

糖尿病に対する冠血行再建療法

真鍋 晋, 高梨秀一郎

Manabe S, Takanashi S: **Coronary revascularization in patients with diabetes.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 266-272

I. はじめに

冠血行再建療法は現代における虚血性心疾患治療の主軸をなしており、カテーテル治療(PCI)と外科的バイパス術(CABG)がある。この2通りの治療方法については、これまで複数の無作為比較試験が試行され、その結果いずれの治療を用いても遠隔期生存率に大きな差はみられないが、CABGの方が再血行再建や狭心症回避率の点で優れていることが明らかとなった。しかしながら、個々の患者でいずれの治療を選択するかについては、いまだ議論の絶えないところである。とりわけ、PCIではステントの導入から薬剤溶出性ステント(DES)の出現、CABGではoff-pump手術の導入と積極的動脈グラフトの使用といずれの治療もその発展はまさに日進月歩であり、現況での両治療方法の特性を正しく把握することは非常に困難でもある。また、糖尿病患者では、インスリン抵抗性、高血糖、脂質代謝障害に、血管内皮障害や血小板および凝固異常が加わる糖尿病患者特有の病態が関与し、治療方針決定のうえでも非糖尿病患者とは分けて考えるべきとされてきた。ここではこれまで発表された報告から、糖尿病患者の特異性、PCIとCABGの比較、DESの影響、CABGの現況について検討を加え、当院での糖尿病患者に対するCABGの治療成績を総括したい。

II. 糖尿病患者にみられる冠動脈疾患の特異性

糖尿病患者の虚血性心疾患罹患率は非糖尿病患者に比べて2~4倍高いとされており、死亡原因の約半数を占めている¹⁾。特に心筋梗塞発症や心血管死亡といったハードエンドポイントにいたるケースが多いことが特徴的である。Haffnerらの7年の自然経過を追った報告²⁾では、1年あたりの心筋梗塞発症率は非糖尿病患者が0.5%/年であるのに比べ糖尿病患者では3.2%/年であり、心血管死亡率でも非糖尿病が0.3%/年であるのに対し糖尿病患者は2.5%/年といずれも高率である。冠動脈形態においても糖尿病患者は

特異的であり、これまでに病理解剖³⁾ならびに血管造影⁴⁾を用いた冠動脈形態の検討では、より末梢におよびびまん性の動脈硬化病変が指摘されている。NichollsらによるIVUSを用いた2237例の解析⁵⁾でも、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ、アテローム容積や血管内腔に閉めるアテローム比率が有意に高く、血管内径が有意に小さいことが示されている。これらの検討により糖尿病患者の冠動脈形態の特徴は、狭小化した血管径、びまん性病変、末梢病変の3点に要約される。つまり、PCI、CABGのいずれを行うにせよ、これらの特性は、糖尿病患者が非常に治療の難しい患者群に属していることが示されているに他ならない。

III. 糖尿病患者に対する冠血行再建 (PCIとCABGの比較)

1. PCI vs CABGの現況

糖尿病患者のみを対象にしたPCIとCABGを比較した無作為比較試験は現在進行中であり、いまだ報告はなされていない。非糖尿病患者も含んだ虚血性心疾患患者全体の無作為比較試験のメタ解析の結果⁶⁾をみると、一般に遠隔期生存率(5年生存率PCI:90.7%, CABG:89.7%)に差はなく、狭心症回避率(5年, PCI:79%, CABG:84%)と再血行再建施行率(5年, POBA:46.1%, stent:40.1%, CABG:9.8%)の点ではCABGが有利である。対象をステント導入以降の4つの無作為比較試験(AWESOME, ERACI II, MASS II, ARTS, SoS)に限定してメタ解析⁷⁾を行っても、結果はほぼ同様である。

2. 糖尿病患者に対する冠血行再建療法

このような冠血行再建療法における非糖尿病患者も含めた虚血性心疾患症例全般でみられた結果が、糖尿病患者に対してどの程度当てはまるかについては議論のあるところである。上記無作為比較試験の多くは対象に糖尿病患者を含んでいるため、糖尿病患者のみを抽出したサブグループ解析がいくつかの研究で行われており、その結果を表1に列挙する。多くの試験では遠隔期死亡率はCABG群の方が低い傾向にあるが、有意差がみられたのはBARI試験のみである。またRITA試験ではPCI治療群の遠隔期死亡率

榊原記念病院心臓血管外科(〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1)

表1 PCIとCABGを比較した無作為比較試験における糖尿病患者のサブグループ解析の結果

試験名	症例数		追跡期間	死亡率		p 値	文献	
	PCI	CABG		PCI	CABG			
ステント導入以前								
RITA	1993	29	33	6.5 年	6.9	24.2	0.09	8)
EAST	1994	29	30	8 年	39.9	24.5	0.23	9)
CABRI	1995	64	60	4 年	22.6	12.5	NA	10)
BARI	1996	173	180	10 年	54.5	42.2	0.025	11)
ステント導入以降								
ARTS	2001	112	96	5 年	13.4	8.3	0.39	12)
AWESOME	2001	65	79	5 年	26	34	0.27	13)
ERACI II	2001	39	39	5 年	10.0	10.2	NA	14)
SoS	2002	68	74	6 年	17.6	5.4	NA	15)
MASS II	2004	56	59	5 年	16.1	15.3	NA	16)

が極端に低い結果となったが、これには本試験が対象患者に1枝病変を多く含んでいることが関与していると考えられる。またこうした糖尿病患者のサブグループ解析のメタ解析も行われている。ただそれぞれの無作為比較試験の結果にばらつきが多いため、どの試験を対象にしたかでメタ解析の結果は大きく異なっている。ステント導入以前に行われた3つの試験(EAST, CABRI, BARI)を統合したメタ解析では、4年後のリスク差(2つの治療方法の間で患者100人あたりに生じうるイベント数の差)は8.6であり、有意にCABGが良好であった¹⁷⁾。また最新のSOS試験の遠隔期成績も含めた8つの試験(AWESOME, BARI, EAST, ERACI II, MASS II, RITA, SoS, ARTS)を統合したメタ解析では遠隔期死亡率はCABG 12.6%, PCI 16.2%で、リスク差0.049とその差は僅差であった⁷⁾。

3. BARI 試験

BARI 試験は、こうした試験の中でも最大規模であり、糖尿病患者における治療効果の特異性が様々な角度から検証されている。まず遠隔期成績において、糖尿病患者ではCABG群の生存率が明らかに良好であった(5年:CABG 80.6% vs PCI 65.5%, $p=0.003$; 7年:CABG 76.4% vs PCI 55.7%, $p=0.0011$; 10年:CABG 57.8% vs PCI 45.5%, $p=0.025$)^{11, 18, 19)}。また、ここでみられた生存率の差は、まさに心臓死の発症率の差(CABG 5.8% vs PCI 20.6%)から生じており、非心臓死の発症率は両群間で全く差がなかった(CABG 13.3% vs PCI 14.1%)²⁰⁾。さらに興味深いことに糖尿病患者におけるCABG群の心臓死の軽減は、その多くが心筋梗塞(MI)発症後の死亡率の軽減効果の結果であることも示されている。MIの発症率自体はCABG群とPCI群では同等である(8~9%)が、CABGを一度でも受けたことのある糖尿病患者のMI発症後死亡率が17%であるのに比べ、CABGを受けていない糖尿病患者では80%と高率であった²¹⁾。また別の報告では、突然死の発症率もCABGを受けたことがある患者では低率であったと報告さ

れている(CABG 2.4%, PCI 3.9%)²²⁾。また糖尿病患者の中でも経口血糖降下薬で治療を受けている群ではCABGの優位性が7年後になって初めて明らかになるのに比べて、インスリン治療を受けていた群ではより早期からCABGの生存率の優位性がみられている²³⁾。

ではなぜCABG群の遠隔期生存率が良好であったのか。その原因について検証を行うと、PCIの再狭窄率は糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて明らかに高いのに対して、CABGのグラフト開存率は両群で差がみられない(内胸動脈開存率:糖尿病 89% vs 非糖尿病 85%; 大伏在静脈:糖尿病 71% vs 非糖尿病 75%)ことが示されている²⁴⁾。その結果、糖尿病患者においては、血行再建した箇所自体が同等(CABG 3.5 vs PCI 3.4)であっても、遠隔期に有効に機能している治療箇所はCABGの方が有意に多い(CABG 87% vs PCI 76%)ことも示されている²³⁾。さらにこうした標的病変の再狭窄だけでなく、新規病変の出現も考慮にいれ、50%以上の狭窄病変にさらされている領域(jeopardized myocardium)を両群で検討すると、糖尿病患者ではPCI群の方がCABG群よりも虚血領域が多かったことも報告されている²⁵⁾。またBARI試験とほぼ同時期に行われたEAST試験では遠隔期の血管造影所見から、有効な血行再建がCABGにおいてより広い領域で行われている(1年後:CABG群 88% vs PCI 59%; 3年後:CABG 87% vs PCI 70%)ことが示されている²⁶⁾。つまりこれらの検証から遠隔期死亡率の差は血行再建の成功率の差にほかならず、糖尿病患者では血行再建の成功の是非が生命予後に大きく影響しうることが示唆されている。

IV. 糖尿病患者への薬剤溶出ステント(DES)の影響

1. DES vs BMS

非糖尿病患者も含めた虚血性心疾患患者全体の結果をみると、再狭窄率(BMS 29.3% vs DES 8.9%)、標的病変に対する再血行再建率(BMS 13.2% vs DES 4.2%)について

表2 DESとBMSの無作為比較試験(SIRIUS試験, TAXUS IV試験)の糖尿病患者のサブグループ解析の結果

	SIRIUS 試験				TAXUS IV 試験			
	DM		non DM		DM		non DM	
	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS
患者数	131	148	402	376	155	163	507	489
再狭窄率(%)	17.6	50.5	6.0	30.7	6.4	34.5	8.5	24.4
TLR(%)	6.9	22.3	3.0	14.1	7.4	20.9	3.5	13.2
TVR(%)	9.9	24.3	5.2	16.5	11.3	24.0	5.9	14.9
MACE(%)	9.2	25.0	6.5	16.5	15.6	27.7	9.4	17.5
心臓死(%)					1.9	2.5	1.2	0.8
心筋梗塞(%)					3.2	6.4	3.6	4.1

表3 CABGの糖尿病患者と非糖尿病症例の比較

	症例数	入院死亡率(%)		多変量解析		5年生存率(%)			文献			
		DM	nonDM	DM	nonDM	p value	オッズ比	p value		DM	nonDM	p value
Thourani	1999	2278	9920	3.9	1.6	<0.0001	1.768	0.0001	78	88		33)
Carson	2002	41663	105123	3.7	2.7	NA	1.23	<0.05				34)
Szabo	2002	540	2239	2.6	1.6	0.15			84.4	91.3	<0.001	35)
Calafiore	2003	767	2593	3.3	1.9	0.0023	1.4	0.18	92.5	93.9	0.03	36)
Jae-Son	2005	214	303	1.4	1.3	0.456			87.7	94.2	0.119	37)
Kubal	2005	814	5219	3.7	2.0	0.003	1.14	0.57				38)
Rajakaruna	2006	877	4382	2.2	1.0	NA	1.63	0.089	84.4	91.1	<0.001	39)
Antunes	2008	1030	3537	1.0	0.9	0.74	0.61	0.19				40)

は大幅な減少がみられるものの、死亡率(BMS 0.9%, DES 0.9%), 心筋梗塞発症率(BMS 2.9%, DES 2.7%)といったいわゆるハードエンドポイントでは全く差がみられないことが無作為比較試験のメタ解析²⁷⁾の結果から明らかとなっている。ただ現況ではこうしたDESの治療効果が糖尿病患者においてどの程度再現できるのかは、これまでに糖尿病患者のみを対象にした無作為比較試験の結果がまだ報告されていないため十分に明らかにされているとはいえない。これまで報告された2つの無作為比較試験(SIRIUS, TAXUS IV)における糖尿病患者のサブグループ解析の結果を表2に列記する。SIRIUS試験ではBMSに比べDESは再狭窄率を65%, 主要心血管イベント(MACE)を63%軽減しており²⁸⁾, TAXUS IV試験では再狭窄率を81%, MACEを44%軽減し²⁹⁾, DESは糖尿病患者においても非糖尿病患者と同等のステント再狭窄予防効果が得られていることが示されている。さらにTAXUS IV試験の結果は、糖尿病患者でも心臓死、心筋梗塞発症といったハードエンドポイントの発症率はDESとBMSの間で差はみられていないことも示されている。また一方では、糖尿病患者と非糖尿病患者の間で比較を行うと、再狭窄、TLR、TVR、MACEといったすべての指標で、DESを用いても糖尿病群の方が依然として高い値であることも示されている。

2. DES vs CABG

糖尿病患者に対するDESとCABGの比較はこれまで比較的小規模なretrospective studyでしか報告はなされていない。Ben-Galらの報告(n=523)³⁰⁾では、遠隔期(2年)狭心症回避率(DES 47.8% vs CABG 88%, p=0.001), 再血行再建回避率(BMS 83.6% vs CABG 95%, p=0.01)のいずれにおいてもCABG群で良好であった。またBriguoriらの報告(n=218)³¹⁾では、遠隔期(1年)MACE発症率(DES 29% vs CABG 20.5%, p=0.17)でCABG群が良好であった。Ohnoらは網膜症を合併した糖尿病症例で検討を行った結果、MACE回避率はCABG群の方が良好であったと報告している³²⁾。

V. CABGの現況

1. 手術リスク(表3)

最近報告されたCABGにおける糖尿病患者と非糖尿病患者の手術死亡率ならびに遠隔期生存率の比較を表3にまとめる。従来より糖尿病はCABGの手術リスクを増加させると報告されてきた。2002年に報告されたSTSデータベースに基づいた大規模(n=146,786)な糖尿病患者と非糖尿病患者の比較試験³⁴⁾では、粗死亡率は有意に糖尿病患者で高く(DM 3.7% vs non DM 2.7%), 多変量解析でもオッズ比は1.23で有意な危険因子であった。ところが最近

報告された同様の比較試験の結果では、両群の死亡率の差は縮まる傾向にあり、特に多変量解析ではほとんどの報告において、もはや糖尿病は CABG の手術死亡のリスクファクターではないと報告している。

2. グラフト選択

糖尿病患者の CABG 遠隔期成績の改善にはグラフト選択が特に重要と思われる。前述の BARI 試験においては、CABG 群の中で生存率が優れていたのは ITA グラフトを使用した CABG 群に限られていた(7年の生存率: ITA 使用 CABG 群 83.2%, SV 使用 CABG 群 54.5%, PCI 群 55.5%)¹⁹⁾。また Szabo らの単施設の retrospective study³⁵⁾ では入院死亡率においても、ITA 使用群の入院死亡率が良好な傾向がみられた(ITA 2.3% vs no ITA 8.0%, p=0.13)と報告している。さらには、近年では片側 ITA (SITA)よりも両側内胸動脈(BITA)を使用することでさらなる遠隔期臨床成績の向上が得られるとも報告されている。Calafiore らは術後 8 年の生存率(BITA 86.2% vs SITA 79.5%, p=0.03)、心臓死回避率(BITA 96.3% vs SITA 88.4%, p=0.04)、心筋梗塞回避率(BITA 99.5% vs SITA 92.0%, p=0.01)いずれも BITA 群が良好であったと報告している⁴¹⁾。Endo らは左室駆出率が 40%以上の比較的心機能の保持された糖尿病患者に限ると、10 年の生存率(BITA 87.4% vs SITA 75.2%, p=0.04)、再 CABG または心筋梗塞回避生存率(BITA 86.6% vs SITA 69.0%, p=0.001)において BITA 群が良好であったと報告している⁴²⁾。Lev-Ran らは 7 年の生存率(BITA 75% vs SITA 59%, p=0.006)が明らかに BITA 群が良好であったと報

告している⁴³⁾。ただ上記 3 つの報告のうちインスリン治療を行っている糖尿病患者を一定程度含んでいるのは Calafiore の報告のみであり、残る 2 つの報告は主に内服治療のみを行っている糖尿病患者が主な対象となっている。特にインスリン治療を行っている糖尿病患者においては、BITA の使用は縦隔炎のリスクを増大させるとの懸念から必ずしも現在でも普及していない。しかしながら、最近では糖尿病患者に対する BITA の使用は SITA に比べ必ずしも縦隔炎のリスクを増大させないとの報告⁴⁴⁻⁴⁶⁾ が相次いでおり、特に 2 つの報告^{44, 45)} ではインスリン使用糖尿病患者を対象としているが、それでも縦隔炎発症リスクは増大していない。

3. Off-pump CABG

糖尿病患者における off-pump CABG の有用性についてははまだ十分に解明されていない。Magee らの報告ではリスク調整死亡率は差がみられないが(on-pump 2.98% vs off-pump 2.19%, p=0.42)、輸血、長期人工呼吸の使用、透析を要する腎不全を有意に回避できたと報告している⁴⁷⁾。

VI. 当院(榊原記念病院)での治療経験

1. 基本方針

当院では単独 CABG 症例はすべて off-pump CABG を第一選択としており、糖尿病患者であっても基本的の方針は同じである。グラフト選択については、左前下行枝は必ず ITA (通常は LITA)を用い、残る左冠動脈領域(対角枝、回旋枝領域)で最も重要と思われる枝にもう片方の ITA

表 4 患者背景, 術式

	非糖尿病 n=319	糖尿病全体 n=216	内服治療 n=165	インスリン治療 n=51
患者背景				
平均年齢	69.5±8.8	67.7±8.8	67.9±9.0	67.1±8.2
男性	82.7%	78.2%	82.4%	64.7%
冠危険因子				
高血圧	71.8%	77.8%	77.0%	80.4%
高脂血症	57.1%	62.5%	66.7%	49.0%
喫煙歴	54.5%	57.4%	63.0%	39.2%
術式				
緊急手術	13.5%	12.0%	10.9%	15.7%
IABP 補助	3.1%	6.5%	4.8%	11.8%
バイパス枝数	4.0±1.3	4.2±1.2	4.2±1.3	4.2±1.1
On-lay patch	34.5%	46.8%	45.5%	51.0%
使用グラフト				
内胸動脈不使用	0	0	0	0
片側内胸	14.7%	9.7%	10.3%	7.8%
両側内胸	85.3%	90.3%	89.7%	92.2%
橈骨動脈	52.4%	54.2%	53.9%	54.9%
胃大網動脈	14.7%	10.6%	9.1%	15.7%
大伏在静脈	56.7%	62.0%	60.6%	66.7%

表5 治療成績

	非糖尿病 n=319	糖尿病全体 n=216	内服治療 n=165	インスリン治療 n=51
入院死亡	1.9% (6)	0.4% (1)	0%	2.0% (1)
周術期脳梗塞	0.6% (2)	1.4% (3)	1.2% (2)	2.0% (1)
縦隔炎	1.2% (4)	2.3% (5)	2.4% (4)	2.0% (1)

表6 グラフト開存率

	非糖尿病 n=319		糖尿病全体 n=216		内服治療 n=165		インスリン治療 n=51	
直後								
左内胸動脈	97.7%	250/256	98.8%	167/169	99.2%	132/133	97.2%	35/36
右内胸動脈	99.5%	215/216	99.3%	146/147	99.2%	118/119	100%	28/28
橈骨動脈	95.7%	141/135	96.7%	88/91	97.2%	69/71	95.0%	19/20
胃大網動脈	100%	46/46	100%	16/16	100%	12/12	100%	4/4
大伏在静脈	96.4%	138/133	93.5%	101/108	91.7%	77/84	100%	24/24
1年後								
左内胸動脈	97.5%	154/158	98.2%	110/112	98.9%	87/88	95.8%	23/24
右内胸動脈	90.7%	117/129	95.9%	94/98	94.8%	73/77	100%	21/21
橈骨動脈	71.6%	63/88	81.5%	53/65	82.7%	43/52	76.9%	10/13
胃大網動脈	84.2%	16/19	81.8%	9/11	88.9%	8/9	50.0%	1/2
大伏在静脈	88.6%	78/88	79.1%	53/67	79.2%	42/53	78.6%	11/14

(通常は RITA)を用いている。左冠動脈領域枝で2つの ITA でカバーされない部分には橈骨動脈を用いることを原則としている。右冠動脈領域は大伏在静脈、または胃大網動脈(通常は大伏在静脈)を用いている。特に糖尿病患者で多くみられる LAD 末梢の狭窄性病変があれば、on-lay patch grafting を積極的に行うことでより完全な血行再建を行っている。こうしたグラフト選択においても、糖尿病患者であっても基本方針は同じである。

2. 治療成績

2004年9月から2007年5月の間に当院で単独 off-pump CABG を施行した535例について検討を行う。なお糖尿病は食事療法のみ受けている症例を除外し、内服治療またはインスリン治療を受けているもののみを対象とした。糖尿病患者は216例で全体の40.4%を占めていた。患者背景、術式を表4に示す。特に術式ではLADにon-lay patch grafting を要する症例が糖尿病群に多いことが特徴的である。また使用グラフトは糖尿病の有無にかかわらず、85~90%の症例で両側内胸動脈を使用した。治療成績を表5に示す。死亡率、脳梗塞発症率、縦隔炎のいずれも低率であり、各群に差はみられなかった。グラフト開存率を表6に示す。いずれのグラフト開存率も各群で差はみられなかった。特にLITA-LADグラフトは98.8% (167/169)と良好で、on-lay patch grafting を行ったITAの開存率も98.8% (82/83)と良好であった。

VII. 結 語

血行再建が比較的難しいとされる糖尿病患者に対しても、PCI, CABG いずれもその治療成績は近年確実に向上しつつある。PCIにおけるDESの導入は糖尿病患者においても再狭窄を飛躍的に軽減しており、CABGにおいても糖尿病患者の手術リスクは以前より低下してきている。特に外科医の立場からは、内胸動脈の開存率が糖尿病患者においても非常に良好であり、内胸動脈をいかに有効に活用するかが治療戦略上特に重要と思われる。当院では両側内胸動脈の使用に加え、糖尿病患者に多くみられる左前下行枝のびまん性や末梢性の狭窄病変に対して、積極的にITAを用いたon-lay patch graftingを行い、これまでのところ開存率を含めた術後成績は良好である。現在のところPCI, CABGのいずれもこうした“new modalities”の遠隔期成績は未知であり、今後さらなる治療経過の観察が必要と思われる。

文 献

- 1) Flaherty JD, Davidson CJ: Diabetes and coronary revascularization. JAMA 2005; **293**: 1501-1508
- 2) Haffner Sm, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M: Mortality for coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; **339**: 229-

- 3) Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL: coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 946–953
- 4) Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diébold B: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1543–1550
- 5) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE: Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 255–262
- 6) Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA: Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 703–716
- 7) Hlatky MA, Bravata DM: Stents or surgery? New data on the comparative outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008; **118**: 325–327
- 8) Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR: Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Randomized Intervention Treatment of Angina*. *Lancet* 1998; **352**: 1419–1425
- 9) King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS: Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1116–1121
- 10) Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF: on behalf of the CABRI Investigators (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation): Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 947–950
- 11) The BARI Investigators: The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1600–1606
- 12) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 575–581
- 13) Sedils SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Murphy E, Ward H, Miller L, Kiesz S, Barbieri C, Lewis D; Investigators of the Dept. of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME): Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1555–1566
- 14) Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF; ERACI II Investigators: Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 582–588
- 15) Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, Stables RH; SoS Investigators: Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery trial (SOS). *Circulation* 2008; **118**: 381–388
- 16) Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, Oliveira SA, Ramires JA: Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; **114**: 1420–1424
- 17) Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one-to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1293–1304
- 18) 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**: 217–225
- 19) The BARI Investigators: Seven year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1122–1129
- 20) The BARI Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PCI in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; **96**: 1761–1769
- 21) Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, Frye RL, Chaitman BR: The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**: 989–997
- 22) Holmes DR Jr., Kim LJ, Brooks MM, Kip KE, Schaff HV, Detre KM, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: The effect of coronary artery bypass grafting on specific causes of long-term mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 38–46
- 23) Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, Krone RJ, Frye RL, Feit F: Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and obser-

- vational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; **99**: 633–640
- 24) Skwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation: Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; **106**: 2652–2658
 - 25) Kip KE, Alderman EL, Bourassa MG, Brooks MM, Schwartz L, Holmes DR Jr, Califf RM, Whitlow PL, Chaitman BR, Detre KM: Differential influence of diabetes mellitus on increased jeopardized myocardium after initial angioplasty or bypass surgery: bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 2002; **105**: 1914–1920
 - 26) Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK, Hillger LA, Barnhart HX, Kosinski AS, Weintraub WS, King SB 3rd: Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial: A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996; **93**: 1954–1962
 - 27) Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ: A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; **364**: 583–591
 - 28) Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW: Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrolimus-coated BX Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; **109**: 2273–2278
 - 29) Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW; TAXUS-IV Investigators: Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus. The TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1172–1179
 - 30) Ben-Gal Y, Mohr R, Uretzky G, Medalion B, Hendler A, Hansson N, Herz I, Moshkovitz Y: Drug-eluting stents versus arterial myocardial revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **132**: 861–866
 - 31) Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, Focaccio A, D'Andrea D, Cannavale M, Abarghouei AA, Giordano S, De Vivo F, Ricciardelli B, Colombo A: Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 779–784
 - 32) Ohno T, Takamoto S, Motomura N, Ono M, Ando J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Nagai R, Shigeeda T, Hirose A: Coronary artery bypass grafting versus coronary implantation of sirolimus-eluting stents in patients with diabetic retinopathy. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 1474–1478
 - 33) Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 1045–1052
 - 34) Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH: Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 418–423
 - 35) Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R: Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 712–719
 - 36) Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Contini M, Vitolla G, Iacò AL, Canosa C, D'Alessandro S: Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 144–154
 - 37) Choi JS, Cho KR, Kim KB: Does diabetes affect the postoperative outcomes after total arterial off-pump coronary bypass surgery in multivessel disease? *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1353–1361
 - 38) Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JA: Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 1570–1576
 - 39) Rajakaruna C, Rogers CA, Suranimala C, Angelini GD, Ascione R: The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk adjusted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **132**: 802–810
 - 40) Antunes PE, Oliveria JF, Antunes MJ: Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: a risk-adjusted study on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 370–375
 - 41) Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Teodori G, Iacò AL, Mazzei V, Vitolla G, Contini M: Single versus bilateral internal mammary artery for isolated first myocardial revascularization in multivessel disease: long-term clinical results in medically treated diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 888–895
 - 42) Endo M, Tomizawa Y, Nishida H: Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation* 2003; **108**: 1343–1349
 - 43) Lev-Ran O, Braunstein R, Nehser N, Ben-Gal Y, Bolotin G, Uretzky G: Bilateral versus single internal thoracic artery grafting in oral-treated diabetic subsets: comparative seven-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 2039–2045
 - 44) Kai M, Hanyu M, Soga Y, Nomoto T, Nakano J, Matsuo T, Umehara E, Kawato M, Okabayashi H: Off-pump coronary artery bypass grafting with skeletonized bilateral internal thoracic arteries in insulin-dependent diabetics. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 32–36
 - 45) Momin AU, Deshpande R, Potts J, El-Gamel A, Marrinan MT, Omigie J, Desai JB: Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1765–1772
 - 46) Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM: Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 1314–1319
 - 47) Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, Edgerton JR, Hebel JF, Prince SL, Mack MJ: Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 776–780; discussion 780–781