

# LE COMPLESSE INTERAZIONI TRA DIABETE, ATEROSCLEROSI E INSTABILITÀ DI PLACCA

G. A. Sgueglia\*, F. Crea°

\*Unità Operativa Complessa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica,  
Ospedale S. Maria Goretti di Latina

°Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

*“Whether you can observe a thing or not depends on  
the theory which you use. It is the theory which  
decides what can be observed”.*

Albert Einstein

Il diabete è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia e da complesse alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico dovute ad un'alterazione della secrezione di insulina, della sua azione o una combinazione di entrambi i meccanismi<sup>1</sup>.

Le linee guida congiunte dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>1</sup> distinguono il metabolismo glucidico in base a criteri precedentemente proposti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>2</sup> e dall'American Diabetes Association (ADA)<sup>3</sup> in: 1) normale regolazione glucometabolica, 2) alterato metabolismo glucidico e 3) diabete mellito.

Si definisce il diabete mellito in base a valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o  $\geq 200$  mg/dl due ore dopo test da carico glucidico. Questi valori, che sono accettati anche dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)<sup>4</sup> e dall'International Diabetes Federation (IDF)<sup>5</sup>, sono stati scelti in quanto per livelli superiori si osserva un incremento della prevalenza della retinopatia diabetica.

Il diabete mellito si distingue inoltre in due tipologie principali: il tipo I, tipico dell'età giovanile, caratterizzato da deficit di produzione d'insulina dovuto alla distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, e il tipo II, che rappresenta la forma prevalente in oltre il 90% dei diabetici adulti, dovuto alla combinazione di ridotta secrezione e alterata sensibilità all'insulina.

La prevalenza del diabete, in particolare del tipo II, aumenta con l'età specialmente se l'indice diagnostico è la glicemia due ore dopo test da carico glucidico. Nei soggetti di età inferiore a 60 anni la prevalenza del diabete è inferiore al 10%, è 10-20% tra 60 e 69 anni, e 15-20% nei soggetti di età maggiore o uguale a 70 anni, mentre in un'identica proporzione di soggetti in questa fascia d'età è presente un diabete misconosciuto. Nel complesso, il rischio di un europeo di sviluppare il diabete mellito nel corso della propria vita è nell'ordine del 30-40%<sup>6</sup>.

## Diabete e aterosclerosi

Il diabete mellito determina complicanze di tipo microvascolare quali nefropatia, neuropatia e retinopatia, e complicanze macrovascolari mediate dall'aterosclerosi.

La principale causa di morte dei pazienti con diabete mellito è rappresentata dalle malattie cardiovascolari. Studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione lineare tra i livelli di glicemia e il rischio cardiovascolare. Tale associazione è stata documentata sia utilizzando la glicemia che la valutazione integrata offerta dai valori ematici di emoglobina glicosilata.

Il diabete mellito è un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari<sup>7</sup>. Sia i pazienti con diabete di tipo I che quelli di tipo II presentano un aumento da due a quattro volte del rischio di andare incontro a eventi cardiovascolari. In particolare, i pazienti diabetici senza storia di pregresso infarto miocardico presentano un rischio di mortalità cardiovascolare altrettanto alto che i pazienti non diabetici con storia di pregresso infarto miocardico<sup>8</sup>. L'associazione di diabete e storia di pregresso infarto miocardico, identifica un gruppo di pazienti a rischio particolarmente alto di eventi cardiovascolari (fig. 1)<sup>9</sup>.

Il diabete aumenta inoltre fino a quattro volte il rischio di eventi cerebrovascolari<sup>10</sup>, è associato ad una riduzione dell'età di presentazione di ictus cerebrali<sup>11</sup> e ne peggiora gli esiti, raddoppiando il rischio di ricorrenza<sup>12</sup>, aumentando di tre volte il rischio di demenza<sup>13</sup> e incrementando fino a quattro volte la mortalità associata<sup>14</sup>.

L'aumentato rischio cardiovascolare e cerebrovascolare nei pazienti diabetici è solo parzialmente spiegato dalla concomitanza di altri fattori di rischio cardio-

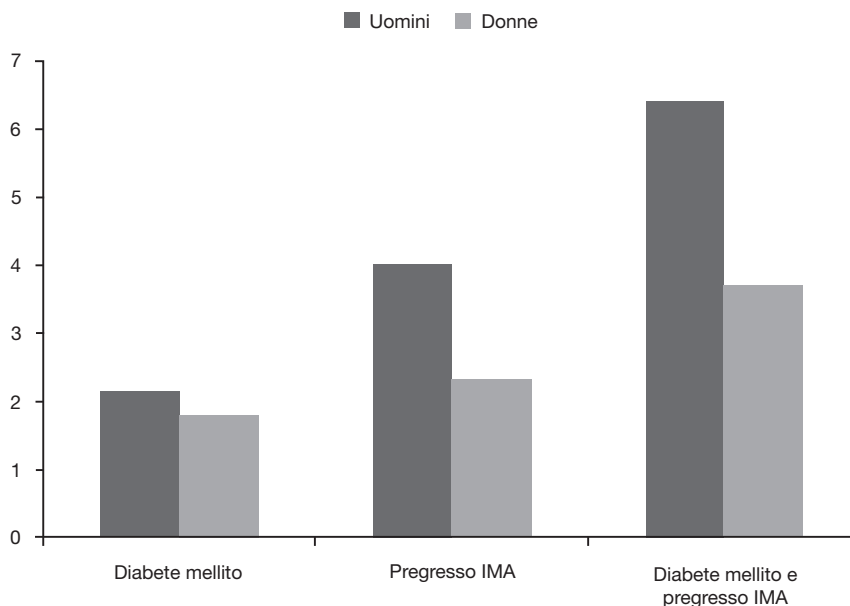


Fig. 1. Rischio espresso come hazard ratio di un evento cardiovascolare fatale associato al diabete mellito, a un pregresso infarto miocardico e ad entrambe le condizioni. IMA= infarto miocardico acuto.

vascolare quali l'ipertensione, la dislipidemia e il fumo di sigaretta. Pertanto sono anche il diabete stesso o l'iperglicemia e le sue conseguenze a determinare l'aumentato rischio di malattia cardiovascolare.

Tuttavia, l'obiettivo del trattamento del diabete mellito non deve essere solamente il controllo della glicemia ma anche quello degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Lo studio Steno-2 ha dimostrato che il controllo combinato dell'iperglicemia, dell'ipertensione e della dislipidemia determinava una riduzione degli eventi cardiovascolari superiore al 50% (fig. 2)<sup>15</sup>. Per quanto riguarda specificamente il metabolismo glicemico, l'obiettivo terapeutico è un valore di emoglobina glicosilata <7% per l'ADA<sup>3</sup> e <6.5% per le altre società scientifiche (ESC e EASD, AACE e IDF)<sup>1,4,5</sup>.

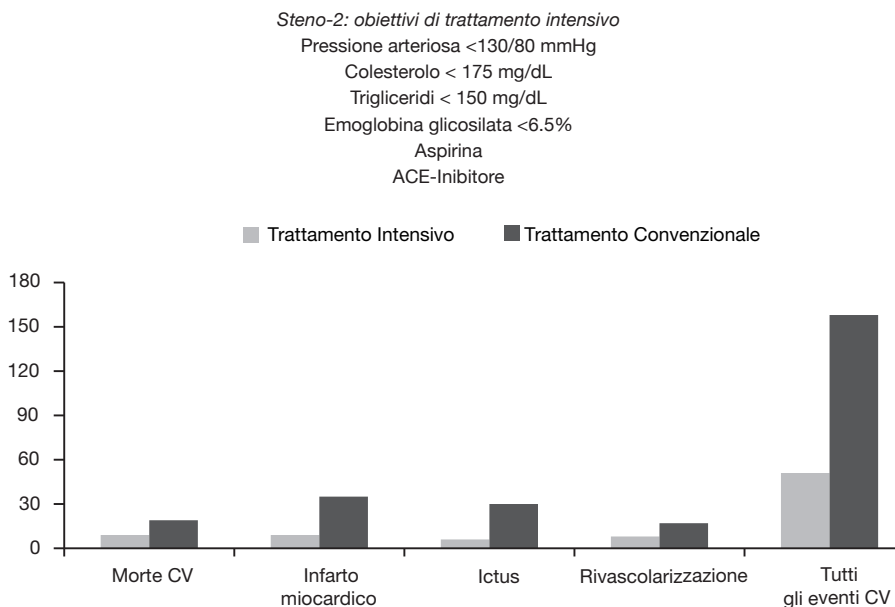


Fig. 2. Obiettivi predefiniti del trattamento multifattoriale intensivo nello studio Steno-2 (*pannello superiore*) e incidenza degli eventi cardiovascolari dopo una media di 13.3 anni (7.8 anni di trattamento multifattoriale intensivo e 5.5 anni di follow-up, *pannello inferiore*). Una riduzione complessiva dei fattori di rischio tradizionale in pazienti con diabete di tipo II ha determinato una riduzione >50% degli eventi cardiovascolari.

ACE=enzima di conversione dell'angiotensina, CV=cardiovascolare.

### Fisiopatologia dell'aterosclerosi nel diabete

Il diabete mellito è caratterizzato da importanti alterazioni metaboliche quali l'iperglicemia, l'insulino-resistenza e la dislipidemia, che alterano la normale funzionalità vascolare, promuovendo lo sviluppo dell'aterosclerosi (fig. 3).

L'iperglicemia riduce la sintesi di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali mediante inibizione dell'enzima NO sintetasi endoteliale (eNOS) e aumenta la sua degradazione, determinando una sovrapproduzione di radicali liberi dell'ossigeno<sup>16,17</sup> sia mediante meccanismi enzimatici, quali l'attivazione della

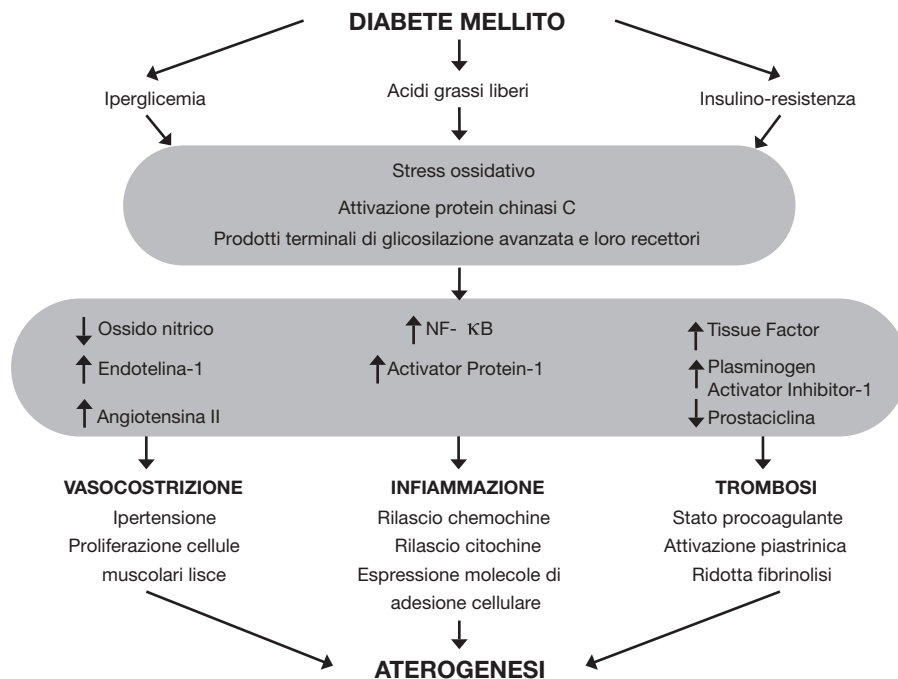


Fig. 3. Rappresentazione schematica dei principali meccanismi fisiopatologici alla base dell'aterosclerosi nel diabete.

“protein chinasi C” (PKC)<sup>18</sup> e la “nicotinamide adenin dinucleotide fosfato ridotta” (NADPH) ossidasi, sia attraverso meccanismi non enzimatici di stress ossidativo con, in particolare, la produzione di prodotti terminali della glicosilazione avanzata (“advanced glycation end-products”, AGE)<sup>19</sup>. Questi ultimi sono complessi macromolecolari proteici (ad esempio l'emoglobina glicosilata) ma anche lipidici, per i quali le cellule possiedono specifici recettori. L'interazione tra AGE e i loro recettori stimola la produzione di citochine proinfiammatorie, contribuisce alla disfunzione endoteliale e determina l'espressione di molecole di adesione leucocitaria implicate nell'aterogenesi<sup>20</sup>.

Il diabete induce inoltre uno stato infiammatorio attraverso l'attivazione e la traslocazione nel nucleo cellulare di fattori di trascrizione quali il “nuclear factor- $\kappa$ B” (NF- $\kappa$ B) e l'“activator protein 1” (AP-1). Questi fattori determinano l'espressione di geni responsabili della produzione di chemochine, citochine proinfiammatorie e molecole di adesione leucocitaria<sup>21</sup>.

L'eccesso di tessuto adiposo che è spesso associato a diabete mellito di tipo II comporta un aumentato rilascio di acidi grassi, che inducono conseguenze negative multiple attraverso l'attivazione di meccanismi ossidativi in maniera sovrapponibile all'iperglicemia<sup>22</sup>.

In risposta al danno endoteliale e all'infiammazione, le LDL ossidate si accumulano nell'intima delle arterie ed iniziano la formazione delle lesioni aterosclerotiche. In seguito, i monociti infiltrano la parete delle arterie e si differenziano in macrofagi. I macrofagi fagocitano le LDL ossidate e si trasformano in cellule

schiumose (foam cells). Infine, a questo processo partecipano anche i linfociti T e le cellule muscolari lisce, nelle quali il diabete produce alterazioni simili a quelle che si osservano nelle cellule endoteliali, promuovendone la loro proliferazione e migrazione nelle placche aterosclerotiche in formazione e la produzione di macromolecole della matrice extracellulare<sup>23</sup>.

### Diabete e instabilità di placca

Il concetto d'instabilità o vulnerabilità di placca è stato proposto alla fine degli anni '80 per identificare le lesioni aterosclerotiche a rischio di un'alterazione improvvisa in grado di provocare una trombosi<sup>24</sup>. Successivamente, il substrato morfologico della destabilizzazione della placca è stato identificato nella rottura o fessurazione della stessa<sup>25,26</sup>.

Da un punto di vista anatomopatologico, la rottura della placca identifica una soluzione di continuità del cappuccio fibroso sottile di un ateroma con nucleo necrotico e l'esposizione del suo contenuto fortemente trombogenico al sangue circolante. Generalmente la rottura interessa la zona di transizione tra la parete normale del vaso e il cappuccio fibroso (la cosiddetta spalla della placca). È stato inoltre riscontrato che nel 95% dei casi lo spessore del cappuccio fibroso in prossimità del sito di rottura è inferiore a 65  $\mu\text{m}$ <sup>27</sup>. Questo dato morfologico identifica un tipo di lesione noto come "fibro-ateroma con cappuccio sottile" e talora chiamato placca vulnerabile, quale surrogato di lesione a più alto rischio di rottura.

In un recente studio su 90 pazienti con angina cronica stabile, i pazienti diabetici (n=36) presentavano rispetto ai non diabetici (n=54) una prevalenza significativamente maggiore di fibro-ateromi con cappuccio sottile valutati mediante istologia virtuale all'ecografia intravascolare (75% contro 41%, p=0.001)<sup>28</sup>. In un successivo studio, la frequenza di fibro-ateromi con cappuccio sottile, valutati mediante lo stesso metodo, appariva significativamente maggiore nei pazienti con diabete di più lunga durata (54.4% [11.6% - 77.5%] in pazienti diabetici da 10 anni o più e 10.8% [0.0% - 26.1%] in pazienti diabetici da meno di 10 anni, p=0.009)<sup>29</sup>. Il diabete promuove inoltre l'apoptosi delle cellule muscolari lisce nelle placche aterosclerotiche, talché i pazienti diabetici tendono ad avere placche con un cappuccio più sottile e maggiormente a rischio di rottura. Inoltre, il rilascio di citochine riduce la sintesi di collagene da parte delle cellule muscolari lisce mentre aumenta la produzione di metalloproteasi della matrice, con conseguente rischio aumentato di rottura di placca<sup>30</sup>. In soggetti deceduti di morte improvvisa, le placche aterosclerotiche dei pazienti diabetici presentavano una maggiore infiltrazione di macrofagi e linfociti T rispetto ai non diabetici ma anche nuclei lipidici più grandi e una maggiore prevalenza di placche con segni di guarigione dopo rottura<sup>31</sup>.

### Il paradosso del diabete

Non esiste alcun dubbio che i pazienti diabetici, dopo una prima manifestazione acuta, abbiano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti non diabetici, anche utilizzando un approccio terapeutico ottimale. Tuttavia, sta emergendo un paradosso che suggerisce che la biologia del diabete è probabilmente più complessa di quello che abbiamo finora pensato.

È noto che i pazienti diabetici hanno, in media, un'aterosclerosi più grave dei non diabetici. Questa nozione è confermata sia da dati autoptici<sup>32</sup> e dati angiografici<sup>33</sup>, che da osservazioni basate sull'ecografia intravascolare<sup>34</sup> e sulla tomografia computerizzata<sup>35</sup>. Tuttavia, è stato osservato che nei pazienti con prima manifestazione di cardiopatia ischemica, il diabete mellito è più frequente tra pazienti che esordiscono con angina cronica stabile rispetto a quelli con infarto miocardico acuto<sup>36</sup>. Ciò appare particolarmente intrigante poiché i pazienti diabetici presentano uno stato intensamente pro-ossidante, pro-infiammatorio e pro-trombotico, per cui ci si aspetterebbe un primo evento acuto per un'estensione dell'aterosclerosi coronarica meno grave rispetto a quella osservata nei pazienti non diabetici. Inoltre, il diabete è un fattore di rischio più prevalente in pazienti con presentazione angiografica di malattia multivasale in un contesto clinico di angina cronica stabile, piuttosto che in pazienti con lesione focale di un vaso coronarico e infarto miocardico acuto<sup>37</sup>. Infine, è stato recentemente osservato che pazienti diabetici al loro primo evento acuto presentano un carico aterosclerotico significativamente maggiore dei pazienti non diabetici, nonostante fossero sovrapponibili per età (fig. 4) (dati non pubblicati). Inoltre, i pazienti diabetici mostravano uno sviluppo di eventi collaterali significativamente maggiore rispetto ai non diabetici.

Complessivamente, queste osservazioni suggeriscono che nei pazienti diabetici operino meccanismi protettivi attualmente sconosciuti che proteggono il paziente diabetico dall'insorgenza del primo evento coronarico acuto. La natura di questi fattori protettivi è ancora sconosciuta, anche se è possibile formulare diverse ipotesi. Innanzitutto, i pazienti diabetici hanno livelli circolanti di VEGF più elevati dei soggetti non diabetici e questo potrebbe favorire lo sviluppo di circoli collaterali<sup>38</sup>. Inoltre, del tutto recentemente, è stata identificata una subpopola-

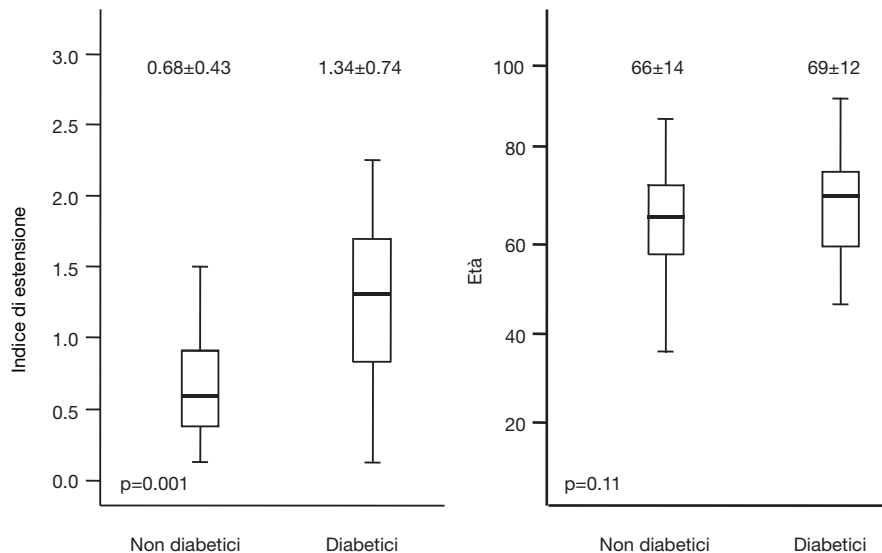


Fig. 4. Indice di estensione dell'aterosclerosi (grafico di sinistra) ed età (grafico di destra) nei pazienti non diabetici e in quelli diabetici. I pazienti diabetici hanno un indice di estensione significativamente maggiore rispetto ai non diabetici ( $p=0.001$ ), mentre non vi sono significative differenze di età.

zione cellulare di origine mieloide con attività pro-calcificante<sup>39</sup>. Queste cellule sono più numerose nei pazienti diabetici, nei quali potrebbero determinare un'azione stabilizzante sulle placche aterosclerotiche, favorendo la calcificazione della parete vascolare. Infine, numerosi studi epidemiologici hanno consistentemente dimostrato che il diabete è associato ad un più basso rischio di sviluppare aneurisma dell'aorta addominale<sup>40</sup>. Fra le ipotesi proposte per spiegare questa associazione inversa, vi è un effetto inibente dell'iperglicemia sull'attivazione delle metalloproteinasi. Questo effetto inibente potrebbe anche contribuire a stabilizzare la placca aterosclerotica, in quanto l'attivazione delle metalloproteinasi ha un ruolo fondamentale nel determinare la rottura del cappuccio fibroso, nonché nel determinare rimodellamento espansivo della parete arteriosa, spesso associato ad instabilità di placca<sup>30</sup>.

## Conclusioni

Il diabete è una malattia sistemica in cui complesse alterazioni metaboliche favoriscono lo sviluppo della placca aterosclerotica e delle sue complicanze. I pazienti diabetici presentano un rischio significativamente aumentato, rispetto ai non diabetici, di eventi cardiovascolari gravi, nonostante terapia ottimale. Ciò nonostante, diverse linee di evidenza dimostrano un maggiore carico aterosclerotico nei pazienti diabetici rispetto a pazienti non diabetici, in presenza di un primo evento coronarico acuto. L'apparente contraddizione di un'aterosclerosi particolarmente aggressiva che tuttavia tarda a manifestarsi con le sue complicanze trombotiche suggerisce, nei pazienti diabetici, la presenza di fattori protettivi, di "angeli custodi" che operano nonostante i potenti stimoli protrombotici attivati dall'iperglicemia. L'identificazione di questi "angeli custodi" potrebbe consentire la scoperta di nuovi importanti bersagli terapeutici.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136
- 2) WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organisation, Geneva, 1999
- 3) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Stefkes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-67
- 4) Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JI, Zangeneh F. American Asso-



- ciation of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13 Suppl 1:1-68
- 5) *IDF Clinical Guidelines Task Force*. Global guideline for Type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels, 2005
  - 6) Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:61-69
  - 7) *Sguelgia GA, Lanza GA, Crea F*. Screening and identifying the high risk individuals in the general population by using traditional risk factors. In: Arampatzis C, McFadden EP, Michalis LK, Serruys P, Virmani R (Eds). *Coronary atherosclerosis: current management and treatment*. 2011 (in press)
  - 8) *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; 339:229-234
  - 9) *Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J*. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48:856-861
  - 10) *Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG*. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 1999; 30:1780-86
  - 11) *You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA*. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28:1913-18
  - 12) *Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG*. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998; 29:2491-2500
  - 13) *Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R*. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154:635-641
  - 14) *Hart CL, Hole DJ, Smith GD*. Comparison of risk factors for stroke incidence and stroke mortality in 20 years of follow-up in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 2000; 31:1893-96
  - 15) *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-591
  - 16) *Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA*. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97:1695-1701
  - 17) *Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M*. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404:787-790
  - 18) *Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T*. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88:E14-22
  - 19) *Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS*. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1055-59
  - 20) *Brownlee M*. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 2000; 49:9-13
  - 21) *Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, Remuzzi G*. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- $\kappa$ B-dependent fashion. *J Clin Invest* 1998; 101:1905-15
  - 22) *Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H*. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49:1939-45
  - 23) *Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE*. Diabetes accelerates smooth muscle



- accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes* 2001; 50:851-860
- 24) *Muller JE, Tofler GH, Stone PH.* Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79:733-743
  - 25) *Falk E, Shah PK, Fuster V.* Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
  - 26) *Davies MJ.* Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013-20
  - 27) *Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R.* Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-82
  - 28) *Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T.* Plaque characterization by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008; 94:429-433
  - 29) *Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP.* Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:543-548
  - 30) *Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T.* Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5:29-35
  - 31) *Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R.* Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1266-71
  - 32) *Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T.* Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1328-40
  - 33) *Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Giudice P, Miceli D, Piscione F, Condorelli M.* Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients. *Am Heart J* 1980; 100:782-787
  - 34) *Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, Sipahi I, Schoenhagen P, Kapadia S, Hazen SL, Wun CC, Norton M, Ntanos F, Nissen SE.* Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1967-75
  - 35) *Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Boersma E, Scholte AJ, Kroft LJ, van der Wall EE, Bax JJ.* Noninvasive assessment of plaque characteristics with multislice computed tomography coronary angiography in symptomatic diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1113-19
  - 36) *Bogaty P, Brecker SJ, White SE, Stevenson RN, el-Tamimi H, Balcon R, Maseri A.* Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. *Circulation* 1993; 87:1938-46
  - 37) *Gaspardone A, Crea F, Perino M, Iamele M, Tomai F, Versaci F, Borioni R, Chiariello L, Gioffre PA.* Risk factors in patients with different clinical and angiographic manifestations of ischemic heart disease. *Cardiologia* 1995; 40:679-684
  - 38) *Cha DR, Kang YS, Han SY, Jee YH, Han KH, Han JY.* Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *J Endocrinol* 2004; 183:183-94
  - 39) *Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, Boscaro E, Vigili de Kreutzenberg S, Agostini C, Cabrelle A, Binotto G, Rattazzi M, Bertacco E, Bertorelle R, Biasini L, Mion M, Plebani M, Ceolotto G, Angelini A, Castellani C, Menegolo M, Grego F, Dimmeler S, Seeger F, Zeiher A, Tiengo A, Avogaro A.* Widespread increase in myeloid calcifying cells contributes to ectopic vascular calcification in type 2 diabetes. *Circ Res* 2011; 108:1112-21
  - 40) *Miyam N, Dua MM, Yeung JJ, Schultz GM, Asagami T, Eiketsu Sho, Sho M, Ronald L, Dalman RL.* Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *J Vasc Surg* 2010; 52:975-983