

Tip 2 Diabetes Mellitusda Antiplatelet Tedavi

Antiplatelet Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

Dominick J. ANGIOLILLO^a

^aDivision of Cardiology,
University of Florida College of
Medicine, Shands, Jacksonville,
Florida, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dominick J. ANGIOLILLO MD, PhD
FACC, FESC
Division of Cardiology,
University of Florida, Shands,
Jacksonville, 655 West 8th Street,
Jacksonville, FL 32209, USA
Tel: +1 904 244 3933
Fax: +1 904 244 3102
dominick.angiullo@jax.ufl.edu

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes
& Obesity 2007, 14:124-131

Kısaltmalar

ACS	akut koroner sendrom
ADP	adenosine diphosphate
ATC	Antitrombotik Araştırmacılar Kollaborasyonu
CAD	koroner arter hastalığı
CLARITY	Yardımcı Reperfüzyon Tedavi Olarak Klopidoğrel
MI	miyokard infarktüsü
PCI	perkutan koroner girişimleri
ROS	reaktif oksijen molekülleri
STEMI	ST elevasyonlu MI
T2DM	tip 2 diabetes mellitus

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins
1752-296X

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Derlemenin amacı: Diabetes mellituslu hastalar protrombotik durumdadırlar. Aterotrombotik komplikasyonların gelişiminde platelet reaktivitesi kilit olduğundan antiplatelet tedavi özellikle diyabetik hastalarda iskemik riskin azaltılmasında çok önemli role sahiptir. Bu makale antiplatelet tedavinin yüksek riskli hasta popülasyonunu nasıl etkilediği konusundaki mevcut bilgiyi özetler. **Son Bulgular:** Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda iskemik olayların azaltılmasında antiplatelet ajanların klinik faydası gösterildi. Antiplatelet ajanlarla başarılı klinik faydaya karşın, diyabetik hastalarda nondiyabetiklere kıyasla artmış iskemik olay riski devam eder. Son araştırmalar bunun kısmen nondiyabetiklere kıyasla diyabetiklerde yetersiz platelet inhibisyonu başarısından dolayı olabileceğini gösterir. Bu da diyabetikleri artan iskemik riske maruz bırakır. **Özet:** Diabetes mellituslu hastalarda antiplatelet tedavinin mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak düşürdüğü gösterildiği halde bu hastalarda standart tedavi rejimi ile başarılı platelet inhibisyonunun derecesinin yetersiz olabileceğini gösteren veriler artmaktadır. Bu; ya şimdiki ilaçların farklı dozajlarının saptanması; ya da hiperreaktif diyabetik plateletleri ortadan kaldırmaya daha spesifik yeni antiplatelet ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını doğurur.

Anahtar Kelimeler: Aspirin, klopidoğrel, diabetes mellitus, plateletler

ABSTRACT Purpose of review: Patients with diabetes mellitus are characterized by a prothrombotic status. Since platelet reactivity is key to the development of atherothrombotic complications, antiplatelet therapy has a pivotal role in reducing ischemic risk, especially in diabetes mellitus patients. This review summarizes the current knowledge on how antiplatelet therapy affects this high-risk patient population. **Recent findings:** Numerous studies have shown the clinical benefit of antiplatelet agents in reducing ischemic events in diabetes mellitus patients. Despite the clinical benefit achieved with antiplatelet agents, however, patients with diabetes mellitus continue to have an increased risk of ischemic events compared to non-diabetes mellitus. Recent observations suggest that this may be in part due to inadequate platelet inhibition achieved in diabetes mellitus patients compared to non-diabetics, exposing these subjects to an enhanced ischemic risk. **Summary:** Whilst antiplatelet therapy has been clearly shown to reduce morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus, there are accruing data demonstrating that in these patients the degree of platelet inhibition achieved with standard treatment regimens may be inadequate. This supports the need for specific antiplatelet drug regimens, with either different dosages of current medication or development of novel antiplatelet drugs, which are more specific to tackle the hyperreactive diabetic platelet.

Key Words: Aspirin, clopidogrel, diabetes mellitus, platelets

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008, 3:39-48

Kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellituslu (DM) hastalarda mortalite ve morbiditenin ana nedenidir.¹ DM, dünya çapında 150 milyondan fazla kişiyi etkileyen bir pandemidir ve gelecek 20 yıl içinde ikiye katlayacaktır.² Bu hemen hemen mutlak olarak tip 2 DM deki artış ne-

deni ile olacaktır. DM, 2-4 kat fazla koroner arter hastalığı, periferik arteriyel hastalık ve inme riski doğurur.³ Daha da ötesi aterosklerotik diyabetik hastaların 1/3'ünden fazlasında 2 veya daha fazla arteriyel saha etkilenmiştir. DM li hastaların; diyabeti olmayıp öncesinde Mİ öyküsü olan hastalara benzer oranda uzun süreli kardiyovasküler riske sahip olduğu gözlemlenmiştir.⁴ Öncesinde iskemik atak geçiren DMli hastalar da, diyabetik olmayanlara göre daha fazla nöks oranına sahiptir.^{5,6}

DM'lu hastalarda bazı mekanizmalar aterosklerotik risk artışından sorumludur.¹⁻⁶ Tip 2 DM'lu hastalar sıklıkla diğer kardiyovasküler risk faktörlerine (hipertansiyon, dislipidemi, obezite) sahiptir. Bu risk faktörleri kardiyovasküler risk artışının %25'den fazlasından sorumlu değildir.⁷ Diyabetik popülasyona spesifik, artmış aterosklerotik riske katkı sağlayan hiperglisemi, insülin direnci, proinflamatuar ve protrombotik durum gibi faktörler de vardır.⁸⁻¹⁰ Özellikle protrombotik durum; endotelial disfonksiyon, bozulmuş fibrinoliz, artmış koagülasyon faktörleri ve artmış platelet reaktivitesi ile ilişkilidir (Şekil 1).

Plateletler aterosklerotik olayların gelişiminde kilit rol oynadığından DMli hastalarda plateletlerin disfonksiyonel durumu bu hastaların artan aterosklerotik riskini; daha da artırabilir. Bu, DM'lu hastalarda iskemik olayların hem primer hem de sekonder önlenmesinde antiplatelet ajan-

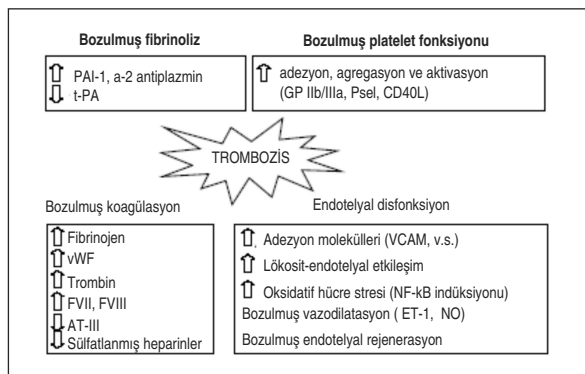
ların çok önemli rolünü vurgular. Bu makale plateletlerin aterosklerozun oluşmasındaki rolüne odaklanmış ve diyabetik durumun nasıl standart antiplatelet rejimlere anormal yanıtı katkı sağladığı kadar diyabetik hastalarda iskemik olaylarda antiplatelet tedavinin etkisini araştırmıştır.

■ DİABETES MELLİTUSTA ANORMAL PLATELET FONKSİYONU

Diabetes mellituslu hastalarda anormal platelet fonksiyonu metabolik değişiklikler, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonu içeren çeşitli mekanizmalarla ilişkili olabilir.⁸⁻¹⁰ Bu anormallikler non-diyabetiklere kıyasla diyabetik plateletlerin antiplatelet ajanlara değişen yanıtı kadar agonistlere artmış duyarlılığına da katkı sağlar.

METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Platelet içi glikoz konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonu yansıtır. Bu platelete glikoz girişinin insüline bağlı olmamasından kaynaklanır.⁸⁻¹⁰ Aslında insülin reseptörü ve insülin sinyal proteinlerinin çoğu platelette de olduğu halde insülin sinyali, insüline yanıt veren glikoz taşıyıcısı olan GLUT-4 eksikliğinden dolayı artmış glikoz uptake'ine klasik yanıtı neden olmaz. Kronik hiperglisemi diabetes mellituslu hastalarda in vivo platelet aktivasyonu ve platelet hiperreaktivitesi için nedensel faktör olarak değerlendirildi.^{11,12} Tip 2 diabetes mellitusda plateletlerde tromboksan biyosentezi artmıştır ve sıkı metabolik kontrolün tromboksan seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.¹³ Akut, kısa süreli hiperglisemi de fazla çaprazlama stres durumlarına maruz kalındığında platelet aktivasyonu artışına neden olur.¹⁴ Bu bozulmuş kalsiyum homeostazı, protein C aktivasyonu (PKC), azalmış platelet kaynaklı NO üretimi ve artmış süperoksid formasyonundan dolayı agonistlere hipersensitiviteye de yol açar.^{8-10,15,16} Daha da ötesi hiperglisemi, membran proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonundan sorumludur. Bu da membran lipid dinamiklerinde değişiklikler kadar protein yapı ve diziliminde de değişikliklere neden olabilir.⁸⁻¹⁰ Değişen platelet membran dinamikleri, P-selektin ve glikoprotein IIb/ IIIa gibi platelet fonksiyonunda çok önemli rolü olan reseptörlerin ekspresyonunu artırabilir ve



AT-III, anti-trombin III; CD40L, CD40 ligandı; ET-1, endotelin; FVII, FVIII, koagülasyon faktörleri VII ve VIII; GP IIb/IIIa, glikoprotein IIb/IIIa; NF- κ B: nükleer faktör- κ B; NO, nitrik oksit; PAI-1, plazminojen aktivatör inhibitör 1; Psel, P-selektin; t-PA, doku plazminojen aktivatör; VCAM, vasküler hücre adezyon molekülü-1; vWF, von Willebrand faktörü.

ŞEKİL 1: Diabetes mellituslu bireylerde protrombotik duruma neden olan mekanizmalar

hücreler arası etkileşimi modüle edebilir.⁸⁻¹⁰ Özellikle diyabetik plateletler, platelet reaktivite artışına neden olan büyük oranda ADP salınımına yol açan alyuvarlarla artmış etkileşime sahiptir.¹⁷ Hiperglisemi aynı zamanda LDL yi oksidatif strese daha yatkın hale getiren nonenzimatik glikozilasyonda (=glikozile LDL) artış oluşturur.¹⁸⁻²⁰ İlave olarak glikozile LDL platelet membranı sodyum-potasyum-ATP aktivitesinin inhibisyonu kadar intraselüler kalsiyum konsantrasyonunda da bir artış ile platelet disfonksiyonuna neden olabilir.¹⁸⁻²⁰

İnsülin sinyali, insüline yanıt veren glikoz taşıyıcısı eksikliğinden dolayı klasik glikoz uptake artışını yanıtına neden olmadığından insülin plateletlere klasik olmayan etki ortaya çıkarır. Özellikle plateletlerin insülin etkisinin hedefi olabileceği anlaşıldı çünkü plateletler insülinin bağlanması ve otofosforilasyonu yeteneğinde olan fonksiyonel insülin reseptörlerini korurlar ve in vitro çalışmalarda insülinin P2Y₁₂ yolağını inhibe ederek platelet agregasyonunu azalttığı gösterildi.²¹⁻²³ İnsülinin bu son etkisi, intraselüler sinyal yolağı üzerine inhibitör etkili bu G-coupled reseptörlerin G_i aktivitesinin kaybına bağlı olabilir. Bu, sırasıyla cAMP supresyonunu azaltır, böylece P2Y₁₂ sinyalini inhibe eder ve platelet reaktivitesini azaltır.²¹⁻²³ Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda plateletler aynı zamanda insülin rezistansı fenomeninin hedefidirler. Bu da tipik olarak Tip 2 diabetes mellituslu hastaların insüline hassasiyetlerinin azalması sonucunu doğurur.²² Bu sırası ile P2Y₁₂ yolağının uyarılmasına ve diyabetik plateletlerde artmış platelet reaktivitesine neden olur.

OKSİDATİF STRES

Kronik hipergliseminin oluşturduğu diyabetik oksidatif stres diyabetik komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynar. Hiperglisemi; direkt olarak glikoz metabolizması ve otooksidasyon ile ve indirekt olarak ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşması ve onların reseptöre bağlanması yolu ile reaktif oksijen molekülleri oluşumuna neden olabilir. Reaktif oksijen molekülleri; proinflamatuvar ve protrombotik fenotipe dönüştüren redoksa duyarlı genlerin transkripsiyonuna neden olan PKC ve nükleer faktör-kB (NF-kB) gibi endotelial hücrelerdeki diğer sinyal moleküllerini sırası ile aktive edebilirler.²⁴ Reaktif oksijen molekülleri koagülatif proteinlerde fonksi-

yonel ve yapısal değişikliklere neden olur. İlave olarak reaktif oksijen molekülleri platelet hiperreaktivitesi ve vazokonstriksiyon oluşturan araşidonik asit ve dolaşan LDL nin bir nonenzimatik oksidasyon ürünü olan 8-iso-PGF_{2a} oluşumuna yol açarlar.²⁵⁻²⁸ Düzelmüş metabolik kontrol hem lipid peroksidasyonu hem de in vivo platelet aktivasyonunda belirgin azalma ile ilişkilidir.¹²

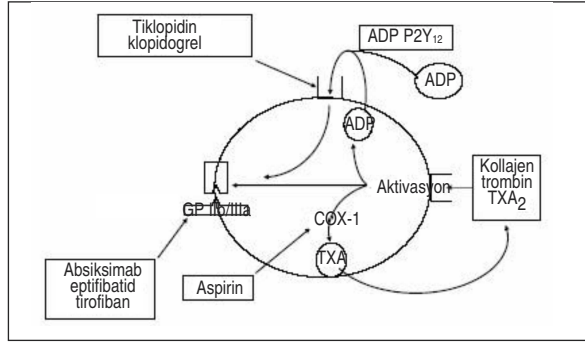
ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Endotelium endotelin, süperoksid anyonu, anjiotensin II ve tromboksan gibi konstrüktör faktörleri, hem de nitrik oksid, prostasiklin gibi dilate edici faktörleri üretir.²⁹ DM'lu hastalarda konstrükte edici ve dilate edici maddeler arasındaki denge değişmiş ve konstrüktörler lehine dönmüştür.³⁰ Endotelial disfonksiyonun böyle bir durumu ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Hiperglisemi endotelial disfonksiyonda önemli rol oynar. Nitrik oksit üretimini inhibe eder ve NF-kB ve aktivatör protein -1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve ardı sıra proinflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerin regüle eden çeşitli genlerin ekspresyonuna neden olan reaktif oksijen molekülleri üretimini artırır. Bunlar solubl koagülasyon ve fibrinolitik faktörlerde değişikliklerle birlikte aterosklerotik plaklarda bulunan major prokoagülan olan doku faktörü üretiminde artışa yol açan monosit veya endotelial hücrelerde fenotipik koagülasyon yolağında bozulmalar önce platelet adhezyonu aktivasyonu sonra platelet agregasyonuna neden olabilir. Oysa intraplatelet sinyal yolağında veya metabolik hastalığın sonuçlarında değişiklikler oluşturan plateletin kendisinden kaynaklanan anormallikler, tip 2 DMde total platelet hiperreaktivitesindeki artışa katkı yapar.⁸⁻¹⁰

ANTIPLATELET TEDAVİ

Aspirin, thienopyridinler ve platelet glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri arteriyel vasküler tromboz hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde en sık kullanılan platelet inhibe edici üç sınıf ilaçlardır.³³ Bu antiplatelet ajanlar farklı etki mekanizmalarına sahiptir (Şekil 2).

Aspirin siklooksijenaz-1 enzimini inhibe ederek plateletlerden tromboksan A2 sentezini bloke eder.³⁴ Son birkaç dekattır aspirin kardiyovasküler



Aspirin tromboksan A₂'yi (TXA₂) bloke eden siklooksijenaz 1 (COX-1) enziminin bir inhibitörüdür. Tienopiridinler; tiklopidin ve klopidogrel platelet aktivasyonuna neden olan intrasellüler yolları bloke eden ADP P2Y₁₂ reseptörlerinin inhibitörleridir. Aspirin ve tienopiridinler; direkt intravenöz glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerince inhibe edilebilen glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerince sunulan platelet agregasyonuna neden olan final ortak yolağın blokajında sinerjistik etkilere sahiptirler. Schafer AI. Am J Med 1996, Elsevier'den izin alınarak adapte edilmiştir.

ŞEKİL 2: Antiplatelet ajanların etki mekanizmaları

hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde tek antiplatelet tedavi seçeneğidir. Son derece maliyeti düşük bir tedavi olmasına karşın aspirin tedavisi ile trombotik olayların devam etme riski vardır.³⁵ Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri platelet agregasyonunu sağlayan son ortak yolağı inhibe ettiklerinden çok güçlü antiplatelet ajanlardır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri etkin olarak prosedürlere bağlı trombotik komplikasyonları önlediği halde kısa etki süreleri ve parenteral verilmeleri nedeniyle uzun süreli korumayı mümkün kılmazlar. Bu, oral glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin geliştirilmesi ve test edilmesine ilgiyi artırmıştır. Bu ajanların kullanımındaki ümit verici mantığa rağmen klinik çalışmalarda herhangi bir fayda sağlamadıkları ortaya çıktı. Özellikle oral glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri çalışmalarının toplanmış bir analizinde bu ajanlarla mortalitenin arttığı gösterildi.³⁶ Bu aspirin ve tiklopidin adını alan diğer platelet aktive edici yolları inhibe edici oral antiplatelet ajanların kombinasyonu ile elde edilen etkileri değerlendirmeye neden olmuştur.³⁷ Tiklopidin platelet P2Y₁₂ ADP reseptörünü irreversibl bloke eden bir tienopiridindir.³⁸ Aspirin ile kombinasyonu, koroner stent takılacak hastalarda aspirin monoterapisi veya aspirin artı varfarine kıyasla platelet fonksiyonlarını daha fazla bloke eder ve daha iyi klinik sonuçlar verir.³⁹⁻⁴² Tiklopidinin ancak 2 dezavantajı vardır.⁴³ İlki, sınırlı güvenlik profilidir. Tiklopidin aslında önemsiz sayılmıyacak oranda nö-

ropeni, trombositopeni, raş ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. İkincisi antiplatelet etkisini hızlı başarabilme yetersizliğidir. Bu durum böylece etkisi tiklopidinle aynı fakat bu ilk jenerasyon tienopiridinlerin iki dezavantajını ortadan kaldırmış bir antiplatelet ajan geliştirilme gereksinimi doğurmuştur. İkinci jenerasyon tienopiridin olan; klopidogrel, tüm bu özelliklere sahip görünmekte olup bugün büyük oranda tiklopidin ile yer değiştirmiş bulunmaktadır.

Bir dizi çalışmadan elde edilen birçok veri, klopidogrel'in sadece güvenli değil aynı zamanda tiklopidinden daha tolere edilebilir ve en az onun kadar etkili olduğunu kanıtladı.⁴³ İlave olarak tiklopidinle karşılaştırıldığında, klopidogrel'in uygulamayı takiben saatler içinde antiplatelet etkinin başarılmasını sağlayan yükleme dozu olarak uygulanabilmesi çok önemli avantajdır.⁴⁴ Perkutan koroner girişimleri takiben en sık ilk 24-48 saatte oluşan stent trombozu düşünüldüğünde bu klinik olarak önemlidir. 10.000 den fazla tedavi edilen hastadan sağlanan toplu veriler, klopidogrel ile benzer stent trombozu oranları ve daha düşük major istenmeyen kardiyak olay oranları, istenmeyen yan etkiler hakkında da belirgin avantajının olduğunu gösterdi.⁴⁵ İlave olarak klopidogrel ve aspirin ile uzun süreli dual antiplatelet tedavi, perkutan koroner girişimlilerin (PCI) tedavisini içeren akut koroner sendromlu hastalarda major kardiyovasküler olayların önlenmesinde tek başına aspirinden daha etkilidir.⁴⁵⁻⁴⁸

ASPIRİN

Aspirin, diyabetik hastaları içeren aterotrombotik hastalıklı kişilerde iskemik olayların sekonder önlenmesinde ilk seçilecek antiplatelet ajandır. Aspirin iskemik komplikasyonların primer önlenmesinde de kullanılabilir. Aspirinin genel popülasyonda bu kullanımı hala biraz tartışmalı olduğu halde diabetes mellituslu hastalarda aspirin kullanımının primer önlemede uygunluğu konusunda tam bir uzman konsensusu vardır. DM'da primer ve sekonder önleme stratejisi olarak aspirin aşağıda açıklanmıştır.

DİABETES MELLİTUSTA PRİMER ÖNLEME STRATEJİSİ OLARAK ASPIRİN

Amerikan Diyabet Cemiyeti (The American Diabetes Association=ADA) 81-325 mg enterik kaplı aspirinin yüksek riskli diyabetik bireylerde önleme

stratejisi olarak kullanılmasını önerir. Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek riskli kabul edilen bireyler şu risk faktörlerine göre belirlenir:⁴⁹ CAD (Koroner Arter Hastalığı) aile öyküsü; sigara içiciliği; hipertansiyon; kilonun ideal vücut ağırlığının %120'sinden fazla olması; mikroalbüminüri veya makroalbüminüri; total kolesterol > 200 mg/dl (LDL Kol >100, HDL Kol erkeklerde < 45 ve kadınlarda < 55 ve trigliseridler > 200). Amerikan Kalp Cemiyeti (The American Heart Association= AHA) benzer bir rehber yayınladı⁵⁰ ve 10 yıllık CAD riski %10'ün üzerinde olarak tanımlanan yüksek riskli bireylerde primer önleme stratejisi olarak 75-160 mg/gün aspirin önerdi.

Bu rehber çeşitli klinik çalışmaların sonuçlarınınca desteklenmektedir. Primer önleme projesinde bir veya daha fazla risk faktörlü (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, obezite, erken kalp krizi aile öyküsü veya yaşlılık) bireylerde kardiyovasküler olayların önlenmesinde düşük doz aspirin (100 mg/gün) değerlendirildi ve ortalama 3.6 yıl takip sonrası aspirinin kardiyovasküler ölüm sıklığını (%1,4'den 0,8'e RR 0,56; GA 0,31-0,99) ve total kardiyovasküler olayları (%8,2'den %6,3'e RR 0,77; GA 0,62-0,95) belirgin olarak azalttığı saptandı.⁵¹ Amerika Doktorların Sağlık Çalışması (The US Physicians' Health Study (USPHS) 533'ü diabetes mellituslu 22 701 sağlıklı erkekde yapılan 5-yıllık primer önleme çalışması idi.⁵² Diabetes mellituslu hastalar arasında 325 mg gün yüksek doz aspirin ile tedavi edilenlerde kalp krizi %4.0 iken plasebo verilenlerde %10.1 (RR 0,39) idi. ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) çalışmasında aspirin retinopatinin ilerlemesini önleyemediği halde, aşırı retinal veya vitreal hemoraji olmaksızın 5 yıl süresince kalp krizi riskinde %28'lik belirgin bir azalma oluşturdu (p= 0.038).⁵³ HOT (The Hypertension Optimal Treatment) çalışmasında 1501i diyabetik 18 790 hipertansif bireyde antihipertansif tedavi araştırıldı.⁵⁴ Hastalar düşük doz aspirin (75 mg/gün) veya plasebo tedavisine randomize edildiler. Aspirin tedavisi antihipertansif tedavi ile gözlenene göre %15 daha ilave kardiyovasküler risk azalması sağladı. Beyini içeren ölümcül kanamalar aspirin ve plasebo grublarında eşitti, fakat ölümcül olmayan kanama aspirin tedavisinde daha sık idi.

DİABETES MELLİTUSTA SEKONDER ÖNLEME STRATEJİSİ OLARAK ASİRİN

ADA aterosklerotik hastalığı olan diyabetiklerde sekonder önleme için 81-325 mg aspirin kullanımını önermektedir.⁴⁹ ATC (Antithrombotic Trialists' Collaboration) tarafından yapılan major sekonder önleme çalışmalarının iki büyük meta-analizinde aspirinin (veya diğer oral antiplatelet ilaçların) diyabeti de içeren kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskte olan hastaların çoğunda koruyucu olduğu sonucuna varıldı.^{6,55} ATC; akut veya önceki vasküler hastalık veya vasküler oklüzyon veya vasküler oklüzyon riskini arttıran diğer durumlara sahip 212 000 yüksek riskli hastayı kapsayan 287 sekonder önleme çalışmasının meta-analizini yaptı.⁶ Aspirin 75-325 mg doz aralığında en sık kullanılan ajandı. Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) en az yüksek dozlar kadar etkili bulundu. Ana yüksek riskli gruplarda (akut kalp krizi, geçmiş kalp krizi öyküsü, geçmiş inme hikayesi veya geçici iskemik atak, akut inme ve diğer ilişkili vasküler hastalık öyküsü), antiplatelet tedavi vasküler olayların insidansını %23 kadar belirgin olarak azalttı. Düşük doz aspirin yüksek dozlar kadar etkili olup, üstelik kanama komplikasyonları düşük dozaj düzeylerinde azalmıştı. ATC de değerlendirilen 4500 den fazla diyabetik hastada vasküler olayların insidansı kontrol tedavisine kıyasla antiplatelet tedavi ile %23,5'den %19,3'e düştü (p< 0,01),⁵⁵ oysa bu oran diyabeti olmayan yaklaşık 42 000 hastada %17,2 den %13,7'e inmişti (p< 0,00001). Diyabetik hastalarda vasküler olayların toplam insidansı daha fazla olmasına karşın, antiplatelet tedavinin diabetes mellitus ve non diabetes mellituslu hastalarda faydası (her diabetes mellituslu 1000 hastada 42 vasküller olay, her diabetes mellitusu olmayan 1000 hastada 35 olay önledi) benzerdir.

P2Y12 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Tiklopidinin diabetes mellituslu hastalarda mikrovasküler hastalık üzerine olan etkisi 'Ticlopidine in Microangiopathy of Diabetes study' çalışmasında değerlendirildi.⁵⁶ Nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan toplam 435 hasta tiklopidin 250 mg 2x1 veya plasebo almak üzere randomize edildi ve 3 yıla kadar takip edildi. Tiklopidin, florescein anjiogramları temelinde yıllık

mikroanevrizma progresyonunu belirgin olarak (%67 kadar) azalttı ($p= 0.03$), ve insülinle tedavi edilen diyabetik hastalarda ise yıllık mikroanevrizma progresyonunu %85 kadar azalttı ($p= 0.03$). Daha da ötesi insülinle tedavi edilen diyabetik hastalar daha az yeni damar gelişim trendine sahip idi. Retinopatinin total progresyonu tiklopidinle belirgin olarak daha az şiddetli idi ($p= 0.04$). Bu çalışma diyabetik hastalarda mikrovasküler hastalık patogenezinde plateletlerin yeri olduğu tezini destekler. Diyabetik bireylerde benzer bir çalışma olan ETDRS de aspirinle retinopati progresyonuna herhangi bir etki gözlenmedi.⁵³

The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) çalışması, günde 1 kez 75 mg klopidogrelle karşı günde 1 kez 325 mg aspirinin etkisini, son zamanlarda kalp krizi veya iskemik inme geçiren veya periferik arter hastalığı olan 19 185 hastayı kapsayan geniş bir sekonder önleme populasyonunda karşılaştırdı.⁵⁷ Hastalar yaklaşık 1,9 yıl takip edildi. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen DM var idi. Primer sonlanım (vasküler ölüm, kalp krizi veya iskemik inmenin kombine insidansı) yıllık insidansı klopidogrel ile %5,32; aspirin ile %5,83 idi ve klopidogrel ile aspirine karşı %8,7'lik bir relatif risk azalması sağlandı ($p=0,043$).^{54,55} Bhatt ve ark. CAPRIE (The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışmasındaki diyabetik subgrupun sonuçlarını retrospektif olarak analiz ettiler.⁵⁸ Klopidogrel almaya randomize edilen 1914 diyabetik hastanın %15,6'sı kombine (=kompozit) vasküler primer sonlanıma sahip iken, aspirin tedavisine randomize olan 1952 diyabetik hastanın %17,7 si kombine vasküler primer sonlanıma sahipti ($p=0.042$). Bu, her tedavi edilen 1000 diabetes mellituslu hastada 21, vasküler olayın insüline bağımlı diabetes mellitusu olan hastalarda ise 38'inde vasküler olayların önlenmesini sağlar, demektir. Diyabetik olmayan hastalarda kombine vasküler primer sonlanım klopidogrel tedavisine randomize edilen hastalarda (%12,7), aspirine kıyasla (%11,8) istatistiki olarak anlamlı değildi. Diabetes mellituslu hastalarda aspirine kıyasla klopidogrelin böyle bir üstünlüğü, aspirine kıyasla klopidogrelin daha güçlü antiplatelet etkisi olmasına ve böylece hiperreaktif diyabetik plateletleri daha etkin olarak inhibe edebilmesine

katkı sağlar.³⁸ İlave olarak diyabetik plateletlerin artmış ADP maruziyeti, klopidogrel gibi bir ADP reseptör antagonistinin üstesinden gelebilen aspirin ile tedaviye rağmen artmış platelet reaktivitesinin persistansına neden olabilir.¹⁷ Bu görüş aspirin direnci konsepti ile ilişkilidir. Aspirin direnci, standart aspirin tedavisi alan bir bireyde kardiyovasküler olayların oluşmasını açıklamakta kullanılır. Antiplatelet tedaviye direnç acil bir klinik durumdur.⁵⁹ Çeşitli nedenler aspirin direnci fenomenine katkı sağlar ve çeşitli çalışmalarda diyabetli hastalarda daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir.⁶⁰

The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) çalışması anstabil anjina veya non Q dalgalı MI'da ($n=12\ 562$) klopidogrel ve aspirinin sadece aspirine karşı sonuçları araştırıldı.⁴⁶ Hastalar 1 yıla kadar aspirine ilave olarak plasebo veya klopidogrel (300 mg yükleme dozu ve sonra 75 mg) almak üzere randomize edildiler. Aspirin ve klopidogrel alan hastalar aspirin ve plasebo alanlarla kıyaslandığında ilk primer sonlanımda (kombine vasküler ölüm, kalp krizi, veya inme) %20 belirgin azalma sağladı ($p< 0.001$).⁵⁸ Aspirin ve klopidogrel grubunda belirgin olarak daha fazla hastada major kanama (%2,7'e karşı %3,7) görüldü fakat yaşamı tehdit edici kanama artışı yoktu. Çalışmada diabetes mellituslu 2840 hasta vardı. Klopidogrel ve aspirin alan hastalarda ilk primer sonlanımda yaklaşık %17 azalma saptandı (GA =,70 – 1,02). Böylece diyabetik subgruptaki etki, tüm çalışmadaki ile aynı yönde idi, fakat sınırda istatistiki anlamı vardı. Hastaların diyabetik kesitinde olay hızı daha fazla idi: primer kombine kardiyovasküler sonlanım plasebo alanlarda %16,7 olmasına karşın klopidogrel alanlarda %14,2 oluştu. Bu yüksek olay oranlarına, diyabetik olmayanlara kıyasla dual antiplatelet tedavide olduğunda diyabetik hastalarda artmış platelet reaktivitesinin persistansı kısmen katkı sağlar. Aslında, çeşitli fonksiyonel çalışmalarda, hem 300 mg klopidogrelin yükleme dozunu takiben ve hem de 75 mg günlük dozlarda idame tedavisinde iken tip 2 diabetes mellituslu hastalar diabetes mellitusu olmayan hastalardan daha az derecede platelet inhibisyonuna sahiptir. Hatta bu insülinle tedavi edilen diyabetiklerde daha da belirgindir.^{61,62} Böyle bir fenomene P2Y₁₂ yolağının uyarılmış edilmiş durumu katkı sağlar.^{22,23} Artmış platelet reaktiviteli tip 2 DM'li hasta

kohortunun seçildiği son bir fonksiyonel çalışmada yüksek klopidogrel idame dozlarının (150 mg) kullanımını, hastaların çoğu önceden belirlenen tedavi eşiğinin üzerinde kaldığı halde platelet fonksiyon profilini düzeltti.⁶³ Bu bulgu diğer daha güçlü antitrombotik tedavi rejimlerinin diyabetes mellituslu hastalarda platelet inhibisyonunu arttırmak için gerekli olabileceğini gösterir. Yeni stratejilerin klinik etkilerini değerlendiren yeni çalışmalar gerekmektedir.

Mevcut rehberler klopidogrelin aspirine toleranssız veya hipersensitif hastalara uygulanmasını önermektedir.⁶⁴ Anstabil anjina ve non-Q-dalgalı kalp krizi tedavisinde mevcut rehberler; anstabil anjina ve non-Q-dalgalı kalp krizi olan hastalara, aspirine acilen klopidogrel ilavesini (300 mg yükleme dozu ve 75 mg günlük idame dozu) tavsiye etmektedir. Daha da ötesi klopidogrel medikal tedavi almakta olan hastalarda veya koroner revaskülizasyondaki hastalarda 9 aya kadar kullanılmalıdır. Dual antiplatelet tedavi ile daha fazla major kanama riski olmasına karşın yaşamı tehdit edici kanamada fark gözlenmedi. Genellendiğinde, veriler anstabil anjina ve non-Q-dalgalı kalp krizi olan hastalarda, riskleriyle kıyaslandığında aspirine 9 aya kadar klopidogrel ilavesinin faydasını gösterir.⁶⁵ Major kanama riskine kombinasyon tedavisinde kullanılan aspirinin dozu katkı sağlar. 100 mg altı aspirin kullanımı klinik faydada herhangi bir kısıtlama olmaksızın en düşük kanama riski ile birliktedir ve böylece dual antiplatelet tedavi endikasyonu olan hastalarda kullanılması gereken dozaj olmalıdır.⁶⁵ Önemli olarak koroner arter bypass grefti planlanan klopidogrel alan hastalarda ilaç en az 5 gün önce, tercihan major kanama riskini azaltmak için 7 gün önce kesilmelidir.

Son zamanlarda iki büyük ölçekli klinik çalışmanın sonuçları temelinde, ST elevasyonlu MI (STEMI) da da klopidogrel kullanımını AmerikanGH da ve İlaç Uygulama (FDA) Kurumu'na onaylandı.^{66,67} CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışması ve PCI-CLARITY alt çalışması bir yükleme dozunu içeren klopidogrelin faydalı etkisi acaba içerdiği yükleme dozuna mı bağlı sorusunu sorgulamak üzere tasarlandı. Trombolitik tedavi ile tedavi edilmekte olan ve indeks hastane yatışı süresince koroner anjiyografi yapılan

STEMI hastaları çalışmaya alındı.⁶⁶ STEMI'nin başlamasından sonra 12 saat içinde, toplam 3491 hasta rastgele klopidogrel (300 mg yükleme dozu takiben günlük 75 mg) veya plasebo almak üzere ayrıldılar. Hastalar 48 saat sonra koroner anjiyografi ve PCI-CLARITY (n=1863) temelinde oluşturulmuş indeks hastanelerde PCI yapılmak üzere randomize edildiler.⁶⁸ Klopidogrel ön tedavisi major veya minör kanamada belirgin artış olmaksızın hem PCI öncesi, hem sonrası (30. günde) iskemik komplikasyonlar veya kardiyovasküler ölüm insidansını belirgin azaltır. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT) çalışmasında akut kalp krizli 45 852 hasta çalışmaya alındı. Fibrinolitik tedaviyi içeren diğer standart tedaviler ve aspirine günlük 75 mg klopidogrel ilave edildi. Hastane mortalitesi ve major vasküler olaylar güvenli olarak azaldı.⁶⁷ Her iki çalışmada da, diyabetes mellitusu da içeren tüm subgruplarda fayda gözlemlendi. Akut koroner sendromlu hasta spektrumlarında dual antiplatelet tedavinin belirgin faydasını gösteren çalışmalara zıt olarak CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) çalışması'nda yüksek riskli, fakat nonakut klinik olarak kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı veya multipl risk faktörü olan 15 603 hastada inme, Mİ veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranını azaltmada klopidogrel aspirin kombinasyonunun, sadece aspirinden daha üstün etkisi olduğu gösterilemedi ve dokümente edilmiş aterotrombotik hastalığı olmayanlarda gerçekten zararlı idi.⁶⁹

GLİKOPROTEİN IIB-III A RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

%22'sinin diyabetik olduğu (n= 6 458) akut koroner sendromlu hastalarda intravenöz glikoprotein IIB-IIIa inhibitörlerinin 6 çalışmasının bir meta-analizinde glikoprotein IIB-IIIa blokerler diyabetes mellituslu hastalarda mortaliteyi 30. günde %6,2'den %4,6'ya belirgin olarak düşürdü (p= 0,007).⁷⁰ Tüm çalışmalarda hastalar akut koroner sendrom kabul edildikten sonra ya glikoprotein IIB-IIIa inhibitörü (tirofiban, lamifiban, eptifibatid veya absiksımab) bolus ve ardından daimi 2-5 gün infüzyon almaya randomize edildi. Bu çalışmalarda diyabetes mellitusu olmayan 22 000 den fazla has-

ta arasında glikoprotein IIb-IIIa inhibitörleri sağ kalımı düzeltmedi. Diyabetik bireylerde glikoprotein IIb-IIIa inhibitörlerinin etkisi indeks hastane yatışı süresince PCI yapılan 1279 hastada daha iyi idi: bu bireylerde glikoprotein IIb-IIIa inhibitörleri 30 günlük mortaliteyi 4'den 1,2'ye düşürdü (P=0,002). Bu çalışma, klopidogrel sınırlı kullanıldığı diabetes mellituslu hastalarda glikoprotein IIb-IIIa reseptör antagonisti gereksiniminin zor karşılandığı bir dönemde yapıldı. Aslında ISAR-SWEET (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics) çalışması prosedürden en az 2 saat önce 600 mg yükleme dozu ile tedavi sonrası PCI yapılan diabetes mellituslu hastalarda (n=701) 1 yıllık ölüm riski ve kalp krizi üzerine absiksimabın herhangi bir etkisi gösterilmedi.⁷¹ Ancak ISAR-REACT 2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2) çalışması açıkca absiksimabın; yükselmiş tropinin düzeyleri olan fakat EKG değişiklikleri olmayan hastalar olarak tanımlanan, 600 mg klopidogrel ön tedavisi sonrası PCI'ya giden non STEMI akut koroner sendromlu hastalarda istenmeyen olay riskini (primer sonlanım: ölüm, kalp krizi veya 30 gün içinde oluşan acil hedef damar revaskülarizasyonu kombinasyonları) güvenli olarak azalttığını gösterdi.⁷² Fayda diabetes mellitusu içeren tüm subgrup-

larda gözlemlendi. Toplamında mevcut rehberle uyumlu olarak bu sonuçlar PCI yapılan akut koroner sendromlu diyabetik hastalarda glikoprotein IIb-IIIa reseptör antagonisti kullanımını desteklemeye devam etmektedir.^{64,73}

SONUÇ

Diabetes mellituslu hastalar artmış aterotrombotik riske sahiptir. Antiplatelet tedavi bu yüksek riskli hasta popülasyonunda iskemik olayların primer ve sekonder önlenmesinde çok önemli role sahiptir. Antiplatelet ilaç kullanımına rağmen diabetes mellituslu hastalar diyabetik olmayanlardan daha fazla istenmeyen klinik sonuç riskine sahiptir. Diyabetik olmayan hastalara kıyasla diyabetiklerde farklı derecelerde antiplatelet ilaç yanıtı kadar diyabetik plateletlerin disfonksiyonel durumu onların iskemik olaylardaki yüksek riskini artırabilir. Antiplatelet ilaç tedavisinde rehberlere uymanın açıkca diabetes mellituslu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterildiği halde, bu hastalarda standart tedavi rejimleri ile başarılan platelet inhibisyonunun derecesinin yetersiz olabileceğini gösteren veriler artmaktadır. Bu hiperreaktif diyabetik plateleti engellemeye daha spesifik yeni antiplatelet ilaçların geliştirilmesi veya mevcut ilaçların farklı dozajlarını içeren spesifik antiplatelet ilaç rejimleri gereksinimini ortadadır.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:573-579.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
- Laakso MLS. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5: 294-315.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. 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; 339:229-234.
- Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:979-989.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004;116 (Suppl 5A): 11S-22S.
- Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003; 26:2181-2188.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1476-1485.
- Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1282-1291.
- Davi G, Gresele P, Violi F, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96:69-75.
- Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99:224-229.
- Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769-1774.
- Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1013-1020.

15. Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia* 2001; 44:188–195.
16. Li Y, Woo W, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2p) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H1480–H1489.
17. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Modulatory effect of erythrocytes on the platelet reactivity to collagen in IDDM patients. *Diabetes* 1997; 46:1047–1053.
18. Kobayashi K, Watanabe J, Umeda F, Nawata H. Glycation accelerates the oxidation of low density lipoprotein by copper ions. *Endocr J* 1995; 42:461–465.
19. Millican SA, Schultz D, Bagga M, et al. Glucose-modified low density lipoprotein enhances human monocyte chemotaxis. *Free Rad Res* 1998;28:533–542.
20. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, et al. Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2180–2184.
21. Falcon C, Pfliegler G, Deckmyn H, Vermyleen J. The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 1190–1196.
22. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:417–422.
23. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca2p mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem* 2004;279:3254–3264.
24. Ha H, Lee HB. Oxidative stress in diabetic nephropathy: basic and clinical information. *Curr Diab Rep* 2001; 1:282–287.
25. Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2309–2315.
26. Davi G, Falco A, Patrono C. Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chem Phys Lipids* 2004; 128:149–163.
27. Pratico D, Smyth EM, Violi F, Fitzgerald GA. Local amplification of platelet function by 8-iso-PGF2a is not mediated by thromboxane receptor isoforms. *J Biol Chem* 1996; 271: 14916–14924.
28. Minuz P, Andrioli G, Degan M, et al. The Fa-isoprostane 8-epi prostaglandin F2a increases platelet adhesion and reduces the antiadhesive and antiaggregatory effects of NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1248–1256.
29. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
30. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963–974.
31. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 1114–1120.
32. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E, et al. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2003; 1:250–256.
33. Duffy B, Bhatt DL. Antiplatelet agents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: how many and how much? *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:307–318.
34. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373–2383.
35. Wallentin LC. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1587–1593.
36. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103:201–206.
37. Nagakawa Y, Akedo Y, Orimo H, Yano H. Effect of the combination of antiplatelet agents in man: combination of aspirin, trapidil, ticlopidine and dipyridamole. *Thromb Res* 1990; 60:469–475.
38. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate- receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:174–183.
39. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665–1671.
40. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98:2126–2132.
41. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98:1597–1603.
42. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084–1089.
43. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624–629.
44. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamos C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000; 101:2823–2828.
45. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:9–14.
46. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494–502.
47. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (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;358:527–533.
48. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al., CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial (CREDO). *JAMA* 2002; 288:2411–2420.
49. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S87–S88.
50. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2002; 106:388–391.
51. Collaborative Group of the Primary Prevention Project: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:89–95.

52. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129–135.
53. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268:1292–1300.
54. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
55. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81–106.
56. TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1577–1583.
57. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–1339.
58. Bhatt D, Marso S, Hirsch A, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625–628.
59. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–654.
60. Watala C, Golanski J, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113:101–113.
61. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54:2430–2435.
62. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:298–304.
63. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. A randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the OPTIMUS (Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus) study. *Circulation* (in press).
64. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366–1374.
65. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108:1682–1687.
66. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:1179–1189.
67. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al., COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
68. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al., Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224–1232.
69. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706–1717.
70. 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; 104:2767–2771.
71. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110:3627–3635.
72. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al., Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. 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.
73. 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). *Circulation* 2006; 113:156–175.
74. Angiolillo DJ. Tackling the diabetic platelet: is high clopidogrel dosing the answer? *J Thromb Haemost* 2006; 4:2563–2565.
75. Alfonso F, Angiolillo DJ. Platelet function assessment to predict outcomes after coronary interventions: Hype or Hope? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1751–1754.