

FATTORI DI RISCHIO PER ATEROSCLEROSI E LESIONI CORONARICHE IN DIABETICI E NON DIABETICI SOTTOPOSTI A CORONAROGRAFIA

E. MORO, G.C. ZAGATTI*, P. ALESSANDRINI, M. NORDIO**, L. MALESANI*, C. ZAMBON, M. PAIS, G. CAZZOLATO, G. BITTOLO BON

Divisione Medica II e CAD, *Divisione di Cardiologia, **Divisione di Nefrologia, Ospedale Civile Venezia, Venezia

riassunto

Il diabete tipo 2 si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare. I pazienti diabetici presentano inoltre un interessamento più estensivo della malattia coronarica. I classici fattori di rischio per l'aterosclerosi non giustificano completamente questo aumentato rischio cardiovascolare. Scopo di questo studio è stato quello di valutare mediante angiografia le caratteristiche della malattia coronarica nei soggetti diabetici e non diabetici per confrontare in questi due gruppi di pazienti la relazione tra la malattia coronarica e alcuni fattori di rischio per l'aterosclerosi. Sono stati studiati retrospettivamente 465 pazienti sottoposti consecutivamente a coronarografia per ogni causa. In 347 soggetti sono state riscontrate una o più stenosi > del 50% a carico di almeno una coronaria, di questi 79 (22,8%) erano diabetici. I pazienti diabetici presentavano più frequentemente lesioni a due (34,2% vs 28,7%) o a tre arterie coronariche (39,2% vs 31,0%) e meno frequentemente a una sola arteria coronarica (26,6% vs 40,3%). L'analisi discriminante in stepwise, considerando la presenza-assenza di lesioni coronariche come variabile indipendente, ha selezionato un modello predittivo che include il sesso, l'età, i valori di CT, di Apo AI, di Lp(a) e il diabete (Wilk': $F = 19,64$, $p < 0,00001$). La regressione logistica, eseguita considerando la presenza di coronaropatia come variabile dipendente e le altre come variabili esplicative ha selezionato il sesso, l'età, i valori di CT, di Apo AI, di Lp(a), il diabete e il fumo di sigaretta come variabili esplicative di lesione. I due gruppi di pazienti (diabetici e non diabetici) erano paragonabili per età e distribuzione tra i due sessi. I diabetici presentavano valori significativamente più elevati di BMI ($p < 0,02$) e una più elevata prevalenza di soggetti ipertesi ($p < 0,05$) mentre ridotta era la percentuale dei fumatori ($p < 0,05$). I pazienti diabetici coronaropatici presentavano un profilo lipidico caratterizzato da valori significativamente più bassi di CT ($p < 0,01$) e più elevati di trigliceridi ($p < 0,02$). Le concentrazioni di Apo AI e di Lp(a) erano sovrapponibili nei due gruppi mentre quelle dell'Apo B erano significativamente ($p < 0,01$) ridotte nei diabetici coronaropatici. Nel sottogruppo delle donne coronaropatiche diabetiche si evidenziava una riduzione statisticamente significativa dell'HDL-C ($p < 0,02$) e dell'Apo AI ($p < 0,05$). In conclusione i dati di questo studio confermano come il diabete si associ alla presenza di aterosclerosi coronarica indipendentemente da altri fattori di rischio. La malattia coronarica è più frequente ed estesa nei diabetici rispetto ai non diabetici. Questa maggior frequenza ed estensione delle lesioni coronariche nel paziente diabetico non è d'altra parte spiegata dall'associazione con i classici fattori di rischio per l'aterosclerosi.

Parole chiave. Angiografia coronarica, aterosclerosi coronarica, diabete tipo 2, fattori di rischio.

summary

Atherosclerotic risk factors and coronary lesions in diabetic and non diabetic patients undergoing coronary angiography. Diabetes is associated with a marked increase of coronary heart disease. Moreover diabetic patients have more extensive and diffuse disease than non diabetic patients. This excess risk is only partially explained by the increased levels of traditional risk factors. Aim of this study was to examine the extent and severity of coronary artery disease (CAD), in patients undergoing coronary angiography, to evaluate the relationship between diabetes and CAD, while taking into account other coronary risk factors. Clinical and angiographic data of 465 patients, subsequently undergoing coronary angiography for any health disease, have been retrospectively evaluated. A diseased vessel was defined as the presence of at least one stenosis greater than 50%. 347 of these patients presented CAD at angiography and 79 of them (22.8%) were affected by type 2 diabetes. Stepwise discriminant analysis, using the presence or absence of coronary lesions at the angiography as independent variable, selected a model that included sex, age, TC, Apo AI, Lp(a) diabetes (Wilk' I: $F = 19.64$, $p < 0.00001$). Logistic regression analysis selected sex, age, TC, Apo AI, Lp(a) diabetes and cigarettes smoking as independent variables

explicative of coronary lesions. We found that diabetic patients had a more diffuse coronary atherosclerosis in comparison with non diabetic patients (an obstruction in only one coronary vessel was present in 26.6% of diabetics vs 40.3% of non diabetic patients; obstructions in two coronary vessels in 34.2% vs 28.7% and finally in three coronary vessels in 39.2% vs 31.0%). CHD diabetic patients presented a significantly higher BMI value ($p < 0.02$) and a significantly higher prevalence of hypertension ($p < 0.05$). On the contrary CHD diabetic patients showed a lower prevalence of smokers ($p < 0.05$). CHD diabetic patients presented a significant lower concentration of total cholesterol ($p < 0.01$) and a higher concentration of triglycerides ($p < 0.02$) compared to CHD non diabetic patients. Diabetic CAD female, but not diabetic male, showed also a significant decrease of HDL-C ($p < 0.02$) and of Apo AI ($p < 0.05$) in comparison with CAD non diabetic female. In conclusion this study confirms that diabetes is independently associated with CAD and that diabetic patients have more extensive and diffuse coronary disease than non diabetic patients. Classical risk factors of atherosclerosis showed a strong association with CAD but explain also partially the increased prevalence and the increased severity of coronary lesions in diabetic patients.

Key words. Coronary angiography, coronary atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, risk factors.

Introduzione

Il diabete tipo 2 si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare: numerosi studi prospettici infatti hanno evidenziato come la morbilità e la mortalità per malattia cardiovascolare siano almeno doppie nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 rispetto ai non diabetici (1, 2). Circa l'80% dei pazienti diabetici muore per un evento cardiovascolare (3). In un recente studio è stato dimostrato come il rischio di morte per malattia coronarica nei pazienti affetti da diabete sia simile a quello di soggetti non diabetici che abbiano già avuto un infarto miocardico (4). D'altra parte l'incremento dei fattori di rischio per l'aterosclerosi nei pazienti diabetici non giustifica completamente l'aumento del rischio cardiovascolare (1). Alcuni studi autoptici e angiografici hanno evidenziato come i pazienti diabetici presentino un interessamento più estensivo della malattia coronarica, più frequentemente localizzata a due-tre vasi e meno frequentemente a un solo vaso coronario (5-9).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare mediante angiografia le caratteristiche della malattia coronarica nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici e di confrontare in questi due gruppi di pazienti l'associazione tra la malattia coronarica e alcuni fattori di rischio per l'aterosclerosi.

Materiale e metodi

Sono stati inclusi in questo studio retrospettivo, cross-sectional, 465 soggetti (età 61 ± 9 anni, range 30-81 anni), sottoposti consecutivamente a esame angiografico delle arterie coronarie, per ogni causa, presso il Servizio di Emodinamica dell'Ospedale Civile di Venezia, nel periodo da aprile '92 a ottobre 1993. In

tutti i soggetti veniva valutata la familiarità per cardiopatia ischemica e la positività anamnestica per diabete, ipertensione, stroke, angina stabile o instabile, infarto miocardico, precedente intervento di rivascularizzazione miocardica mediante angioplastica o bypass coronarico. I pazienti venivano considerati diabetici se nella loro anamnesi veniva riportata questa diagnosi e/o se assumevano farmaci antidiabetici o se in assenza di una storia di diabete presentavano almeno due valori consecutivi di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL. I pazienti affetti da diabete tipo 1, classificato in una precedente diagnosi, o sulla base di una insorgenza prima dei 40 anni di età ($n = 3$), sono stati esclusi dallo studio. Sono stati considerati non fumatori i soggetti che non avevano mai fumato o che avevano smesso di fumare da almeno 3 anni. Tutti i soggetti erano stati sottoposti a un esame obiettivo completo. Sono stati considerati ipertesi i soggetti che presentavano una anamnesi positiva per ipertensione o che fossero in terapia con farmaci antipertensivi o che presentassero ripetuti valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg. Il body mass index (BMI) è stato calcolato come rapporto fra peso (espresso in kg) e altezza (espressa in m)². Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da sospetta miocardiopatia dilatativa idiopatica ($n = 18$) e quelli che avevano già subito un trapianto miocardico ($n = 9$). Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, le donne in trattamento con terapia ormonale sostitutiva, i pazienti in trattamento con farmaci che potessero influenzare il metabolismo lipidico o che avessero un introito alcolico ≥ 300 mL di etanolo alla settimana. In tutti i soggetti a digiuno almeno dalla mezzanotte sono stati misurati i valori plasmatici dei trigliceridi

(TG) e del colesterolo totale (CT), del colesterolo HDL (HDL-C) del colesterolo LDL (LDL-C), della lipoproteina (a) (Lp(a)), dell'apolipoproteina A1 (Apo A1), dell'apolipoproteina B (Apo B) e del fibrinogeno. Il dosaggio dei TG e del CT è stato eseguito mediante metodo enzimatico (Menarini Milano). L'HDL-C è stato misurato seguendo il metodo di Kostner et al. (10). Il colesterolo LDL (LDL-C) veniva calcolato mediante la formula di Friedwald: $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$ (11). La coronarografia è stata condotta attraverso l'arteria femorale o l'arteria brachiale. Venivano fatte valutazioni dei radiogrammi in posizione anteriore obliqua sinistra, anteriore obliqua destra e postero-anteriore. I pazienti sono stati considerati affetti da coronaropatia se erano presenti una o più stenosi > 50% del lume in almeno una coronaria. La coronaropatia veniva definita bi- o tri-vascolare se era presente una stenosi rispettivamente in due o tre dei principali vasi coronarici. La valutazione dei radiogrammi veniva eseguita separatamente da due esperti emodinamisti. Il coefficiente di correlazione tra gli esaminatori era $r = 0,87$ e intra-esaminatore $r = 0,89$. Tutti i soggetti avevano dato il loro consenso informato scritto all'esecuzione dell'esame coronarografico.

Analisi statistiche

I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard (DS). Poiché i valori dei TG e dell'Lp(a) non presentavano una distribuzione lineare sono stati espressi come logaritmo naturale (\log_n). I dati sono stati analizzati mediante test di Student per dati non appaiati per le variabili continue e con test del chi-quadrato per le percentuali delle variabili discrete. È stata eseguita una regressione lineare multipla sia mediante l'analisi discriminante in stepwise sia mediante la regressione logistica considerando la presenza di coronaropatia come variabile dipendente e le altre come variabili esplicative. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Trecentoquarantasette soggetti presentavano, all'esame angiografico, una stenosi > 50% in almeno una coronaria e sono stati considerati pertanto affetti da coronaropatia. Gli altri 118 soggetti che avevano le coronarie indenni da lesioni sono stati valutati come controlli: 60 di questi presentavano all'esame emodinamico una cardiopatia valvolare, 19 una patologia miocardica mentre i rimanenti 39 non presentavano

TAB. I. Caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio dei pazienti affetti da coronaropatia e dei soggetti di controllo

	Pazienti (n. = 347)	Controlli (n. = 118)
Sesso (maschi %) ^{****}	74	49
Età (anni) ^{****}	63 ± 9	58 ± 10
BMI (kg/m ²)	27 ± 5,7	26 ± 3,1
Ipertesi (%)	50,2	50,9
Fumatori (%) ^{**}	30,7	17,9
Diabetici (%) [*]	22,8	12,7
Colesterolo totale (mg/dL) ^{***}	235 ± 44	223 ± 44
HDL-C (mg/dL) ^{****}	41 ± 10	45 ± 11
Trigliceridi (log mg/dL) ^{****}	2,16 ± 0,2	2,09 ± 0,2
LDL-C (mg/dL) ^{**}	169 ± 39	150 ± 39
Apo B (mg/dL) ^{**}	127 ± 25	120 ± 21
Apo A1 (mg/dL) ^{***}	127 ± 23	139 ± 26
Lp(a) (log mg/dL) ^{***}	1,12 ± 0,6	0,92 ± 0,55
Fibrinogeno (mg/dL) ^{***}	392 ± 114	357 ± 108

I dati sono espressi come media ± SD.
^{*}p < 0,05 pazienti vs controlli; ^{**}p < 0,01 pazienti vs controlli;
^{***}p < 0,001 pazienti vs controlli; ^{****}p < 0,0001 pazienti vs controlli.

all'esame alcuna patologia cardiaca. Centoventinove pazienti (37,2%) avevano una o più ostruzioni a carico di una coronaria, 104 (30,0%) in due coronarie e infine 114 (32,8%) in tutte e tre le coronarie. Nella tabella I sono riportate le principali caratteristiche cliniche e i dati di laboratorio dei soggetti studiati. L'età ($p < 0,0001$) era più elevata nei soggetti coronaropatici mentre la percentuale di soggetti ipertesi e i valori di BMI erano paragonabili nei due gruppi. I pazienti coronaropatici erano in percentuale significativamente maggiore maschi ($p < 0,0001$), fumatori ($p < 0,01$) e diabetici ($p < 0,05$). I pazienti coronaropatici presentavano un profilo lipidico caratterizzato da valori significativamente più elevati di CT ($p < 0,001$) e LDL ($p < 0,01$) e di TG ($p < 0,0001$) e valori signifi-

cattivamente ridotti di HDL-C ($p < 0,0001$). Le concentrazioni di Apo B e di Lp(a) erano significativamente aumentate ($p < 0,01$ e $p < 0,001$ rispettivamente) mentre quelle dell'Apo AI erano significativamente ($p < 0,001$) ridotte nei coronaropatici. Infine i valori del fibrinogeno erano aumentati in maniera statisticamente significativa ($p < 0,001$) nei coronaropatici. L'analisi discriminante in stepwise, eseguita considerando la presenza-assenza di lesioni coronariche come variabile indipendente, ha selezionato un modello esplicativo che includeva il sesso, l'età, i valori di CT, di Apo AI, di Lp(a) e il diabete (Wilk': $F = 19,64$, $p < 0,00001$). La regressione logistica, eseguita considerando la presenza di coronaropatia come variabile dipendente e le altre come variabili esplicative ha selezionato il sesso, l'età, i valori di CT, di Apo AI, di Lp(a), il diabete e il fumo di sigaretta come variabili esplicative di lesione coronarica (i coefficienti di regressione sono riportati in tabella II). Dei 465 pazienti sottoposti a coronarografia 94 (20,2%) erano affetti da diabete tipo 2 (età media 64 ± 8 anni, range 36-81 anni): di questi 79 presentavano una o più stenosi $> 50\%$ in almeno una coronaria. I pazienti diabetici presentavano più frequentemente stenosi a due (34,2% vs 28,7%) o a tre arterie coronariche (39,2% vs 31,0%) e meno frequentemente a una sola arteria coronarica (26,6% vs 40,3%) rispetto ai pazienti non diabetici. I due gruppi di pazienti (diabetici e non diabetici) non avevano differenze statisticamente significative per quanto riguardava l'età e la distribuzione tra i due sessi. I diabetici presentavano

valori significativamente più elevati di BMI ($p < 0,02$) e una più elevata prevalenza di soggetti ipertesi ($p < 0,05$) mentre ridotta era la percentuale dei fumatori ($p < 0,05$). I pazienti diabetici coronaropatici presentavano un profilo lipidico caratterizzato da valori significativamente più bassi di CT ($p < 0,01$) e più elevato di TG ($p < 0,02$) senza differenze statisticamente significative dell'HDL-C. Le concentrazioni di Apo AI e di Lp(a) erano sovrapponibili nei due gruppi mentre quelle dell'Apo B erano significativamente ($p < 0,01$) minori nei coronaropatici diabetici. Prendendo in considerazione il sottogruppo delle donne diabetiche coronaropatiche queste presentavano inoltre una riduzione statisticamente significativa dell'HDL-C (41 ± 11 vs 46 ± 9 mg/dL, $p < 0,02$) e dell'Apo AI (129 ± 23 vs 138 ± 16 mg/dL, $p < 0,05$). Infine i valori del fibrinogeno erano simili nei due gruppi.

Discussione

I dati del nostro studio confermano come il sesso, l'età, il fumo di sigaretta, i valori del CT, dell'Apo AI e del Lp(a) si associno in maniera indipendente alla presenza di stenosi coronariche (12-23). Non abbiamo riscontrato invece una associazione statisticamente significativa tra ipertensione arteriosa e coronaropatia. Questo risultato, che differisce dai dati riportati in precedenti studi epidemiologici (12-18), potrebbe dipendere dall'elevato numero di soggetti affetti da una patologia cardiaca non coronarica nel gruppo di controllo. Questi soggetti presentavano infatti una prevalenza di ipertensione arteriosa sovrapponibile a quella dei coronaropatici e nettamente maggiore rispetto a quella valutata nella popolazione generale della nostra regione nello stesso periodo (19). La scelta del gruppo di controllo rappresenta pertanto una importante limitazione metodologica di questo studio. A questo proposito, però, è da rilevare come sia eticamente improponibile sottoporre a coronarografia soggetti sani e/o asintomatici e come d'altra parte il nostro criterio di scelta dei controlli si uniformi a quello applicato in precedenti studi coronarografici (8, 9). I dati del nostro studio confermano come il diabete si associ alla presenza di coronaropatia indipendentemente da altri fattori di rischio per aterosclerosi coronarica (1-4). A questo riguardo un ulteriore problema metodologico potrebbe derivare dal fatto che i diabetici erano circa il 20% dei soggetti sottoposti a coronarografia, mentre la prevalenza di diabetici nella nostra regione è valutabile intorno al 2-3% (24). L'elevato numero di diabetici selezionato potrebbe quindi determinare un bias positivo legato

TAB. II. Coefficienti di regressione delle variabili predittive della presenza di lesioni coronariche selezionate dall'analisi con regressione logistica

	c2	p
Età	21,5	< 0,0001
Sesso	26,32	< 0,0001
Apo AI	15,628	< 0,0001
Colesterolo totale	14,866	< 0,0001
LP(a)	12,181	< 0,0001
Diabete	9,758	0,002
Fumo di sigaretta	10,714	0,013

al fatto che i pazienti diabetici presentano un rischio di lesioni coronariche maggiore rispetto alla popolazione generale. In realtà, pur trascurando la quota di soggetti con diabete non diagnosticato, la prevalenza di diabete è approssimativamente sovrapponibile a quella riscontrabile in una popolazione di età avanzata, come è quella considerata nel nostro studio e, d'altra parte, il rapporto coronaropatici diabetici/coronaropatici non diabetici non è superiore a quello riportato in precedenti studi (6, 7, 25). È possibile invece che un bias negativo di selezione derivi dal fatto che pazienti diabetici potrebbero essere rimasti esclusi dalla casistica in quanto, portatori di coronaropatia asintomatica, non sottoposti all'esame coronarografico. I nostri risultati confermano (9), pur non raggiungendo una significatività statistica, come nei diabetici l'aterosclerosi interessi più frequentemente due o tre vasi coronarici. Riteniamo che la mancanza di significatività statistica possa dipendere, come d'altra parte evidenziato in un'altra casistica selezionata di pazienti diabetici e non diabetici confrontabili per i principali fattori di rischio cardiovascolare (8), dal fatto che il numero di soggetti studiati sia insufficiente ai fini statistici. Inoltre, risulterebbe molto piccolo soprattutto il numero delle donne diabetiche valutate. È noto infatti che le donne diabetiche presentano una maggiore incidenza di aterosclerosi coronarica (26). La valutazione dei principali fattori di rischio aterosclerotico non spiega completamente la maggior prevalenza ed estensione della malattia coronarica nei pazienti diabetici. Infatti, se da una parte i dati del nostro studio confermano la maggior associazione del diabete con l'obesità (27) l'ipertensione arteriosa (28, 29) e l'ipertrigliceridemia (30, 31) dall'altra evidenziano una ridotta associazione con il fumo di sigaretta (8, 9) il colesterolo totale e la sua frazione LDL (1, 2). Questo da un lato conferma come i diabetici abbiano una maggior attenzione nei confronti del fumo di sigaretta dall'altro come il rischio aterosclerotico sia presente per valori più bassi di colesterolo rispetto a quelli del soggetto non diabetico (16). A differenza che in altri studi (32, 33) non abbiamo riscontrato valori di HDL-C più bassi nei coronaropatici diabetici. In realtà questo valeva solo per la popolazione maschile. Le donne diabetiche, come già noto in letteratura (34), evidenziavano infatti un profilo lipidico particolarmente sfavorevole, caratterizzato da ipertrigliceridemia e riduzione dell'HDL-C. Questo particolare pattern lipidico, che si associa a un incremento della frazione delle LDL piccole e dense particolarmente aterogene (35), potrebbe spiegare il maggior rischio di aterosclerosi coronarica nelle donne diabetiche (26). La valutazione delle

apolipoproteine ha evidenziato risultati speculari e di analogo significato clinico rispetto ai valori delle frazioni LDL e HDL-C. In particolare i diabetici coronaropatici presentavano valori ridotti di Apo B indipendentemente dal sesso mentre una riduzione dell'Apo AI era dimostrabile solamente nelle femmine diabetiche (36). Se i valori di Lp(a) siano più elevati nel diabete è ancora materia di discussione (37, 38). In questo studio i pazienti coronaropatici presentavano valori significativamente più elevati di Lp(a), in accordo con i dati della letteratura (22, 23) senza differenze significative tra diabetici e non diabetici. Alcuni studi clinici hanno riconosciuto il fibrinogeno come fattore di rischio indipendente per aterosclerosi coronarica (39, 40): in particolare i valori del fibrinogeno risulterebbero particolarmente elevati nei soggetti diabetici (41, 42). I nostri risultati confermano un

TAB. III. Caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio dei pazienti coronaropatici affetti e non affetti da diabete tipo 2

	Diabetici tipo 2 (n. = 79)	Non diabetici (n. = 268)
Sesso (maschi %)	64,5	77,2
Età (anni)	64 ± 8,3	62 ± 8,9
BMI (kg/m ²)*	27 ± 3,6	26 ± 3,0
Iper tensi (%)*	62,4	44,6
Fumatori (%)*	20,2	33,9
Colesterolo (mg/dL)***	223 ± 45	238 ± 43
LDL-C (mg/dL)***	151 ± 40	166 ± 36
HDL-C (mg/dL)	39 ± 10	41 ± 10
Trigliceridi (log mg/dL)**	2,21 ± 0,2	2,15 ± 0,2
Apo B (mg/dL)***	120 ± 28	129 ± 24
Apo AI (mg/dL)	124 ± 24	127 ± 23
Lp(a) (log mg/dL)	1,0 ± 0,6	1,2 ± 0,6
Fibrinogeno (mg/dL)	401 ± 112	390 ± 115

I dati sono espressi come media ± SD.
*p < 0,05 pazienti vs controlli; **p < 0,02 pazienti vs controlli;
***p < 0,01 pazienti vs controlli

incremento statisticamente significativo dei valori del fibrinogeno nei soggetti coronaropatici rispetto ai controlli senza differenze significative tra diabetici e non diabetici. È possibile ipotizzare che la mancanza di un ulteriore incremento dei valori del fibrinogeno nei coronaropatici diabetici possa dipendere dal fatto che nei coronaropatici non diabetici vi era un maggior numero di fumatori. Il fumo di sigaretta infatti sembra avere il massimo effetto confondente sulla relazione fibrinogeno coronaropatia probabilmente perché uno dei meccanismi attraverso i quali il fumo determinerebbe il danno vascolare è proprio l'incremento del fibrinogeno (40). D'altra parte è stato evidenziato come il fibrinogeno sia comunque aumentato nei pazienti con danno vascolare e questo potrebbe mascherare l'effetto del diabete (43).

In conclusione, i dati di questo studio confermano come il diabete si associ alla presenza di aterosclerosi coronarica indipendentemente da altri fattori di rischio. La malattia coronarica è più frequente ed estesa nei diabetici rispetto ai non diabetici. Questa maggior frequenza ed estensione delle lesioni coronariche nel paziente diabetico non è d'altra parte completamente spiegata dall'associazione con i classici fattori di rischio per l'aterosclerosi.

Bibliografia

1. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* **241**, 2035-2038, 1979
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr. cardiovascular mortality in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* **16**, 434-444, 1993
3. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB: Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* **128**, 389-401, 1988
4. Hafner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **339**, 229-234, 1998
5. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC: Status of the coronary arteries at the necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. *Am J Med* **69**, 498-506, 1980
6. Burchfield CM, Reed DM, Marcus EB, Strong GP, Hayashi T: Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions: an autopsy from Honolulu Health Program. *Am J Epidemiol* **137**, 1328-1340, 1993
7. Pajunen P, Nieminen MS, Taskinen MR, Syvanne M: Quantitative comparison of angiographic characteristic of coronary artery disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus compared with matched non diabetic control subjects. *Am J Cardiol* **80**, 550-556, 1997
8. Cariou B, Bonnevie L, Mayaudon H, Dupuy O, Ceccaldi B, Bauduceau B: Angiographic characteristic of coronary artery disease in diabetic patients compared with matched non diabetic subjects. *Diab Nutr Metab* **13**, 134-141, 2000
9. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E: Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic finding and clinical outcome. *Diabetologia* **43**, 632-641, 2000
10. Kostner GM, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, and Quinci GB. Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. *Clin Chem* **25**, 939-942, 1979
11. Friedwal WT, Levy RI, Friedckson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**, 499-502, 1972
12. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Harvard University Press, Cambridge, Massachusset 1980, p. 1-257
13. Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative body weight and ECG abnormality to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis* **31**, 201-207, 1978
14. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS: Seven countries. Multivariate analysis of death and coronary hearth disease. Harvard University Press, Cambridge, Massachusset 1980, p. 1-381
15. ERICA Research Group: Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* **12**, 291-297, 1991
16. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB for the MRFIT Research Group: Over all and coronary heart disease mortality rates in relationship to major risk factors in 325348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* **112**, 825-836, 1986
17. Menotti A, Farchi G., Seccareccia F and the RIFLE Research Group: The prediction of coronary heart disease mortality as a function of major risk factors in over 30000 men in the Italian RIFLE Pooling Project. A comparison with MRFIT primary screening. *J Card Risk* **1**, 263-270, 1994
18. Research Group ATS-OB43. Cardiovascular risk factors in Italy. Up date to the eighties of the Nine Communities study. *Riv Card Prev e Riab* **5**, 73-140, 1987
19. Miller M, Mead LA, Kwiterovich PO, Pearson TA: Dyslipidemias with desirable plasma total cholesterol levels and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* **6**, 1-5, 1990
20. Rubins HB, Schectman G, Wilt TG, Iwane MK: Distribution of lipid phenotypes in community-living men with heart disease. High prevalence of isolated low

- levels of high-density lipoprotein cholesterol. Arch Intern Med **152**, 2412-2416, 1992
21. Kwiterovich PO, Coresh J, Bachoric PS. Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged < 50 years) and women (aged < 60 years) with coronary artery disease. Am J Cardiol **71**, 631-639, 1993
 22. Dahlen HG, Guyton I, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM: Association of levels of lipoproteins Lp (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation **74**, 758-765, 1986
 23. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulz EF, Wieland H, Seidel D: The association between serum Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis-dependence on serum LDL levels. Atherosclerosis **62**, 249-257, 1985
 24. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Giroto S, Corbellini M, Mughetti P, Zenere M, Cacciatori V, Zoppini G, De Marco R: The Verona Diabetes Study: a population survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-years all-cause mortality. Diabetologia **38**, 318-325, 1995
 25. Wilson CS, Gau GT, Fulton RE, Davis GD: Coronary artery disease in diabetic and non diabetic patients: a clinical and angiographic comparison. Clin Cardiol **6**, 40-46, 1983
 26. Barret Connor E, Choen B, Wingard D, Edelstein S: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic disease in women than in men? The Rancho Bernardo study. JAMA **265**, 627-631, 1991
 27. Serrano Rios M: Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest **28** (suppl 2), 3-7, 1998
 28. Poulter NR: Managing the diabetic hypertensive patients. J Diabetes Complications **10**, 141-143, 1996
 29. Ruilope LM, Garcia-Robles R: How to treat the diabetic hypertensive individual appropriately. J Hypertens **16** (suppl 1), S91-S93, 1998
 30. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non insulin diabetes. Circulation **88**, 1421-1430, 1993
 31. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care **21**, 160-178, 1998
 32. Barrett-Connors, Grundy SM, Hold Brook JJ: Plasma lipids and diabetes mellitus in a adult community. Am J Epidemiol **115**, 657-663, 1982
 33. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM: Lipids, glucose tolerance and vascular disease: the Framingham Study. Monogr Atheroscler **13**, 1-11, 1982
 34. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krass RM: Low-density lipoprotein subclasses patterns and risk of myocardial infarction. JAMA **260**, 1917-1921, 1998
 35. Haffner SM, Mkkanen L, Stern MP, Paidi M, Howard V: Greater effect of diabetes on LDL size in women than in man. Diabetes Care **17**, 1164-1171, 1994
 36. Taskinen MR: Quantitative and qualitative lipoproteins abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes **41** (suppl 2), 12-17, 1992
 37. Ramirez L, Arauz Pacheco C, Lackner C, Albrigh G, Adams Bv, Raskin P: Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. Ann Intern Med **17**, 42-47, 1992
 38. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber KK: Lp(a) concentrations in NIDDM. Diabetes **41**, 1267-1272, 1992
 39. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H: Fibrinogen as a risk factors for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Study. Eur Heart J **19**, 55-62, 1998
 40. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insight from the Framingham Study. Am Heart J **113**, 1006-1010, 1987
 41. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF: Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease the Framingham experience. Am Heart J **120**, 672-676, 1990
 42. Ceriello A: Coagulation action in diabetes mellitus: the role of hypertriglyceridemia and therapeutic prospects. Diabetologia **36**, 1119-1123, 1993
 43. Thomson SG, Kienast J, Pyke SDM, Havekate F, Van der Lou JCW: Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N Engl J Med **332**, 635-641, 1995

Corrispondenza a: Dott. Ermanno Moro, Divisione Medica II e CAD, Ospedale Civile Venezia, Campo SS. Giovanni e Paolo, 30122 Venezia

Pervenuto in Redazione il 24/5/2002 - Accettato per la pubblicazione l'11/12/2002