

Diabete e cardiopatia ischemica

Federico Piscione, Emanuele Barbato, Gennaro Galasso, Massimo Chiariello

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:

Coronary artery disease;
Coronary
revascularization;
Diabetes.

Diabetes represents an independent risk factor for coronary artery disease (CAD), and the prognosis in terms of survival rates is worse for diabetic patients who have CAD with respect to those with CAD but no diabetes. An acute coronary event represents a cause of death in more than 30% of diabetics. Experimental studies suggested that the increased incidence of myocardial infarction in diabetics is due to an increased risk of developing atherosclerotic plaque with subsequent ulceration and intracoronary thrombus formation. Structural abnormalities of the coronary vessel wall were associated with an abnormal pattern of coronary flow and of coagulation abnormalities: all these abnormalities explain the epidemiological evidence of widespread and severe vascular atherosclerotic disease in diabetics. Due to the extreme complexity of ischemic vascular disease in patients with diabetes, an optimal therapeutic strategy is based on the correction of elevated blood glucose and lipid levels, of blood pressure, of platelet and coagulation abnormalities and of any other risk factor. Both percutaneous and surgical myocardial revascularization have been proved equally effective for CAD treatment in diabetes, even though a recent randomized trial has shown a significantly improved outcome after surgical revascularization. More recently the characterization of the advanced glycation end-product receptor opened new perspectives in the treatment of the complications of diabetes, and gave a new impact to the need of further investigations, through new randomized trials, of the best therapeutic options for diabetic patients.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (9): 980-989)

© 2001 CEPI Srl

Relazione presentata al 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 16-20 dicembre 2000), nell'ambito del Simposio "Diabete e malattie cardiovascolari".

Ricevuto il 17 aprile 2001; accettato il 26 aprile 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Federico Piscione

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
"Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail:
piscione@umina.it

Introduzione

Il diabete mellito può essere definito una malattia cardiovascolare, come è emerso da ampie evidenze epidemiologiche e sperimentali. Esso rappresenta, infatti, un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare non solo negli uomini, ma anche nelle donne, eliminando in queste ultime l'intrinseca protezione, derivante dal diverso assetto ormonale^{1,2}. Si calcola che la malattia cardiovascolare sia responsabile del 65% di morti nella popolazione diabetica³. Inoltre, i pazienti diabetici che sviluppano una malattia cardiovascolare presentano una peggiore prognosi in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti affetti da malattia cardiovascolare non diabetici⁴⁻⁶. Nell'ambito della popolazione dei diabetici, approssimativamente il 90% ha la varietà tipo 2⁷, che si caratterizza per una lunga fase preclinica di insulino-resistenza. Quest'ultima si presenta frequentemente associata ad obesità⁸, inattività fisica⁹, età avanzata¹⁰, ipertensione arteriosa ed ipercoagulabilità¹¹, tutti fattori predisponenti l'insorgenza di malattia cardiovascolare in generale e cardiopatia ischemica in particolare. Si calcola, infatti, che il rischio relativo di infarto miocardico è del 50% più ele-

vato nei diabetici maschi, del 150% nei diabetici femmine e che un evento coronarico acuto rappresenta la causa di morte in più del 30% dei pazienti diabetici^{12,13}.

Dati sperimentali

Nell'ambito dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, i diabetici rappresentano un sottogruppo con caratteristiche ben distinte. In uno studio *post mortem* condotto su 168 pazienti, deceduti per morte improvvisa, è stato riscontrato nei diabetici un più elevato numero di placche aterosclerotiche coronariche fissurate¹⁴. Jacoby e Nestro¹⁵ hanno suggerito come l'elevata propensione dei diabetici allo sviluppo di infarto miocardico sia legata all'aumentata tendenza alla formazione della placca aterosclerotica e alla trombosi intraluminale. Quest'ultima individua il suo maggiore fattore scatenante nella rottura di placca, che risulta più comune nei pazienti diabetici¹⁶⁻¹⁹. Silva et al.²⁰ hanno riportato evidenze angioscopiche coronariche di pazienti affetti da angina instabile, in favore di una più alta incidenza di ulcerazione di placca e formazione di trombo intracoronarico nei diabetici. Inoltre, è stato anche re-

centemente riportato un più ampio contenuto in lipidi del core ateromasico, una maggiore infiltrazione macrofagica ed una maggiore presenza di trombo in campioni aterectomici di placche di soggetti diabetici rispetto ai non diabetici²¹.

Le alterazioni strutturali della parete vascolare coronarica nei diabetici si associano ad alterazioni funzionali del flusso coronarico. È stata dimostrata, infatti, la presenza di disfunzione endoteliale in coronarie angiograficamente normali di diabetici, sia alla vasodilatazione farmacologica indotta dall'acetilcolina²², sia a quella metabolica indotta dal pacing atriale²³. Inoltre, la riserva coronarica di soggetti diabetici in assenza di stenosi coronariche è risultata significativamente ridotta^{22,23}. L'attenuazione della vasodilatazione endoteliale risulta in parte anche giustificata dall'aumentata produzione di sostanze ad azione vasoconstrictrice, quali le prostaglandine, come è stato dimostrato in aorte di conigli diabetici²⁴. Infine, è stata riportata un'aumentata responsività all'attivazione della componente recettoriale α -adrenergica nei pazienti diabetici²⁵.

Accanto ad un più esteso ed avanzato processo di alterazione strutturale e funzionale vascolare, i pazienti diabetici si caratterizzano anche per un assetto emocoagulativo profondamente alterato (Tab. I). È stata riportata una maggiore aggregabilità piastrinica nei diabetici, in risposta a stimoli quali il collagene e l'adenosina²⁶. Alla base dell'esaltata aggregabilità risulta un'aumentata produzione piastrinica di trombossano, in grado di accentuare il legame del fibrinogeno²⁷. Nei diabetici sono stati riportati, inoltre, livelli plasmatici più alti di fibrinogeno²⁸ e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1²⁹. È noto, infine, un ridotto rilascio di prostaciclina, un potente vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica, da parte dell'endotelio vascolare dei diabetici³⁰.

Il meccanismo fisiopatologico centrale alla base della maggior parte delle complicanze vascolari nei diabetici è rappresentato da un'anormale infiltrazione parietale di proteine dal circolo ematico e da una progressiva riduzione nell'area luminale dei vasi di piccolo e grosso calibro. La causa di questo anormale pro-

cesso è da individuare nella capacità del glucosio di formare prodotti di glicosilazione con le proteine che in una fase iniziale risultano reversibili, ma che lentamente vanno incontro ad una lenta e complessa serie di riarrangiamenti chimici tali da formare prodotti avanzati terminali irreversibilmente glicosilati. Tali prodotti terminali del processo di glicosilazione sono capaci di formare legami covalenti con altre proteine, accumulandosi continuamente su quelle della parete vascolare³¹. Inoltre, i prodotti di glicosilazione terminale sono alla base del legame covalente formantesi tra le LDL extravasate e le proteine di matrice vascolare, responsabile del rallentamento dell'efflusso di colesterolo dalla parete vascolare³² che insieme ad un profilo lipidico, caratterizzato da elevati livelli di LDL e di VLDL, di ridotti livelli di HDL, giustificano in questo modo la più avanzata aterosclerosi nei diabetici³³. A ciò si aggiunge la capacità insulinica di inibire l'espressione di uno specifico recettore di membrana macrofagico, deputato al riconoscimento delle proteine alle quali gli avanzati prodotti di glicosilazione sono legati, riducendo ulteriormente la clearance macrofagica nei soggetti con elevati livelli di insulinemia³⁴. L'attivazione dei macrofagi, infine, innescata dagli avanzati prodotti di glicosilazione porta al rilascio di monochine, quali l'interleuchina-1 ed il fattore di necrosi tumorale che sinergisticamente all'insulina³⁵ sono in grado di stimolare la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce vascolari, nonché la produzione di collagene in un progressivo processo di aumentata permeabilità endoteliale, di ispessimento di parete e di perdita di elasticità vascolare.

Nell'ambito della descrizione delle alterazioni fisiopatologiche del diabete mellito che predispongono ad un decorso clinico così severo di una patologia, quale la cardiopatia ischemica, non può essere omessa la neuropatia disautonomica. Quest'ultima, infatti, è una complicanza comune del diabete, presente in più del 40% dei pazienti con diabete insulino-dipendente alla diagnosi³⁶. La neuropatia disautonomica è stata imputata quale causa di morte cardiaca improvvisa in soggetti diabetici affetti da cardiopatia ischemica³⁷. È stato dimostrato come la neuropatia disautonomica sia

Tabella I. Alterazioni emocoagulative nel diabete mellito.

In vitro	In vivo
Aumentata adesività piastrinica	Aumentati livelli plasmatici di proteine piastriniche
Aumentata aggregabilità piastrinica	Fattore piastrinico 4
Interazioni plasma-piastrine	Beta-tromboglobulina
Complessi immuni	Aumentati fattori di crescita piastrino-derivati
Fibrinogeno	Diminuita sopravvivenza piastrinica
Fattori potenzianti l'aggregazione piastrinica	Aumentati livelli di fibrinogeno e di fattore VII
Fattore di von Willebrand	Diminuiti livelli di antitrombina III e attività
Aumentato metabolismo dell'acido arachidonico	fibrinolitica plasmatica
Prostaglandine E ₂	Aumentati livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1
Trombossano	

causata da anomalie delle fibre nervose autonome in preparati istologici di pazienti diabetici deceduti per infarto miocardico asintomatico³⁸. Anomalie di distribuzione scintigrafica cardiaca del radiotracciante [¹²³I]-MIBG hanno identificato una denervazione simpatica in pazienti diabetici con ischemia miocardica silente, suggerendo una possibile spiegazione alle anomalie di percezione del dolore³⁹. D'altro canto, una valutazione più accurata alla tomografia ad emissione di positroni con [¹¹C]-HED ha dimostrato come in condizioni di neuropatia disautonomica progressivamente più avanzate vi sia un pattern di innervazione simpatico eterogeneo, che prevede nell'ambito del ventricolo sinistro una maggiore denervazione distale ed una progressiva iperinnervazione prossimale⁴⁰. Questa condizione potrebbe essere un *pabulum* predisponente l'insorgenza di aritmie maligne, mediante un abbassamento della soglia aritmogena⁴¹. Infine, parte del quadro disautonomico nei diabetici è la denervazione parasimpatica⁴², che, insieme alle alterazioni della componente simpatica, si pensa contribuisca alla predisposizione alla morte improvvisa⁴³.

Dati clinico-epidemiologici

In linea con le alterazioni fisiopatologiche della malattia diabetica sono le evidenze epidemiologiche in favore di una più estesa malattia aterosclerotica vascolare^{44,45}, estrinsecatesi per lo più in un interessamento multivasale coronarico^{15,44-49}, in una più frequente patologia del tronco comune della coronaria sinistra^{44,45} e in un minore sviluppo di circolo collaterale⁵⁰. I soggetti diabetici si caratterizzano più frequentemente per la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra⁵¹, per una ridotta performance cardiaca⁵¹⁻⁵³ e per una ridotta compliance dell'albero arterioso periferico⁵¹ così come di quello coronarico⁵⁴. La più grande incidenza di mortalità sia a breve che a lungo termine dimostrata dopo un infarto miocardico acuto nella popolazione diabetica^{46,55-57} sembra sia da attribuire innanzitutto ad una maggiore severità di quest'ultimo⁵⁸⁻⁶⁰, all'aumentata suscettibilità all'insufficienza cardiaca e al reinfarto^{55,61,62}. La sola presenza di malattia diabetica configura un outcome cardiovascolare simile a quello di soggetti non diabetici, ma con precedente esperienza di infarto miocardico acuto^{63,64}. Numerose evidenze supportano, inoltre, una maggiore incidenza di infarto o di ischemia miocardica asintomatica nei pazienti diabetici^{60,65-68}, fattore quest'ultimo noto predittore indipendente di mortalità⁶⁹.

Strategie di trattamento

Considerata l'estrema complessità della patologia ischemica diabetica, un adeguato trattamento non può focalizzarsi esclusivamente sull'interessamento coro-

narico, che può considerarsi la punta di un iceberg che identifica la sua parte sommersa nelle profonde alterazioni metaboliche e biologiche caratteristiche del diabete mellito.

Controllo dell'iperglicemia. Un inadeguato controllo glicemico è un fattore predittivo di cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici⁷⁰⁻⁷². Infatti, la presenza di elevati livelli post-prandiali di glucosio plasmatici si associa ad un rischio 3 volte maggiore di morbilità e mortalità per malattia cardiovascolare⁷⁰. Un assiduo controllo glicemico risulta, invece, altamente efficace nel prevenire e ritardare complicanze sia micro che macrovascolari in entrambe le forme di diabete mellito⁷³⁻⁷⁶. Lo studio randomizzato UKPDS⁷⁶ ha riportato un rischio significativamente ridotto di complicanze microvascolari in pazienti con diabete di tipo 2 a seguito di un intensivo controllo glicemico sia con ipoglicemizzanti orali che con terapia insulinica lungo un follow-up di 10 anni. La mortalità e l'incidenza di infarto miocardico correlate al diabete, inoltre, sono risultate ridotte, in maniera non significativa, rispettivamente del 10 e del 16%⁷⁵. Un ottimale controllo glicemico riduce l'incidenza di eventi cardiaci maggiori successivi ad intervento di rivascolarizzazione percutanea⁷⁷. La mortalità a lungo termine nei pazienti diabetici ospedalizzati per un infarto miocardico acuto può essere ridotta mediante l'infusione combinata di glucosio-insulina seguita da un trattamento con multiple somministrazioni di insulina^{78,79}. La terapia insulinica sembra esercitare un effetto benefico su tutte le cause cardiovascolari di mortalità, con un particolare impatto sul reinfarto fatale e sull'insufficienza ventricolare sinistra⁷⁸.

Controllo dell'alterato assetto lipidico. Nei diabetici con ipercolesterolemia e malattia aterosclerotica coronarica diagnosticata, un abbassamento dei livelli di colesterolo LDL con l'inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, simvastatina, è risultato associato ad una marcata riduzione di eventi maggiori aterosclerotici coronarici, con una mortalità a 5 anni ridotta del 43% nei pazienti diabetici e del 29% nei pazienti non diabetici⁸⁰. Risultati simili sono emersi dallo studio CARE⁸¹, in cui un trattamento con pravastatina in pazienti con ipercolesterolemia dopo infarto del miocardio ha ridotto il rischio relativo di eventi maggiori aterosclerotici coronarici e di rivascolarizzazioni in misura maggiore nei pazienti diabetici che nei non diabetici lungo un follow-up di 5 anni. Infine, lo studio LIPID⁸² ha dimostrato che la terapia con pravastatina riduce del 19% l'endpoint combinato di mortalità per malattia aterosclerotica coronarica e infarto miocardico durante un follow-up di circa 6 anni.

Controllo dell'ipertensione arteriosa. Una marcata riduzione di eventi maggiori cardiovascolari correlati a complicanze macrovascolari risulta da un accurato con-

trollo dei livelli di pressione arteriosa⁸³⁻⁸⁶. Un importante effetto benefico è stato anche riportato sulle complicanze microvascolari della malattia diabetica a seguito di un trattamento antipertensivo con betabloccanti o ACE-inibitori⁸⁴.

Correzione dei comportamenti a rischio. L'abitudine al fumo di sigaretta rappresenta un predittore indipendente di mortalità nei pazienti diabetici⁸⁷⁻⁸⁹, in particolare nelle donne affette da diabete insulino-dipendente in cui il rischio è più del doppio⁸⁹. La sospensione del fumo è quindi fortemente raccomandata in tutti i pazienti diabetici^{87,89-91}. Inoltre, sono fortemente raccomandati la perdita di peso corporeo e un'augmentata attività fisica in considerazione dei benefici derivanti nel miglioramento del profilo lipidico, dell'insulino-resistenza, del controllo glicemico, dell'ipertensione arteriosa, dell'obesità e delle anomalie piastriniche e della coagulazione^{91,92}.

Controllo delle alterazioni piastriniche e della coagulazione. Una metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration Group⁹³ condotta su 47 000 pazienti, di cui il 10% diabetici, ha riportato importanti benefici della terapia con aspirina nei diabetici ad alto rischio per malattia cardiovascolare. L'endpoint combinato, infatti, di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke è risultato del 22% nel gruppo di controllo e del 18% nel gruppo trattato con aspirina. L'entità del beneficio nei diabetici è stata sovrapponibile a quello dei non diabetici.

È stato anche dimostrato che il trattamento dei pazienti con angina instabile o infarto miocardico non Q con eparina a basso peso molecolare è stato altrettanto se non più efficace di un trattamento a base di eparina non frazionata⁹⁴⁻⁹⁶.

Recenti evidenze suggeriscono che l'utilizzo degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa è in grado di ridurre l'incidenza precoce e a medio termine di morte, infarto miocardico ed angina ricorrente in pazienti con angina instabile o infarto miocardico non Q⁹⁷⁻¹⁰¹. Nel PRISM-PLUS⁹⁸, la riduzione degli eventi clinici nel gruppo ricevente tirofiban più eparina rispetto a quello ricevente la sola eparina è risultata importante tanto per i pazienti diabetici che per quelli non diabetici. Comunque, rispetto alla terapia con sola eparina, la terapia combinata ha ridotto l'endpoint secondario di morte e infarto miocardico in misura maggiore nei diabetici⁹⁹. Nel PURSUIT¹⁰⁰, la morte e l'infarto miocardico non fatale sono risultati significativamente ridotti dalla terapia con eptifibatide rispetto al placebo, sia nel sottogruppo dei pazienti diabetici che di quelli non diabetici. Infine, una metanalisi che ha raggruppatto i dati di tutti i pazienti diabetici in dieci trial clinici recenti sugli effetti degli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa ha dimostrato una riduzione assoluta di 2 volte nella frequenza di eventi rispetto ai non diabetici¹⁰².

Strategie di rivascularizzazione

Entrambi i tipi di rivascularizzazione, percutanea e chirurgica, sono risultati sicuri ed efficaci per il trattamento della malattia arteriosa coronarica nei pazienti diabetici.

Rivascularizzazione percutanea. Dai dati disponibili in letteratura risultano profondi cambiamenti nell'outcome post-angioplastica coronarica (PTCA) che coincidono con l'introduzione dello stenting coronarico e con l'uso sempre più diffuso degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Il successo angiografico della PTCA nei pazienti diabetici è risultato simile a quello dei pazienti non diabetici^{45,47}, con un endpoint combinato intraospedaliero di mortalità, infarto miocardico non fatale e rivascularizzazione urgente rispettivamente dell'11% nei diabetici e del 6.7% nei non diabetici⁴⁵. L'angioplastica con stenting, invece, ha dimostrato un endpoint intraospedaliero combinato di mortalità, infarto miocardico non fatale e bypass aortocoronarico urgente variabile tra 0.7 e 6.75%, sovrapponibile tra i pazienti diabetici e non^{49,103}. Considerato che la frequenza di restenosi è nota essere molto più alta nei diabetici sottoposti ad angioplastica^{104,105}, fino al 63% in alcuni studi, i dati relativi all'outcome a medio e a lungo termine risultano meno favorevoli. Stein et al.⁴⁷ hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni libera da infarto miocardico più bassa ed una necessità di rivascularizzazioni ripetute più alta nei diabetici sottoposti a PTCA. Kip et al.⁴⁵ hanno dimostrato una mortalità a 9 anni nei diabetici trattati con PTCA del 35% rispetto al 17% dei non diabetici, con un'incidenza significativamente più alta di infarto miocardico e ripetute rivascularizzazioni. La sopravvivenza a 5 anni post-PTCA riportata dal BARI¹⁰⁶ è stata del 73% nei diabetici e del 91% nei non diabetici, con un sostanziale beneficio a favore della rivascularizzazione chirurgica. Risultati simili sono stati osservati nel CABRI¹⁰⁷. D'altro canto un netto vantaggio della chirurgia nei diabetici in termini di sopravvivenza non è stato osservato nel RITA-1¹⁰⁸ e nell'EAST¹⁰⁹. L'introduzione dello stenting coronarico ha significativamente ridotto la frequenza di restenosi a livelli del 24-40% nei diabetici e del 20-27% nei non diabetici^{49,110}. Inoltre, la sopravvivenza libera da eventi cardiaci maggiori nel lungo termine è riportata spesso più bassa nei diabetici^{49,103,110,111}. Elezi et al.⁴⁹ hanno riportato una sopravvivenza libera da eventi ad 1 anno del 73% nei diabetici e del 78% nei non diabetici. Infine, sebbene siano state riportate evidenze in favore della fattibilità dello stenting multicoronarico in pazienti sia diabetici che non, accuratamente selezionati con un'alta frequenza di successo e favorevole outcome intraospedaliero¹¹²⁻¹¹⁴, è stata recentemente dimostrata una più alta frequenza di rivascularizzazioni successive e di eventi cardiaci avversi nei diabetici, soprattutto in trattamento insulinico¹¹⁴.

Gli effetti degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione percutaneo sono stati riportati in sei differenti trial, di cui in quattro è stato utilizzato l'abciximab, in uno l'eptifibatide ed in uno il tirofiban^{48,115-119}. Nell'EPIC¹¹⁵, l'abciximab ha dimostrato una riduzione del 35% nell'endpoint primario combinato di mortalità, infarto miocardico e rivascularizzazione urgente ad 1 mese, con una riduzione di rischio simile nei pazienti diabetici e non diabetici. Nell'EPILOG⁴⁸, l'abciximab nei pazienti diabetici sottoposti a PTCA elettiva ha comportato una significativa riduzione della mortalità e dell'infarto miocardico a 30 giorni e a 6 mesi. Comunque, la frequenza di rivascularizzazioni del vaso target a 6 mesi è risultata ridotta solo nel sottogruppo non diabetico. Nell'IMPACT-II, il trattamento con eptifibatide durante intervento coronarico ha ridotto la frequenza di trombosi acuta e gli eventi ischemici a 30 giorni, con sovrapposibili benefici tra i diabetici e non diabetici¹¹⁸. L'EPiSTENT¹²⁰ ha dimostrato una significativa riduzione di eventi cardiaci > 30 giorni e a 6 mesi nel gruppo trattato con abciximab rispetto al placebo. L'associazione di stenting più abciximab fra i pazienti diabetici è risultata in una riduzione significativa nella frequenza di mortalità, infarto miocardico e ripetute rivascularizzazioni del vaso target a 6 mesi, rispetto al trattamento stent più placebo e al trattamento PTCA più abciximab. La sostanziale riduzione delle rivascularizzazioni ripetute del vaso target associate ad un significativo aumento del guadagno netto angiografico e ad una tendenza verso la diminuzione della perdita tardiva di diametro luminale nei pazienti diabetici trattati con stenting più abciximab, evidenzia la presenza di un valore aggiunto dell'abciximab nel ridurre la restenosi^{120,121}. Infine, una metanalisi dei trial EPIC, EPILOG ed EPiSTENT riporta che l'abciximab è in grado di ridurre la mortalità ad 1 anno dei pazienti diabetici a livelli paragonabili a quella dei pazienti non diabetici trattati con placebo¹²² (Fig. 1).

Rivascularizzazione chirurgica. Come precedentemente accennato, il BARI ha dimostrato una schiacciante riduzione della mortalità cardiaca nei diabetici con malattia multivasale sottoposti ad intervento di rivascularizzazione chirurgica rispetto a quelli sottoposti a PTCA^{52,53}.

Risultati simili a quelli del BARI sono stati ottenuti dal CABRI¹⁰⁷, mentre non è stata evidenziata una netta superiorità della chirurgia rispetto alla PTCA nei diabetici nel RITA-1¹⁰⁸ e nell'EAST¹⁰⁹. Nello studio condotto alla Emory University solo i diabetici insulino-dipendenti trattati con PTCA presentavano una sopravvivenza ridotta a 5 e a 10 anni rispetto a quelli trattati chirurgicamente¹²³. Nello studio condotto alla Duke University, invece, la presenza di diabete mellito è risultata associata ad una peggiore prognosi a 5 anni, senza sostanziali differenze tra le due strategie di trattamento¹²⁴. Infine, tra i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, è stata dimostrata una netta superiorità della sopravvivenza a lungo termine in favore di quelli in cui era stata utilizzata l'arteria mammaria interna rispetto a quelli in cui era stata utilizzata la vena safena autologa¹²⁵.

Prospettive future

L'individuazione del recettore per gli avanzati prodotti di glicosilazione di membrana cellulare, virtualmente espresso in tutti i tessuti dell'organismo e nel tessuto vascolare in particolare, ha aperto nuovi scenari e nuove potenzialità nel trattamento delle complicanze del diabete mellito. Tale recettore, infatti, presiede al riconoscimento e al legame degli avanzati prodotti di glicosilazione, dando inizio al circolo vizioso che porta alla continua deposizione di questi ultimi nella parete vascolare, alterando profondamente la struttura e la funzione cellulare e tissutale.

Evidenze sperimentali recenti dimostrano che la somministrazione del dominio extracellulare del recettore per gli avanzati prodotti di glicosilazione, seque-

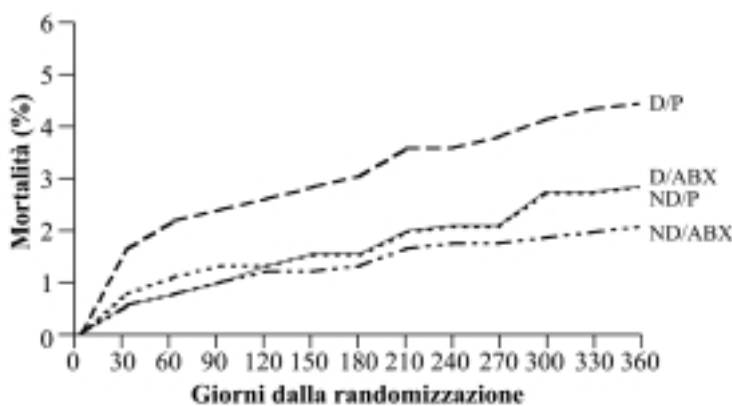


Figura 1. Incidenza di mortalità nel corso di 1 anno di pazienti coronaropatici diabetici e non trattati con placebo o con abciximab. D/P = gruppo di pazienti diabetici trattati con placebo; D/ABX = gruppo di pazienti diabetici trattati con abciximab; ND/P = gruppo di pazienti non diabetici trattati con placebo; ND/ABX = gruppo di pazienti non diabetici trattati con abciximab.

strando in circolo gli avanzati prodotti di glicosilazione e impedendo così l'interazione con il recettore nativo, in topi diabetici arresta la progressione di lesioni aterosclerotiche vascolari preesistenti¹²⁶, sopprime la formazione di neointima in un modello di "balloon-injury" carotideo murino¹²⁷, riduce l'infiammazione vascolare e migliora lo stato di ipercoagulabilità in topi diabetici¹²⁸. Molto recente è anche l'individuazione nell'ambito della popolazione diabetica di un sottogruppo di pazienti, caratterizzato dal fenotipo 1-1 dell'aptoglobina, che sembrerebbe esercitare un effetto protettivo nei confronti delle complicanze micro e macrovascolari del diabete mellito.

Conclusioni

A fronte dell'elevata complessità di una patologia quale la cardiopatia ischemica diabetica, l'approccio terapeutico non può che essere complesso e multidisciplinare. Appare chiaro, inoltre, che la strategia ottimale di rivascularizzazione coronarica nei diabetici deve ancora essere individuata, dal momento che la maggior parte delle evidenze in favore di una superiorità dell'approccio chirurgico rispetto a quello percutaneo sono state ottenute in un periodo in cui la diffusione dello stenting coronarico era appena iniziata e gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa non erano ancora stati concepiti. Alla luce delle nuove acquisizioni biotecnologiche è forte la necessità di ulteriori studi prospettici randomizzati in grado, più che di stabilire la superiorità di un approccio rispetto ad un altro, di disegnare delle linee guida che in maniera inequivocabile pongano delle indicazioni definitive all'uno o all'altro trattamento.

Riassunto

Il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica, comportando, inoltre, una prognosi in termini di sopravvivenza peggiore per i pazienti diabetici che sviluppano cardiopatia ischemica rispetto ai pazienti affetti da cardiopatia ischemica ma non diabetici. Si calcola che un evento coronarico acuto rappresenti la causa di morte in più del 30% dei pazienti diabetici. Studi sperimentali suggeriscono che l'elevata propensione allo sviluppo di infarto miocardico sia legata all'aumentata tendenza alla formazione della placca aterosclerotica, alla più alta incidenza di ulcerazione della placca ed alla formazione di trombo intracoronarico. Le alterazioni strutturali della parete vascolare coronarica dei diabetici si associano ad alterazioni funzionali del flusso coronarico e ad un assetto emocoagulativo profondamente alterato: tali alterazioni fisiopatologiche rendono conto delle evidenze epidemiologiche in favore di una più estesa e severa malattia aterosclerotica vascolare.

Considerata l'estrema complessità della patologia ischemica diabetica, un adeguato trattamento non può prescindere dal controllo dell'iperglicemia, dell'alterato assetto lipidico, dal controllo dell'ipertensione, delle alterazioni piastriniche e della coagulazione, e dalla correzione dei comportamenti a rischio. Entrambi i tipi di rivascularizzazione, percutanea e chirurgica, sono risultati sicuri ed efficaci per il trattamento della malattia arteriosa coronarica nei pazienti diabetici. L'individuazione del recettore per gli avanzati prodotti di glicosilazione ha aperto nuove potenzialità nel trattamento delle complicanze del diabete mellito rendendo, così, forte la necessità di ulteriori studi prospettici randomizzati in grado di disegnare in maniera inequivocabile linee guida per il trattamento e la terapia della cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici.

Parole chiave: Cardiopatia ischemica; Diabete; Rivascularizzazione coronarica.

Bibliografia

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
2. Brezinka V, Padmos I. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1994; 15: 1571-84.
3. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ, for the National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995: 233-57.
4. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al, for the MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
5. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction: interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989; 38: 350-7.
6. Smith JW, Marcus FL, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-21.
7. Diabetes Statistics. National Diabetes Information Clearinghouse. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication 99-3926, 1999.
8. Bogardus C, Lillioja S, Mott D, Reaven GR, Kashiwagi A, Foley JE. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 1984; 73: 800-5.
9. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335: 1357-62.
10. Rowe JW, Minaker KL, Pallota JA, et al. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 1983; 71: 1581-7.
11. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease. In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996: 509-19.

12. Fein F. Heart disease in diabetes. *Cardiovasc Rev Rep* 1982; 3: 877-93.
13. Barrett-Connor E, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 1985; 8: 65-70.
14. Davies M, Bland J, Hangartner J, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-8.
15. Jacoby RM, Nestro RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patients: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-44.
16. Horie T, Sekiguchi M, Hirotsawa K. Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction: histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* 1978; 40: 153-61.
17. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50: 127-34.
18. Davies MJ, Fulton WFM, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol* 1979; 127: 99-110.
19. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* 1977; 93: 1977-86.
20. Silva JA, Escobar A, Collins TJ. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731-6.
21. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-4.
22. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017-25.
23. Nasher PJ, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; 91: 635-40.
24. Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA, et al. Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived $\text{PGH}_2\text{-TxA}_2$. *Am J Physiol* 1989; 257: H1327-H1333.
25. Downing SE, Lee JC, Fripp RR. Enhanced sensitivity of diabetic hearts to alpha-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 1983; 245: H808-H813.
26. Mustard JF, Packman MA. Platelets and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 311: 665-7.
27. Di Minno G, Silver MJ, Cerbone AM, et al. Increased binding of fibrinogen to platelets in diabetes: the role of prostaglandins and thromboxane. *Blood* 1985; 65: 156-62.
28. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaio O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649-54.
29. Byberg L, Siegbahn A, Berglund L, McKeigue P, Reneland R, Lithell H. Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 258-64.
30. Kwaan HC, Colwell JA, Cruz S. Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1972; 80: 236-46.
31. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen: role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983; 158: 1739-44.
32. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 1985; 34: 938-41.
33. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB, et al. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21: 216-23.
34. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Specific macrophage receptor activity for advanced glycosylation end products inversely correlates with insulin levels in vivo. *Diabetes* 1988; 37: 456-61.
35. Le J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56: 234-48.
36. Hilsted J, Jeensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand* 1979; 205: 385-7.
37. Fava S, Azzopardi J, Muscatt HA, et al. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615-8.
38. Faerman I, Faccio E, Milei J. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histological evidence of their relationship. *Diabetes* 1977; 26: 1147-9.
39. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine 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.
40. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes. *Circulation* 1998; 98: 961-8.
41. Wilhelmsson C, Vedin JA, Wilhelmsen L, et al. Reduction of sudden death after myocardial infarction by treatment with alprenolol: preliminary results. *Lancet* 1974; 2: 1157-60.
42. Page MM, Watkins PJ. The heart in diabetes: autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 377-88.
43. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al, for the Multicenter Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
44. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al, for the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-9.
45. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al, for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.
46. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-9.
47. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
48. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al, for the EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. *Circulation* 1998; 97: 1912-20.
49. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.
50. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes

- mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-42.
51. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
 52. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
 53. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-9.
 54. Tajaddini A, Klingensmith JD, Vinee DG, et al. An intravascular ultrasound study of coronary artery compliance in the diabetic population. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-636.
 55. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256-64.
 56. Herlitz J, Malmberg K, Karlsson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 24: 31-8.
 57. Granger C, Califf R, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920-5.
 58. Patarmian JO, Bradley RF. Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes: immediate mortality and five-year survival. *N Engl J Med* 1965; 273: 455-9.
 59. Weitzman S, Wagner GS, Heiss G, et al. Myocardial infarction site and mortality in diabetes. *Diabetes Care* 1982; 5: 31-5.
 60. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, et al. Clinical features of unrecognized myocardial infarction: silent and asymptomatic: eighteen-year follow-up study: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1973; 32: 1-7.
 61. Stone P, Muller J, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
 62. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 707-13.
 63. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
 64. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
 65. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-7.
 66. Cabin HS, Roberts WC. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 clinically unrecognized (silent) previous acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 677-81.
 67. Chiariello L, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985; 110: 529-34.
 68. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non diabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 170-5.
 69. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81: 748-56.
 70. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354-9.
 71. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-72.
 72. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1861-9.
 73. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 74. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
 75. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 76. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
 77. Al-Rashdan IR, Rankin JM, Elliot TG, et al. Glycemic control and major adverse cardiac events after PTCA in patients with diabetes mellitus. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 97A.
 78. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al, on behalf of the DIGAMI Study Group. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1337-44.
 79. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
 80. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 469-71.
 81. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 2513-9.
 82. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
 83. Sawicki PT, Berger M. Pharmacological treatment of diabetes

- ic patients with cardiovascular complications. *J Intern Med* 1998; 243: 181-9.
84. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 85. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 86. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 87. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. 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.
 88. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. 2nd edition. Washington, DC: Government Printing Office, 1995: 429-48.
 89. Moy CS, LaPorte R, Dorman J, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality: the risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990; 82: 37-43.
 90. Kannel W. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-7.
 91. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (Suppl 1): S5-S13.
 92. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 1): S40-S44.
 93. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 94. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
 95. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al, for the FRISC Investigators. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRISC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
 96. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
 97. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
 98. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
 99. Hermann HC. Tirofiban - an overview of the phase III trials. *J Invasive Cardiol* 1999; 11 (Suppl C): 7C-13C.
 100. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
 101. Wright RS, Kopecky SL, Barsness GW, et al. Impact of diabetes mellitus on outcome in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina: is there a benefit from treatment with eptifibatid? (abstr) *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-640.
 102. Ramanathan AV, Miller DP, Kleiman NS. Effect of GP IIb/IIIa antagonists in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. (abstr) *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-640.
 103. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcome following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.
 104. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-2.
 105. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessel. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
 106. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-40.
 107. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, et al. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic population and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001; 87: 947-50.
 108. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, et al, for the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-1) Trial Participants. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1998; 352: 1419-25.
 109. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, et al, for the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
 110. Blankenbaker R, Ghazzal Z, Weintraub WS, et al. Clinical outcome of diabetic patients after Palmaz-Shatz stent implantation. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 415A.
 111. Moussa I, Moses J, Wang X, et al. Why do the coronary vessels in diabetics appear to be angiographically small? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 78A.
 112. Moussa I, Reimers B, Moses J, et al. Long-term angiographic and clinical outcome of patients undergoing multivessel coronary stenting. *Circulation* 1997; 96: 3873-9.
 113. Kornowski R, Mehran R, Satler LF, et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 420-6.
 114. Dangas G, Kobayashi Y, D'Agate DJ, et al. Long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-731.
 115. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
 116. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
 117. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
 118. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of eptifibatid on complications of percutaneous

- coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
119. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
120. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al, for the EPISTENT Investigators. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
121. King SB, Mahmud E. Will blocking the platelet save the diabetic? *Circulation* 1999; 100: 2466-8.
122. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-8.
123. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 9-10.
124. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2551-6.
125. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.
126. Bucciarelli LG, Qu W, Lu Y, et al. Blockade of receptor for AGE (RAGE) suppresses progression of established atherosclerotic lesions in APO E null mice with type 1 diabetes. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-232.
127. Zhou ZM, Marso SP, Schmidt AM, et al. Blockade of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) suppresses neointimal formation in diabetic rat carotid artery injury model. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-246.
128. Kislinger TR, Tanji N, Qu W, et al. Blockade of receptor for AGE (RAGE) suppresses vascular inflammation and hypercoagulability in APO E null mice with type 1 diabetes. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-41.