thrombosis. This benefit was mostly observed in the long-term follow-up.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A presença de diabetes melito eleva em duas a quatro vezes o risco de doença cardiovascular¹ e piora o prognóstico dos indivíduos tratados,^{2,3} independentemente da modalidade de revascularização coronária, cirúrgica ou percutânea instituída.

Estima-se que aproximadamente 25% dos pacientes tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) sejam diabéticos.⁴ Mesmo com o advento dos stents farmacológicos (SF), que, comparados aos stents não farmacológicos, reduziram sobremaneira as taxas de reestenose,⁵⁻⁷ estes indivíduos ainda apresentam pior evolução clínica, com maiores taxas de reestenose, trombose de stent, infarto agudo do miocárdio (IAM) e óbito, quando comparados aos não diabéticos.⁸

Embora alguns ensaios clínicos controlados tenham demonstrado a superioridade dos SF de segunda geração em relação aos de primeira geração, sobretudo na redução de trombose,^{9,10} ainda não está claro se esse benefício se estende aos pacientes diabéticos não selecionados tratados na prática clínica diária.

No presente estudo, objetivamos comparar os desfechos clínicos tardios de pacientes diabéticos minimamente selecionados, tratados com SF de primeira vs. segunda geração e incluídos no Registro DESIRE.

Métodos

Protocolo e população do estudo

Os detalhes do protocolo e os resultados clínicos iniciais do Registro DESIRE (*Drug-Eluting Stent In the REal World*) já foram reportados.¹¹ O Registro DESIRE é um estudo clínico prospectivo, não randomizado, de braço único, com inclusão consecutiva de pacientes em andamento, realizado em uma única instituição (Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio), em São Paulo (SP), com o objetivo de investigar a evolução clínica tardia de pacientes tratados com SF. Desde maio de 2002, a ICP com SF tem sido utilizada como estratégia preferencial nos pacientes encaminhados para tratamento percutâneo de rotina ou emergência na referida instituição. São incluídos pacientes com pelo menos uma lesão com estenose > 50% e anatomia favorável para ICP com implante de stent. Pelo protocolo, não existem limitações quanto ao número de lesões e/ou vasos que podem ser tratados e quanto ao número de SF implantados. O estudo está de acordo com a Declaração de Helsinque relacionada à investigação em humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Na presente análise, foram selecionados apenas os pacientes diabéticos, em uso ou não de insulina, tratados com SF de primeira geração eluidores de sirolimus (Cypher®, Cordis, Warren, Estados Unidos) e de segunda geração eluidores de everolimus (XIENCE®, Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos; ou Promus®, Boston Scientific, Natick, Estados Unidos). Foram incluídos apenas os pacientes tratados a partir de janeiro de 2007, quando houve uma modificação no protocolo antiplaquetário da instituição, e todos os pacientes passaram a receber ácido acetilsalicílico e tienopiridínicos por pelo menos 12 meses após a ICP.

Procedimento

As ICPs foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais e a estratégia final do procedimento foi deixada a critério do operador. Implante de múltiplos stents e/ou tratamento de múltiplas lesões (por procedimento estagiado ou não) também eram permitidos.

O protocolo antitrombótico consistia na administração de dois agentes antiplaquetários: ácido acetilsalicílico e clopidogrel. Pré-tratamento com aspirina 200 a 500 mg e clopidogrel 300 mg foi realizado > 24 horas antes da intervenção para casos eletivos, ou 600 mg de clopidogrel > 2 horas antes do procedimento para síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST. Após a intervenção, a terapia com ácido acetilsalicílico foi mantida indefinidamente, na dose de 100 a 200 mg/dia; o clopidogrel, na dose de 75 mg diárias, foi mantido a partir de janeiro de 2007, pelo período mínimo de 12 meses após a ICP, segundo recomendações do *Food and Drug Administration* (FDA). Durante o procedimento, heparina endovenosa foi administrada (70 a 100 U/kg) para manter o tempo de coagulação ativada > 250 segundos (ou > 200 segundos, no caso de administração de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). Eletrocardiograma com 12 derivações foi obtido antes, imediatamente após e 24 horas depois do procedimento. Exames laboratoriais incluíam enzimas cardíacas (creatina fosfoquinase – CPK e creatina fosfoquinase fração MB – CK-MB massa) pré-procedimento (< 24 horas), 18 a 24 horas pós-procedimento e diariamente, em caso de alteração, até a alta hospitalar.

Objetivos, definições e seguimento clínico

O objetivo primário do estudo foi a comparação na ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no seguimento clínico tardio entre pacientes diabéticos tratados com SF eluidores de sirolimus ou everolimus. O desfecho combinado de ECAM incluía morte cardíaca, IAM ou revascularização da lesão-alvo guiada pela presença de isquemia.

Como regra, todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico.

O diagnóstico de IAM foi baseado no aparecimento de novas ondas Q patológicas em pelo menos duas derivações contíguas no eletrocardiograma e/ou elevação da CK-MB massa > 3 vezes o limite superior da normalidade.

As tromboses de stent foram definidas de acordo com o *Academic Research Consortium* (ARC) em definitiva, provável e possível, e também foram classificadas de acordo com a ocorrência temporal, incluindo fase aguda (< 24 horas do procedimento), fase subaguda (entre 24 horas e 30 dias), fase tardia (entre 1 mês e 12 meses) e fase muito tardia (> 12 meses).

O sucesso angiográfico foi definido como fluxo final *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI 3), ausência de dissecções e estenose residual < 20% pela angiografia coronária quantitativa. O seguimento clínico foi realizado 1 mês, 6 meses e 12 meses após o procedimento e, a seguir, anualmente, consistindo de visita médica agendada ou contato telefônico, realizados segundo protocolo predefinido.

Todos os eventos adversos reportados, incluindo trombose de stent, foram independentemente adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos, incluindo dois experientes profissionais das áreas de cardiologia clínica e invasiva.

Análise estatística

As variáveis são apresentadas como números absolutos e percentuais ou médias e desvios padrão. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui quadrado e, quando indicado, pelo teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste *t* de Student. A ocorrência de eventos adversos em função do tempo foi descrita por meio de curvas de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste *log-rank*. Valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo. As análises foram realizadas com o programa estatístico STATA, versão 10 (StataCorp LP, College Station, Estados Unidos).

Resultados

Características clínicas de base

Entre janeiro de 2007 e outubro de 2014, um total de 3.856 pacientes foi incluído no Registro DESIRE. Destes, 1.280 (33,2%) eram diabéticos. A maioria dessa população (62,3%) foi tratada com SES (*n* = 414) ou SEE (*n* = 384) e incluída na presente análise.

A média de idade da população tratada não diferiu ($61,7 \pm 4,3$ anos vs. $62,1 \pm 4,6$ anos; *p* = 0,88), sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino, em especial no grupo tratado com SEE (69,8% vs. 80,5%; *p* = 0,01). O porcentual de diabéticos em uso de insulina não diferiu significativamente entre ambas as coortes (13,5% vs. 15,1%; *p* = 0,61), e a maioria da população apresentava quadro clínico de doença coronária estável no momento da ICP (60,6% vs. 65,4%; *p* = 0,12). A tabela 1 apresenta a comparação entre as principais variáveis clínicas de ambos os grupos.

Características angiográficas e do procedimento

Aproximadamente 40% dos pacientes de ambos os grupos eram multiarteriais, sendo, em média, tratada 1,5 artéria/paciente, sem diferença significativa entre as coortes. Entretanto, a população tratada com SEE apresentou algumas características angiográficas mais complexas, como maior porcentual de lesões com calcificação moderada/grave (36,7% vs. 50,3%; *p* < 0,01) e de lesões ostiais (5,1% vs. 11,2%; *p* = 0,01).

O diâmetro de referência ($2,76 \pm 0,4$ mm vs. $2,8 \pm 0,5$ mm; *p* = 0,23) e a extensão da lesão ($21,1 \pm 9,6$ mm vs. $22,3 \pm 10,1$ mm; *p* = 0,11) não diferiram entre os grupos, porém, ao final do procedimento, observaram-se maior ganho agudo e menor estenose residual entre os pacientes tratados com SEE. A extensão total dos stents implantados por paciente foi de $36,1 \pm 20,4$ mm vs. $37,7 \pm 22,2$ mm (*p* = 0,32). A tabela 2 detalha os principais achados angiográficos de ambos os grupos.

Desfechos clínicos tardios

O seguimento clínico foi obtido em 99,4% dos indivíduos incluídos neste estudo.

De um modo geral, os pacientes tratados com SF de segunda geração (SEE) apresentaram menos eventos cardíacos adversos, com menor mortalidade (5,3% vs. 1,3%; *p* < 0,001) e tendência para menor taxa de revascularização da lesão-alvo guiada por isquemia (3,4% vs. 1,3%; *p* = 0,06). Observou-se ainda menor ocorrência de trombose definitiva/provável com os SEE (3,4% vs. 0,5%; *p* = 0,004) (tabela 3).

A figura 1 apresenta a incidência cumulativa de ECAM (painel A), óbito cardíaco (painel B) e trombose do stent (painel C) para ambas as coortes.

Tabela 1
Características clínicas de base

Variável	Grupo SES (n = 414)	Grupo SEE (n = 384)	Valor de <i>p</i>
Idade, anos	$61,7 \pm 4,3$	$62,1 \pm 4,6$	0,88
Sexo masculino, n (%)	289 (69,8)	309 (80,5)	0,01
Diabetes em uso de insulina, n (%)	56 (13,5)	58 (15,1)	0,61
Hipertensão arterial, n (%)	363 (87,7)	328 (85,4)	0,37
Dislipidemia, n (%)	282 (68,1)	268 (69,8)	0,72
Tabagismo atual, n (%)	20 (4,8)	22 (5,7)	0,69
IAM prévio, n (%)	103 (24,9)	60 (15,6)	0,002
ICP prévia, n (%)	100 (24,2)	94 (24,5)	0,89
CRM prévia, n (%)	101 (24,4)	105 (27,3)	0,41
Insuficiência renal grave, ^a n (%)	32 (7,7)	28 (7,3)	>0,99
Quadro clínico, n (%)			0,12
Angina estável/isquemia silenciosa	251 (60,6)	251 (65,4)	
SCASST	154 (37,2)	123 (32,0)	
SCACST	9 (2,2)	10 (2,6)	

SES: stent farmacológico eluidor de sirolimus (primeira geração); SEE: stent farmacológico eluidor de everolimus (segunda geração); IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; SCASST, síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento de ST; SCACST: síndrome coronária aguda com supradesnívelamento de ST.

^a Clearance de creatinina < 30 mL/min.

Tabela 2
Características angiográficas e do procedimento

Variável	Grupo SES (n = 414)	Grupo SEE (n = 384)	Valor de <i>p</i>
Extensão da doença, n (%)			0,72
Uniarterial	246 (59,5)	231 (60,1)	
Biarterial	131 (31,6)	114 (29,7)	
Triarterial	37 (8,9)	39 (10,2)	
Número de vasos tratados por paciente	$1,50 \pm 0,62$	$1,52 \pm 0,72$	0,82
Número de stents por paciente	$1,79 \pm 0,95$	$1,82 \pm 0,98$	0,57
Calcificação moderada/importante, n (%) ^a	152 (36,7)	193 (50,3)	< 0,01
Lesão ostial, n (%) ^a	21 (5,1)	43 (11,2)	0,01
Lesão em enxertos venosos, n (%) ^a	19 (4,6)	29 (7,6)	0,21
Bifurcação, n (%) ^a	22 (5,3)	24 (6,2)	0,74
Lesão reestenótica, n (%) ^a	23 (5,6)	13 (3,4)	0,16
ACQ pré-ICP			
Diâmetro de referência do vaso, mm	$2,76 \pm 0,40$	$2,80 \pm 0,50$	0,23
Extensão da lesão, mm	$21,1 \pm 9,6$	$22,3 \pm 10,1$	0,11
Diâmetro da estenose, %	$70,0 \pm 10,0$	$70,9 \pm 9,6$	0,34
ACQ pós-ICP			
Ganho agudo, mm	$1,81 \pm 0,37$	$1,89 \pm 0,39$	0,01
Diâmetro da estenose, %	$3,2 \pm 2,5$	$2,5 \pm 3,6$	0,03
Extensão total dos stents/paciente, mm	$36,1 \pm 20,4$	$37,7 \pm 22,2$	0,32

SES: stent farmacológico eluidor de sirolimus (primeira geração); SEE: stent farmacológico eluidor de everolimus (segunda geração); ACQ: angiografia coronária quantitativa; ICP: intervenção coronária percutânea.

^a Indica a presença de pelo menos uma lesão com a característica avaliada.

Tabela 3
Desfechos clínicos tardios

Desfechos	Grupo SES (n = 413)	Grupo SEE (n = 380)	Valor de <i>p</i>
ECAM, n (%)	62 (15)	26 (6,8)	< 0,001
Óbito cardíaco, n (%)	22 (5,3)	5 (1,3)	< 0,001
Infarto do miocárdio, n (%)	26 (6,3)	16 (4,2)	0,17
Revascularização da lesão-alvo, n (%)	14 (3,4)	5 (1,3)	0,06
Trombose do stent definitiva/provável, n (%)	14 (3,4)	2 (0,5)	0,004

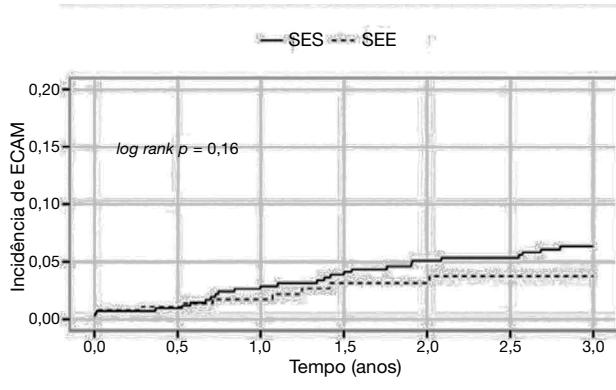
SES: stent farmacológico eluidor de sirolimus (primeira geração); SEE: stent farmacológico eluidor de everolimus (segunda geração); ECAM: eventos cardíacos adversos maiores.

Discussão

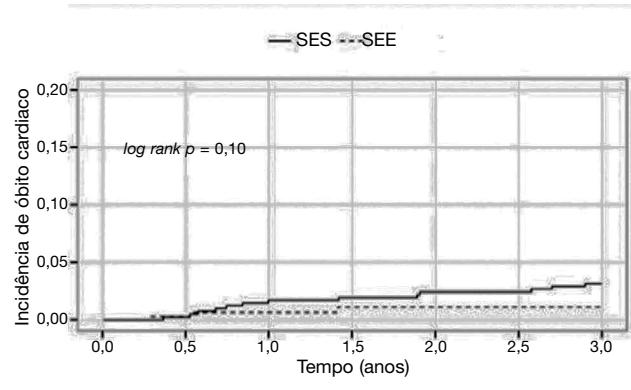
O principal achado do presente estudo diz respeito ao fato de que os SEE demonstraram melhor perfil de eficácia e segurança no tratamento de pacientes diabéticos da prática diária, com menor mortalidade cardíaca e trombose de stent, quando comparados aos SES.

Pacientes com diabetes melito tendem a apresentar uma resposta cicatricial mais exacerbada, com hiperproliferação neointimal após

A



B



C

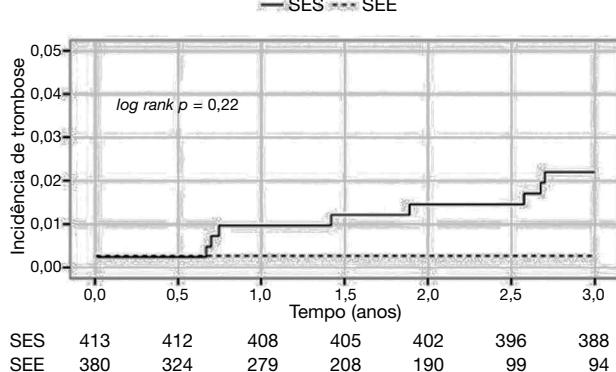


Figura 1. Curva de incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) (A), óbito cardíaco (B) e trombose de stent (C). SES: stent farmacológico eluidor de sirolimus (primeira geração); SEE: stent farmacológico eluidor de everolimus (segunda geração).

tratamento com ICP, fato associado a maiores taxas de reestenose nessa população.¹²

Os SF de primeira geração, com sirolimus ou paclitaxel, com seu elevado poder antiproliferativo, demonstraram, desde os primeiros estudos, ser superiores aos stents não farmacológicos na redução da perda luminal intra-stent e, consequentemente, da necessidade de novos procedimentos de revascularização entre os pacientes diabéticos.

O advento da segunda geração de SF potencialmente melhoraria ainda mais esses resultados, especialmente com uso dos SEE. Estudos em populações que incluem diabéticos e não diabéticos demonstraram a superioridade desses stents sobre os SF de primeira geração com paclitaxel, com redução de trombose, nova revascularização da lesão-alvo e mesmo de mortalidade.^{9,10}

Entretanto, quando se comparam os SEE aos SF de primeira geração com sirolimus, sobretudo em diabéticos, os resultados nem sempre são consistentes. Em dois ensaios clínicos randomizados, o ESSENCE-DIABETES¹³ e o SORT-OUT IV,¹⁴ o uso de SEE mostrou-se apenas não inferior ao SES no tratamento de pacientes com diabetes melito. Em comum, ambos os estudos apresentam um período de seguimento relativamente curto (12 e 18 meses, respectivamente), o que pode ter sido insuficiente para detectar as diferenças entre esses dispositivos, uma vez que, como vimos na presente análise, elas tendem a ocorrer, sobretudo, após o sexto mês, e continuam ocorrendo tardivamente.

Corroborando essa hipótese, recente metanálise publicada por Yan et al., incluindo aproximadamente 1.500 pacientes com diabetes melito advindos de dez ensaios clínicos controlados, alguns com se-

guimento clínico tardio (> 2 anos) disponível, demonstrou que o uso de SEE reduziu mortalidade (risco relativo – RR = 0,58; intervalo de confiança de 95% – IC95%: 0,37-0,90; $p = 0,01$) e trombose (RR = 0,46; IC95%: 0,22-0,95; $p = 0,03$) quando comparado ao SF de primeira geração com paclitaxel ou com sirolimus.¹⁵ Esses resultados estão perfeitamente alinhados com os achados de nosso estudo e provavelmente se justificam pelo maior tempo de seguimento dos pacientes, sobretudo numa fase em que a terapia antiplaquetária dupla já foi descontinuada para a maioria dos indivíduos.

Limitações

Este estudo possui algumas limitações a serem observadas. Primeiramente, trata-se de uma análise não randomizada. Ademais, ainda que se trate da maior casuística nacional comparando esses dois SF em pacientes diabéticos, os números ainda são relativamente pequenos para que se tenham conclusões definitivas. Por fim, trata-se da experiência de apenas uma instituição.

Conclusões

Nesta experiência unicêntrica, o uso de stents farmacológicos de segunda geração eluidores de everolimus em pacientes diabéticos não selecionados mostrou-se mais eficaz e seguro, com menores taxas de mortalidade cardíaca e trombose do stent, quando comparado ao de stents farmacológicos de primeira geração com sirolimus. Esse benefício foi observado, sobretudo, no seguimento mais tardio.

Fonte de financiamento

Não há.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1655-61.
2. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1866-73.
3. 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;32(3):584-9.
4. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):643-56.
5. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al.; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-83.
6. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al.; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23.
7. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.
8. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2140-6.
9. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9710):201-9.
10. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al.; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1663-74.
11. Sousa A, Costa JR Jr, Moreira AC, Cano M, Maldonado G, Costa RA, et al.; Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. Long-term clinical outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *J Interv Cardiol*. 2008;21(4):307-14.
12. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA*. 2005; 293(12):1501-8.
13. Kim WJ, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, et al.; ESSENCE-DIABETES Study Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. *Circulation*. 2011;124(8):886-92.
14. Jensen LO, Thayssen P, Junker A, Maeng M, Tilsted HH, 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). *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1585-91.
15. Yan P, Dong P, Li Z. Second-versus first-generation drug-eluting stents for diabetic patients: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014;10(2):213-21.