

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Lo studio BARI 2D

Antonio Mafri¹, Carlo Briguori²

¹UCIC Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, ²Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Clinica Mediterranea, Napoli

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 711-717)

Background. Il trattamento ottimale nel paziente affetto da diabete di tipo 2 con cardiopatia ischemica stabile non è stato ancora definito.

Metodi. 2368 pazienti con diabete di tipo 2 e coronaropatia stabile sono stati randomizzati a rivascolarizzazione coronarica precoce associata a terapia medica intensiva o a sola terapia medica intensiva. La terapia ipoglicemizzante prevedeva inoltre la randomizzazione a trattamento con insulina-sensibilizzanti (gruppo *insulin-sensitization*) o con insulina endogena/esogena (gruppo *insulin-provision*). Gli endpoint primari erano rappresentati dall'incidenza di morte e da un composito di morte, infarto miocardico e ictus (eventi cardiovascolari maggiori). La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di rivascolarizzazione ritenuta più idonea, percutanea (PCI) o chirurgica (CABG).

Risultati. A 5 anni, la mortalità nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione coronarica (88.2%) è risultata sovrapponibile a quella del gruppo sottoposto a sola terapia medica (87.8%, $p = 0.97$), così come non sono state osservate differenze tra il gruppo *insulin-sensitization* (88.2%) e quello *insulin-provision* (87.9%, $p = 0.89$). Anche per l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi: 77.2% nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione e 75.9% nel gruppo sottoposto a terapia medica ($p = 0.70$), 77.7% nel gruppo *insulin-sensitization* e 75.4% nel gruppo *insulin-provision* ($p = 0.13$). Fra i pazienti sottoposti a PCI non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza dell'endpoint primario rispetto al gruppo randomizzato a sola terapia medica, mentre fra i pazienti sottoposti a CABG è stata riscontrata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (22.4%) rispetto al gruppo randomizzato a sola terapia medica (30.5%, $p = 0.01$; $p = 0.002$ per l'interazione con il tipo di rivascolarizzazione). L'incidenza di eventi avversi, compresi quelli gravi, è risultata sovrapponibile nei vari gruppi ad eccezione degli episodi di ipoglicemia severa più frequenti nel gruppo *insulin-provision* (9.2%) rispetto al gruppo *insulin-sensitization* (5.9%, $p = 0.003$).

Conclusioni. Complessivamente, non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari maggiori fra i pazienti randomizzati a rivascolarizzazione coronarica precoce e quelli randomizzati a sola terapia medica, né tra i due tipi di terapia ipoglicemizzante. [N Engl J Med 2009; 360: 2503-15]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Mafri

Via M. Marchesi
de' Taddei, 8
20146 Milano
E-mail: amafri@tin.it

Dr. Carlo Briguori

Laboratorio
di Cardiologia
Interventistica
Clinica Mediterranea
Via Orazio, 2
80122 Napoli
E-mail: carlobriguori@
clinicamediterranea.it

Il punto di vista di Antonio Mafri

Il paziente diabetico e coronaropatico viene, da sempre, considerato un paziente ad alto rischio che merita un approccio più aggressivo rispetto ad uno non diabetico. Tutto ciò aveva trovato conferma nell'osservazione di Haffner et al.¹, risalente al 1998, per la quale un soggetto, per il fatto stesso di essere diabetico, aveva un profilo di rischio di eventi cardiovascolari simile a quello di un soggetto non diabetico ma che aveva sofferto di un infarto.

A rinforzare questo concetto, gli studi sui pazienti con sindrome coronarica acuta confermavano che i diabetici avevano un profilo di rischio molto più elevato^{2,3} e che maggiormente si giovavano dei trattamenti antitrombotici più efficaci⁴⁻⁷, pur conseguendo globalmente risultati peggiori dei non diabetici^{8,9}.

La gestione del diabetico coronaropatico è stata, quindi, sempre improntata ad una maggiore aggressività, anche sul piano delle indicazioni alla rivascolarizzazione coronarica. A tal proposito, ricordiamo come il primo studio BARI¹⁰ aveva sancito la superiorità della rivascolarizzazione chirurgica con arteria mammaria interna rispetto a quella con angioplastica nel sottogruppo di pazienti con diabete mellito. E tale risultato si confermava anche nella valutazione a 10 anni¹¹. Ma nello studio BARI erano stati arruolati pazienti con malattia multivasale e molti erano in una fase di instabilità clinica; l'angioplastica coronarica era eseguita con il solo pallone e il trattamento antiaggregante sicuramente meno efficace (non disponibili gli inibitori dei recettori piastrinici glicoproteici IIb/IIIa e la duplice terapia con tienopiridine). Inoltre, il registro BARI aveva evidenziato che una buona valutazione

clinica consentiva di individuare il paziente che avrebbe potuto essere trattato efficacemente con angioplastica coronarica¹².

Alla luce della crescente importanza, in senso epidemiologico, del diabete mellito di tipo 2, si sentiva l'esigenza di valutare, con uno studio *ad hoc*, l'impatto, in termini prognostici, di strategie di gestione adeguate per questi pazienti.

Nel 2003 Sobel et al.¹² pubblicavano un articolo dal titolo molto accattivante: *Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial*. Cosa si aspettavano gli autori da questo studio? In sostanza la risposta a due questioni allora (ma anche oggi) poco chiarite che riguardavano:

1. la possibilità di modificare la progressione della malattia coronarica (indipendentemente dalla rivascolarizzazione) con un trattamento farmacologico che riducesse la resistenza all'insulina o con uno che aumentasse la secrezione di insulina endogena o utilizzasse l'insulina esogena;
2. la possibilità di modificare, con una differente strategia di rivascolarizzazione coronarica (precoce o ritardata, ovviamente in soggetti con quadro angiografico non a rischio e sintomi stabili), il decorso clinico del paziente.

Per raggiungere questi obiettivi, il BARI 2D arruolava pazienti diabetici con evidenza strumentale di ischemia che venivano sottoposti a coronarografia: in base all'anatomia coronarica i pazienti venivano assegnati alla rivascolarizzazione chirurgica o all'angioplastica coronarica, e venivano esclusi i soggetti con stenosi non significative e quelli con lesioni ad alto rischio. Una volta attribuita la modalità di rivascolarizzazione i soggetti venivano randomizzati a rivascolarizzazione precoce o a terapia medica ottimale e una seconda volta randomizzati a trattamento con insulino-sensibilizzanti o con insulina endogena/esogena. Tutti i pazienti, inoltre, dovevano modificare il loro stile di vita ed essere seguiti per 5 anni¹³.

Come sappiamo i risultati dello studio non hanno evidenziato differenze di outcome tra i differenti bracci di randomizzazione, dimostrando come una strategia ritagliata sul paziente, utilizzando tutti i trattamenti raccomandati e uno stretto controllo clinico, porti ad eguali risultati, sia che si proceda immediatamente o in tempi successivi alla rivascolarizzazione coronarica¹³.

La mancata dimostrazione di maggior efficacia di un trattamento rispetto agli altri potrebbe essere interpretata come una limitazione dello studio, come il trovarsi di fronte ad un bicchiere mezzo vuoto: in realtà il BARI 2D è uno studio che, pur con un risultato neutro, consente una serie di considerazioni molto utili per la gestione del paziente coronaropatico e diabetico.

Innanzitutto, la scelta della modalità di rivascolarizzazione è stata fatta alla luce delle caratteristiche angiografiche e cliniche del paziente: i medici di riferimento decidevano caso per caso quale fosse la migliore opzione, attribuendo il paziente al braccio rivascolarizzazione chirurgica o con angioplastica. Questo modo di procedere in uno studio randomizzato è molto interessante, perché avvicina il processo decisionale a quello tipico della pratica clinica quotidiana e perché consente di confrontare non solo due modalità di rivascolarizzazione (angioplastica vs chirurgia coronarica) ma, soprattutto, due strategie di intervento ta-

rate sulle caratteristiche cliniche ed angiografiche del paziente. In questo modo è stata limitata l'importanza, non marginale, dell'anatomia coronarica nel determinare i risultati, legati alla possibilità di una rivascolarizzazione completa o incompleta a seconda dell'anatomia e della fattibilità con chirurgia coronarica o con angioplastica (nello studio i pazienti assegnati al braccio rivascolarizzazione chirurgica avevano una maggior incidenza di coronaropatia trivasale e coinvolgimento dell'arteria discendente anteriore).

Né, a mio avviso, riduce l'interesse per i risultati e l'apprezzamento dello studio, il dato relativo alla percentuale di rivascolarizzazione dei pazienti assegnati alla terapia medica¹⁴: circa un quinto (19%) nel primo anno, il 29% entro il secondo anno e poi un 5% l'anno, per un totale del 42% nell'intero periodo di follow-up di 5 anni. Al termine del periodo di osservazione, oltre la metà dei pazienti coronaropatici, a più alto rischio perché diabetici, sono rimasti stabili in terapia medica ottimale.

Un altro dato estremamente interessante è quello relativo al braccio dei pazienti assegnati alla rivascolarizzazione chirurgica: solo in questo sottogruppo, infatti, la terapia medica ha dimostrato un risultato peggiore in termini di eventi cardiovascolari, ed in particolare di infarto miocardico non fatale, confermando la validità e la superiorità della chirurgia coronarica nel paziente diabetico.

Va qui fatto notare come, nel BARI 2D, l'uso di stent a rilascio di farmaco e l'uso di tienopiridine (rispettivamente 35% e 21%) possa avere in parte contribuito ai risultati neutri dei pazienti trattati con angioplastica coronarica. Va sottolineato, comunque, che dal 2003 in avanti l'uso degli stent medicati aveva raggiunto il 60% circa, ma va anche ricordato che l'uso di queste protesi, in genere, modifica il rischio di restenosi e non quello di morte o di infarto miocardico acuto¹⁵.

Ancora, va osservato come l'uso dei farmaci insulino-sensibilizzanti si è dimostrato più sicuro rispetto alla somministrazione di insulina endogena/esogena (minor numero di ipoglicemie, anche severe), in grado di migliorare il profilo metabolico (più bassi livelli plasmatici di insulina, più bassa emoglobina glicata, più alti livelli di colesterolo HDL, inferiore indice di massa corporea) e, in associazione alla rivascolarizzazione chirurgica, più efficace dal punto di vista degli outcome clinici. Inoltre, l'uso dei tiazolidinedioni, pur associato ad una maggior incidenza di edemi periferici, si è dimostrato sicuro, senza indurre nuovi eventi cardiovascolari o indurre o peggiorare stati di insufficienza cardiaca, come era stato riscontrato in altri studi sulla scorta dei quali sono state poste delle limitazioni al loro uso nei pazienti cardiopatici¹⁶⁻¹⁹.

Interessanti anche i risultati di un'ulteriore analisi dello studio che ha evidenziato come l'uso di tiazolidinedioni da più di 6 mesi o di insulina già all'arruolamento, si correlasse ad una minor gravità delle lesioni coronariche. La terapia insulino-sensibilizzante, inoltre, si associava alla presenza di un minor stato infiammatorio e protrombotico, indipendentemente dalla durata del diabete, dall'entità del controllo glicemico e dalla presenza di altri fattori di rischio²⁰.

Sempre dall'analisi retrospettiva dei vari gruppi di trattamento, si è avuta la conferma che la scelta eseguita all'arruolamento, nell'assegnare il paziente alla rivascolarizzazione chirurgica o con angioplastica, aveva identificato bene il rischio del paziente, dal momento che solo tra i pa-

zienti con coronaropatia più grave assegnati a rivascolarizzazione chirurgica l'intervento precoce, assieme alla terapia medica massimale e alla terapia insulino-sensibilizzante, riduceva il rischio di infarto miocardico. Al contrario, nei pazienti assegnati al braccio rivascolarizzazione con angioplastica la sola terapia medica ottimizzata era stata sufficiente per evitare eventi cardiaci maggiori²¹.

Il BARI 2D conferma poi l'importanza di fare scelte sempre condivise tra tutti i medici coinvolti nel percorso di cura del paziente diabetico. Come per lo studio SYNTAX²², la valutazione dell'estensione della coronaropatia e l'attribuzione alla modalità di rivascolarizzazione più indicata per quel soggetto diventa una fase cruciale del processo decisionale: in tal modo si evita di esporre il paziente, mediante randomizzazione, ad un percorso terapeutico in partenza sfavorevole, con le ovvie conseguenze anche sul piano dei risultati scientifici. In un'epoca nella quale ormai vantaggi e limiti delle due diverse opzioni di rivascolarizzazione miocardica (chirurgica o con angioplastica) risultano ben definiti, valutare la strategia terapeutica e non la singola opzione rappresenta un elemento che avvicina, in parte, il trial alla pratica quotidiana.

A tal proposito, non dobbiamo dimenticare che i pazienti arruolati in uno studio clinico randomizzato sono in genere molto meglio e più frequentemente seguiti nel follow-up di quanto lo siano nella pratica clinica abituale, e questo può influire sui risultati finali e sull'aderenza alle terapie raccomandate. Nel BARI 2D più del 90% dei soggetti assumeva inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o sartani, acido acetilsalicilico e statine, mentre oltre l'80% assumeva betabloccanti e aveva valori di colesterolo LDL <100 mg/dl. Anche questo altro aspetto può aver contribuito a generare i risultati finali.

In conclusione, lo studio BARI 2D, in linea con altri studi recenti^{22,23}, ha evidenziato l'importanza di riflettere e valutare a fondo il paziente prima di prendere una decisione terapeutica, anche nel paziente diabetico in fase di stabilità clinica, con ischemia miocardica documentata e coronaropatia non estesa. La terapia medica ottimizzata, comprendente tutti i presidi farmacologici indicati per il trattamento dell'ischemia miocardica e per un'efficace prevenzione secondaria, assieme ad un controllo glicemico adeguato (meglio se ottenuto con farmaci insulino-sensibilizzanti) può essere tranquillamente considerata come terapia di prima scelta, rinviando alle successive valutazioni cliniche e all'andamento della malattia la decisione di procedere ad una procedura di rivascolarizzazione. Al contrario, nei casi caratterizzati dalla presenza di una malattia coronarica multivasale (non passibile di correzione mediante angioplastica) si deve prendere in considerazione, fin da subito, la possibilità di procedere precocemente ad una rivascolarizzazione chirurgica (sempre accompagnata da un'adeguata terapia medica massimale e dalla terapia insulino-sensibilizzante) che si è dimostrata l'unica in grado di ridurre l'incidenza di eventi ischemici maggiori nei 5 anni successivi.

Bibliografia

- Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, et al; SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 246-52.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al; TACTICS-TIMI 18 Investigators. 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; CURE Investigators. 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.
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, 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.
- Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-8.
- Pell JP, Pell AC, Jeffrey RR, et al. Comparison of survival following coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic patients: retrospective cohort study of 6320 procedures. *Diabet Med* 2004; 21: 790-2.
- Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698-703.
- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
- The BARI Investigators. The final 10-year follow-up: results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600-6.
- Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636-42.
- Frye RL, August P, Brooks MM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
- The BARI Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15 Supplementary Appendix.
- Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 911-8.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2148-53.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-95.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thia-

- zolidinedione: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173-5.
20. Pop-Busui R, Lombardero M, Lavis V, et al; BARI 2D Study Group. Relation of severe coronary artery narrowing to insulin or thiazolidinedione use in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2009; 104: 52-8.
 21. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al; BARI 2D Study Group. 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.
 22. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
 23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.

Il punto di vista di Carlo Briguori

La mortalità da malattia coronarica è 4.3 volte più elevata nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici¹. A questo va aggiunto l'aumento dell'incidenza del diabete mellito. Secondo i dati dell'International Diabetes Federation, della World Health Organization e dello European Health for All database, la prevalenza del diabete in Europa è di circa 8.4% (con oltre 48 milioni di adulti di età compresa tra 20 e 79 anni)^{1,2}. Questa evidenza è alla base del razionale di un trattamento aggressivo dei fattori di rischio nei soggetti diabetici. Questo comprende, tra l'altro, il controllo ottimale della pressione arteriosa sistemica, del colesterolo LDL, dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) e del peso corporeo. Queste strategie hanno prodotto risultati incoraggianti nei soggetti non diabetici, dove si è osservata una graduale riduzione della morbidità e mortalità. Purtroppo, invece, negli ultimi decenni si è avuto un aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da diabete mellito^{3,4}.

Lo studio BARI 2D è un trial multicentrico, randomizzato disegnato nell'intento di chiarire se un'immediata rivascolarizzazione miocardica associata ad una terapia medica ottimale (OMT) permetta di ridurre la mortalità e/o la morbidità a 5 anni rispetto alla sola OMT in pazienti affetti da diabete mellito e malattia aterosclerotica coronarica stabile⁵. In questo studio 2368 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia coronarica stabile (definita come la presenza di stenosi $\geq 50\%$ nei vasi coronarici maggiori associata a stress test positivo o come stenosi $\geq 70\%$ nei vasi coronarici maggiori associata ad angina) sono stati randomizzati a 1) OMT oppure 2) immediata rivascolarizzazione miocardica. La scelta del tipo di rivascolarizzazione (chirurgica o percutanea) era lasciata al medico-investigatore e non decisa per protocollo. All'interno del gruppo OMT era prevista una seconda randomizzazione in base al tipo di trattamento per il controllo del diabete mellito: insulina vs farmaci sensibilizzanti all'insulina. A 5 anni gli endpoint primario (sopravvivenza) e

secondario (assenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori [MACE], come morte, infarto miocardico non fatale ed ictus) non erano significativamente diversi tra il gruppo trattato con rivascolarizzazione immediata rispetto a quello trattato con OMT (88.2 vs 87.8% e 77.2 vs 77.7%, rispettivamente). Ad un'analisi *post-hoc*, l'incidenza di MACE era significativamente minore nel gruppo trattato con rivascolarizzazione chirurgica immediata rispetto all'OMT (22.4 vs 30.5%); tale riduzione era riconducibile ad una sostanziale diminuzione dell'incidenza di infarto miocardico non fatale al follow-up.

Necessità di nuovi marcatori prognostici

La prima considerazione che sento di fare leggendo i risultati dello studio è che purtroppo, nonostante tutte le migliori strategie terapeutiche, farmacologiche e non attualmente disponibili, nei soggetti diabetici con malattia aterosclerotica coronarica stabile e a basso rischio la mortalità rimane invariata (Figura 1). I dati della letteratura precedenti allo studio BARI 2D ci dimostravano che la mortalità a 5 anni nei soggetti diabetici senza alcun pregresso infarto miocardico era $<10\%$, mentre saliva al 15-20% nei diabetici con pregresso infarto miocardico⁴. Nel BARI 2D la mortalità predetta a 5.3 anni è del 14% nel gruppo trattato con OMT. La mortalità osservata è stata del 12.2% nel gruppo OMT e dell'11.7% nel gruppo rivascolarizzato. Nonostante tutte le energie messe in campo, quindi, il risultato finale è stato molto deludente. Questo dato pone l'attenzione sulla necessità di identificare nuovi marcatori prognostici di eventi cardiovascolari. Dati incoraggianti sembrano venire dagli studi sul dosaggio delle cellule endoteliali circolanti. Infatti, i soggetti con malattia aterosclerotica coronarica e bassi livelli di cellule endoteliali circolanti hanno una maggiore incidenza di eventi cardiaci maggiori al follow-up⁶. Nei pazienti con diabete mellito e malattia coronarica, inoltre, la presenza di complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia) identifica un sottogruppo ad alto rischio di eventi cardiovascolari futuri^{7,8}.

Popolazione a basso rischio

I risultati dello studio BARI 2D si riferiscono ad una popolazione di soggetti affetti da diabete mellito e malattia coronarica a basso rischio. Infatti il 60.4% dei pazienti ar-

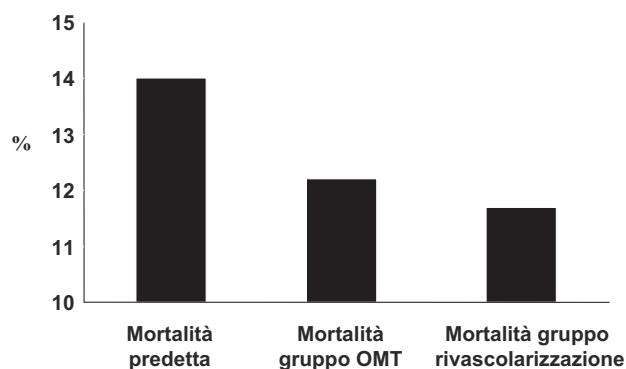


Figura 1. Mortalità nei soggetti diabetici con malattia aterosclerotica coronarica stabile. OMT = terapia medica ottimale.

ruolati era asintomatico o con angina di grado lieve (classe 1-2). Soltanto il 18% presentava angina severa (classe 3-4) o instabile. La maggior parte dei pazienti (68%) non aveva mai avuto alcun infarto miocardico pregresso. Una malattia aterosclerotica trivasale era presente soltanto nel 30.7% dei pazienti, con un coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore prossimale in una sparuta minoranza (soltanto il 13.2%!). Nessun clinico avrebbe dubbi sulla necessità di procedere alla rivascolarizzazione miocardica in soggetti con malattia aterosclerotica coronarica trivasale, soprattutto se associata a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. È inoltre ormai chiara l'importanza prognostica della presenza di una stenosi nel tratto prossimale dell'arteria interventricolare anteriore⁹. Lo studio ACIP ha dimostrato che in pazienti asintomatici con evidenza di ischemia miocardica e stenosi nel tratto prossimale dell'arteria interventricolare anteriore la prognosi (morte ed infarto) a 2 anni è migliore nel gruppo trattato con rivascolarizzazione miocardica¹⁰. Tra i criteri di esclusione del BARI 2D è compresa anche la presenza di creatinina sierica ≥ 2.0 mg/dl. Numerosi studi confermano che l'insufficienza renale cronica è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari in soggetti affetti da diabete mellito¹¹.

Linee guida CONSORT

Il numero totale di pazienti arruolati ma esclusi per ragioni non riconducibili all'anatomia coronarica non è riportato perché sconosciuto. È veramente curioso che in un trial così controllato e così importante uno dei requisiti fondamentali delle linee guida CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) non sia rispettato e soddisfatto¹² (Figura 2). Non possiamo quindi sapere a quale reale percentuale della popolazione studiata i risultati dello studio possono essere applicati. Come metro di paragone, ricordiamo che nel trial COURAGE sono stati arruolati soltanto

2287 dei 35 539 pazienti considerati, cioè soltanto il 6.4%¹³. Questo dato ci chiarisce il livello di selezione della popolazione studiata. A questo bisogna aggiungere che dei 4623 pazienti arruolati nel BARI 2D, soltanto 2368 sono stati effettivamente randomizzati e di questi soltanto 2194 (42.4%) hanno completato il follow-up a 5 anni richiesto. Gli autori non chiariscono perché 2187 pazienti non erano eleggibili alla randomizzazione.

Estensione dell'ischemia miocardica

Nello studio non sono forniti dati circa l'estensione dell'ischemia miocardica. È ormai chiaro che la rivascolarizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) migliora la sopravvivenza soltanto in presenza di un'ischemia miocardica estesa¹⁴. Anche la subanalisi dello studio COURAGE ha dimostrato che in soggetti con angina stabile la rivascolarizzazione miocardica percutanea migliora la prognosi nel sottogruppo di soggetti con ischemia miocardica estesa (cioè con area ischemica $\geq 10\%$ del ventricolo sinistro)¹⁵. L'incidenza di morte ed infarto al follow-up aumentava in modo quasi esponenziale in relazione all'estensione dell'ischemia miocardica residua (dallo 0% nel gruppo con assenza di ischemia residua al 39.3% nel gruppo con estesa ischemia residua). Nel sottogruppo con riduzione dell'area ischemica $\geq 5\%$ l'incidenza di morte ed infarto era significativamente minore (13.4 vs 24.7%; $p = 0.037$). È interessante sottolineare che il gruppo trattato con rivascolarizzazione percutanea ed OMT aveva una maggiore riduzione significativa (cioè $\geq 5\%$) dell'area ischemica¹⁵.

Tipo di rivascolarizzazione

La scelta del tipo di rivascolarizzazione miocardica (se percutanea o chirurgica) era lasciata alla discrezione e al giudizio del medico-ricercatore. I pazienti che hanno ricevuto una rivascolarizzazione chirurgica presentavano una ma-

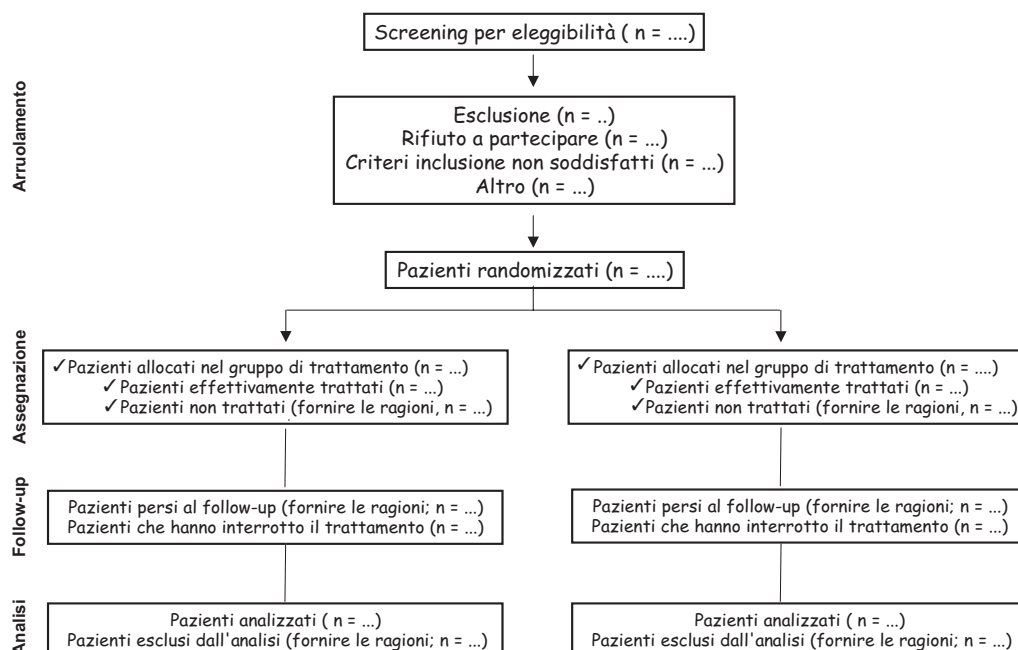


Figura 2. Linee guida CONSORT.

lattia coronarica più estesa, e quindi avevano un rischio più alto rispetto al gruppo trattato con approccio percutaneo. I pazienti selezionati per il trattamento chirurgico erano più spesso affetti da malattia trivale (52 vs 20%; $p < 0.001$), maggiore presenza di occlusione totale cronica (61 vs 32%; $p < 0.001$), di una stenosi critica dell'arteria interventricolare anteriore (19 vs 10%; $p < 0.001$) (Figura 3). Il fatto che la rivascolarizzazione chirurgica abbia dato minore incidenza di eventi maggiori al follow-up rispetto alla terapia medica conferma il concetto che nei pazienti a rischio più alto è necessario procedere ad una rivascolarizzazione precoce. I dati dello studio SYNTAX confermano che nei pazienti diabetici con malattia coronarica estesa (SYNTAX score ≥ 33) la mortalità è più bassa con il trattamento chirurgico. L'intervento chirurgico però si associa ad un maggior rischio di ictus rispetto al trattamento percutaneo (2.2 vs 0.6%; $p = 0.003$; hazard ratio 0.25, intervallo di confidenza 0.09-0.67)¹⁶.

Crossover dal trattamento medico alla rivascolarizzazione miocardica

Nel gruppo trattato con OMT, il crossover a rivascolarizzazione miocardica è stato del 13% a 6 mesi e del 42.1% a 5 anni. Gli autori del BARI 2D riferiscono che la necessità alla rivascolarizzazione miocardica è stata decisa in base all'andamento clinico. Non è data sapere l'entità dei sintomi dei pazienti che hanno necessitato della rivascolarizzazione miocardica precoce (cioè entro 6 mesi). È verosimile ipotizzare che molti di questi pazienti ricadessero all'interno del 18% con angina severa (classe 3-4) o instabile all'arruolamento. Inoltre, bisogna concludere che nonostante un'OMT la metà circa dei pazienti diabetici con coronaropatia stabile e a basso rischio necessiterà di una rivascolarizzazione miocardica nei 5 anni successivi alla prima osservazione.

Infarto periprocedurale

Gli eventi periprocedurali (morte ed infarto) sono stati del 3.5% nel gruppo percutaneo e del 4.6% nel gruppo chirurgico. La definizione dell'infarto periprocedurale, però, ha penalizzato la rivascolarizzazione percutanea. Infatti nel

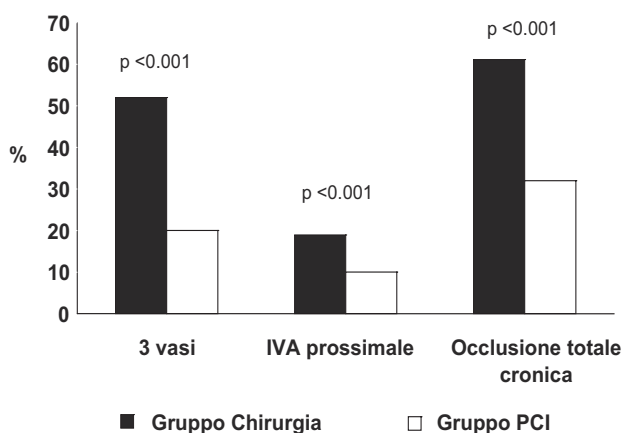


Figura 3. Severità della malattia aterosclerotica coronarica nei pazienti del BARI 2D trattati con rivascolarizzazione chirurgica o percutanea. IVA = arteria interventricolare anteriore; PCI = rivascolarizzazione percutanea.

gruppo percutaneo l'infarto periprocedurale è stato definito come un incremento della creatinichinasi-MB 3 volte il limite della norma, così come suggerito dalle linee guida. Invece, per ragioni non chiarite, nel gruppo chirurgico è stato scelto un incremento della creatinichinasi-MB 10 volte e non 5 volte il limite della norma, come suggerito dalle linee guida¹⁷.

Controllo glicemico

Nel BARI 2D sono state confrontate inoltre due strategie per il trattamento del diabete: 1) una terapia farmacologica atta a raggiungere il controllo glicemico e metabolico attraverso la somministrazione di insulina (gruppo *insulin-providing*); 2) una terapia farmacologica atta a raggiungere il controllo glicemico e metabolico attraverso il miglioramento della resistenza all'insulina (gruppo *insulin-sensitizing*). In entrambi i casi il *target* da raggiungere era una HbA1c $< 7\%$. L'ipotesi dello studio era che il trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti potesse avere un migliore effetto nel rallentare e/o bloccare la progressione della malattia coronarica. I risultati del BARI 2D non hanno mostrato alcuna differenza significativa fra queste due strategie farmacologiche, ridimensionando il ruolo attribuibile all'insulino-resistenza sul rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici¹⁸. Va però sottolineato che benché la maggior parte dei pazienti nel gruppo *insulin-sensitizing* assumesse metformina (75%) o tiazolidinedioni (62%, prevalentemente rosiglitazone), il 43% circa assumeva anche insulina o sulfanilurea al fine di ottenere un buon controllo glicemico. Invece, soltanto il 12% circa dei pazienti nel gruppo *insulin-providing* assumeva anche metformina o tiazolidinedioni. Inoltre il valore medio della HbA1c era significativamente minore nel gruppo *insulin-sensitizing* (differenza media $\leq 0.5\%$). I risultati preliminari dello studio RECORD suggeriscono un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco in pazienti trattati con rosiglitazone rispetto al gruppo trattato con metformina e sulfanilurea (hazard ratio 2.24; intervallo di confidenza 1.27-3.97)¹⁹. Questi dati suggeriscono di utilizzare terapie farmacologiche alternative (metformina, insulina, sulfanilurea) per raggiungere il compenso glicemico in soggetti con diabete mellito. Le metanalisi sul rosiglitazone nel trattamento del diabete mellito non dimostrano nessun vantaggio ma al contrario sembrano indicare un suo effetto sfavorevole sull'incidenza di eventi cardiovascolari. Una metanalisi di 42 trial con il rosiglitazone ha dimostrato un lieve incremento dell'infarto miocardico rispetto al gruppo di controllo (placebo, metformina, sulfanilurea, o insulina). Sono stati infatti riportati 86 infarti miocardici nel gruppo rosiglitazone e 72 nel gruppo di controllo (odds ratio 1.43; intervallo di confidenza 1.03-1.98).

Terapia medica ottimale

Nel BARI 2D l'OMT aveva come *target* il controllo glicemico (HbA1c $< 7\%$), il controllo della pressione arteriosa ($\leq 130/80$ mmHg) e lipidico (colesterolo LDL < 100 mg/dl). Bisogna subito osservare che purtroppo nella pratica comune un controllo glicometabolico ottimale è raggiunto soltanto in una minoranza dei pazienti diabetici^{20,21}. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato come il trattamento antiaggregante piastrinico abbia un ruolo fondamentale in soggetti trattati con rivascolarizzazione percutanea ed im-

pianto di stent²². Nel BARI 2D il trattamento con tienopiridine è stato estremamente basso (soltanto il 21% dei pazienti arruolati). Un trattamento farmacologico ottimale soprattutto nei soggetti trattati con impianto di stent medicato prevede anche l'assunzione di una doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina e clopidogrel) per almeno 6-12 mesi. La valutazione di un'eventuale "resistenza" permette inoltre di stratificare i pazienti a rischio più alto²². Dati recenti indicano come una dose più alta di mantenimento di clopidogrel (150 mg/die) potrebbe ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con resistenza documentata^{23,24}.

Bibliografia

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-7.
4. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
5. Frye RL, August P, Brooks MM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
6. Briguori C, Testa U, Riccioni R, et al. Correlations between progression of coronary artery disease and circulating endothelial progenitor cells. *FASEB J* 2010; 24: 1981-8.
7. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, et al. Impact of microvascular complications on outcome after coronary stent implantations in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 464-6.
8. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 99: 779-84.
9. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
10. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
11. Knobler H, Zornitzki T, Vered S, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2142-8.
12. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
14. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-7.
15. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
16. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
17. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-95.
18. Sobel BE. The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabetes. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 313-8.
19. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 357: 67-9.
20. George PB, Tobin KJ, Corpus RA, Devlin WH, O'Neill WW. Treatment of cardiac risk factors in diabetic patients: how well do we follow the guidelines? *Am Heart J* 2001; 142: 857-63.
21. McFarlane SI, Jacobson SJ, Winer N, et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care* 2002; 25: 718-23.
22. Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009; 119: 2625-32.
23. von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28: 1814-9.
24. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1-e121.