

Résistance au Clopidogrel et événements cardiovasculaires majeurs chez le coronarien diabétique

Clopidogrel Resistance and major cardiovascular events in diabetic coronary patients

Khadija Mzoughi¹, Hakim Ben Jemaa², Hela Bouzidi¹, Sofien Kamoun¹, Ihsen Zairi¹, Imtinen Ben Mrad¹, Sondos Kraiem¹

1. Service de cardiologie, Hôpital Habib Thameur

2. Service de cardiologie, Hôpital Charles Nicole

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète constitue un facteur de risque indépendant de mortalité et d'infarctus de myocarde chez le coronarien stenté. L'une des explications est la présence d'une hyperréactivité plaquettaire au cours du traitement (HTPR) chez le diabétique et donc un bénéfice moindre du Clopidogrel chez ces patients. L'objectif de notre travail était d'étudier la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) chez les coronariens et diabétiques qui présentent une HTPR.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, incluant 49 patients coronariens et diabétiques suivis au service de cardiologie du CHU Habib Thameur de Tunis entre avril 2016 et avril 2017. L'HTPR était défini par un maximum d'agrégation supérieur à 46%. Le critère de jugement primaire comprenait une combinaison d'ECVM: décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, accident vasculaire cérébral et thrombose de stent à six mois de suivi.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 64,8±8,7 ans avec un sexe ratio de 3,9. Le taux d'HTPR était de 59%.

En analyse multivariée, l'obésité abdominale était le seul facteur indépendant associé à l'HTPR (RR =10, intervalle de confiance à 95% 2,6-5,2 ; p=0,01). La survie à 6 mois sans ECVM était de 150±12 jours dans le groupe des patients sensibles au Clopidogrel versus 121 ±11 jours dans le groupe résistant (p=0,118).

Conclusion : Notre étude n'a pas montré de différence en termes de survenue d'ECVM chez les coronariens diabétiques ayant une résistance au Clopidogrel.

MOTS-CLÉS

Clopidogrel, diabète, résistance aux substances, coronaropathie

SUMMARY

Background : Diabetes is an independent risk factor for death and myocardial infarction in patients with coronary artery disease. One of the explanations is the presence of platelet hyperreactivity during treatment (HTPR) in diabetics and therefore less benefit from Clopidogrel in these patients. The aim of our work was to study the occurrence of major cardiovascular events (MACE) in diabetic coronary patients who present HTPR.

Methods: This is a prospective, single-center study, including 49 diabetic coronary patients hospitalized in the cardiology department of the Habib Thameur University Hospital in Tunis between April 2016 and April 2017. The HRPR was defined by a maximum aggregation greater than 46 %. The primary endpoint included a combination of MACE: cardiovascular death, non-fatal MI, stroke, and stent thrombosis at six months follow-up.

Results: Mean age of our patients was 64.8 ± 8.7 years with a sex ratio of 3.9. The HRPR rate was 59%.

In multivariate analysis, abdominal obesity was the only independent factor associated with HRPR (RR = 10, 95% confidence interval 2.6-5.2; p = 0.01). The 6-month survival without MACE was 150 ± 12 days in the group of patients sensitive to Clopidogrel versus 121 ± 11 days in the resistant group (p = 0.118).

Conclusion: Our study did not show any difference in terms of the occurrence of ECVM in diabetic coronary patients with resistance to Clopidogrel.

KEYWORDS

Clopidogrel, diabetes mellitus, drug resistance, diseases, coronary artery

Correspondance

Khadija Mzoughi
Service de cardiologie, Hôpital Habib Thameur
Service de cardiologie, Hôpital Charles Nicole

INTRODUCTION

La cardiopathie ischémique est une maladie grave et fréquente, responsable avec les accidents vasculaires cérébraux de quinze millions de décès en 2016 selon les données de l'organisation mondiale de la santé [1].

De multiples études randomisées ont montré que l'association entre le Clopidogrel et l'Acide acétylé salicylique à dose anti-agrégante réduisaient de façon significative la mortalité et la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs [2-4].

Il existe une variabilité individuelle de la réponse aux antiagrégants dont la résistance au Clopidogrel ou plus précisément une hyperréactivité plaquettaire persistante au cours du traitement (HTPR). Plusieurs études suggèrent que la résistance biologique au clopidogrel, notamment chez le diabétique, est associée à une augmentation des évènements cardiovasculaires majeurs [5-7].

La prévalence de cette résistance chez le coronarien diabétique varie dans les différentes séries tunisiennes de 24,6 à 57 % [8-9].

L'objectif de notre travail était d'étudier la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (ECVM) chez les coronariens et diabétiques qui présentent une HTPR.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective, mono-centrique incluant 49 patients coronariens et diabétiques suivis au service de cardiologie du CHU Habib Thameur de Tunis. Elle s'étale sur une période de 12 mois entre Avril 2016 et avril 2017 dont 6 mois d'inclusion et six mois de suivi.

Les critères d'inclusion étaient :

- l'âge supérieur à 18 ans,
- les patients diabétiques pris en charge pour insuffisance coronaire,
- candidats au traitement par le Clopidogrel et ayant consentis de participer à l'étude.

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients ayant eu :

- un traitement par les anti GpIIb/IIIa en cours ou arrêté au moins 72 heures avant le test d'agrégabilité,
- un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) datant de moins de 6 mois,
- un antécédent d'AVC hémorragique (quel que soit le délai),
- une thrombopénie $< 100\ 000$ el /ml,
- et un hématokrite (Ht) $< 30\%$ ou $> 52\%$.

Nous avons exclu de l'étude les patients :

- non observants au traitement antiagrégant plaquettaire.
- ayant présenté une contre-indication au traitement antiagrégant plaquettaire,
- perdus de vue lors du suivi.

Le critère de jugement primaire comprenait une combinaison d'évènements cardio-vasculaires majeurs (ECVM) : décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, accident vasculaire cérébral et thrombose de stent.

Le suivi a été fait par téléphone à six mois de l'inclusion dans le travail.

Le décès cardiovasculaire a été défini par un décès clairement imputable à une cause cardiovasculaire, ou tout décès dont une cause non cardiovasculaire n'a pu être mise en évidence.

Étude de l'agrégation plaquettaire

Pour l'étude de l'agrégation plaquettaire, un prélèvement sanguin a été réalisé sept jours après l'imprégnation par le clopidogrel.

Les tubes de sang citraté ont été centrifugés à 112 g pendant 10 minutes pour récupérer le plasma riche en plaquettes (PRP) et centrifugés ensuite à 1789 g pendant 5 minutes pour récupérer le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Le PRP et le PPP ont été stockés à température ambiante pour être utilisés dans les deux heures.

L'agrégation plaquettaire a été étudiée par le semi-automate CHRONO-LOG® Model 700 (Chrono-Log Corp., Havertown, Pennsylvania, USA) avec le logiciel AGGRO/LINK 8. C'est un agrégomètre double canal qui mesure à 37°C la variation de la transmission lumineuse à travers un PRP après ajout d'activateur, qui augmente lorsque les plaquettes s'agrègent en réponse à divers agonistes [10].

Ce test explore in vitro la formation d'agrégats plaquettaires dépendante de la GPIIb/IIIa. Après l'ajout d'un activateur exogène, dans notre étude, une solution d'ADP de concentration 5 $\mu\text{mol/L}$, les plaquettes s'agrègent et précipitent. L'échantillon devient plus clair, la transmission de la lumière augmente et la densité optique diminue.

Expression des résultats

Le logiciel fourni avec l'automate permet de calculer la pente, le maximum d'agrégation, le temps de latence et l'aire sous la courbe (figure 1). Le Maximum d'agrégation (MaxAgg) a été utilisé pour évaluer l'agrégation plaquettaire. Le seuil a été choisi conformément au consensus sur la définition de

l'hyperréactivité plaquettaire au cours du traitement ou «high on-traitement platelet reactivity» (HTPR) à l'ADP publié au journal du collège américain de

cardiologie en 2013[11]. L'HTPR a été définie par un $\text{MaxAgg} > 46\%$.

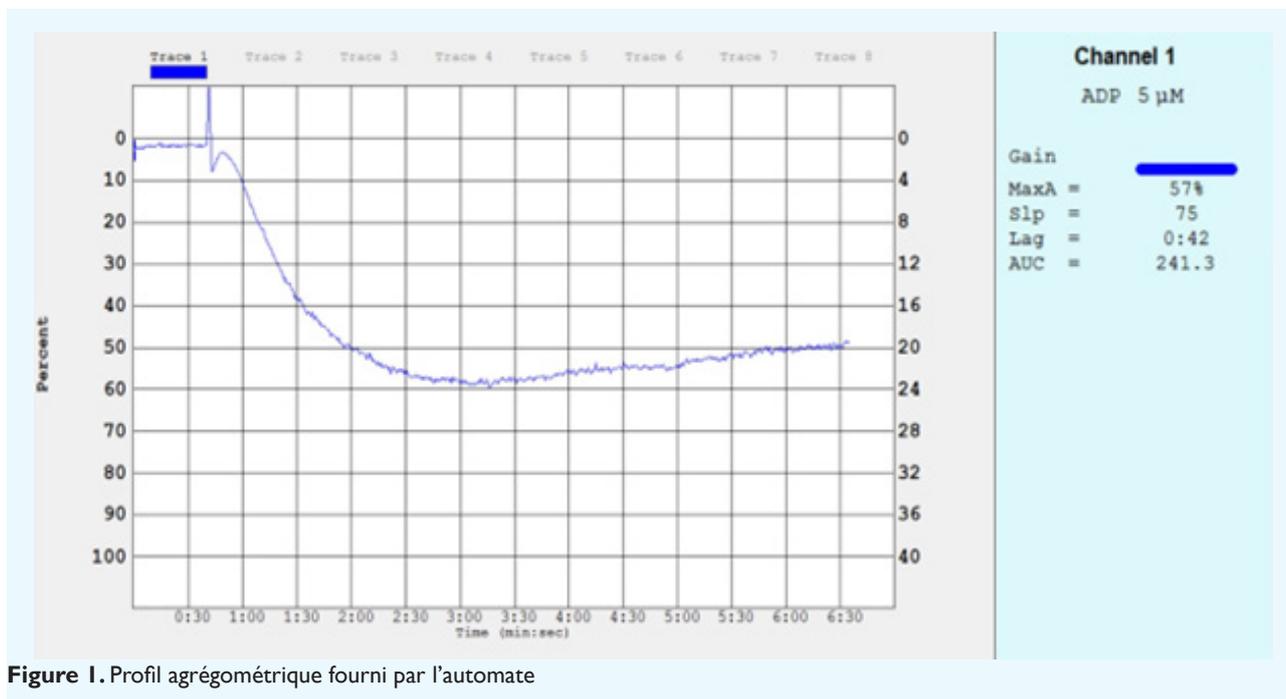


Figure 1. Profil agrégométrique fourni par l'automate

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS 22.0. Pour les comparaisons de variables qualitatives entre deux ou plusieurs groupes, nous avons utilisé le test du Chi 2 de Pearson ou le test de Fisher exact, en cas d'effectifs inférieurs à 5. Concernant les comparaisons des variables quantitatives, nous avons employé le test t de Student et l'analyse de la variance (ANOVA) pour la comparaison des moyennes en cas de distribution normale et les tests de Mann Whitney et de Kruskal Wallis en cas de distribution non gaussienne.

Pour dégager les facteurs associés à la résistance au clopidogrel, nous avons effectué une analyse multivariée. Celle-ci a été réalisée en régression de cox par la méthode pas à pas descendante. A la première étape, on a introduit tous les facteurs dont les p étaient $< 0,2$ en univarié. Les taux cumulés d'ECVM ont été représentés selon le modèle Kaplan Meier. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Caractéristiques générales de la population

L'âge moyen de nos patients était de $64,8 \pm 8,7$ ans avec des extrêmes allant de 43 à 82ans et un genre-ratio de 3,9 (80 % de sexe masculin). Le poids moyen était de

$78,6 \pm 11,1$ kg avec des valeurs extrêmes allant de 55 à 100 Kg. Vingt-cinq patients (51%) avaient une obésité abdominale. L'index de masse corporelle (IMC) moyen était de 267 ± 3 kg/m² avec des extrêmes allant de 20 à 34 Kg/m². L'hypertension artérielle était le facteur de risque prédominant retrouvé dans 78% des cas, suivi du tabac (59%) et de la dyslipidémie (55%).

Les antécédents cardio-vasculaires étaient dominés par les SCA retrouvés dans 28% des cas.

Le motif d'admission était dominé par le SCA sans sus-décalage du segment ST à troponines positives dans 43% des cas, le SCA avec sus-décalage du segment ST dans 33% des cas et l'angor stable dans 20%.

Paramètres biologiques

Le diabète était insulino-nécessitant dans 31% des cas. L'ancienneté de découverte du diabète était en moyenne $10,6 \pm 6,5$ années avec des extrêmes allant de 1 à 38 ans.

Douze pourcent de notre population avaient une insuffisance rénale (IR) modérée et 8 % une IR sévère. Cinquante-neuf pourcent avaient une CRP positive. Le taux moyen de la CRP dans le groupe CRP positive était de $89,3 \pm 70$ avec un maximum de 393 mg/l.

Traitement

Tous les patients étaient sous clopidogrel dont 20 malades (41%) sous générique et 29 malades (59%) sous princeps.

La coronarographie a été réalisée chez tous les patients. Trente-sept (75%) avaient au moins une lésion coronaire significative avec une atteinte tritronculaire dans 31% des cas, bitronculaire dans 47% des cas, et monotronculaire dans 30% des cas.

Une angioplastie transluminale coronaire (ATC) a été réalisée chez 35 patients (71%) avec mise en place d'un stent nu chez 8 (23%) et un stent actif chez 27 (77%). Quatorze patients (29%) ont eu un traitement médical seul.

La résistance biologique au Clopidogrel

Cinquante-neuf pourcent des patients (29 malades) avaient une HTPR.

Les deux groupes (résistants et répondeurs au Clopidogrel) étaient comparables sauf pour l'obésité abdominale ($p=0,001$) et le taux moyen de CRP plus élevé ($p=0,038$) retrouvés dans le groupe des patients résistants au Clopidogrel.

L'ensemble des variables analysées sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Analyse univariée des facteurs associés à la résistance au Clopidogrel

	Pas de résistance (n=20)	Résistance (n=29)	P
Sexe masculin	16 (80%)	23 (79%)	0,623
Age moyen (années)	63±8	66±8	0,262
Age ≥ 65 ans	7 (35%)	17 (58%)	0,102
Diabète insulino-nécessitant	5(25%)	10 (35%)	0,542
Tabac	12 (60%)	17 (59%)	0,923
Dyslipidémie	11 (55%)	16 (55%)	1
Obésité abdominale	4 (20%)	21 (72%)	0,001
Hypertension artérielle	14 (70%)	24 (83%)	0,320
Insuffisance rénale sévère	1 (5%)	2 (7%)	0,783
Clearance moyenne de la créatinine	78±26	81±27	0,734
Glycémie à jeun > 11 mmol/l	11 (55%)	17 (59%)	0,801
Hba1c > 7%	18 (90%)	27 (93%)	0,699
Hémoglobine moyenne	13,3±2	12,7±1,8	0,347
Taux moyen de CRP	29±2	72±3	0,038

En analyse multivariée, l'obésité abdominale était le seul facteur indépendant associé à la résistance biologique au Clopidogrel (RR=10, intervalle de confiance à 95% 2,6-5,2 ; $p=0,01$).

Survie et résistance biologique

Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'ECVM entre le groupe résistant et sensible au Clopidogrel comme indiqué dans le tableau 2.

Tableau 2. Résistance au Clopidogrel et survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

	Pas de résistance (n=20)	Résistance (n=29)	P
Survenue d'ECVM	4 20%	14 48%	0,07
Décès	5 25%	9 31%	0,644

La survie à 6 mois sans ECVM était de 150±12 jours dans le groupe des patients sensibles au clopidogrel versus 121 ±11 jours dans le groupe résistant ($p=0,118$)(Figure 2).

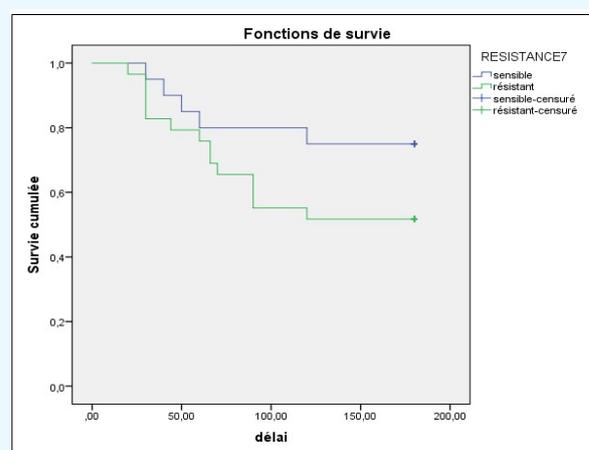


Figure 2. Survie et résistance biologique au clopidogrel.

La survie à 6 mois sans décès était de 155±11 jours dans le groupe des patients sensibles au clopidogrel versus 142 ±10 jours dans le groupe résistant ($p=0,603$)(Figure 3).

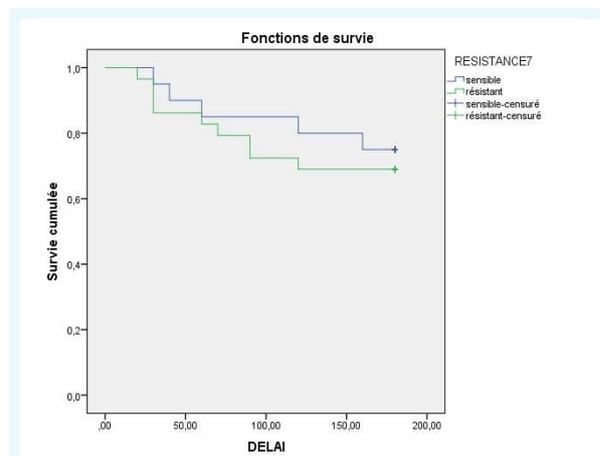


Figure 3. Décès et résistance au Clopidogrel

DISCUSSION

L'HTPR a été rapporté comme un puissant facteur prédictif de survenue d'ECVM chez le coronarien diabétique [12].

La prévalence de l'HTPR par le test d'agrégométrie était de 59% dans notre étude et l'obésité abdominale était le seul facteur indépendant d'HTPR (RR=10, p=0,01).

Notre étude n'a pas montré de différence en termes de survenue d'ECVM chez les coronariens diabétiques ayant une résistance au Clopidogrel.

La principale limite de notre étude reste son faible effectif.

Définition et prévalence de la résistance biologique au clopidogrel chez le coronarien diabétique

La résistance au clopidogrel est suspectée en pratique clinique par la récurrence d'ECVM malgré un traitement bien conduit et l'absence de facteurs procédure dépendante.

Différentes études ont analysé cette résistance biologique en utilisant une variété de doses de charge, de délai de réalisation du test et de méthode d'évaluation de cette résistance. A cause de ces différences, l'incidence de la résistance au Clopidogrel, notamment chez le diabétique a largement varié dans ces études allant de 3,66 % chez les diabétiques pour Serbrurany et al. [13], à 63% pour Bonello et al. [14].

Plusieurs études, notamment Tunisiennes, ont conclu que le diabète était un facteur prédictif de cette résistance biologique au clopidogrel.

Une série tunisienne de 120 patients menée à La Rabta [9], utilisant la méthode VerifyNow essay, a trouvé une prévalence de résistants de 57% chez les coronariens diabétiques.

Addad F. et al [8] a montré également dans une série tunisienne de 105 malades, utilisant l'ImpactR, que cette prévalence est plus importante chez le coronarien diabétique (8.3% chez le non diabétique versus 24,6% chez le diabétique, p=003).

L'obésité : facteur associé à la résistance biologique au clopidogrel

L'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Dans notre étude, l'obésité abdominale était le seul facteur indépendant associé à la résistance biologique au Clopidogrel (RR=10, intervalle de confiance à 95% 2,6-5,2 ; p=0,01).

De nombreuses séries ont montré l'association entre l'obésité et l'HTPR [15-18]. Ceci est expliqué par le fait que l'obésité constitue un état pré thrombotique caractérisé par une augmentation de la production de thrombine, d'une hyperactivité plaquettaire et d'une diminution de la fibrinolyse [15].

Clopidogrel et évènements cardiovasculaires majeurs chez le coronarien diabétique

Le diabète est un facteur de risque indépendant de mortalité et d'infarctus de myocarde chez le coronarien stenté [19]. Iakovou et al, ont montré dans une cohorte multicentrique incluant 2229 malades, que le diabète est un facteur indépendant de thrombose de stent (OR=3.71, p=0.001) malgré une double association du clopidogrel et aspirine chez les patients implantés par un stent actif [20]. L'une des explications apportées serait le bénéfice moindre du Clopidogrel chez les coronariens diabétiques par rapport au non diabétiques. En effet, les plaquettes des patients diabétiques présentent une dérégulation des deux récepteurs (fonction et la signalisation intracellulaire), conduisant à un taux élevé de réactivité plaquettaire (HTPR) à la fois à l'état de base et pendant le traitement antiplaquettaire [21-22].

Ainsi lorsqu'ils sont associés, le diabète et HTPR semblent avoir un effet synergique et sont associés à de moins bons résultats après angioplastie coronaire. Il a été démontré que les patients diabétiques ayant une HTPR présentaient des taux les plus élevés de dommages myocardiques péri-procéduraux [23].

Des études ont également montré que chez les patients admis pour un syndrome coronarien aigu, l'HTPR au Clopidogrel est associée à une augmentation du risque d'ECVM, en particulier lorsqu'elle est associée au diabète [24]. Chez ces patients, des inhibiteurs puissants de P2Y12 tels que le Prasugrel et le Ticagrelor pourraient avoir un bénéfice clinique meilleur que Clopidogrel, en particulier en présence de diabète [25,26].

Une étude récente, incluant 500 patients suivis à 5 ans après angioplastie coronaire a montré que les patients ayant un diabète et une HTPR avaient un taux significativement plus élevé d'ECVM (37,9 %, p < 0,001), de décès (15,5 %, p = 0,022) et d'infarctus du myocarde (25,9 %, p < 0,001). La coexistence du diabète et de l'HTPR était un facteur prédictif indépendant d'ECVM (HR 3,46, IC à 95 % 1,67-6,06, p < 0,001) [27].

CONCLUSION

Notre étude n'a pas montré de différence en termes de survenue d'ECVM chez les coronariens diabétiques ayant une résistance au Clopidogrel. Ces résultats restent limités par le faible effectif de la série.

REFERENCES

1. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. World Health Organization. [cité 28 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox

- KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.*2001;345(7):494-502.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*2005;366(9497):1607-21.
 4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.*2005;352(12):1179-89.
 5. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H-P, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1742-50.
 6. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.*2007;49(24):2312-7.
 7. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1822-34.
 8. Addad F, Hadhria R, Dridi Z, Chaeto R, Hassine M, Tawaba H, et al. 026 Impact of diabetes mellitus on residual platelet reactivity in coronary patients treated by dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *Arch Cardiovasc Dis Supp.*2010;2(1):9.
 9. Ben Moussa N, S Abdesslem. Do platelet activity assessment and genotyping help predict outcome in real world management of patients with ACS? *Arch Cardiovasc Dis Supp.*2012;01 (4):1
 10. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost.*2013; 11(6): 1183-89
 11. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(24):2261-73.
 12. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.*2007;50(16):1541-7.
 13. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):246-51.
 14. Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, Mancini J, De Labriolle A, Bonello C, et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.*2009;104(11):1511-5.
 15. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Obesity is associated with poor response to clopidogrel and an increased susceptibility to protease activated receptor-1 mediated platelet activation. *Transl Res.* 2013;161(5):421-9.
 16. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of Body Mass Index on Platelet Aggregation After Administration of a High Loading Dose of 600 mg of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.*2007;100(2):203-5.
 17. Pankert M, Quilici J, Loundou AD, Verdier V, Lambert M, Deharo P, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *Am J Cardiol.*2014;113(1):54-9.
 18. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol.* avr 2004;16(4):169-74.
 19. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):585-91.
 20. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30.
 21. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreira J, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;64, 1005-14.
 22. Mangiacapra F, Peace A, Barbato E, Patti G, Gatto L, Ricottini E, et al. Thresholds for platelet reactivity to predict clinical events after coronary intervention are different in patients with and without diabetes mellitus. *Platelets.* 2014. 25, 348-56.
 23. Mangiacapra F, Patti G, Peace A, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Comparison of platelet reactivity and periprocedural outcomes in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.*2010.106, 619-623.
 24. De Servi S, Crimi G, Calabrò P, Piscione F, Cattaneo M, Maffeo D, et al. Relationship between diabetes, platelet reactivity, and the SYNTAX score to one-year clinical outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *EuroInterv.*2016.12, 312-18.
 25. Fabris E, Van't Hof A, Hamm C, Lapostolle F, Lassen J, Goodman S, et al. Pre-hospital administration of ticagrelor in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: A sub-analysis of the ATLANTIC trial. *Cath Cardiovasc Inter.*2019. 93, E369-77.
 26. Faggioni M, Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, Claessen B, Rao S, et al. Use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes in patients with and without diabetes mellitus presenting with acute coronary syndrome undergoing percutaneous

- coronary intervention. *Inter Jour Cardiol.*2019.275, 31–35.
27. Mangiacapra F, Bressi E, Colaïori I, Ricottini E, Cavallari I, Capuano M, et al. Interaction Between Diabetes Mellitus and Platelet Reactivity in Determining Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020.13(4):668-75.