

# Durata ottimale della doppia antiagggregazione nel paziente diabetico affetto da coronaropatia

Monica Verdoia<sup>1,3</sup>, Rocco Gioscia<sup>2,3</sup>, Giuseppe De Luca<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cardiologia e Unità Coronarica, Ospedale degli Infermi, ASL Biella;

<sup>2</sup>Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara; <sup>3</sup>Università del Piemonte Orientale, Novara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004b>

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) rappresenta una patologia estremamente comune, interessando oltre 150 milioni di persone nel mondo (1), di cui la maggior parte risultano affetti da DM di tipo 2, la forma associata ad un più alto rischio cardiovascolare.

Infatti, nel DM2, oltre alle alterazioni del metabolismo glucidico, sono presenti iperinsulismo e insulino-resistenza, che rappresentano due fattori determinanti nella patogenesi dei processi infiammatori e trombotici e dell'aterosclerosi coronarica, che condizionano il peggior outcome a breve e a lungo termine dei pazienti diabetici sottoposti a stenting coronarico (2-5).

In Italia sono oltre 3 milioni 200 mila le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 5,31% dell'intera popolazione (16,5% fra le persone di 65 anni e oltre) secondo i dati ISTAT 2016, con una diffusione quasi raddoppiata in trent'anni a fronte di una significativa riduzione della mortalità del 20% in questi pazienti, grazie al miglioramento nelle strategie diagnostiche e terapeutiche (6).

La terapia antiaggregante rappresenta uno dei trattamenti farmacologici cardine nel paziente diabetico (7-8), sia in prevenzione primaria sia, soprattutto, dopo un evento cardiovascolare in presenza di malattia coronarica documentata (Coronary Artery Disease, CAD).

Tuttavia, la strategia antiaggregante convenzionalmente indicata secondo le Linee Guida dopo angioplastica coronarica o sindrome coronarica acuta, ovvero un periodo di doppia antiagggregazione (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) con aspirina e un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>, seguito da una monoterapia a lungo termine (9), ha dimostrato risultati subottimali nella popolazione diabetica. In questi pazienti è emerso un maggiore rischio di recidive ischemiche, sia nel breve termine, sia a distanza dopo un evento cardiovascolare, nonostante l'introduzione di nuovi e più potenti farmaci (10-11), suggerendo quindi la

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

necessità di trattamenti di combinazione più prolungati o di identificare nuove strategie di associazione.

Recenti studi hanno valutato nuove opzioni terapeutiche antiaggreganti nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, inclusi i diabetici, dimostrando i potenziali benefici di trattamenti antiplastrinici più aggressivi e prolungati nel contesto del DM (12-13), seppur al costo di un significativo aumento delle complicanze emorragiche.

Pertanto, pur in presenza di numerose controversie circa la durata ottimale della terapia antiplastrinica nel paziente diabetico con CAD, appare tuttavia fondamentale focalizzare l'attenzione su questa popolazione di pazienti ad elevatissimo rischio cardiovascolare, per identificare strategie condivise tali da consentire un adeguato bilanciamento tra il rischio trombotico ed emorragico, che saranno discusse nella presente rassegna.

#### **PIASTRINE E DIABETE MELLITO: UNA RELAZIONE COMPLESSA**

Il DM è associato ad un significativo incremento del rischio trombotico, determinato da molteplici fattori.

In primis, l'iperglicemia favorisce la produzione di radicali dell'ossigeno, inducendo uno stato pro-infiammatorio, che innesca a sua volta danno endoteliale, attivazione piastrinica, generando un processo automantenetesi (14). Inoltre, iperinsulinismo e insulino-resistenza contribuiscono alla disfunzione piastrinica nei pazienti diabetici, in quanto l'insulina esercita un effetto inibente sulla reattività piastrinica, la cui mancanza determina un aumento del calcio intracellulare, con conseguente degranulazione e attivazione delle piastrine (15).

Alterazioni del metabolismo lipidico, ipertensione e obesità, ma anche un'età avanzata, rappresentano fattori di rischio cardiovascolare comunemente associati al diabete, che favoriscono di per sé uno stato di infiammazione cronica in grado di mantenere un fenotipo costantemente "iperreattivo" nelle piastrine dei pazienti diabetici (16-17). Essi stessi inoltre si associano ad un aumento del danno vascolare ed endoteliale, responsabile di fenomeni trombotici locali e consumo periferico delle piastrine, con conseguente immissione in circolo di forme di piastrine immature, quali le piastrine reticolate caratterizzate da un maggiore volume piastrinico (18-20), che sono state precedentemente correlate con il rischio cardiovascolare.

Numerosi studi hanno infatti documentato una risposta subottimale alle terapie antiplastriniche nei pazienti diabetici, che presentano quindi più frequentemente una iperreattività piastrinica residua nonostante il trattamento farmacologico, con un conseguente incremento del rischio trombotico fino a 9 volte (21-22).

Nardin et al. hanno dimostrato una incidenza doppia di risposta antiplastrinica subottimale nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici con sindrome coronarica acuta trattati con ticagrelor (21). Analogamente, lo studio TROPICAL-ACS, che ha randomizzato oltre 2500 pazienti con SCA sottoposti a doppia antiaggregazione con ASA e prasugrel per 12 mesi dopo PCI con stent medicato o riduzione del trattamento antiplastrinico con clopidogrel, sulla base di test di funzionalità piastrinica, ha dimostrato come i pazienti diabetici presentassero una reattività piastrinica più elevata sia con clopidogrel sia con prasugrel, sebbene la presenza del diabete non interferisse sull'impatto prognostico del regime di doppia antiaggregazione scelto (23).

#### **DOPIA ANTIAGGREGAZIONE E DIABETE NELLA MALATTIA CORONARICA STABILE**

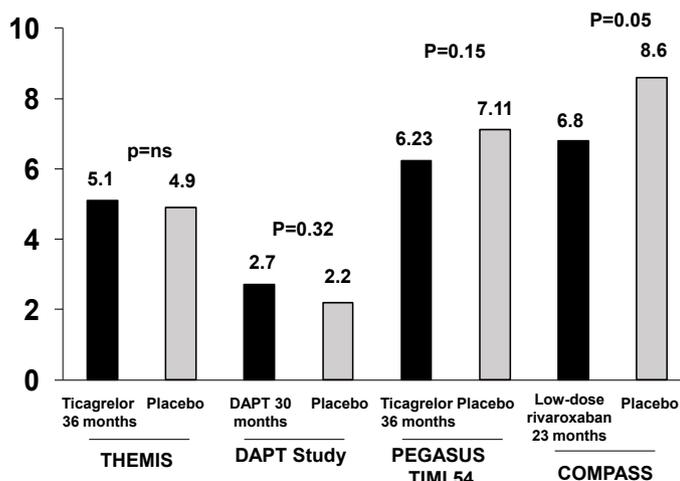
La durata ottimale della doppia antiaggregazione nel paziente sottoposto a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) per malattia coronarica stabile risulta ad oggi dettato dal tipo di stent, (metallico o medicato), o dalla concomitante necessità di altri farmaci antitrombotici, indicando un trattamento di 6 mesi di DAPT come la strategia di scelta nella maggior parte dei pazienti sottoposti a PCI con stent medicato, con la possibilità di un accorciamento o prolungamento della DAPT a seconda del rischio stimato per il singolo paziente (24-25). Al contrario, nessun ruolo decisionale chiaro è previsto per quelle numerose condizioni cliniche quali il diabete, in grado di aumentare il rischio di recidive ischemiche e progressione di CAD, le quali sono indicate come fattori da considerare nella stratificazione del rischio, seppur in assenza di ampi studi randomizzati specificamente disegnati e di consenso internazionale.

Ad oggi pochi studi hanno valutato i benefici dell'estensione della DAPT oltre 12 mesi nei pazienti coronaropatici (12, 26-27), portando alla definizione di scores di rischio (DAPT, PRECISE-DAPT) atti a valutare il rischio ischemico e trombotico individualizzato, che sono risultati tutti

**Tabella 1** ♦ Caratteristiche degli studi randomizzati che hanno confrontato una strategia di doppia antiaggregazione (DAPT) prolungata vs una strategia standard di 12 mesi

Study	Antiplatelet Treatment		ACS patients (%)	DM (%)	Primary efficacy endpoint	Primary efficacy result	Primary safety endpoint	Primary safety result	Stenttype
	DAPT strategy	Duration							
DES LATE- DATE	ASA + clopidogrel	24 vs 12 months	60.7%	≈30%	Composite of death resulting from cardiac causes, myocardial infarction, or stroke	-	TIMI	-	Sirolimus o paclitaxel (65%), zotarolimus o everolimus (30%)
DAPT study	ASA+ clopidogrel/ prasugrel	30 vs 12 months	35.9%	≈30%	Stentthrombosis	↓	GUSTO	↑	Sirolimus o paclitaxel (40%), zotarolimus o everolimus 60%)
PEGASUS TIMI 54	ASA + ticagrelor	33 vs 12 months	100%	≈32%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	TIMI	↑	No stenting in 20%, BMS in 41%, DES in 39%
OPTIDUAL	ASA + clopidogrel	33 vs 12 months	≈35%	≈30%	Composite of death, MI, stroke, and major bleeding	-	International Society on Thrombosis and Hemostasis	-	Sirolimus o paclitaxel (35%), zotarolimus o everolimus (60%)
THEMIS	ASA+ticagrelor	36 vs 12 months	-	100%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	TIMI	↑	58% dei pazienti
COMPASS	ASA + rivaroxaban	23 vs 12 months	≈60% prior MI	≈37%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	International Society on Thrombosis and Hemostasis	↑	-

**Figura 1** ♦ Incidenza di mortalità globale con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nei principali trials clinici



concordi nell'individuare il diabete come un punto a favore di una estensione della terapia antiplastrinica, se tollerata. In particolare, secondo il DAPT score, la prosecuzione dell'inibitore P2y12 in associazione ad aspirina è in grado di ridurre gli eventi ischemici o aumentare quelli emorragici in pazienti con valori  $\geq 2$  o  $< 2$  rispettivamente (28).

Tuttavia, come evidenziato nella tabella 1, i pazienti diabetici sono risultati solo una minima quota della popolazione inclusa in questi trials, limitando il potere statistico dei risultati e rendendo conto pertanto, insieme all'incremento dei sanguinamenti dell'effetto sostanzialmente nullo sulla mortalità, mostrato in figura 1. In aggiunta, l'uso di stent di vecchia generazione e del clopidogrel, farmaco associato ad un tasso di "resistenti" fino al 30%, potrebbe aver certamente aumentato maggiormente le complicanze ischemiche nei diabetici rispetto ai non diabetici. Infatti, i maggiori benefici anti-ischemici sono stati osservati nel DAPT Study, ove si è osservata una percentuale di trombosi di stent nel gruppo controllo intorno a 1% (Fig. 2), significativamente superiore a quanto attualmente riportato con i DES più moderni (29).

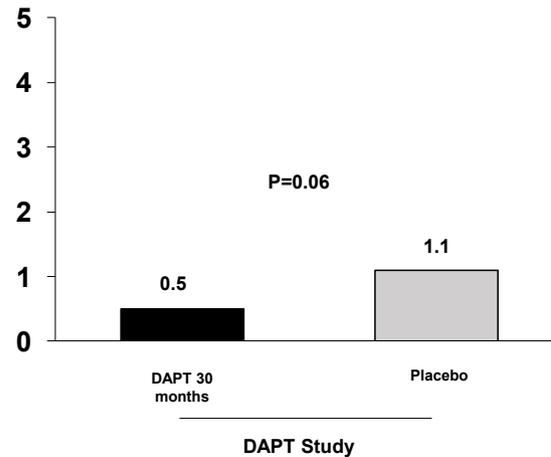
Nei pazienti diabetici arruolati nel registro ISAR 2000, trattati con polymer-free sirolimus-elutingstent (SES) nel contesto di una malattia coronarica stabile, una estensione della DAPT oltre 6 mesi non è risultata in grado di ridurre ulteriormente il rischio di MACE o rivascolarizzazione del vaso target, ad un follow-up di 9 mesi (30).

Analogamente, Gargiulo et al. hanno dimostrato, in una meta-analisi di 6 studi, che ha incluso oltre 3600 pazienti diabetici sottoposti a PCI con DES, come dal confronto diretto tra una strategia di 3-6 mesi o  $> 12$  mesi di DAPT, non emergessero differenze significative in termini di protezione dagli eventi ischemici, a fronte di un aumento dei sanguinamenti con la terapia più prolungata (31).

Al contrario, una meta-analisi più comprensiva (32), che ha incluso anche gli studi che confrontavano la strategia tradizionale di 12 mesi di DAPT, per un totale di oltre 6000 pazienti diabetici, ha mostrato un aumento della trombosi di stent con i regimi antiaggreganti più brevi e un potenziale vantaggio dall'estensione oltre i 12 mesi di trattamento, sebbene principalmente guidato dai risultati dello studio DAPT.

Recentemente tuttavia gli studi THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) e una sua analisi pre-specificata (THEMIS-PCI) (13, 33), hanno confrontato in 19.220 pazienti con diabete e coronaropatia stabile (intesa come storia di PCI o di by-pass o portatori di stenosi angiografica uguale o superiore al 50% in almeno una coronaria, il 58% sottoposto a PCI) una DAPT prolungata con aspirina e ticagrelor (60-90 mgx2) vs la sola aspirina per un follow-up di 40 mesi. L'endpoint primario di efficacia era un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto o ictus. Il principale endpoint di safety era il sanguinamento maggiore TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). I risultati hanno dimostrato una riduzione

**Figura 2** ♦ Incidenza di trombosi di stent con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nel DAPT Study



della mortalità cardiovascolare, il rischio di infarto e di ictus del 10% nel THEMIS e del 15% nei pazienti sottoposti in precedenza a PCI, ovvero nel THEMIS-PCI, ma con un raddoppio del rischio di sanguinamento maggiore (2.2% contro l'1% del gruppo di controllo), mantenendo il beneficio clinico netto in favore del ticagrelor solo nei pazienti in precedenza sottoposti a PCI. Pertanto, una estensione della DAPT nel paziente con CAD stabile, seppur ad oggi non indicata e non applicabile su larga scala, a fronte di contenuti benefici e aumento di costi e complicanze, apre comunque la strada ad una potenziale strategia terapeutica addizionale dei singoli pazienti ad elevato rischio di eventi trombotici e a ridotto profilo disanguinamento. A nostro avviso lo stenting multivasale, stenting del tronco comune o di unica coronaria pervia, biforcazioni trattate con due stent, impianto di più di 3 stent o più di 60 mm consecutivi di stent potrebbero essere indicatori procedurali di elevato rischio trombotico al follow-up, per cui indicare una doppia antiaggregazione prolungata nel paziente diabetico sottoposto a stenting coronarico nel contesto di CAD cronica, in presenza di un basso rischio di sanguinamento (Tab. 2).

#### **DAPT E DIABETE NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA (SCA)**

Le linee guida internazionali (34-35) raccomandano l'utilizzo della doppia antiaggregazione piastrinica nei pazienti con SCA per un periodo ottimale di 12 mesi, senza

distinzione tra diabetici e non diabetici. Tuttavia, sia il diabete sia la sindrome coronarica acuta, alla presentazione sono altresì indicati come fattori predisponenti ad un maggiore beneficio dalla estensione della DAPT oltre 12 mesi sulla base dei dati derivati dai precedenti studi.

In particolare, le più recenti Linee Guida indicano in classe IIa il prolungamento della DAPT nei pazienti con malattia coronarica complessa e almeno un fattore "enhancer" del rischio trombotico, quale appunto il diabete, mentre in classe IIb nei pazienti senza malattia coronarica complessa.

Tutti i farmaci inibitori P2Y12 vengono potenzialmente indicati per una DAPT prolungata: infatti, i risultati del DAPT study (28), che ha arruolato pazienti post-infarto che avevano tollerato la DAPT per 12 mesi dopo una rivascolarizzazione coronarica, hanno consentito la validazione dell'uso di clopidogrel e prasugrel, con un beneficio netto a favore della riduzione di eventi ischemici rispetto al rischio di sanguinamenti (Number Needed to Treat, NNT= 63 vs Number Needed to Harm, NNH= 105).

Tuttavia, una meta-analisi di Udell et al. (36) che ha incluso pazienti post-infarto ad elevato rischio cardiovascolare, ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi ischemici, a prezzo, però, di un aumento degli eventi emorragici. Risultati simili sono stati evidenziati in un'altra recente meta-analisi dedicata a pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica con stent medicati (37).

Al contrario, una successiva meta-analisi 8 trials di Sharma et al. (38), dedicata al sottogruppo dei pazienti diabe-

**Tabella 2** ◆ **Markers di alto rischio trombotico e di sanguinamento**

MARKERS DI ALTO RISCHIO TROMBOTICO		MARKERS DI ALTO RISCHIO EMORRAGICO	
<b>Clinici</b>	Insufficienza renale Precedente episodio di trombosi intrastent Precedente infarto miocardico Insorgenza precoce (< 50 anni) di malattia coronarica	<b>Clinici</b>	Precedente episodio spontaneo di sanguinamento maggiore Emoglobina < 11 mg/dl Assunzione di Anticoagulanti orali Cirrosi epatica Trombocitopenia (< 100.000/mm <sup>3</sup> ) Tumore maligno Necessità di chirurgia maggiore Malformazione vascolare cerebrale Recente (<6 mesi) stroke
<b>Procedurali</b>	Stenting multivasale Stent del tronco comune Biforcazioni trattate con due stent Impianto di più di 3 stent >60 mm di stent (in overlapping) Stenting di unico vaso coronarico pervio		

tici, non ha identificato alcuna differenza in termini di mortalità o rischio ischemico in funzione della durata della DAPT.

Ad oggi, il PEGASUS-TIMI 54 (12) rappresenta l'unico studio sul prolungamento della DAPT dedicato ai pazienti con SCA, e condotto con ticagrelor, che rappresenta in associazione a prasugrel la terapia preferenziale in questi pazienti rispetto a clopidogrel. Questo studio ha incluso pazienti con una precedente SCA tra 1 e 3 anni in precedenza ed almeno uno dei fattori di rischio (età >65 anni, diabete, insufficienza renale, malattia multivasale, infarto recidivante), randomizzati a DAPT con ticagrelor 60 mgx2 o 90 mgx2 vs aspirina monoterapia. Lo studio ha documentato una riduzione degli eventi ischemici ed un trend di beneficio per la mortalità cardiovascolare, a fronte di un aumento dei sanguinamenti significativo con entrambi i dosaggi di ticagrelor.

La sottoanalisi dello studio dedicata ai pazienti con diabete (n=6806) ha dimostrato risultati analoghi; tuttavia, a fronte di un maggior numero di eventi in questa popolazione, la riduzione del rischio assoluto è risultata maggiore nei pazienti diabetici (1,5% vs 1,1% nei non diabetici), con un inferiore NNT (67 vs 91) (39).

La recente pubblicazione dei dati dedicati ai pazienti diabetici nel registro OPT-CAD (40), inoltre, ha validato in un contesto *real-life* il ruolo del diabete nell'incrementare

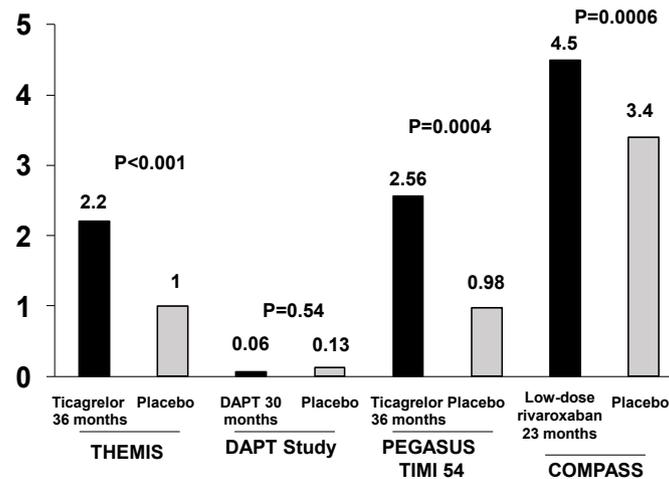
il rischio di eventi cardiovascolari prematuri in caso di sospensione della DAPT prima dei 12 mesi, ma solo nei casi in cui il diabete si associava ad altre caratteristiche cliniche di rischio elevato (età >65 anni, pregresso infarto o stroke o malattia vascolare periferica).

Pertanto, in attesa di ulteriori studi clinici focalizzati al contesto dei pazienti diabetici con pregressa sindrome coronarica acuta, una strategia individualizzata basata sul giudizio clinico, che consideri tutti i fattori in grado di pesare sull'equilibrio ischemia-sanguinamento, deve comunque essere perseguita. A nostro avviso, ed in accordo con quanto indicato dalla recenti linee guida ESC, lo stenting multivasale, stenting del tronco comune o di unica coronaria pervia, biforcazioni trattate con due stent, impianto di più di 3 stent o più di 60 mm consecutivi di stent potrebbero essere indicatori procedurali di elevato rischio trombotico al follow-up, per cui indicare una doppia antiaggregazione prolungata nel paziente diabetico con SCA, in presenza di basso rischio di sanguinamento (Tab. 2).

#### STRATEGIE ANTITROMBOTICHE ALTERNATIVE NELLA TERAPIA PROLUNGATA

Recentemente, una nuova strategia antitrombotica composta da aspirina e rivaroxaban (2,5 mg die) è stata intro-

**Figura 3** ♦ Incidenza di sanguinamenti maggiori con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nei principali trials clinici



dotta come terapia di mantenimento a lungo termine nel paziente con sindrome coronarica acuta sottoposto a PCI nel Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial (41). Questa strategia si è rivelata in grado di ridurre l'endpoint ischemico combinato, la mortalità globale e cardiovascolare aumentando tuttavia i sanguinamenti non fatali. In questo studio i maggiori benefici sono stati osservati nei pazienti diabetici o con malattia vascolare periferica, portando alla introduzione della combinazione di ASA con bassa dose di rivaroxaban nelle più recenti linee guida (classe IIa), non solo nei pazienti post-infarto, ma in tutti i pazienti con malattia coronarica o vascolare periferica sintomatica ed un elevato profilo di rischio (41).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sebbene l'incremento del rischio trombotico nei pazienti diabetici sia ormai acclarato, nessuno studio ha valutato, ad oggi, il rischio emorragico in maniera specifica nella popolazione diabetica.

È tuttavia necessario considerare come i pazienti diabetici siano in genere più anziani, di sesso femminile e presentino un maggior numero di comorbidità, quali l'insufficienza renale, ed abbiano dimostrato essere predisposti a complicanze emorragiche ed alla necessità di una prematura sospensione della terapia antiaggregante (42-44). Infatti, un prolungamento della DAPT ha determinato, nella maggior parte degli studi, un significativo aumento dei sanguinamenti, come mostrato in figura 3.

Pertanto, in pazienti a minore profilo di rischio, quali i pazienti con malattia stabile e anatomia coronarica più favorevole, una riduzione della durata della doppia antiaggregazione al di sotto dei 12 mesi deve essere considerata anche nei pazienti diabetici, come nei non diabetici, in assenza di un chiaro beneficio documentato da strategie più prolungate (31). Al contrario, nei pazienti ad alto rischio trombotico la doppia antiaggregazione prolungata sarebbe indicata in presenza di caratteristiche angiografiche avverse e in assenza di un aumentato rischio emorragico.

Inoltre, molteplici altri fattori inclusa la severità del diabete, la durata di malattia e la strategia utilizzata per il controllo metabolico, entrano certamente in gioco nella modulazione del rischio cardiovascolare, sebbene risulti impossibile stimare il loro peso in assenza di dati specifici in letteratura.

Infine, è necessario sottolineare come le evidenze circa i benefici della DAPT prolungata oltre i 5 anni di trattamento siano estremamente modesti, lasciando quindi aperto l'interrogativo circa la fattibilità della DAPT a vita.

Futuri studi sono quindi necessari per consentire una sempre maggiore sofisticazione dei criteri di individuazione della terapia antiaggregante in funzione della corretta definizione del rischio trombotico ed emorragico.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-7, 2001.
2. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalijs M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Suryapranata H, Stone GW. DESERT cooperation Impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty: insights from the DESERT cooperation. *Diabetes Care* 36(4): 1020-5, 2013.
3. De Luca G, Suryapranata H, Timmer J, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, de Boer MJ. Impact of routine stenting on clinical outcome in diabetic patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabetes Care* 29(4): 920-3, 2006.
4. De Luca G, Małek LA, Maciejewski P, Wasek W, Niewada M, Kamiński B, Drze wiecki J, Kośmider M, Kubica J, Ruzylło W, Peruga JZ, Dudek D, Opolski G, Dobrzycki S, Gil RJ, Witkowski A; STEMI 2003 Registry Collaborators. Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry. *Atherosclerosis* 210(2): 516-20, 2010.
5. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalijs M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Suryapranata H, Stone GW; DESERT cooperation. Time course, predictors and clinical implications of stent thrombosis following primary angioplasty. Insights from the DESERT cooperation. *Thromb Haemost* 110(4): 826-33, 2013.
6. Report Statistiche Istat Anni 2000-2016 Il Diabete in Italia, <http://siqual.istat.it/SIQual/dationline.do?id=5000131>.
7. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation* 134: 1579-94, 2016.
8. Park Y, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circ J* 80(4): 791-801, 2016.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41(3): 407-477, 2020.
10. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 625-628, 2002.
11. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 31: 3006-3016, 2010.
12. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372: 1791-1800, 2015.
13. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 381(14): 1309-1320, 2019.
14. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 32: 525-7, 2009.
15. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 32: 528-30, 2009.
16. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets* 18: 128-34, 2007.
17. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4): 402-410, 2015.
18. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelets therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 52: 743-49, 2008.
19. Verdoia M, Nardin M, Rolla R, Pergolini P, Suryapranata H, Kedhi E, Carriero A, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS) Impact of diabetes mellitus on immature platelet fraction and its association with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 36(4): e3290, 2020.
20. Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, et al. Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with

- platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 42(2): 245-253, 2016.
21. Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Diabetes mellitus, glucose control parameters and platelet reactivity in ticagrelor treated patients. *Thromb Res* 143: 45-49, 2016.
  22. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 56: 919-933, 2010.
  23. Hein R, Gross L, Aradi D, et al. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 15(6): e513-e521, 2019.
  24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 39(3): 213-260, 2018.
  25. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 39(3): 213-260, 2018.
  26. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, Furber A, Leclercq F, Eltchaninoff H, Falquier JF, Henry P. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 37: 365-374, 2016.
  27. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 129: 304-312, 2014.
  28. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 371: 2155-2166, 2014.
  29. Varenhorst C, Lindholm M, Sarno G, et al. Stent thrombosis rates the first year and beyond with new- and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents. *Clin Res Cardiol* 107(9): 816-823, 2018. doi:10.1007/s00392-018-1252-60.
  30. Krackhardt F, Waliszewski M, Rischner J, et al. Nine-month clinical outcomes in patients with diabetes treated with polymer-free sirolimus-eluting stents and 6-month vs. 12-month dual-antiplatelet therapy (DAPT). *Herz* 44(5): 433-439, 2019. doi:10.1007/s00059-017-4675-x.
  31. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 355: i5483, 2016. Published 2016 Nov 3. doi: 10.1136/bmj.i5483.
  32. Huang H, Li Y, Chen Y, Fu GS. Shorter- versus Longer-duration Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Drug-eluting Stents Implantation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 129(23): 2861-2867, 2016.
  33. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 394(10204): 1169-1180, 2019.
  34. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Eur Heart J* ehaa575, 2020.
  35. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/ AHA/ACP/ AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management

- of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 134: e123-e155, 2016.
36. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 37: 390-399, 2015.
  37. Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, Frati G, Biondi-Zoccai G, De Luca G. Benefits of short-term or prolonged as compared to standard 1 year DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stents: a meta-analysis of 9 randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 50(2): 337-354, 2020.
  38. Sharma A, Garg A, Elmariah S, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic and Non-Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis* 60(4-5): 500-507, 2018.
  39. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 67(23): 2732-2740, 2016.
  40. Li J, Li Y, Qiu M, et al. Impact of dual antiplatelet therapy duration on 1-year clinical outcomes in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Insights from the real-world OPT-CAD study. *Catheter Cardiovasc Interv* 95(Suppl 1): 579-586, 2020. doi:10.1002/ccd.28653.
  41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377: 1319-1330, 2017.
  42. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, et al. Identification and prevalence of frailty in diabetes mellitus and association with clinical outcomes: a systematic review protocol. *BMJ Open* 10(9): e037476, 2020.
  43. DeLuca G, Verdoia M, Savonitto S, et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 21(6): 453-459, 2020.
  44. Barbieri L, Pergolini P, Verdoia M, et al. Platelet reactivity in patients with impaired renal function receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Vascul Pharmacol* 79: 11-15, 2016.