

TRATAMENTO DA SCA NO PACIENTE DIABÉTICO: O QUE MOSTRAM AS EVIDÊNCIAS

TREATMENT OF ACS IN THE DIABETIC PATIENT: WHAT THE EVIDENCE SHOWS

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma comorbidade muito frequente entre os pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), acometendo, aproximadamente, 20 a 37% desses. Além de ser um preditor de risco independente, também está relacionado a uma maior prevalência de quadros atípicos de SCA. Apesar disso, é importante ressaltar que no caso da SCA, a maioria dos pacientes com DM apresenta o mesmo quadro clínico que os pacientes sem a doença. Assim como para os pacientes não diabéticos, os scores de risco devem ser aplicados. Entretanto, essa comorbidade por si própria já prediz uma maior gravidade. Inclusive é mais aconselhável utilizar para esses pacientes uma estratégia invasiva precoce. Em relação ao tratamento medicamentoso da SCA, não há alterações significativas no tratamento dos pacientes com DM para os pacientes sem DM. Já no que diz respeito à terapia de reperfusão, muito se extrapola dos conhecimentos em angina estável, em que há uma superioridade do tratamento cirúrgico sobre o percutâneo para os pacientes com DM, ainda que haja falta de evidências no contexto agudo. Finalmente, o conjunto de evidências não é definitivo para indicar a melhor estratégia para o controle da hiperglicemia, entretanto, sabe-se que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia durante a internação está relacionada aos piores desfechos. Portanto, é importante evitar valores de glicemia superiores a 180 mg/dL e inferiores a 90 mg/dL, ficando a estratégia de controle rigoroso de glicemia com insulina intravenosa restrita aos pacientes selecionados.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Síndrome coronariana aguda, Comorbidade, Reperusão.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a frequent comorbidity among patients with acute coronary syndrome (ACS), affecting about 20% to 37% of these patients. Besides being an independent risk predictor, it is also related to a higher prevalence of atypical presentations of ACS. Despite this, it is important to emphasize that in the case of ACS the majority of patients with DM have the same clinical presentation as patients without the disease. Just as for non-diabetic patients, risk scores should be applied. However, this comorbidity per se predicts a greater severity. Also, it is preferable to use an early invasive strategy for these patients. Regarding the medicinal treatment of ACS, there are no significant differences between the treatment of patients with DM and those without DM. In relation to reperfusion therapy, much of it is extrapolated from knowledge of stable angina, in which surgical treatment takes precedence over percutaneous treatment for patients with DM, despite the lack of evidence in the acute context. Finally, there is no definitive body of evidence to indicate the best strategy to control hyperglycemia, but it is known that both hyperglycemia and hypoglycemia during hospitalization are associated with worse outcomes. Thus, it is important to avoid glycemia values above 180 mg/dL and below 90 mg/dL, restricting the strategy of strict glycemic control with intravenous insulin to selected patients.

Keywords: Diabetes *mellitus*, Acute coronary syndrome, Comorbidity, Reperfusion.

Alexandre de Matos Soeiro¹
Otávio Berwanger da Silva²
Otavio Rizzi Coelho³
Pedro Henrique de
Moraes Cellia¹
Carlos Vicente Serrano Jr.¹

1. Instituto do Coração (INCOR),
São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital do Coração (HCOR),
São Paulo, SP, Brasil.
3. Unicamp – Universidade de
Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Carlos Vicente Serrano Jr.
Av. Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44,
Bloco 2, Sala 2, 2 andar,
Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil.
cvserranojr@gmail.com

Recebido em 19/04/2018,
Aceito em 23/05/2018

INTRODUÇÃO

No mundo, estima-se que haja mais de 170 milhões de pacientes diabéticos, e que esse número possa aumentar até 165% nos próximos doze anos.¹ Aproximadamente 20% a 37% dos pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA) têm diabetes

mellitus (DM), e muitos, apesar de o possuírem, ainda não sabem do diagnóstico até a apresentação da doença coronária. Geralmente o paciente com DM é mais idoso, com maior prevalência em mulheres e com comorbidades agregadas como hipertensão, obesidade, insuficiência renal crônica e dislipidemia.¹⁻⁵

Na vigência de SCA a maioria dos pacientes com DM tem a mesma apresentação clínica de pacientes sem a doença. No entanto, o paciente diabético entra no grupo de doentes que com mais frequência apresentam sintomas atípicos de doença arterial coronária, como dor epigástrica, dores em pontada, empachamento, dor pleurítica, síncope e dispneia.^{2,6-11} Dessa forma, a ausência de sintomas clássicos de coronariopatia pode comprometer o diagnóstico de SCA no paciente com DM, principalmente quando o eletrocardiograma for normal ou apresentar alguma alteração prévia que atrapalhe a interpretação.^{2,10}

Algumas recomendações terapêuticas específicas dessa população devem ser consideradas e serão melhor detalhadas a seguir.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

1. Estratificação de risco

Os mesmos escores de risco para SCA sem supradesnível de ST aplicados em pacientes não diabéticos, como o *TIMI-risk* e o *GRACE* podem ser utilizados em pacientes com DM. No entanto, DM é por si só um preditor de risco de morte independente em pacientes com SCA, acarretando um risco duas a três vezes maior que a população em geral.^{2,4,5,12-15} Dessa forma, o paciente com DM pode ser considerado de alto risco independente do escore utilizado, necessitando preferencialmente de terapêutica otimizada e estratégia invasiva precoce.^{2,12-18}

Apesar de reconhecidamente apresentarem maior risco de morte e eventos em curto e longo prazo, pacientes com DM e SCA são usualmente medicados de maneira não otimizada. Em registros europeus, observa-se que a realização de estratégia invasiva e terapias de reperfusão e a administração de tienopiridínicos e inibidores das glicoproteína IIb/IIIa (IGPIIb/IIIa) é inferior à índices em pacientes sem DM, com reflexo claro em morbimortalidade.^{2,4,19}

2. Terapia antiplaquetária

O tratamento medicamentoso na fase aguda de SCA e a decisão sobre a aplicação de testes não-invasivos, estratificação invasiva e/ou revascularização deve ser semelhante em pacientes com ou sem DM.^{2,12,15,18,20-25}

a. Ácido acetilsalicílico AAS

O uso de AAS é universalmente recomendado em pacientes com DM e doença arterial coronária, com benefício de redução de eventos em até 23%. Seu uso está indicado na mesma dose dos pacientes não diabéticos tanto na fase aguda quanto crônica da doença.^{1,26,27}

b. Clopidogrel

Em subanálise do estudo *CURE* que comparou na fase aguda de SCA sem supradesnível de ST o uso de AAS isolado contra AAS mais clopidogrel (300mg de ataque e 75mg de manutenção), foram incluídos 2.840 pacientes diabéticos. Nesses, observou-se redução de desfechos combinados quando adicionado o uso de clopidogrel (14,2% x 16,7%), porém sem significância estatística. Apesar disso, devido ao número de pacientes com DM ser reduzido e ao fato do alto índice de eventos no grupo com DM (14,2% x 7,9%), recomenda-se o uso de clopidogrel de maneira rotineira em SCA sem supradesnível de ST, sem diferenças em relação ao paciente não diabético.^{1,28}

Em pacientes com SCA com supradesnível de ST, o benefício do uso de clopidogrel é menos convincente em relação à SCA sem supradesnível de ST. No estudo *COMMIT*, não foi divulgada a prevalência de DM, o que não permitiu a realização de subanálises nessa população.¹ Já no estudo *CLARITY-TIMI 28* os pacientes foram randomizados para receber fibrinolítico adicionado ou não à clopidogrel (ataque de 300mg, seguido de manutenção de 75mg). Esse estudo incluiu 575 pacientes com DM. Entre aqueles submetidos à angioplastia primária, o grupo que recebeu clopidogrel apresentou redução de 39% de eventos em trinta dias, porém novamente sem significância estatística devido à amostra reduzida.^{1,29,30}

Além disso, em pacientes com DM, tem-se observado um provável efeito rebote após suspensão do clopidogrel precoce (antes de um ano de uso), com aumento do número de eventos, em relação à pacientes não diabéticos. Os resultados ainda são conflitantes, porém com expressiva tendência. Acredita-se que haja uma maior ativação/reactividade plaquetária no paciente com DM em relação à aqueles sem a doença.^{31,32}

c. Prasugrel

Similar ao clopidogrel, não existem diferenças em relação ao uso de prasugrel em pacientes com ou sem DM em SCA sem supradesnível de ST. No estudo *TRITON-TIMI 38*, prasugrel foi superior ao clopidogrel na redução de desfecho composto (morte cardiovascular, IAM ou acidente vascular cerebral) sem aumento no risco de sangramento. Em pacientes com DM, o benefício obtido com o uso do prasugrel foi maior do que na população geral do estudo, com redução de eventos na taxa de 17% para 12,2%. Não foram realizados estudos específicos com pacientes diabéticos, no entanto, a mesma recomendação à população geral deve ser aplicada a esse grupo específico.^{2,12,18,22}

d. Ticagrelor

O uso de ticagrelor em pacientes com DM segue a mesma linha já comentada em relação ao clopidogrel e prasugrel, e deve ser indicado sem modificações significativas. No estudo *PLATO*, o uso de ticagrelor em pacientes com SCA sem supradesnível de ST reduziu a taxa de eventos coronários e mortalidade quando comparado ao clopidogrel, independente do *status* glicêmico do paciente, sem aumento significativo de sangramento. Especificamente em pacientes com hemoglobina glicada maior que 6,0%, o ticagrelor também mostrou manter o benefício, com redução de mortalidade por todas as causas.^{2,23}

e. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Diversos trabalhos foram realizados com IGPIIb/IIIa incluindo pacientes com DM. A principal metanálise com seis grandes estudos mostrou desfechos favoráveis ao uso de IGPIIb/IIIa em pacientes com DM e SCA (redução de mortalidade de 6,2% para 4,6%, $p=0,007$). Em pacientes com DM que foram submetidos à angioplastia coronária, o benefício mostrou-se ainda maior, com redução de mortalidade em 30 dias de 4% para 1,2%.²⁶

No entanto, os estudos incluídos nessa metanálise foram realizados antes do uso de dupla antiagregação plaquetária. Alguns estudos avaliaram se o uso de IGPIIb/IIIa em vigência de dupla antiagregação plaquetária antes da estratificação invasiva teria benefício clínico comprovado. Seu uso de rotina, como tratamento *upstream*, não confirmou esse benefício nos estudos *ISAR-SWEET* e *EARLY-ACS*. Com o uso de dupla

antiagregação plaquetária, principalmente em doses elevadas, em pacientes com DM não se tem evidências na literatura de que exista benefício da adição rotineira de IGPIIb/IIIa.³³⁻³⁵

Em contrapartida, o estudo *ISAR-REACT 2* mostrou benefício em redução de eventos combinados em pacientes com DM com SCA sem supradesnível de ST e níveis de troponina elevado, e que receberam ataque de clopidogrel de 600mg duas horas antes da realização de angioplastia coronária. Porém, o IGPIIb/IIIa foi o abciximab, sendo o mesmo administrado somente durante o procedimento na sala de hemodinâmica.^{1,16}

3. Terapia anticoagulante

Não existem diferenças em relação ao uso de medicações anticoagulantes em pacientes com ou sem DM, tanto em SCA com ou sem supradesnível de ST. A princípio, todas as medicações indicadas rotineiramente (enoxaparina, heparina não-fractionada, fondaparinux e bivalirudina) podem e devem ser utilizadas caso haja indicação precisa. Especificamente em SCA sem supradesnível de ST, nos estudos *SYNERGY* e *A to Z*, que testaram o uso de heparina não-fractionada versus enoxaparina, o grupo de pacientes com ou sem DM mostraram o mesmo nível de benefício em relação à redução de desfechos combinados, sem diferença significativa entre as duas medicações.^{2,26,27,36-38}

4. Estratégia invasiva x conservadora

Embora nenhum grande estudo tenha sido desenhado para avaliar a melhor estratégia em pacientes com DM com SCA sem supradesnível de ST, a realização de uma estratégia invasiva precoce torna-se a melhor medida a ser adotada, principalmente devido ao fato de que pacientes com DM são considerados de alto risco.^{2,17,18,39,40}

No estudo *FRISC-II* foi demonstrado que o benefício da estratégia invasiva em pacientes diabéticos (OR=0,72; IC 95%: 0,54-0,95) é semelhante a de pacientes não diabéticos de alto risco também submetidos a estratégia invasiva (OR=0,61; IC 95%: 0,36-1,04), com redução no número de IAM e morte em um ano de seguimento.^{12,15}

Já no estudo *TACTICS-TIMI-18*, os pacientes com DM apresentaram um maior benefício do que pacientes sem DM com a adoção de estratégia invasiva precoce, com redução de risco relativo de 27% x 13%, respectivamente.^{1,12,41}

5. Terapia de perfusão na síndrome coronária com supradesnível de ST

Uma metanálise, envolvendo todos os grandes estudos em SCA com supradesnível de ST que compararam trombólise x placebo, mostrou maior sobrevida após 35 dias de evolução em pacientes diabéticos (n=2.236) submetidos à administração do fibrinolítico (3,7 x 1,5 vidas salvas por 100 pacientes tratados, respectivamente).⁴²

Apesar de nenhum estudo ter especificamente comparado trombólise contra angioplastia primária em pacientes com DM, subanálise de 11 estudos randomizados demonstrou redução de morte e reinfarto em 30 dias com realização de angioplastia primária comparada à trombólise (9,2% x 19,3%, p<0,05). Além disso, o benefício da angioplastia primária foi maior no grupo diabético x não diabético (número necessário para tratar: 10 x 16, respectivamente).⁴³ Dessa forma, a realização de angioplastia primária, quando disponível, deve ser preferencialmente adotada.

6. Cirurgia de revascularização miocárdica x angioplastia coronária

Em pacientes com doença arterial coronária triarterial e DM, a realização de cirurgia de revascularização miocárdica parece ser melhor que a intervenção coronária percutânea. Em uma metanálise com 7.812 pacientes em 10 estudos randomizados, a cirurgia mostrou menor mortalidade em 5,9 anos de seguimento comparada à angioplastia em pacientes diabéticos (23% x 29%, p=0,05, respectivamente).^{2,44,45}

Resultados semelhantes foram observados no estudo *BARI-2D*, em que se comparou tratamento clínico + revascularização cirúrgica/angioplastia x tratamento clínico otimizado em pacientes com angina estável. Em cinco anos de seguimento, o grupo de pacientes com DM apresentou menor mortalidade quando submetido à cirurgia de revascularização x tratamento clínico (21,1% x 29,2%, p<0,01, respectivamente) e menores taxas de morte de causas cardíacas/IAM (15,8% x 21,9%, p<0,03, respectivamente). Não se observou diferença entre os grupos angioplastia e tratamento clínico.^{46,47}

No estudo *SYNTAX*, quando comparada à revascularização cirúrgica x angioplastia com *stent* farmacológico em pacientes diabéticos multiarteriais ou com lesão de tronco de coronária esquerda, não se observou maior número de morte ou IAM. No entanto, houve maior taxa de necessidade de revascularização no grupo angioplastia após 18 meses de seguimento.⁴⁸

O último estudo publicado em pacientes diabéticos com angina estável e triarteriais, sem disfunção ventricular, comparou angioplastia com *stent* farmacológico x cirurgia de revascularização miocárdica em 1.900 pacientes. Novamente a cirurgia mostrou melhores resultados, inclusive em relação à mortalidade quando comparada à angioplastia (10,9% x 16,3%, p=0,049, respectivamente).⁴⁹

No entanto, todos esses estudos incluíram somente pacientes com angina estável. Não se sabe se esses dados podem ser extrapolados para pacientes com SCA.

O único trabalho que comparou cirurgia de revascularização miocárdica x angioplastia coronária em pacientes diabéticos com SCA foi o estudo *AWESOME*. A sobrevida em três anos em pacientes diabéticos foi de 72% x 81%, respectivamente, sem significância estatística. Porém, é necessário cuidado na interpretação dos resultados uma vez que a artéria torácica interna foi usada em apenas 70% dos casos, *stent* em 54% e IGPIIb/IIIa em somente 11% dos pacientes.^{1,50}

7. Stent convencional x stent farmacológico

Metanálise recente comparou o uso de *stent* farmacológico com *stent* convencional mostrando perfil de segurança semelhante entre ambos nos primeiros seis meses, desde que utilizada adequadamente a dupla antiagregação plaquetária.^{2,9,51} O número de reintervenções foi significativamente menor quando utilizado *stent* farmacológico comparado ao *stent* convencional (OR=0,29 para sirolimus e OR=0,38 para paclitaxel). Considera-se que esses dados podem ser extrapolados à pacientes diabéticos com SCA, uma vez que não existem estudos específicos avaliando tal intervenção. Além disso, devido ao maior risco de reestenose intrastent nesse grupo de pacientes, especula-se até mesmo que haja maior benefício com o uso de *stents* farmacológicos em pacientes com DM mesmo em vigência de SCA.^{1,52-54} Atualmente recomenda-se preferencialmente o uso de *stents* farmacológicos de última geração em pacientes com DM.²⁶

8. Controle glicêmico na internação

Os dados sobre controle glicêmico no paciente diabético são inconclusivos até o momento. Em pacientes com SCA com supradesnível de ST, o estudo *DIGAMI* mostrou redução de 30% na mortalidade em um ano com utilização de insulina endovenosa e controle rigoroso da glicemia.^{2,55}

Ao contrário, esses mesmos dados não foram observados no estudo *DIGAMI-2*. Os estudos mais recentes incluindo doentes críticos, não necessariamente com SCA, têm mostrado que em pacientes diabéticos hemodinamicamente estáveis, o uso de insulina endovenosa associado ao controle restrito da glicemia pode causar um excesso de eventos adversos, principalmente relacionados a episódios de hipoglicemia. Não se sabe se a hipoglicemia é a causa direta relacionada à maior mortalidade encontrada no grupo intensivo em alguns desses estudos. Faltam estudos específicos em pacientes com SCA para definir qual a melhor estratégia a ser adotada. Dessa forma, atualmente recomenda-se que a hiperglicemia deve ser evitada (glicemia > 180 mg/dL) assim como a hipoglicemia (< 90 mg/dL), e que o controle rigoroso da glicemia com insulina endovenosa deva ser restrito e utilizado somente em casos específicos.^{2,56-65} De forma semelhante, não há evidências de que a infusão de insulina com glicose e potássio possa trazer algum benefício aos pacientes, podendo inclusive ser deletéria.⁶⁶

PROGNÓSTICO

Conforme comentado anteriormente, o DM é um preditor de mortalidade independente em pacientes com SCA. Dados semelhantes também são observados até mesmo em doentes com intolerância à glicose, em comparação aos indivíduos com metabolismo glicídico normal.^{2,5,19,67-72}

Mesmo em pacientes sem DM, a ocorrência de hiperglicemia na admissão ou durante a internação são preditores de risco independentes em pacientes com SCA.^{1,2}

Embora a explicação sobre o mecanismo de tais achados ainda seja incerta, o paciente com DM geralmente apresenta maior prevalência de outros fatores de risco cardíacos, inflamação, tendência à trombose e aumento de agregação plaquetária.⁷³

Outros preditores de mortalidade como valor máximo de troponina ou marcadores de inflamação com proteína-C reativa e/ou leucocitose também são válidos em pacientes com DM, apesar da maioria dos estudos não ter avaliado especificamente esse grupo de pacientes.^{1,2,74}

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Amin AP, Marso SP. Acute Coronary Syndrome in the Patient with Diabetes: Is the Management Different? *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:321-9.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
3. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990-7.
4. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22:1542-50.
5. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765-75.
6. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248-53.
7. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012-7.
8. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461-9.
9. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
10. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(3Supl.1):1-61.
11. Nicolau JC, Barbosa CJ, Franci A, Baracioli LM, Franken M, Lima FG, et al. Do diabetic patients with acute coronary syndromes have a higher threshold for ischemic pain? *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):183-91.
12. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875-910.
13. Institute of Medicine: Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Acesso em 28/05/2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>
14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2007;116:e148-304.
15. FRAGmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:708-15.
16. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous

- coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
17. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9–16.
 18. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–87.
 19. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:772–8.
 20. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999;100:1602–8.
 21. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:585–91.
 22. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–36.
 23. 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*. 2010;31:3006–16.
 24. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748–57.
 25. Dalby AJ, Gottlieb S, Cyr DD, Magnus Ohman E, McGuire DK, Ruzyllo W, et al. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization. *Am Heart J*. 2017;188:156–66.
 26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, 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*. 2018;39(3):213–60.
 27. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344–e426.
 28. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–33.
 29. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–89.
 30. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005, 294:1224–32.
 31. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008, 299:532–9.
 32. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*. 2006, 55:780–4.
 33. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767–71.
 34. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176–90.
 35. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627–35.
 36. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
 37. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA*. 2005;294:2594–600.
 38. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55–64.
 39. Gustafsson I, Hvelplund A, Hansen KW, Galatius S, Madsen M, Jensen JS, et al. Underuse of an invasive strategy for patients with diabetes with acute coronary syndrome: a nationwide study. *Open Heart*. 2015 Feb 6;2(1):e000165.
 40. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):106–11.
 41. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E, et al. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (the TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246–9.
 42. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group [no authors listed]. *Lancet*. 1994; 343:311–22.
 43. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ; et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;145:47–57.
 44. 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*. 2009;373:1190–7.
 45. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2995–3006.
 46. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization

Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes *mellitus* with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2529–40.

47. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–15.
48. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067–75.
49. 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;367:2375–84.
50. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:143–9.
51. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
52. Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1677–89.
53. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946–59.
54. Fuster V, Farkouh ME. Acute Coronary Syndromes and Diabetes *Mellitus*: A Winning Ticket for Prasugrel. *Circulation*. 2008;118:1607–8.
55. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010;31:1557–64.
56. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
57. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301:1556–64.
58. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes *mellitus* and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626–32.
59. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449–61.
60. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82–293.
61. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271–306.
62. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933–44.
63. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111:2560–4.
64. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119–31.
65. Timóteo AT, Papoila AL, Rio P, Miranda F, Ferreira ML, Ferreira RC, et al. Prognostic impact of admission blood glucose for all-cause mortality in patients with acute coronary syndromes: added value on top of GRACE risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014 Sep;3(3):257–63.
66. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2399–405.
67. Kulickowski W, Gąsior M, Pres D, Kaczmarski J, Greif M, Łaszewska A, et al. Effect of glycemic control on response to antiplatelet therapy in patients with diabetes *mellitus* and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):331–6.
68. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):185–202.
69. Piccolo R, Franzone A, Koskinas KC, Räber L, Pilgrim T, Valgimigli M, et al. Effect of Diabetes *Mellitus* on Frequency of Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118(3):345–52.
70. White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, et al. Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1267–73.
71. Jiménez-Navarro MF, López-Jiménez F, Barsness G, Lennon RJ, Sandhu GS, Prasad A. Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart*. 2015;101(15):1233–9.
72. Elbarouni B, Ismaeil N, Yan RT, Fox KA, Connelly KA, Baer C, et al. Temporal changes in the management and outcome of Canadian diabetic patients hospitalized for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2011 Aug;162(2):347–55.e1.
73. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2181–8.
74. Gale CP, Metcalfe E, West RM, Das R, Kilcullen N, Morrell C, et al. An assessment of the concentration-related prognostic value of cardiac troponin I following acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1259–65.