

# Calcificazioni coronariche nei pazienti affetti da diabete mellito

Carlo Ratti\*§, Emiliana Ferramosca\*§§, Antonio Bellasi\*§§§, Emilio Chiurlia§, Maria Grazia Modena§, Paolo Raggi\*

\*Cardiology Section, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, USA, §Cattedra di Cardiologia, §§Divisione di Nefrologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, §§§Sezione di Nefrologia, Università degli Studi, Milano

## Key words:

Atherosclerosis;  
Calcifications;  
Diabetes mellitus.

The use of noninvasive imaging techniques like electron beam and multislice computed tomography, to measure coronary artery calcium, is becoming increasingly accepted for risk stratification in both symptomatic and asymptomatic populations. The National Cholesterol Education Panel guidelines indicate that measurement of coronary calcium is an option for advanced risk assessment in appropriately selected persons. Because of the recognized high risk for cardiovascular events in patients with diabetes, they belong to the same high-risk category previously reserved for patients with known coronary heart disease. Diabetic patients might benefit from risk stratification with these noninvasive techniques. Indeed, absence of coronary calcium might indicate a low risk for events, while the presence of moderate to high calcium scores may help physicians to better gauge the intensity of medical therapy provided to their patients.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (10): 770-778)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 5 agosto 2004;  
nuova stesura il 28  
settembre 2004; accettato  
il 29 settembre 2004.

## Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Raggi

Section of Cardiology  
Tulane University School  
of Medicine  
1430 Tulane Ave SL48  
New Orleans, LA 70112  
USA  
E-mail:  
praggi@tulane.edu

## Introduzione

Circa 140 milioni di persone nel mondo sono attualmente affette da diabete mellito (DM). Stime indicano che queste raggiungeranno i 300 milioni nel 2025<sup>1</sup>. Il DM di tipo 2 rappresenta il 90% dei casi. Questo aumento spropositato è dovuto fondamentalmente a due cause: l'aumentata prevalenza di obesità ed uno stile di vita sedentario. Queste statistiche sono particolarmente preoccupanti tenuto conto della nota prognosi sfavorevole della quale sono portatori i pazienti diabetici. Infatti, nonostante i continui progressi nel trattamento delle sindromi coronariche acute, i pazienti diabetici presentano una morbilità ed una mortalità per cardiopatia ischemica doppia negli uomini e 4 volte maggiore nelle donne rispetto alla popolazione non diabetica<sup>2,3</sup>. Numerosi studi di tipo prospettico hanno dimostrato che il DM costituisce un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare. Questa popolazione presenta inoltre un'alta prevalenza di tradizionali fattori di rischio cardiovascolare che concorrono in maniera sinergica all'aumento della mortalità coronarica: al momento della diagnosi di DM il 50% dei pazienti è iperteso e il 30% presenta dislipidemia<sup>4</sup>. Ciononostante, questi fattori spiegano solo parzialmente l'eccessiva morbilità cardio-

vascolare connessa al diabete<sup>4</sup>. Di conseguenza altri marker quali iperinsulinemia, microalbuminuria, iperomocisteinemia, sono stati proposti come ulteriori fattori di rischio<sup>5</sup>.

Oltre al dimostrato effetto aterogeno dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia, un ruolo importante è probabilmente rivestito dalla resistenza insulinica e dall'iperinsulinemia che ne deriva: quest'ultima sembra infatti essere un predittore indipendente di futura patologia coronarica sia nei soggetti non diabetici<sup>6</sup> che in quelli affetti da diabete<sup>7</sup>.

Una recente metanalisi ha messo in evidenza che elevati livelli plasmatici di insulina aumentano notevolmente il rischio annuo di eventi cardiovascolari (46.8% nel DM di tipo 2, 6.2% in quello di tipo 1 e 12.5% sul totale della popolazione degli Stati Uniti)<sup>8</sup>. Tuttavia solo poche indagini hanno dimostrato in maniera prospettica una sua associazione con malattia cardiovascolare indipendente dai tradizionali fattori di rischio<sup>9</sup>.

Il rischio di mortalità per infarto miocardico, in pazienti diabetici asintomatici, è simile a quello dei soggetti normoglicemici con malattia cardiovascolare conclamata<sup>10</sup>. Dopo un evento, la mortalità è 2 volte più elevata nei diabetici che nei non diabetici, probabilmente in seguito ad una mag-

giore estensione dell'area infartuale, alla maggiore estensione della malattia aterosclerotica e ad un danno cardiaco più diffuso secondario a microangiopatia<sup>11</sup>. Questo ha indotto un'introduzione, nelle recenti linee guida del National Cholesterol Education Program, del DM come equivalente a malattia coronarica<sup>12</sup>. Poiché la malattia coronarica è spesso silente, probabilmente a causa della contemporanea presenza di neuropatia autonoma<sup>13,14</sup>, si è recentemente sviluppato un interesse nel ricercare una diagnosi precoce di malattia coronarica nei pazienti con diabete. I potenziali benefici di un tale approccio includono:

- l'implementazione di programmi di prevenzione con un'individualizzazione della terapia farmacologica adeguata al livello di rischio;
- una più corretta stratificazione con precoce riconoscimento dei pazienti in grado di beneficiare di un intervento di rivascularizzazione coronarica.

Conferme indirette che l'approccio suggerito nel primo punto possa essere di beneficio, si trovano nello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). In questo, il raggiungimento di bassi livelli plasmatici di colesterolo totale si accompagnò ad una riduzione del 42% della mortalità cardiovascolare in una coorte di 4444 uomini e donne affetti da malattia coronarica. Tra i soggetti diabetici (il 5% del totale), la riduzione degli eventi cardiaci maggiori fu del 55%<sup>15</sup>. Inoltre, nell'Heart Protection Study, la terapia ipocolesterolemizzante con simvastatina indusse una riduzione del rischio di ictus cerebrale ed eventi cardiovascolari maggiori rispettivamente del 26 e 27%<sup>16</sup>.

Considerato l'interesse nelle tecniche diagnostiche per la valutazione di coronaropatia nei suoi stadi precoci, in questa rassegna verrà discussa brevemente la letteratura più recente riguardante lo screening tramite metodiche tradizionali e tomografia computerizzata a fascio di elettroni (*electron beam computed tomography* - EBCT) e tomografia computerizzata multidetettore (*multidetector computed tomography* - MDCT) per la ricerca delle calcificazioni coronariche e la loro associazione con il DM.

### Tradizionali metodiche di screening nei soggetti diabetici

**Benefici e limiti.** Le tradizionali metodiche di diagnosi e stratificazione cardiovascolare, prova da sforzo elettrocardiografica e/o eco-stress e scintigrafia miocardica, sembrano fallire l'obiettivo di una diagnosi precoce di coronaropatia nella popolazione diabetica. Numerosi fattori possono interferire con la sensibilità e specificità delle tradizionali metodiche diagnostiche di malattia coronarica nel DM:

- l'ipertensione arteriosa può incrementare la massa ventricolare sinistra causando un'anomala risposta del tratto ST durante test da sforzo<sup>17,18</sup>;

- la cardiomiopatia diabetica può causare anomalie segmentarie ipocinetiche di parete o ipocaptazione di radiofarmaci che simulano condizioni di ischemia<sup>19</sup>;
- la neuropatia autonoma può alterare la risposta cronotropa all'esercizio<sup>20</sup>;
- la disfunzione endoteliale può interferire con la capacità vasodilatatoria coronarica<sup>21</sup>.

Il test da sforzo elettrocardiografico condotto al treadmill o al cicloergometro ha scarsa sensibilità diagnostica per la malattia coronarica monovasale<sup>11</sup>. Uno studio di Janand-Delenne et al.<sup>22</sup> dimostrò lesioni coronariche emodinamicamente significative solamente nel 4.2% dei 73 pazienti diabetici di tipo 1 con prove da sforzo positive (rinvenute nel 10.9% dei soggetti testati). Nello stesso studio, su 130 soggetti con DM di tipo 2 una coronaropatia ostruttiva fu riscontrata nel 12.3% di quelli con test positivo (18.4% del totale)<sup>22</sup>. Inoltre, il valore predittivo positivo di queste metodiche variava in base al sesso e al tipo di diabete: 50% negli uomini e 66% nelle donne con DM di tipo 1, 85% negli uomini e 50% nelle donne con DM di tipo 2<sup>22</sup>. In un programma di screening tramite prova da sforzo seguita da scintigrafia tomografica (tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo) condotto su una popolazione di 180 diabetici asintomatici, anomalie di perfusione vennero riscontrate nel 26% dei casi<sup>23</sup>. Nei soggetti con anomalie di perfusione il rischio annuo di infarto del miocardio o morte si aggirava intorno al 9%<sup>23</sup>.

Lo studio MiSAD (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes)<sup>24</sup> dimostrò che di 112 pazienti con prove da sforzo positive, solamente il 6% presentava anomalie alla scintigrafia. Koistinen<sup>25</sup> evidenziò una prevalenza di ischemia silente nel 29% di soggetti diabetici asintomatici che avevano eseguito una stratificazione del rischio cardiovascolare tramite test da sforzo elettrocardiografico o scintigrafia con tallio. Tra questi solo il 9% aveva conferma angiografica di malattia coronarica.

L'assenza di forti evidenze e di dati consensuali riguardo allo screening cardiovascolare dei soggetti diabetici, si riflette in una divergenza di posizioni e raccomandazioni da parte di varie organizzazioni. L'American Diabetes Association/American College of Cardiology raccomanda l'utilizzo di test non invasivi in chi è affetto da diabete con arteropatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, alterazioni elettrocardiografiche a riposo e presenza di due o più fattori di rischio cardiovascolare<sup>11</sup>. Analoghe sono anche le linee guida della French Diabetes Association<sup>26</sup> che consigliano una stratificazione dei diabetici affetti da vasculopatia periferica, proteinuria e/o più fattori di rischio cardiovascolare o un'età > 65 anni. In direzione opposta va invece l'American Heart Association<sup>27</sup> che, per la mancanza di certezze relative ai benefici di una diagnosi precoce di malattia cardiovascolare in questi pazienti, non raccomanda l'utilizzo routinario di indagini non invasive nei

diabetici asintomatici. Questa posizione è dovuta al fatto che il DM è considerato equivalente a malattia coronarica *a priori* ed uno studio con risultati negativi probabilmente non diminuirebbe l'alta soglia di rischio di questi soggetti.

Da qui deriva l'interesse di molti investigatori nella ricerca di tecniche di imaging alternative, tra le quali la ricerca del calcio coronarico, per una migliore definizione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

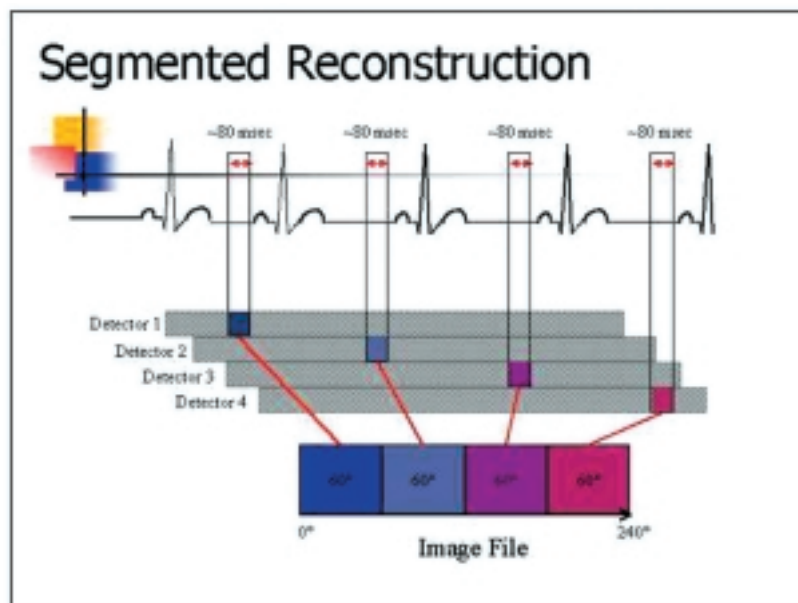
**Tomografia computerizzata cardiaca.** Al momento l'imaging cardiaco può essere effettuato con due metodiche di tomografia computerizzata: l'EBCT e la MDCT. La differenza principale tra le due metodiche tomografiche computerizzate consiste nella modalità di acquisizione delle immagini. Nella MDCT la fonte di raggi X ruota in direzione cranio-caudale intorno al paziente in stretto accoppiamento con multipli detettori di assorbimento della sorgente radiante (Fig. 1). Il vantaggio di questa metodica rispetto alla tomografia convenzionale è rappresentato dalla possibilità di acquisire multiple scansioni corporee simultaneamente per ogni rotazione del sistema tubo-detettori. La sorgente radiante ruota a circa 400 ms per una rotazione completa attorno al corpo del paziente. Sostanziosi programmi matematici permettono di ricostruire immagini ogni parziale rotazione del tubo radiante (tramite interpolazione di dati) che comporta una riduzione effettiva del tempo di acquisizione a circa 125 ms per sezione. Ciò comporta il vantaggio di poter ottenere sezioni di spessore più piccolo (risoluzione spaziale superiore) in tempo molto ridotto rispetto alla tomografia tradizionale

(circa 1 s per sezione). I più moderni sistemi MDCT usano da 4 a 16 detettori e sono perciò capaci di ottenere da 4 a 16 sezioni simultaneamente.

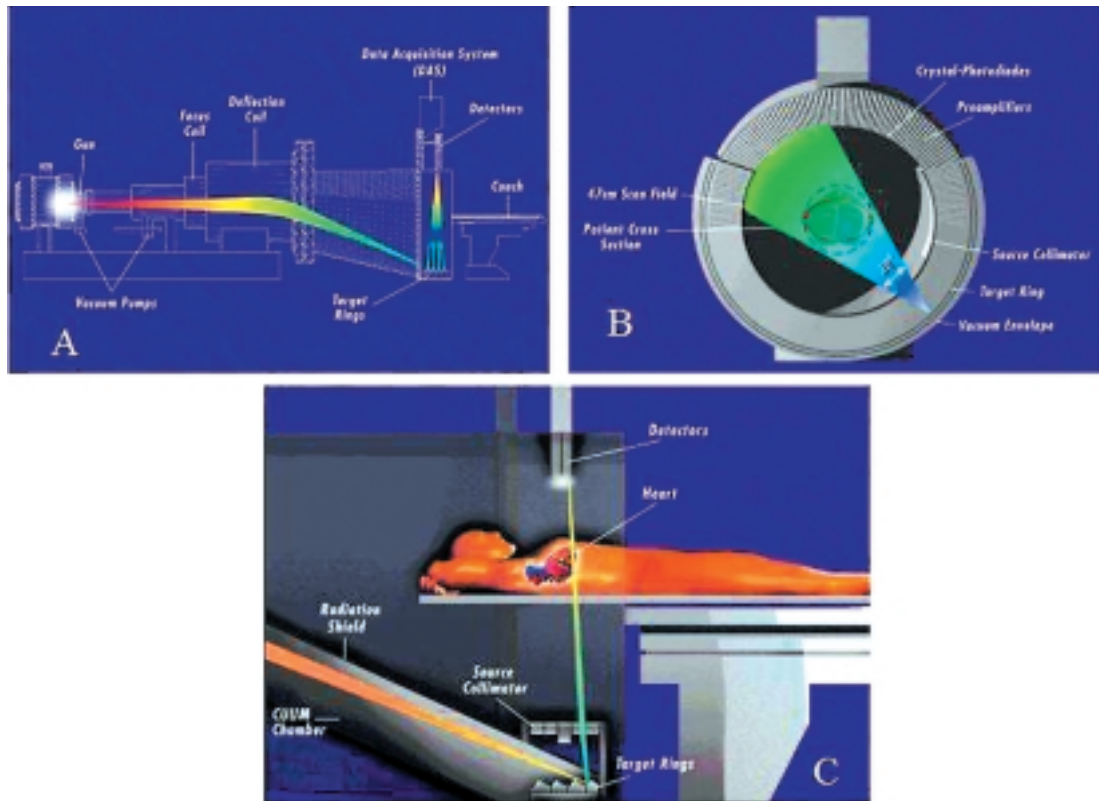
Nell'EBCT, al contrario, non vi sono movimenti di parti meccaniche per acquisizione di immagini. Un fascio di elettroni è emesso da una sorgente fissa posizionata dietro il malato e viene proiettato verso un anello di tungsteno (Fig. 2). L'impatto del fascio di elettroni contro il tungsteno causa l'emissione di un cono di raggi X ed il cono è accelerato lungo l'anello di tungsteno ad altissima velocità (da 50 a 100 ms) per rotazione completa. Poiché la sorgente radiante non si muove in modo spirale in direzione cranio-caudale come nella MDCT, il paziente giacente sul lettino radiologico viene mosso a piccoli incrementi (in genere 3 mm) attraverso il cono di raggi X fino a che l'intera estensione del segmento corporeo di interesse è coperta. Con questa metodica, quindi, si ottengono sezioni singole e in successione e non multiple e contemporanee sezioni come nella MDCT.

In entrambi i tipi di tomografia computerizzata è la rotazione dei raggi X ad alta velocità (risoluzione temporale) con sezioni sottili (risoluzione spaziale) che permette la ricostruzione di immagini di alta qualità quali quelle mostrate nella figura 3. Le immagini del cuore che presentano meno artefatti da movimento sono quelle ottenute nella fase telediastolica del ciclo cardiaco. A questo scopo sia con la MDCT che con l'EBCT l'acquisizione delle immagini è sincronizzata con una registrazione elettrocardiografica. Questo procedimento detto "gating" può essere effettuato in due modi:

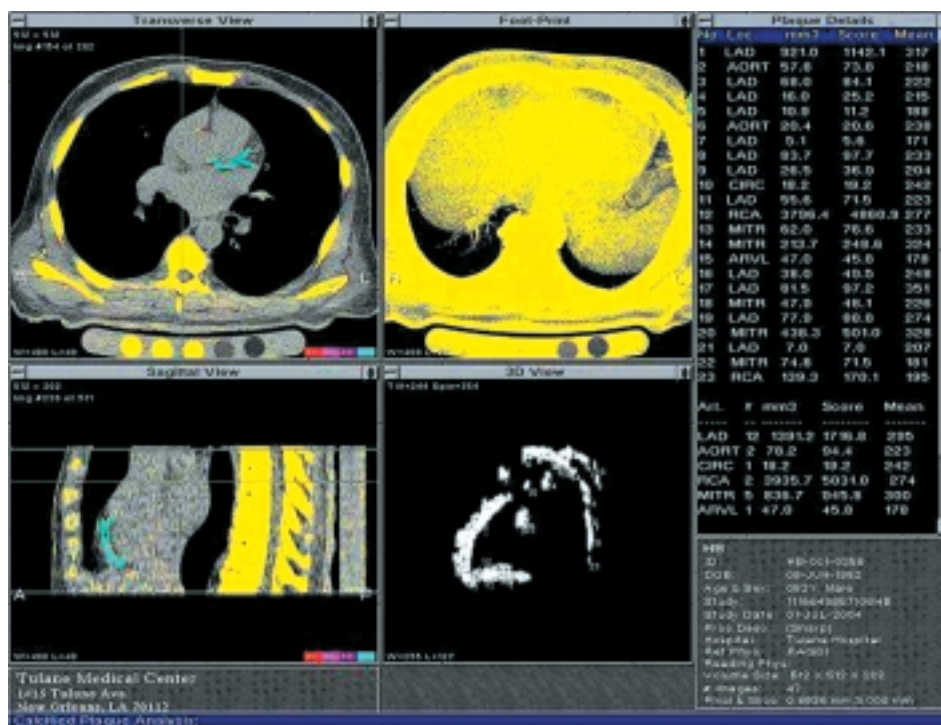
- prospettico, dove l'apparecchiatura tomografica è sin-



**Figura 1.** La figura illustra come l'acquisizione dell'immagine nella tomografia spirale procede simultaneamente su sezioni multiple. Poiché l'immagine è ricostruita su una frazione della rotazione del sistema tubo-detettori, ogni sezione viene ottenuta in tempi effettivi molto brevi di circa 80 ms. Per gentile concessione della General Electric, Milwaukee, WI, USA.



**Figura 2.** Una sorgente stazionaria emette un fascio di elettroni (A). Il fascio è proiettato verso un anello di tungsteno ed un ventaglio di raggi X viene rilasciato e poi accelerato lungo un arco di 210° (B). Il paziente trattiene il respiro per 20-30 s e viene avanzato a piccoli incrementi di 3 mm attraverso il ventaglio di raggi X (C). Per gentile concessione di GE/Imatron, San Francisco, CA, USA.



**Figura 3.** Tomografia computerizzata a fascio di elettroni in un uomo di 52 anni. La calcificazione coronarica è molto estesa e chiaramente visibile sia nella scansione assiale (riquadro in alto a sinistra) che nella scansione sagittale (riquadro in basso a sinistra). Nel riquadro in basso a destra si vede una ricostruzione tridimensionale dell'albero coronarico chiaramente delineato dall'estesa calcificazione. I dettagli delle varie placche calcifiche identificate sia nell'aorta (AORT) che nelle arterie coronarie sono riportati nel rettangolo alla destra dell'immagine. ARVL = valvola aortica; CIRC = arteria circonflessa; LAD = arteria discendente anteriore sinistra; MITR = valvola mitrale; RCA = arteria coronaria destra.



cronizzata con l'elettrocardiogramma ed i raggi X vengono emessi con un certo ritardo (espresso in ms o in percentuale dell'intervallo R-R) di tempo dal picco R prefissato dall'operatore;

- retrospettivo, dove vengono emessi raggi X e acquisiti dati in modo continuato durante tutto il ciclo cardiaco intanto che il sistema tubo-detettori ruota attorno al corpo del paziente. Successivamente l'operatore sceglie in quale percentuale dell'intervallo R-R ricostruire le immagini. Questo metodo è usato solo con la tecnica MDCT.

I principali svantaggi dell'EBCT rispetto alla MDCT sono la minore risoluzione spaziale (minimo di 1.5 vs 0.75 mm) e l'elevato costo dell'apparecchiatura. Al contrario l'MDCT presenta una minore risoluzione temporale (massimo di 125 vs 50 ms per sezione) ed una dose di radiazione circa 3 volte più elevata di quella dell'EBCT. I più moderni tubi radianti usati per l'imaging con MDCT contengono un modulatore di emissione di corrente in modo da ridurre l'emissione radiante durante la sistole cardiaca ed aumentarla durante la diastole. In questo modo la dose totale di radiazione è ridotta ad un livello molto simile a quello dell'EBCT. Infine, per limitare gli artefatti dovuti all'eccessivo movimento cardiaco, nel caso che il battito cardiaco sia > 70/min è necessario somministrare beta-bloccanti ai pazienti sottoposti ad imaging con MDCT. A tutti gli effetti, comunque, le due tecnologie si possono considerare equivalenti a questo punto dell'evoluzione tecnologica.

### Eziopatogenesi delle calcificazioni coronariche

La calcificazione della placca aterosclerotica è il frutto di un processo organizzato e regolato simile alla formazione dell'osso. Infatti, sebbene inizialmente fosse stato interpretato come un fenomeno passivo di precipitazione dei sali di calcio all'interno della placca, recenti pubblicazioni suggeriscono che la calcificazione della tonaca arteriosa intima e media è un processo attivo cellulomediato, nel quale le cellule muscolari lisce della parete arteriosa esprimono una serie di proteine della matrice ossea coinvolte nella regolazione del processo di calcificazione<sup>28</sup>. I depositi di calcio consistono di idrossiapatite e, seppure siano più frequenti nelle lesioni avanzate, possono essere osservati in piccole quantità anche nelle lesioni iniziali, già a partire dalla seconda decade di vita. Ciò fa pensare che la deposizione di idrossiapatite e aterosclerosi percorrano due strade intimamente correlate nel complesso percorso della malattia coronarica. Infine, l'area della calcificazione coronarica misurata alla tomografia computerizzata correla direttamente con l'area della placca coronarica analizzata istopatologicamente<sup>29</sup>. In individui non diabetici, un punteggio calcico pari a zero (nessun deposito di calcio visibile alla tomografia computerizzata) è associato ad una bassa probabilità (circa il 2%)

di malattia coronarica ostruttiva e ad un basso rischio di eventi clinici a 5 anni<sup>30</sup>.

I meccanismi che nei soggetti diabetici causano un accumulo di calcio coronarico più esteso che nei normoglicemici sono in gran parte sconosciuti e probabilmente sono multifattoriali<sup>31</sup>. La superficie coperta da placca aterosclerotica è maggiore nel diabete che negli stati normoglicemici<sup>32</sup> e questo può favorire il deposito di maggiori quantità di calcio. È peraltro da notare che nel DM la deposizione di calcio non è limitata allo spazio subintimale ma si estende alla tonaca media consentendo quindi più larghi accumuli di depositi calcifici<sup>33</sup>. Recenti evidenze suggeriscono infine che i prodotti finali di glicosilazione siano capaci di indurre l'espressione di geni ed enzimi coinvolti nel processo di calcificazione della placca aterosclerotica<sup>34,35</sup>. Tra questi, un ruolo importante sembra rivestito dall'osteopontina, un enzima normalmente presente nel tessuto osseo, la cui espressione a livello delle cellule muscolari lisce vascolari è indotta dall'iperglicemia<sup>35</sup>. L'osteopontina è a sua volta in grado di indurre l'espressione di fattori di crescita derivati dalle piastrine. Quindi elevati livelli di glucosio circolanti possono avere un effetto proaterogeno e protrombotico che hanno come risultato addizionale la calcificazione della placca<sup>35</sup>.

### Calcificazioni coronariche e diabete mellito di tipo 2

Mielke et al.<sup>36</sup> studiando una popolazione di 3389 soggetti, sia uomini che donne, evidenziarono che i soggetti con diabete presentavano valori medi e mediani di punteggio calcico significativamente più elevati rispetto ad una popolazione con malattia coronarica ma senza storia di diabete; tale differenza era più accentuata negli uomini. Simili risultati vennero ottenuti da Khaleeli et al.<sup>37</sup> che dimostrarono che soggetti diabetici asintomatici presentavano un punteggio ed una prevalenza di calcio coronarico elevati rispetto ad una popolazione di soggetti non diabetici ma sintomatici per malattia coronarica (prevalenza di calcificazioni 89 vs 73%).

Schurgin et al.<sup>38</sup>, utilizzando l'EBCT per identificare lesioni aterosclerotiche subcliniche in pazienti diabetici asintomatici, conclusero che esiste un'alta prevalenza (26%) di soggetti con estese calcificazioni coronariche (punteggio > 400), rispetto ad un gruppo di controllo senza fattori di rischio (7.2%) o con fattori di rischio paragonabili a quelli dei soggetti diabetici (14%). Questi risultati hanno molto probabilmente un sostanziale rilievo prognostico. Infatti, un punteggio di calcio > 400 è associato ad un alto rischio di anomalie della perfusione miocardica anche in soggetti asintomatici<sup>39</sup> e ad un alto rischio di eventi a medio termine<sup>40</sup>. Addizionalmente, le osservazioni di cui sopra confermano l'obiettività clinica rilevata da Haffner et al.<sup>10</sup> secondo la quale un soggetto diabetico asintomatico pre-

senta lo stesso rischio di un soggetto non diabetico con coronaropatia.

Recentemente Raggi et al.<sup>31</sup> hanno pubblicato uno studio su 10 377 soggetti asintomatici, 957 dei quali erano affetti da DM in grande maggioranza di tipo 2. Questi soggetti vennero seguiti per una media di 5 anni e l'evento primario di interesse era la morte per ogni causa. A parità di valori di punteggio di calcio, i soggetti diabetici presentarono un rischio di morte più elevato rispetto ai soggetti normoglicemici. Al contrario, nei diabetici privi di calcificazioni coronariche, il rischio di morte a 5 anni era sovrapponibile a quello dei soggetti con valori di glicemia normali. Questo è l'unico studio disponibile fino ad ora che dimostri una relazione tra l'ammontare di calcio coronarico misurato con tecniche di tomografia computerizzata e la prognosi cardiovascolare. Mentre pare facilmente comprensibile che un paziente diabetico con estese placche coronariche possa soffrire di eventi ad esse relate, lo studio indica anche che esiste una notevole eterogeneità tra pazienti diabetici. È infatti degno di nota che non tutti i pazienti diabetici presentino un rischio elevato di cardiopatia e che in assenza di malattia subclinica il rischio di morte è paragonabile a quello di un soggetto non diabetico. Questo studio pertanto suggerisce che, in assenza di malattia aterosclerotica subclinica, un paziente diabetico non deve necessariamente essere trattato con la stessa aggressività terapeutica prevista per un paziente diabetico con malattia aterosclerotica conclamata. L'ovvia limitazione di questa pubblicazione è che non riporta altri eventi al di fuori della morte per ogni causa e quindi molti eventi cardiovascolari sono stati omessi.

### Calcificazioni coronariche e diabete mellito di tipo 1

Le prime informazioni circa la prevalenza di calcificazioni coronariche nei pazienti con DM di tipo 1 furono riportate in una comunicazione riguardante una casistica di 135 pazienti<sup>41</sup>. Questi soggetti dimostravano una maggiore prevalenza di depositi calcifici rispetto ad un gruppo di controllo costituito da soggetti asintomatici normoglicemici e tale prevalenza era strettamente dipendente dalla durata del diabete, dall'età anagrafica e dalla presenza di ipertensione arteriosa<sup>41</sup>. Nello studio CACTI (Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes), 42 soggetti diabetici di tipo 1 presentarono un'augmentata prevalenza e severità di calcificazioni coronariche con una riduzione della differenza normalmente esistente tra uomini e donne non diabetici. Gli autori suggerirono che la resistenza all'insulina, associata a deposizione di grasso di tipo androide, potrebbe giustificare l'incremento della prevalenza di calcio coronarico nelle donne con DM di tipo 1<sup>42</sup>. È peraltro di interesse notare che in queste ultime, l'aumento del punteggio di calcio rispetto agli uomini non appare influenzato dai tradizionali fattori di

rischio cardiovascolare<sup>43</sup>, né dalle dimensioni delle lipoproteine plasmatiche<sup>44</sup>, mentre sembra presentare una correlazione con i marker infiammatori come la proteina C reattiva<sup>45</sup>. Tali dati suggeriscono che il diabete agisce nelle donne in maniera più aggressiva rispetto agli uomini<sup>46</sup>. È noto infatti che nelle donne diabetiche, il rischio per mortalità coronarica è da 3 a 7 volte maggiore rispetto alle normoglicemiche e che in tale gruppo il rischio di ictus è fino a 6 volte più alto e simile a quello di donne con precedenti eventi cerebrovascolari<sup>47</sup>. Significative calcificazioni non sono prerogativa degli adulti con DM di tipo 1 ma sono presenti anche in giovani di età compresa tra 17 e 28 anni<sup>48</sup>. Alcuni fattori insoliti come il polimorfismo dell'allele epatico per la lipossigenasi (LIPC-480 T), sono stati associati ad un'alta prevalenza di depositi calcifici coronarici<sup>49</sup>. Altri fattori più comunemente associati a rischio cardiovascolare, come il fumo, alti livelli di lipoproteina(a), ed un controllo non ottimale dei valori glicemici ( $HbA_{1c} > 7.5\%$ )<sup>48,50</sup> sembrano essere importanti predittori della progressione del punteggio di calcio.

Contrariamente al DM di tipo 2, nei diabetici di tipo 1 esistono pochi dati circa la prevalenza di morbilità e mortalità connessa alla presenza dei depositi calcifici coronarici. L'unico lavoro presente evidenzia una sensibilità del punteggio calcio per pregressi eventi clinici cardiovascolari rispettivamente dell'84 e 71% negli uomini e nelle donne affette da DM di tipo 1 indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare<sup>51</sup>. È auspicabile quindi che studi di tipo prospettico vengano sviluppati anche in questo gruppo di pazienti per chiarire il peso prognostico delle calcificazioni coronariche.

### Implicazioni pratiche della quantificazione del calcio coronarico

L'informazione derivata dall'utilizzo di tecniche di imaging tipo EBCT e MDCT potrebbe essere impiegata nella gestione clinica del paziente diabetico asintomatico al fine di applicare una terapia più aggressiva ed effettuare una più precisa stratificazione del rischio cardiovascolare. Dal momento che soggetti giovani diabetici presentano placche calcifiche paragonabili a quelle di individui più anziani non diabetici<sup>52</sup>, si può immaginare l'impatto clinico-prognostico che deriverebbe da una precoce individuazione della malattia aterosclerotica in una fase subclinica. L'impostazione di una terapia dietetico-farmacologica o la migliore implementazione di presidi terapeutici già in atto potrebbero modificare la storia clinica della malattia.

Inoltre la possibilità di quantificare la progressione annuale della placca consentirebbe di seguire l'evoluzione della malattia coronarica nel tempo e di verificare l'efficacia del trattamento farmacologico<sup>53</sup>. È noto infatti che la placca aterosclerotica non è un'entità sta-

tica e anche una regressione minima della stenosi del lume induce un'importante riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>54</sup>. Callister et al.<sup>55</sup> valutarono l'efficacia di una terapia ipocolesterolemizzante basata su statine tramite evoluzione del punteggio di calcio misurato con EBCT. Nei pazienti con una riduzione del colesterolo LDL sotto i 120 mg/dl, gli autori dimostrarono una riduzione del punteggio del 7% per anno.

Successivamente, Achenbach et al.<sup>56</sup> evidenziarono una progressione mediana della calcificazione coronarica durante il periodo di trattamento con cerivastatina significativamente inferiore a quella notata in assenza di terapia (8.8 vs 25%).

Infine metodiche diagnostiche di questo tipo potrebbero essere impiegate per motivare cambiamenti nello stile di vita del paziente diabetico con riduzione dei fattori sinergici come il tabagismo, largamente diffuso tra i soggetti giovani.

A causa del costo e del piccolo ma reale pericolo oncologico posto da esposizione radiante, uno screening di massa con tecnica tomografica non è proponibile. In effetti, la tomografia cardiaca trova il suo utilizzo migliore nello screening di pazienti a rischio medio o medio-alto<sup>57,58</sup>. In questa popolazione il beneficio di una stima più accurata del rischio cardiovascolare dovrebbe portare ad un miglioramento notevole delle prospettive di sopravvivenza in assenza di eventi cardiovascolari.

## Conclusioni

Il drammatico aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici deve far propendere il clinico moderno per un approccio più aggressivo nello screening di questi soggetti. Questo approccio diagnostico preventivo trova supporto indiretto nella diversa risposta dei pazienti diabetici agli interventi terapeutici di tipo invasivo rispetto alla popolazione sana. Infatti le procedure di angioplastica coronarica non hanno in questo gruppo la stessa efficacia registrata nei pazienti normoglicemici<sup>59</sup>.

Tuttavia prima di avallare completamente uno screening cardiologico tramite EBCT o MDCT nei pazienti diabetici asintomatici, sarà necessaria la conferma e l'espansione dei dati apparsi recentemente in letteratura indicanti che l'assenza di calcificazioni coronariche rappresenta un basso indice di rischio<sup>31</sup>.

## Riassunto

L'estensione delle calcificazioni coronariche è indice della presenza di aterosclerosi subclinica. Il loro riscontro tramite tomografia computerizzata a fascio di elettroni e tomografia computerizzata multistrato è di ausilio nella stratificazione del rischio cardiovascolare in individui asintomatici portatori di fattori di rischio. I

soggetti diabetici, in cui morbilità e mortalità coronarica sono più elevate rispetto alla popolazione sana, potrebbero beneficiare di programmi di screening non invasivo per evidenziare la presenza di malattia aterosclerotica nelle sue fasi precoci di sviluppo. Le tradizionali metodiche di diagnosi di coronaropatia ostruttiva sembrano avere una bassa sensibilità e specificità nei pazienti diabetici e perciò costituiscono un approccio insoddisfacente per questo scopo. In questa rassegna vengono discussi i recenti lavori incentrati sulla ricerca del calcio coronarico come metodica per l'identificazione di aterosclerosi subclinica e i potenziali approcci terapeutici che ne potrebbero derivare nei soggetti affetti da diabete.

*Parole chiave:* Aterosclerosi; Calcificazioni; Diabete mellito.

## Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-44.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
5. Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 154-6.
6. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 1996; 93: 1809-17.
7. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997; 20: 627-31.
8. Strutton DR, Stang PE, Erbey JR, Lydick E. Estimated coronary heart disease attributable to insulin resistance in populations with and without type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2001; 7: 765-73.
9. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91.
10. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
11. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
12. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
13. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of autonomic nervous system dysfunction

- on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 956-62.
14. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-8.
  15. Wilhelmsen L, Pyorala K, Wedel H, Cook T, Pedersen T, Kjekshus J. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J* 2001; 22: 1119-27.
  16. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 36: 2005-16.
  17. Van Hoesven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848-55.
  18. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304-10.
  19. Eichhorn EJ, Kosinski EJ, Lewis SM, Hill TC, Emond LH, Leland OS. Usefulness of dipyridamole-thallium-201 perfusion scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 945-51.
  20. Waxman S, Nesto RW. Exercise in patients with cardiovascular complications. In: Ruderman N, Devlin JT, eds. *The health professional's guide to diabetes and exercise*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1995: 155-62.
  21. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; 91: 635-40.
  22. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396-400.
  23. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827-32.
  24. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-9.
  25. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990; 301: 92-5.
  26. Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M, et al. Coronary disease and diabetes. *Diabete Metab* 1995; 21: 446-51.
  27. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation* 2002; 105: E153-E158.
  28. Bostrom KI. Cell differentiation in vascular calcification. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 69-74.
  29. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 1996; 7: 369-77.
  30. Janowitz WR. CT imaging of coronary artery calcium as an indicator of atherosclerotic disease: an overview. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 2-7.
  31. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1663-9.
  32. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946-53.
  33. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978-83.
  34. Towler DA, Bidder M, Latifi T, Coleman T, Semenkovich CF. Diet-induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aortas of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 1998; 273: 427-34.
  35. Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asami S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 65-8.
  36. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 55-61.
  37. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: implications for management. *Am Heart J* 2001; 141: 637-44.
  38. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335-8.
  39. He X, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 101: 244-51.
  40. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-5.
  41. Rewers M, Ehrlich J, Jensen L, et al. High prevalence of asymptomatic coronary atherosclerosis detected by electron beam computed tomography in young adults with IDDM. (abstr) *Diabetes* 1998; 47 (Suppl 1): A12.
  42. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, et al, for the The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes* 2003; 52: 2833-9.
  43. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2160-7.
  44. Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, Taskinen MR, Underwood SR, Fuller JH. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1949-56.
  45. Colhoun HM, Schalkwijk C, Rubens MB, Stehouwer CD. C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care* 2002; 25: 1813-7.
  46. Sclavo MG. Fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione nel sesso femminile: somiglianze e differenze. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 125-41.
  47. Ho JE, Paultre F, Mosca L, for the Women's Pooling Project. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke* 2003; 34: 2812-6.
  48. Starkman HS, Cable G, Hala V, Hecht H, Donnelly CM. Delineation of prevalence and risk factors for early coronary artery disease by electron beam computed tomography in



- young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 433-6.
49. Hokanson JE, Cheng S, Snell-Bergeon JK, et al. A common promoter polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC-480C>T) is associated with an increase in coronary calcification in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1208-13.
  50. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: the importance of glycemic control. *Diabetes Care* 2003; 26: 2923-8.
  51. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes. A stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes* 2000; 49: 1571-8.
  52. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1008-12.
  53. Raggi P. Tomografia computerizzata a fascio di elettroni come metodica per studiare l'aterosclerosi coronarica. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1177-87.
  54. Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Trial. *Familial Atherosclerosis Treatment Study. Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 407-17.
  55. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-8.
  56. Achenbach S, Ropers D, Karsten P, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. A prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
  57. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-5.
  58. Shaw L, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Cost effectiveness of screening for cardiovascular disease with measures of coronary calcium. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 171-84.
  59. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, et al, for the Dynamic Registry Investigators. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1062-7.