

Prognostic value of 64-slice coronary angiography in diabetes mellitus patients with known or suspected coronary artery disease compared with a nondiabetic population

Valore prognostico della coronarografia-TC a 64 strati nei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica nota o sospetta a confronto con la popolazione non diabetica

F. Cademartiri^{1,2} • S. Seitun² • M. Romano² • E. Maffei² • M. Fusaro² • A. Palumbo^{1,2}
A. Aldrovandi² • G. Messalli³ • S. Tresoldi⁴ • R. Malagò^{1,5} • V. Brambilla⁶

¹Dipartimento di Radiologia e Cardiologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²Dipartimento di Radiologia e Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italy

³Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy

⁴Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy

⁵Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

⁶Unità di Riabilitazione Cardiovascolare, Fondazione Don Gnocchi ONLUS, Parma, Italy

Correspondence to: F. Cademartiri, Viale Rustici 2, 43100 Parma, Italy, Tel.: +39-052-1961833, e-mail: filippocademartiri@hotmail.com

Received: 5 July 2007 / Accepted: 6 September 2007 / Published online: 13 May 2008

© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. This study aimed to determine the prognostic value of coronary angiography with multislice computed tomography (MSCT) in a population of diabetic subjects with known or suspected ischaemic heart disease compared with a nondiabetic control population.

Materials and methods. Forty-nine patients with type 2 diabetes mellitus (DM) [group 1; mean age 67.7±8.8 years; 32 men; mean body mass index (BMI) 28±3.9] and 49 patients without DM (group 2, with similar demographic and clinical characteristics) were studied with MSCT coronary angiography to exclude the presence of ischaemic coronary artery disease (CAD). Each group comprised 26 patients (53%) with no history of ischaemic coronary disease and 23 patients (47%) with a history of myocardial infarction and/or myocardial revascularisation. Clinical follow-up was performed by analysing correlations between the rate of cumulative cardiac events (cardiac death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina, and myocardial revascularisation), the severity of CAD identified on MSCT, and the presence of DM as a cardiovascular risk factor.

Results. At mean follow-up of 20 months, univariate analysis of survival showed significant differences between the two groups (group 1 vs. group 2, $p=0.046$).

Riassunto

Obiettivo. Studiare il valore prognostico della angiografia coronarica mediante TC multistrato (TCMS) in una popolazione di pazienti diabetici con nota o sospetta cardiopatia ischemica e in una popolazione non diabetica di confronto.

Materiali e metodi. Quarantanove pazienti con diabete mellito tipo-2 (DM), gruppo I, (età media: 67,7±8,8 anni; maschi 32; BMI medio: 28±3,9) e 49 pazienti senza DM, gruppo II, con sovrapponibili caratteristiche demografiche e cliniche, sono stati sottoposti a studio coronarografico con TCMS per escludere la presenza di coronaropatia ischemica. Relativamente ad ogni gruppo, 26 pazienti (53%) erano senza storia di cardiopatia ischemica, mentre 23 (47%) avevano storia di pregresso infarto miocardico e/o rivascolarizzazione miocardica. Abbiamo condotto un follow-up clinico analizzando la correlazione fra il tasso di eventi cardiaci cumulativi (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, angina instabile e rivascolarizzazioni miocardiche) e la severità della coronaropatia riscontrata alla TCMS e la presenza del DM come fattore di rischio cardiovascolare.

Risultati. Al follow-up medio di 20 mesi, l'analisi univariata della sopravvivenza ha mostrato differenze significative nel confronto fra i gruppi (gruppo I vs. gruppo

Moreover, the cumulative cardiac event rate correlated significantly with the presence of significant CAD (>50% stenosis) in both groups (group 1: $p=0.003$; group 2: $p=0.0004$).

Conclusions. Event-free survival is significantly lower in the diabetic population compared with the normal control population ($p=0.046$) and is closely correlated with the presence of significant CAD. MSCT is an effective method for stratifying such risk and, together with high diagnostic accuracy, provides additional prognostic value.

Keywords Prognostic value · Multislice CT · Diabetes mellitus · Non invasive coronary angiography

II, $p=0,046$). Inoltre, il tasso di eventi cardiaci cumulativi è risultato significativamente correlato alla presenza di malattia significativa (stenosi >50%) in entrambi i gruppi (gruppo I: $p=0,003$; gruppo II: $p=0,0004$).

Conclusioni. *La sopravvivenza libera da eventi cardiaci è significativamente più bassa nella popolazione diabetica rispetto alla popolazione normale di controllo ($p=0,046$) ed è strettamente correlata alla presenza di malattia significativa. La TCMS è una metodica efficace nella stratificazione del rischio e, insieme all'accuratezza diagnostica, offre un valore prognostico aggiunto.*

Parole chiave *Valore prognostico · TC multistrato · Diabete mellito · Coronarografia non invasiva*

Introduction

The increasing prevalence of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus (DM) throughout the world will have major cardiovascular consequences in the future given that DM is the main risk factor for atherosclerotic disease [1]. Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death and morbidity among the diabetic population. Previous epidemiological studies have established that the risk of death due to ischaemic heart disease is two to four times higher among diabetic than nondiabetic patients [2]. Furthermore, the long-term rate of cardiac events in diabetic patients without a history of CAD is similar to that in nondiabetic patients with known CAD [3]. The recent introduction of new-generation multislice computed tomography (MSCT) devices has extended the technique's clinical applications to include cardiac imaging. The added value of MSCT (apart from noninvasiveness) with respect to the gold standard, coronary angiography, is that it provides high diagnostic accuracy in the assessment of the coronary artery wall, plaque morphology and distribution and arterial lumen. The technique's high negative predictive value and sensitivity, close to 100%, are well known [4–11]. The aim of this study was to assess the prognostic value of MSCT in diabetic patients with known or suspected CAD and to compare it with a nondiabetic control population having similar clinical and demographic characteristics. In particular, we evaluated how DM and CAD severity affect event-free survival in a population studied by MSCT for suspected CAD.

Materials and methods

Patients

Between January and June 2005, 49 consecutive patients with a diagnosis of DM (group 1) and 49 consecutive pa-

Introduzione

L'aumento della prevalenza del diabete mellito (DM) tipo-2 (non insulino-dipendente) che si sta registrando in tutto il mondo avrà nel futuro importanti conseguenze cardiovascolari dato che è il principale fattore di rischio per lo sviluppo della malattia aterosclerotica [1]. La malattia coronarica (CAD) è la principale causa di morte e morbilità nella popolazione con DM. Da precedenti studi epidemiologici, ormai è noto che il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica è da 2 a 4 volte maggiore nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione non diabetica [2]. Inoltre, gli eventi cardiaci a lungo termine nei pazienti diabetici senza storia di CAD sono sovrapponibili a quelli della popolazione non diabetica con nota CAD [3]. L'introduzione negli ultimi anni di apparecchi di tomografia computerizzata multistrato (TCMS) di ultima generazione ha consentito l'applicazione clinica della metodica anche in ambito cardiologico. Il valore aggiunto della TCMS (oltre alla non invasività) rispetto al gold-standard rappresentato dalla coronarografia, è di consentire un'analisi della parete coronarica e della morfologia e distribuzione di placca, oltre che del lume arterioso, con elevata accuratezza diagnostica. Ormai è noto l'elevato valore predittivo negativo e sensibilità della metodica, prossimi al 100% [4–11]. Lo scopo di questo lavoro è di valutare il valore prognostico della TCMS nei pazienti diabetici con nota o sospetta CAD e confrontarla con una popolazione non diabetica di confronto con analoghe caratteristiche cliniche e demografiche. In particolare, analizzeremo come il DM e la severità della malattia coronarica rilevata influenzano sulla sopravvivenza libera da eventi cardiaci in una popolazione sottoposta a TCMS per sospetta CAD.

Materiali e metodi

Pazienti

Durante il periodo gennaio-giugno 2005, 49 pazienti conse-

tients without DM (group 2) with similar demographic and clinical characteristics were studied with MSCT coronary angiography to exclude the presence of ischaemic CAD. The characteristics of the two populations are summarised in Table 1. We included patients with a diagnosis of type 2 DM for at least 5 years on the basis of impaired glucose tolerance (fasting plasma Glu ≥ 126 mg/dl or post oral glucose tolerance test (OGTT) ≥ 200 mg/dl) and receiving treatment with diet, oral hypoglycaemic medications or insulin. The indication for MSCT was based on symptoms (typical chest pain, atypical chest pain, other symptoms) and/or cardiovascular risk profile and/or abnormal or equivocal functional tests. Each group comprised 26 patients (53%) with no history of ischaemic heart disease and 23 (47%) with a history of myocardial infarction and/or myocardial revascularisation. Moreover, in each group, ten patients were asymptomatic (20.4%), 14 had typical chest pain (28.6%), 16 had atypical chest pain (32.6%) and nine (18.4%) had dyspnoea or arrhythmia (other symptoms). Inclusion criteria for the MSCT study were regular heart rhythm < 65 bpm, no contraindications for the use of contrast medium, and ability to hold breath for 15 s. All patients were interviewed at the time of the examination to assess symptoms and risk factors. All patients provided informed consent to the study protocol, which received the approval of the local ethics committee.

Follow-up

Patients were followed up by either clinical visits or telephone interviews. Hospital cardiologic records were reviewed to confirm the information collected. Clinical end-points were myocardial revascularisation (percutaneous and surgical) and major cardiac events (MCE): cardiac death, nonfatal myocardial infarction and hospitalisation for unstable angina. Cardiac death was defined as death due to acute myocardial infarction, ventricular arrhythmia or refractory heart failure. Nonfatal myocardial infarction was defined on the basis of typical chest pain, elevation of cardiac enzyme levels and typical changes on the electrocardiogram.

Scan protocol

All examinations were conducted with a 64-slice CT scanner (Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solution, Germany) with cardiac synchronisation. Patients with a heart rate > 65 bpm were given an intravenous beta-blocker (5–10 mg atenolol). All patients received instructions with respect to the examination and the breath-hold procedure. Patients were administered 100 ml of contrast medium (Iomeron 400, Bracco, Milan, Italy) in an antecubital vein at a high flow rate (4–5 ml/s), followed by a 40-ml bolus of saline at the same rate.

cutivi con diagnosi di DM, gruppo I, e 49 pazienti consecutivi senza DM, gruppo II, con sovrapponibili caratteristiche demografiche e cliniche sono stati sottoposti a studio coronarografico con TCMS per escludere la presenza di coronaropatia ischemica. Le caratteristiche delle popolazioni sono riassunte in Tabella 1. Abbiamo incluso pazienti con diagnosi di DM tipo-2 da almeno 5 anni sulla base della conferma di ridotta tolleranza al glucosio (GLU plasmatico a digiuno ≥ 126 mg/dl o post-OGTT ≥ 200 mg/dl) e del trattamento con dieta, ipoglicemizzanti orali o insulina. L'indicazione alla TCMS è stata posta sulla base dei sintomi (dolore toracico tipico, dolore toracico atipico, altri sintomi) e/o del profilo di rischio cardiovascolare e/o dei test diagnostici funzionali anormali o dubbi. Relativamente ad ogni gruppo, 26 pazienti (53%) erano senza storia di cardiopatia ischemica, mentre 23 (47%) avevano storia di pregresso infarto miocardico e/o rivascolarizzazione miocardica. Inoltre, rispetto ad ogni gruppo, 10 pazienti erano asintomatici (20,4%), 14 con dolore toracico tipico (28,6%), 16 con dolore toracico atipico (32,6%) e 9 (18,4%) con dispnea o aritmia (altri sintomi). I criteri di inclusione per l'esecuzione dell'esame sono stati: ritmo cardiaco regolare < 65 bpm; assenza di controindicazioni all'utilizzo di mezzo di contrasto; capacità di mantenere un'apnea per 15 secondi. Tutti i pazienti sono stati intervistati al momento dell'esame per la valutazione dei sintomi e dei fattori di rischio e hanno fornito per iscritto il loro consenso informato per lo studio approvato dal comitato etico locale.

Follow-up

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico e/o tramite intervista telefonica, con successiva consultazione dell'archivio cardiologico interno dell'ospedale per la conferma delle informazioni raccolte. Gli end-point clinici che abbiamo valutato sono stati le rivascolarizzazioni miocardiche (percutanee e chirurgiche) e gli eventi cardiaci maggiori (ECM): morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazione per angina instabile. La morte cardiaca è stata definita come morte causata da infarto miocardico acuto, aritmia ventricolare o scompenso cardiaco refrattario. L'infarto miocardico non fatale è stato definito sulla base dei criteri di dolore toracico tipico, innalzamento degli enzimi miocardiospecifici e modificazioni tipiche dell'elettrocardiogramma.

Protocollo di scansione

L'esame è stato condotto con apparecchiatura TCMS a 64-strati (Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solution, Germania) con sincronizzazione cardiaca. Se la frequenza cardiaca era superiore a 65 bpm, veniva somministrato beta-bloccante per via endovenosa (atenololo 5–10 mg). I pazienti sono stati istruiti sulla procedura d'esame e sulle modalità di esecuzione dell'apnea. Attraverso una vena antecubitale del braccio, sono stati somministrati 100 ml di mezzo di contrasto (Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia) ad alto flusso (4–5 ml/s) seguiti da un bolo di soluzione fisiologica di 40 ml alla stessa velocità di flusso.

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics	Group 1: diabetic patients	Group 2: nondiabetic patients
No. of patients	49	49
Age (years; mean±SD)	67.7±8.8	66.5±9
Males (%)	32 (65.3)	32 (65.3)
BMI (kg/m ² ; mean±SD)	28±3.9	26.5±3.5
Mean heart rate (bpm)	61.2	61.1
Follow-up (months; mean±SD)	20±3.1	20.2±3.2
CAD history		
Negative (%)	26 (53)	26 (53)
Positive (%)	23 (47)	23 (47)
Prior AMI (%)	6 (12.3)	7 (14.3)
Prior revascularisation (%)	10 (20.4)	6 (12.3)
Prior AMI+revascularisation (%)	7 (14.3)	10 (20.4)
Risk factors		
No. of risk factors (mean±SD)	2.5±1.2	2.6±0.9
Hypertension (%)	37 (75.5)	34 (69.4)
Hypercholesterolaemia (%)	34 (69.4)	35 (71.5)
Obesity (%)	14 (28.6)	12 (24.5)
Smoking (%)	14 (28.6)	26 (53.1)
Family history (%)	22 (44.9)	20 (40.8)
Symptoms		
Asymptomatic (%)	10 (20.4)	10 (20.4)
Typical chest pain (%)	14 (28.6)	14 (28.6)
Atypical chest pain (%)	16 (32.6)	16 (32.6)
Other symptoms (%)	9 (18.4)	9 (18.4)

Data are expressed as number of patients (%) and mean±standard deviation (SD).

BMI, body mass index; bpm beats per minute; CAD, coronary artery disease; AMI, acute myocardial infarction

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione

Caratteristiche dei pazienti	Gruppo I: diabetici	Gruppo II: non diabetici
Numero dei pazienti	49	49
Età (anni; media±DS)	67,7±8,8	66,5±9
Sesso maschile (%)	32 (65,3)	32 (65,3)
BMI (kg/m ² ; media±DS)	28±3,9	26,5±3,5
Frequenza cardiaca media (bpm)	61,2	61,1
Follow-up (mesi; media±DS)	20±3,1	20,2±3,2
Storia di CAD		
Assente (%)	26 (53)	26 (53)
Presente (%)	23 (47)	23 (47)
IMA progressivo (%)	6 (12,3)	7 (14,3)
Rivascolarizzazione progressiva (%)	10 (20,4)	6 (12,3)
IMA+rivascolarizzazione progressiva (%)	7 (14,3)	10 (20,4)
Fattori di rischio		
Numero fattori di rischio (media±DS)	2,5±1,2	2,6±0,9
Iperensione (%)	37 (75,5)	34 (69,4)
Ipercolesterolemia (%)	34 (69,4)	35 (71,5)
Obesità (%)	14 (28,6)	12 (24,5)
Fumo (%)	14 (28,6)	26 (53,1)
Familiarità (%)	22 (44,9)	20 (40,8)
Sintomi		
Asintomatico (%)	10 (20,4)	10 (20,4)
Dolore toracico tipico (%)	14 (28,6)	14 (28,6)
Dolore toracico atipico (%)	16 (32,6)	16 (32,6)
Altri sintomi (%)	9 (18,4)	9 (18,4)

I dati sono espressi come numero di pazienti (%) e media±deviazione standard (DS).

BMI, body mass index; bpm, battiti per minuti; CAD, malattia aterosclerotica coronarica; IMA, infarto miocardico acuto

Synchronisation of the scan with the arrival of the contrast bolus was achieved by using the bolus tracking technique with a threshold of 100 Hounsfield units [12]. Scan parameters were number of detectors 32×2, individual detector width 0.6 mm, gantry rotation time 330 ms, effective temporal resolution 165 ms, table feed 3.84 mm/rotation, tube voltage 120 kVp, tube current 900 mAs, scanning direction craniocaudal. All images were obtained during an inspiratory breath-hold of approximately 10 s. Data sets were reconstructed immediately after the scan. To obtain optimal image quality, the data sets were reconstructed in the mid to end diastolic and end systolic phase using retrospective electrocardiogram (ECG) gating (−350 ms and +275 ms). In the case of artefacts, additional reconstructions were made at different points of the R-R interval. Axial reconstructions were transferred to a dedicated workstation (Leonardo, Siemens, Forchheim, Germany) for postprocessing and subsequent analysis.

Data analysis

All images were independently assessed by two experienced observers using standard criteria who were blinded to patients' clinical history. In the case of disagreement, a consensus decision was reached after a joint reading session. The coronary arteries were divided into 15 segments according to the modified American Heart Association classification [13]. All segments were considered in the analysis. First, each segment was classified as interpretable or not interpretable. Then, the interpretable segments were assessed for the presence of CAD using the axial images and curved multiplanar reconstructions (MPR). CAD was defined as the presence of any atherosclerotic plaque, intended as a structure >1 mm within or adjacent to the coronary artery lumen, which could be clearly distinguished from the vessel lumen and the surrounding pericardial tissue [9]. Finally, it was determined whether the lesion was obstructive or not using a threshold of 50% luminal narrowing. The results obtained were divided into three groups: intact coronary arteries (no evidence of atherosclerotic plaque), nonsignificant disease (plaque causing ≤50% luminal narrowing) and significant disease (plaque causing >50% luminal narrowing).

Statistical analysis

To analyse the frequency of disease distribution (intact coronaries, nonsignificant and significant disease), we used the chi square test or the Fisher exact test. For each of the two groups considered (group 1: diabetic patients; group 2: nondiabetic patients), the rate of MCE (cardiac death, nonfatal myocardial infarction and hospital admission for unstable angina) and rate of cumulative cardiac events (MCE

La sincronizzazione della scansione con il passaggio del bolo di mezzo di contrasto è stata eseguita mediante tecnica del bolus tracking considerando come soglia 100 unità Hounsfield [12]. I parametri di acquisizione sono stati: numero di detettori: 32×2; ampiezza individuale del rilevatore: 0,6 mm; tempo di rotazione del gantry: 330 ms; risoluzione temporale effettiva: 165 ms; avanzamento del lettino porta-pazienti: 3,84 mm/rotazione; tensione del tubo: 120 kVp; corrente 900 mAs; direzione della scansione cranio-caudale. Tutte le immagini sono state acquisite durante l'apnea inspiratoria della durata di circa 10 secondi. I set di dati sono stati ricostruiti immediatamente dopo la scansione. Per ottenere una qualità delle immagini ottimale, i set di dati sono stati ricostruiti nella fase meso/tele-diastolica e tele-sistolica utilizzando l'ECG-gating retrospettivo (−350 ms e +275 ms). In presenza di artefatti, venivano effettuate ulteriori ricostruzioni in differenti punti dell'intervallo R-R. Le ricostruzioni assiali venivano poi trasferite ad una stazione di lavoro dedicata (Leonardo, Siemens, Forchheim, Germania) per il post-processing e la conseguente analisi.

Analisi dei dati

Tutti gli esami sono stati valutati indipendentemente da due osservatori esperti che non conoscevano la storia clinica dei pazienti, usando un'analisi standard. In caso di disaccordo, dopo un'analisi comune veniva trovato un accordo. Le coronarie sono state suddivise in 15 segmenti in accordo alla classificazione modificata dell'American Heart Association [13]. Sono stati considerati nell'analisi tutti i segmenti. Per prima cosa ogni segmento è stato classificato come interpretabile o meno. Successivamente i segmenti interpretabili sono stati valutati per la presenza di malattia coronarica usando immagini assiali e ricostruzioni curve multiplanari (MPR). La malattia coronarica è stata definita dalla presenza di qualsiasi placca aterosclerotica, intesa come struttura >1 mm all'interno o adiacente al lume coronarico, che può essere chiaramente distinta dal lume del vaso e dal tessuto pericardio circostante [9]. Infine è stato determinato se la lesione era ostruttiva o meno utilizzando una soglia di riduzione del lume pari al 50%. I risultati ottenuti sono stati suddivisi in 3 gruppi: coronarie indenni (nessuna evidenza di placche aterosclerotiche), malattia non significativa (placca aterosclerotica determinante restringimento del lume ≤50%) e malattia significativa (placca aterosclerotica determinante restringimento del lume >50%).

Analisi statistica

Per l'analisi delle frequenze relative alla distribuzione di malattia (coronarie indenni, malattia non significativa e malattia significativa) è stato utilizzato il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher. Per entrambi i gruppi analizzati, (gruppo I: diabetici; gruppo II: non diabetici) il tasso degli eventi cardiaci maggiori (ECM: morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazione per angina instabile) e cumulativi (ECM e rivascularizzazioni miocardiche) in funzione del tempo è stato ottenuto con il metodo

and cardiac revascularisation) as a function of time were obtained by using the Kaplan-Meier method. In the case of multiple events in the same patient, only the first event was considered. The log-rank test was used to assess the relationship between the rate of cardiac events and CAD severity as detected on MSCT (intact coronaries, nonsignificant and significant disease) for each group. Finally, we analysed the differences in survival curves obtained for each group. Statistical analysis was done with the software packages SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and SAS (version 6.12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and considering a p value <0.05 to be statistically significant.

Results

MSCT data

All coronary segments (1,470) were considered interpretable. Among the diabetic population (group 1) the prevalence of intact coronary arteries was 6.1%, that of nonsignificant disease was 34.7% and that of significant disease was 59.2%. Among the nondiabetic population (group 2), the prevalence was 20.4% for intact coronary arteries, 40.8% for nonsignificant disease and 38.8% for significant disease. Disease distribution between the two groups was significantly different ($p=0.0475$). The statistical difference remained after dividing the groups on the basis of clinical history and considering patients without a history of CAD ($p=0.02$). In this subgroup, among diabetic and nondiabetic patients, the prevalence of intact coronary arteries was 11.5% vs. 34.6%, respectively, that of nonsignificant disease was 46.2% vs. 53.9%, respectively, and that of significant disease was 42.3% vs. 11.5%, respectively ($p=0.02$).

Analysis of patients with a prior history of CAD showed no statistical difference with regard to disease prevalence and distribution, the rates among diabetic vs. nondiabetic patients being 0% vs. 4.4% for intact coronaries, 21.7% vs. 26.1% for nonsignificant disease and 78.3% vs. 69.5% for significant disease, respectively. Fig. 1 shows disease distribution as a function of symptoms and DM status. A correlation was evident between typical chest pain and significant disease for both groups, and among the diabetic population there was a higher prevalence of significant disease, whereas in the nondiabetic population there was a prevalence of intact coronary arteries (p value not significant). Fig. 2 depicts disease distribution in the subgroup of patients without a prior history of CAD. There was a higher prevalence of obstructive disease (causing $>50\%$ luminal narrowing) in the diabetic population ($p=0.02$), which also affected 33% of asymptomatic patients.

Kaplan-Meier. In caso di plurimi eventi in uno stesso paziente, solo il primo evento è stato considerato. Contestualmente per ogni gruppo è stata valutata, mediante Log-rank test, la relazione fra il tasso di eventi cardiaci e la presenza e la severità della coronaropatia riscontrata alla TCMS, considerando tre sottogruppi: coronarie indenni (nessuna evidenza di malattia coronarica), malattia non significativa (malattia coronarica determinante stenosi $\leq 50\%$) e malattia significativa (malattia coronarica determinante stenosi $>50\%$). Infine, abbiamo analizzato le differenze ottenute fra le curve di sopravvivenza dei due gruppi. L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (versione 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) e SAS (versione 6.12, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) e un valore di $p<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Dati TCMS

Tutti i segmenti coronarici (1470) sono stati considerati valutabili. Relativamente alla popolazione diabetica generale, gruppo I, la prevalenza delle coronarie indenni è stata del 6,1%, della malattia non significativa del 34,7% e della malattia significativa del 59,2%. La stessa prevalenza nei pazienti non diabetici, gruppo II, è stata del 20,4% per le coronarie indenni, del 40,8% per la malattia non significativa e del 38,8% per la malattia significativa. La differenza osservata fra i due gruppi relativa alla distribuzione di malattia è risultata significativa ($p=0,0475$). La differenza statistica permane suddividendo entrambi i gruppi in base alla storia clinica e considerando i pazienti senza storia pregressa di cardiopatia ischemica (CAD) ($p=0,02$). In tale sottogruppo, nei pazienti diabetici e non diabetici la prevalenza di coronarie indenni è risultata rispettivamente dell'11,5% vs. 34,6%, la prevalenza della malattia non significativa del 46,2% vs. 53,9% e la prevalenza della malattia significativa del 42,3% vs. 11,5% ($p=0,02$).

Analizzando i pazienti con storia pregressa di CAD, nessuna differenza statistica è stata osservata relativamente alla presenza e distribuzione della malattia coronarica, essendo la prevalenza di malattia nei pazienti diabetici vs. i pazienti non diabetici rispettivamente del 0% vs. 4,4% per le coronarie indenni, del 21,7% vs. 26,1% per la malattia non significativa e del 78,3% vs. 69,5% per la malattia significativa. In Fig. 1 viene riportata la distribuzione di malattia in funzione dei sintomi e della presenza del DM, nella quale si osserva una correlazione fra dolore tipico e malattia significativa per entrambi i gruppi e come nella popolazione diabetica vi sia una maggior prevalenza di malattia significativa, al contrario della popolazione non diabetica nella quale prevalgono le coronarie indenni (valore di p non significativo). In Fig. 2 viene analizzata la distribuzione di malattia nel sottogruppo di pazienti senza storia pregressa di CAD. Si osserva una maggior prevalenza di malattia ostruttiva (determinante stenosi $>50\%$) nella popolazione diabetica ($p=0,02$), che incide anche nel 33% dei pazienti asintomatici.

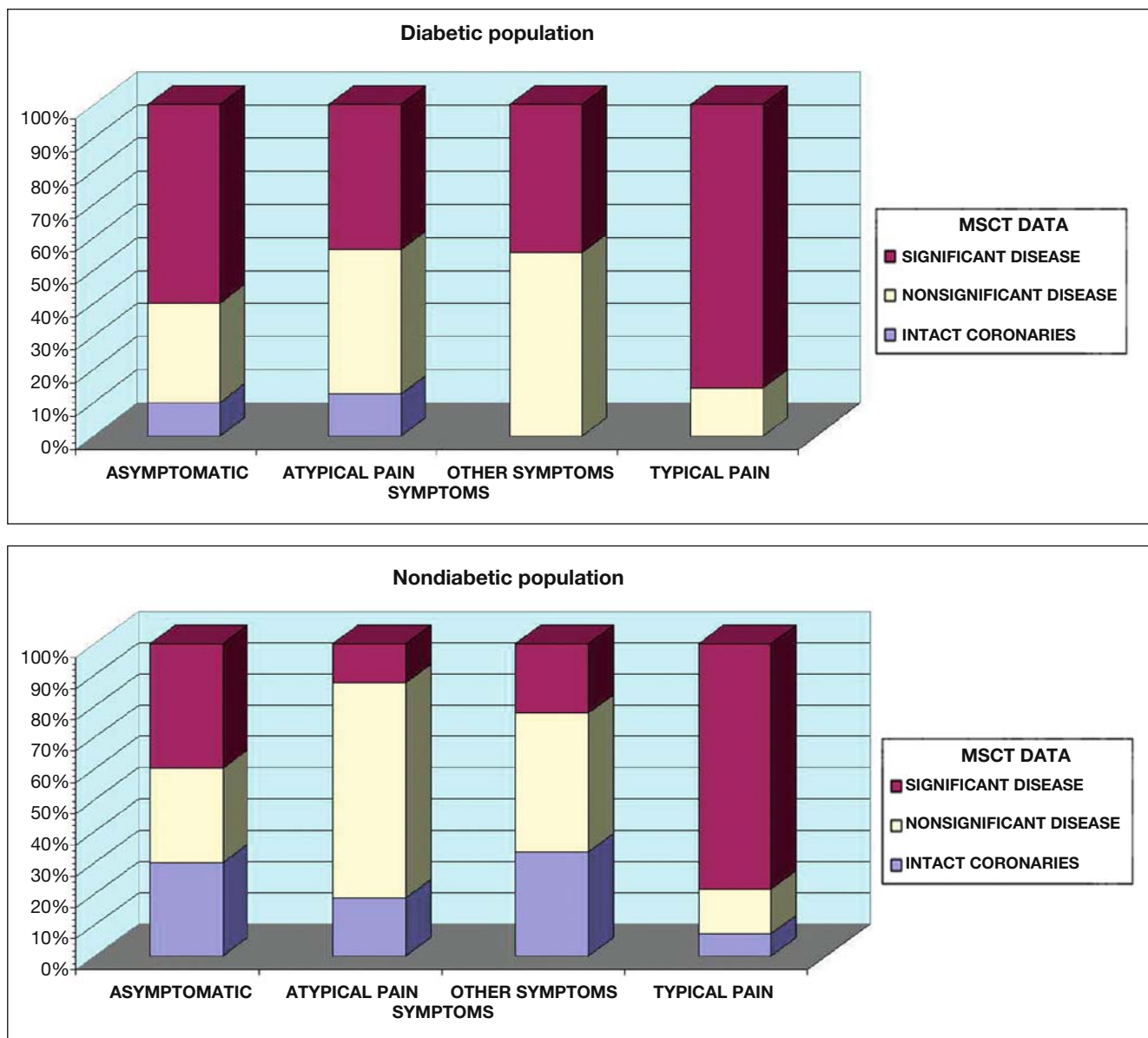


Fig. 1 Coronary artery disease distribution by type 2 diabetes mellitus status and clinical symptoms. Graphs show a higher prevalence of significant disease in the diabetic population (*top graph*) and of intact coronary arteries in the nondiabetic population (*bottom graph*). The prevalence of significant disease and combined significant and nonsignificant disease is higher among diabetic than nondiabetic patients. In particular, diabetic patients in the category “Other symptoms” have a high prevalence of significant disease. Moreover, there is a clear correlation between typical chest pain and significant disease in both patient groups.

Fig. 1 Distribuzione della malattia coronarica in base alla presenza di DM e alla sintomatologia clinica. I grafici illustrano come vi sia una maggior prevalenza di malattia significativa nella popolazione diabetica (in alto) e di coronarie indenni nella popolazione non diabetica (in basso). La prevalenza di malattia significativa e quella di malattia coronarica significativa e non significativa insieme è più elevata nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. In particolare si osserva anche come nei diabetici esista una consistente prevalenza di malattia significativa nella categoria altri sintomi. Inoltre, è evidente una correlazione fra dolore tipico e malattia significativa per entrambi i gruppi.

Follow-up

No patient was lost to follow-up. Mean duration of follow-up was 25 months (20 months \pm 3.1). In group 1, there were six MCE in five patients (10.2%), of which three were hospital admissions for unstable angina and three were non-ST-segment-elevation myocardial infarctions (NSTEMI). Of these, three events occurred in two patients without a histo-

Follow-up

Nessun paziente è stato perso al follow-up. La durata del follow-up è stata di 25 mesi (media 20 mesi \pm 3,1). Relativamente al gruppo 1, abbiamo registrato 6 ECM in 5 pazienti (10,2%), di cui 3 ricoveri per angina instabile e 3 sindromi coronariche acute senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI). Di questi, tre eventi si sono verificati in 2 pazienti senza storia pregressa di CAD e tre in 3 pazienti con

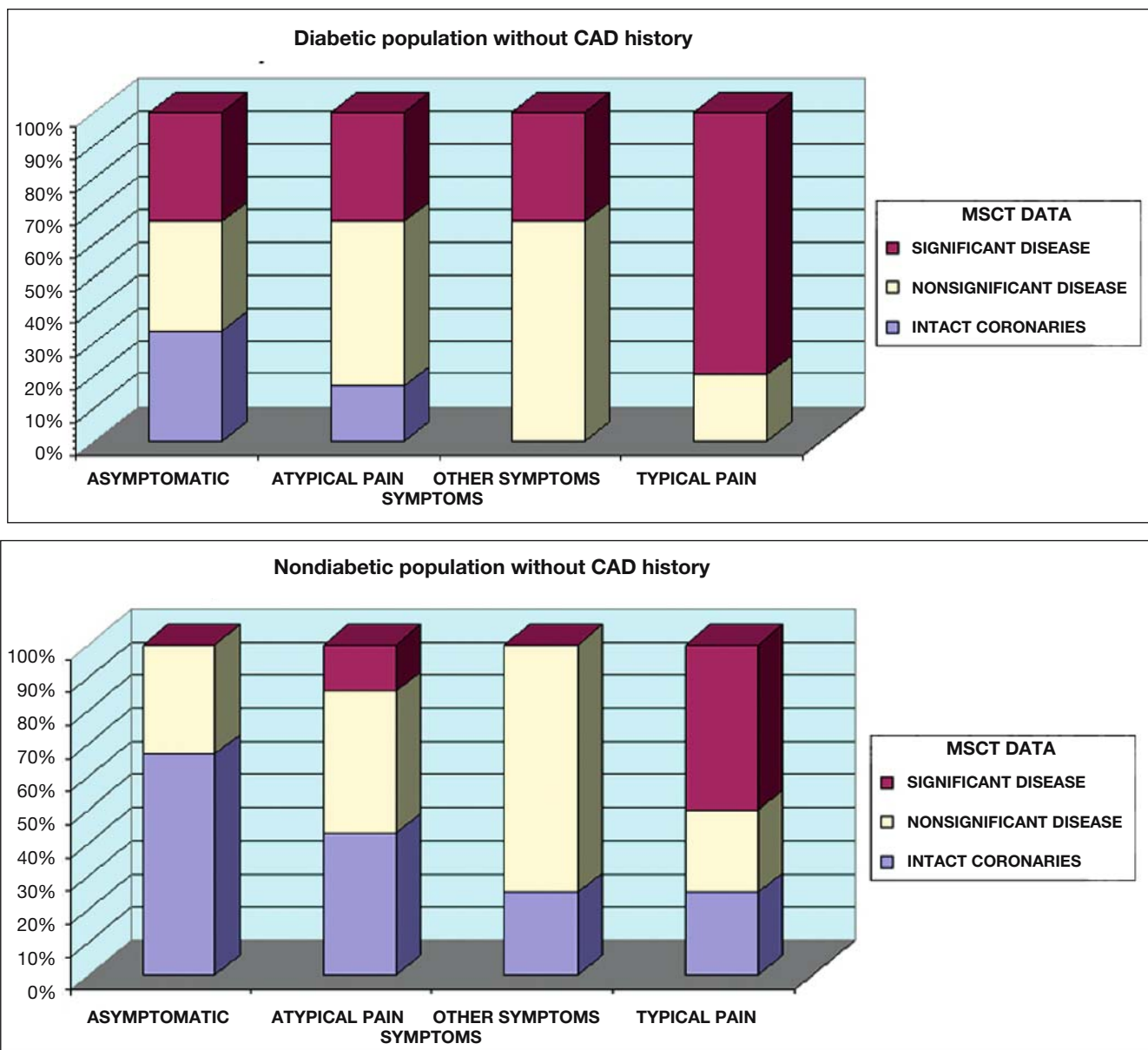


Fig. 2 Coronary artery disease (CAD) distribution by type 2 diabetes melitus status and clinical symptoms in the subgroup of patients without a prior history of CAD. The graphs show a significantly higher prevalence of significant disease ($p=0.02$) among diabetic (*top graph*) than nondiabetic (*bottom graph*) patients, whereas the prevalence of intact coronary arteries is higher in the nondiabetic population. Significant disease was also detected among asymptomatic diabetic patients with a prior history of CAD.

Fig. 2 Distribuzione della malattia coronarica in base alla presenza di DM e alla sintomatologia clinica nel sottogruppo di pazienti senza storia pregressa di CAD. Le figure illustrano come la prevalenza di malattia significativa sia significativamente maggiore (valore di $p=0,02$) nei pazienti diabetici (in alto) rispetto ai non diabetici (in basso) mentre la prevalenza di coronarie indenni è maggiore nella popolazione non diabetica. La malattia significativa è stata riscontrata anche nei pazienti diabetici asintomatici senza storia pregressa di CAD.

ry of CAD and three in three patients with a known history of CAD. All five patients were symptomatic and had significant disease on MSCT. In group 2, there was one non-Q myocardial infarction in one symptomatic patient (2%) who had a history of revascularisation and was found to have significant disease on MSCT.

The total number of myocardial revascularisation procedures in group 1 was 26 in 16 patients (32.6%), six of them without a prior history of CAD and ten with known CAD.

storia nota di CAD. Tutti e 5 i pazienti erano sintomatici e avevano malattia significativa alla TCMS. Relativamente al gruppo II, abbiamo registrato un infarto miocardico non-Q in un paziente (2%) sintomatico con storia pregressa di rivascularizzazione e malattia coronarica significativa alla TCMS.

Il numero totale delle rivascularizzazioni miocardiche nel gruppo I è stato 26 in 16 pazienti (32,6%), di cui 6 pazienti erano senza storia pregressa di CAD e 10 pazienti con storia nota di CAD. 13 pazienti sono stati sottoposti a

Thirteen patients underwent percutaneous revascularisation, whereas the remaining three underwent surgical revascularisation. The total number of revascularisation procedures in group 2 was ten in eight patients (16.3%), three of whom were without a history of CAD and five with a known history of CAD. Seven patients underwent percutaneous revascularisation, whereas one patient – with a history of CAD – underwent bypass grafting. Considering the multiple revascularisation procedures, group 1 underwent a significantly higher number of procedures than did group 2 ($p=0.0017$).

Figs. 3–5 illustrate the Kaplan-Meier survival curves considering MCE and the cumulative events (MCE and myocardial revascularisation procedures). In the case of multiple events occurring in one patient, only the first event was considered.

Univariate analysis of survival curves for both groups (group 1 vs. group 2) showed that DM was significantly correlated with a reduction in survival free of cumulative cardiac events ($p=0.046$) (Fig. 3a). Event-free survival during 25 months of follow-up was 64.1% for group 1 and 83.7% for group 2. The difference remains after subdividing the groups according to clinical history and considering patients without a history of CAD (survival in group 1 vs. group 2 was 76.9% vs. 88.5%, $p=0.27$) and with known CAD (survival in group 1 vs. group 2 was 45.7% vs. 78.3%, $p=0.08$) (Fig. 3c,d). If myocardial revascularisation procedures were excluded, during 25 months of follow-up, the likelihood of MCE was 12.3% for group 1 and 2% for group 2 (Fig. 3b).

The rate of cumulative cardiac events (MCE or myocardial revascularisations) as a function of CAD in diabetic vs. nondiabetic patients, respectively, was 0% vs. 0% for intact coronary arteries, 5.9% vs. 0% for nonsignificant disease and 51.7% vs. 42.1% for significant disease. For both groups, there was a statistically significant correlation between the rate of cumulative cardiac events and the presence of significant disease on MSCT (group 1: $p=0.003$; group 2: $p=0.0004$) (Fig. 4a,c). Event-free survival during 25 months of follow-up in the presence of significant disease (>50% stenosis) was 38.8% among diabetic patients (mean survival 547 days) and 57.9% among nondiabetic subjects. In the presence of nonsignificant disease ($\leq 50\%$ stenosis), event-free survival was 94.1% among diabetic patients vs. 100% among nondiabetic subjects. If we excluded revascularisation procedures and considered MCE only, in the presence of significant disease, group 1 had a 21% likelihood of events vs. 5.3% in group 2 (Fig. 4b,d).

Analysis of the rate of cumulative cardiac events as a function of DM status and previous history of CAD showed that diabetic patients without a history of CAD (group 1, CAD–) had similar clinical outcomes to nondiabetic patients with known CAD (group 2, CAD+, $p=0.75$). Event-free survival during 24 months of follow-up was 76.9% for

rivascolarizzazione percutanea, mentre i rimanenti 3 sono stati sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica. Il numero totale delle rivascolarizzazioni miocardiche nel gruppo II è stato invece 10 in 8 pazienti (16,3%), di cui 3 pazienti erano senza storia pregressa di CAD e 5 pazienti con storia nota di CAD. 7 pazienti sono stati sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, un solo paziente con storia di CAD a bypass. Considerando le rivascolarizzazioni multiple, il gruppo I è stato sottoposto ad un numero di rivascolarizzazioni significativamente più alto rispetto al gruppo II ($p=0,0017$).

Le Figg. 3–5 illustrano le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier considerando gli ECM e gli eventi cumulativi (ECM e rivascolarizzazioni miocardiche). In caso di eventi multipli in uno stesso paziente, solo il primo evento è stato considerato.

All'analisi univariata delle curve di sopravvivenza dei due gruppi, gruppo I vs. gruppo II, il DM è risultato significativamente correlato ad una riduzione della sopravvivenza libera da eventi cardiaci cumulativi ($p=0,046$) (Fig. 3a). La sopravvivenza libera da eventi a 25 mesi di follow-up è stata del 64,1% per il gruppo I e del 83,7% per il gruppo II. La differenza rimane evidente suddividendo entrambi i gruppi in base alla storia clinica e considerando i pazienti senza storia pregressa di CAD (sopravvivenza gruppo I vs. gruppo II 76,9% vs. 88,5%, $p=0,27$) e con CAD nota (sopravvivenza gruppo I vs. gruppo II 45,7% vs. 78,3%, $p=0,08$) (Fig. 3c,d). Escludendo le rivascolarizzazioni miocardiche, a 25 mesi di follow-up è risultata una probabilità di ECM del 12,3% per il gruppo I e del 2% per il gruppo II (Fig. 3b).

La tasso degli eventi cardiaci composti (ECM o rivascolarizzazioni miocardiche) relativamente alla malattia coronarica, nei pazienti diabetici verso i pazienti non diabetici, è stato rispettivamente dello 0% vs. 0% con coronarie indenni, del 5,9% vs. 0% in presenza di malattia non significativa e del 51,7% vs. 42,1% in presenza di malattia significativa. Per entrambi i gruppi, esiste una correlazione statisticamente significativa fra il tasso di eventi cardiaci cumulativi e la presenza di malattia significativa riscontrata alla TCMS (gruppo I: $p=0,003$; gruppo II: $p=0,0004$) (Fig. 4a,c). La sopravvivenza libera da eventi a 25 mesi di follow-up in presenza di malattia significativa (stenosi >50%) è stata del 38,8% nei pazienti diabetici (sopravvivenza media 547 giorni) e del 57,9% nei soggetti non diabetici. In presenza di malattia non significativa (stenosi $\leq 50\%$), la sopravvivenza libera da eventi è stata del 94,1% nei pazienti diabetici vs. il 100% nei soggetti non diabetici. Escludendo le rivascolarizzazioni e considerando solo gli ECM, in presenza di malattia significativa il gruppo I ha una probabilità di eventi del 21% vs. il 5,3% del gruppo II (Fig. 4b,d).

Analizzando il tasso di eventi cardiaci cumulativi in funzione della presenza del DM e della storia di pregressa CAD, è risultato che i pazienti diabetici senza storia di CAD (gruppo I, CAD–) hanno un outcome clinico sovrapponibile ai pazienti non diabetici con CAD nota (gruppo II, CAD+, $p=0,75$). La sopravvivenza libera da eventi a 24 mesi di follow-up è stata rispettivamente del 76,9% per il gruppo I CAD–, e del 78,3% per il gruppo II CAD+. La prognosi migliore è risultata per il gruppo II senza storia di CAD (grup-

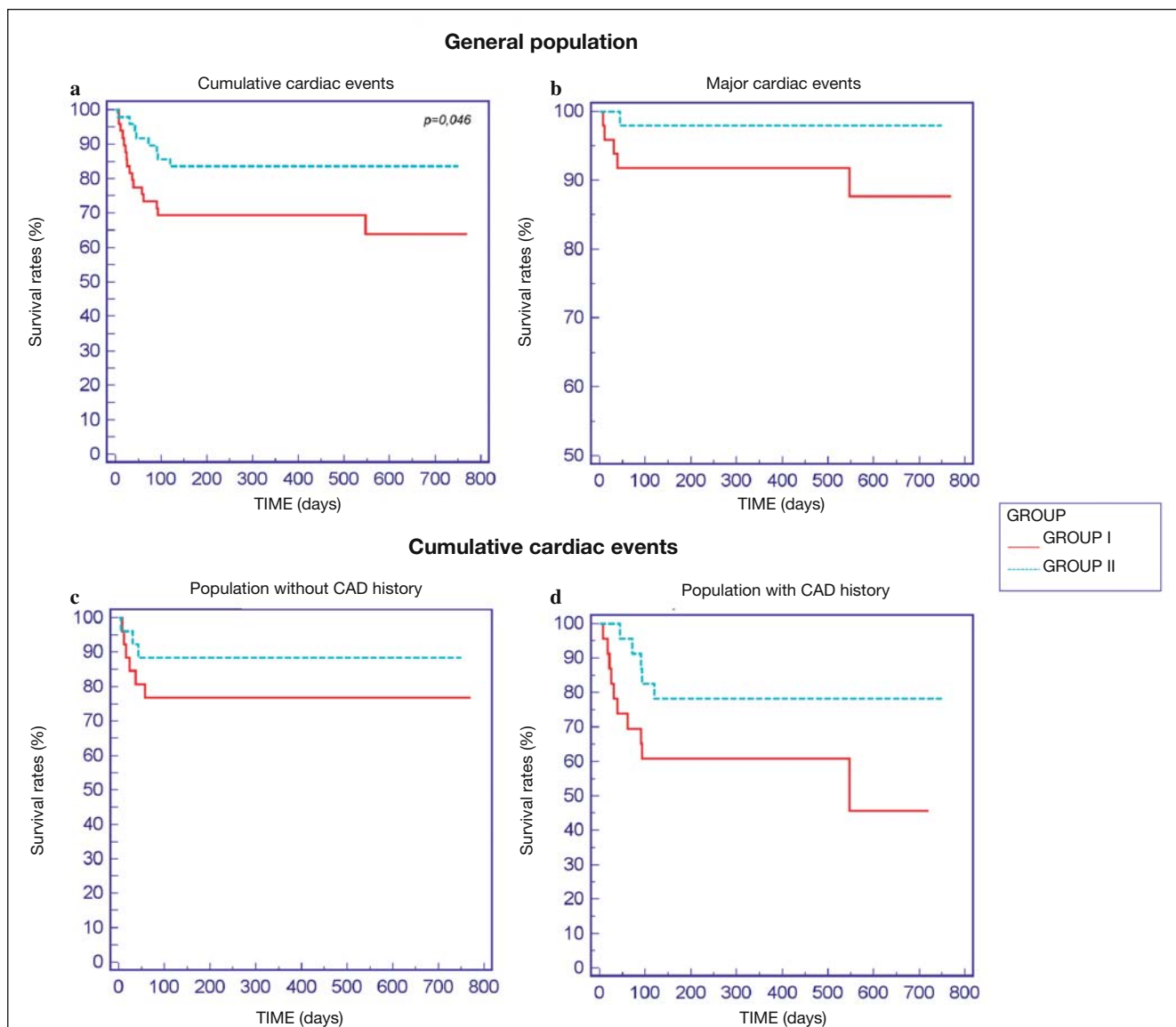


Fig. 3a-d Kaplan-Meier survival curves for diabetic patients (group 1, $n=49$) and nondiabetic patients (group 2, $n=49$). The rate of cumulative cardiac events is significantly higher in the general diabetic population than in the nondiabetic population ($p=0.046$) (a). Survival curve for major cardiac events (MCE) (b). During 25 months of follow-up, the likelihood of an MCE is 12.3% for group 1 and 2% for group 2. Rate of cumulative cardiac events is compared between the subgroups of patients with and without a history of coronary artery disease (CAD), respectively (c,d).

Fig. 3a-d Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) dei pazienti diabetici (gruppo I, $n=49$) e dei pazienti non diabetici (gruppo II, $n=49$). In a il tasso di eventi cardiaci cumulativi è significativamente più alto nella popolazione generale diabetica a confronto con la popolazione non diabetica ($p=0,046$). In b è riportata la curva di sopravvivenza per gli eventi cardiaci maggiori (ECM). A 25 mesi di follow-up, la probabilità di ECM è del 12,3% per il gruppo I e del 2% per il gruppo II. In c e d è riportato il tasso di eventi cardiaci cumulativi a confronto fra i due sottogruppi rispettivamente senza storia di CAD e con pregressa storia di CAD.

group 1 CAD⁻ and 78.3% for group 2 CAD⁺. Outcomes were better for group 2 without a history of CAD (group 2 CAD⁻, 88.5% event-free survival at 24 months) and worse for patients with DM and known history of CAD (group 1 CAD⁺, 45.7% survival at 24 months) (Fig. 5).

Discussion

Patients with type 2 DM are at a considerably higher risk of

po II CAD⁻, sopravvivenza libera da eventi a 24 mesi dell'88,5%), mentre la peggiore per i pazienti con DM e storia di CAD (gruppo I CAD⁺, sopravvivenza a 24 mesi del 45,7%) (Fig. 5).

Discussione

I pazienti con DM tipo-2 hanno un sostanziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari a confronto con la popolazione non diabetica. Inoltre, la mortalità cardiovascolare è

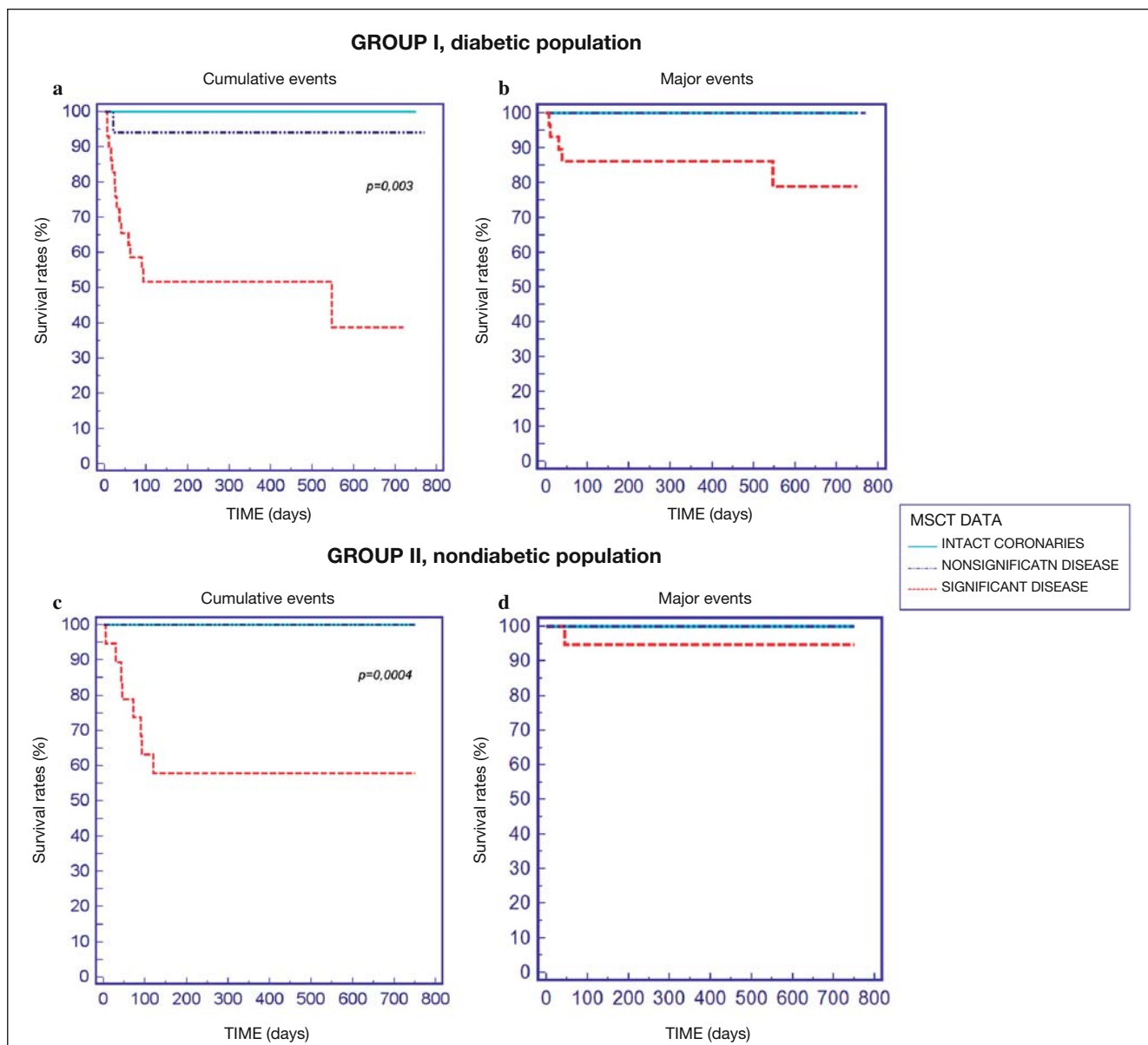


Fig. 4a-d Kaplan-Meier survival curves for diabetic patients (group 1, $n=49$) and nondiabetic patients (group 2, $n=49$) according to severity of coronary artery disease on multislice computed tomography. In both groups, significant disease is significantly correlated with adverse outcomes, considering both the rate of cumulative cardiac events (**a,c**) and major cardiac events (**b,d**), whereas the likelihood of events associated with the presence of intact coronary arteries is equal to 0%.

Fig. 4a-d Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) dei pazienti diabetici (gruppo I, $n=49$) e dei pazienti non diabetici (gruppo II, $n=49$) in relazione alla malattia coronarica rilevata dalla TCMS. In entrambi i gruppi la malattia significativa è significativamente correlata ad un outcome avverso, considerando il tasso sia di eventi cumulativi (**a e c**), sia di eventi cardiaci maggiori (**b,d**), mentre la probabilità di eventi associata alla presenza di coronarie indenni è pari a 0%.

cardiovascular events compared with the nondiabetic population. Cardiovascular disease is the leading cause of death among subjects with type 2 DM, accounting for 52% of all causes of death [14]. The negative impact of DM on outcomes is related to the more rapid progression of atherosclerotic disease, the onset of autonomic neuropathy, microangiopathy and, often, diabetic heart disease. There is substantial evidence that the risk of cardiovascular events associated with DM is two to four times higher compared

la principale causa di morte rappresentando il 52% di tutte le cause [14]. L'impatto prognostico negativo del DM è legato allo sviluppo più precoce e severo della malattia aterosclerotica, all'insorgenza della neuropatia autonoma, della microangiopatia e spesso della cardiomiopatia diabetica-correlata. Esistono ormai evidenze che il rischio di eventi cardiovascolari associato al DM è da 2 a 4 volte superiore rispetto alla popolazione non diabetica [2] e può essere considerato equivalente a quello dei pazienti non diabetici con storia di infarto miocardico [3]. Da qui la raccoman-

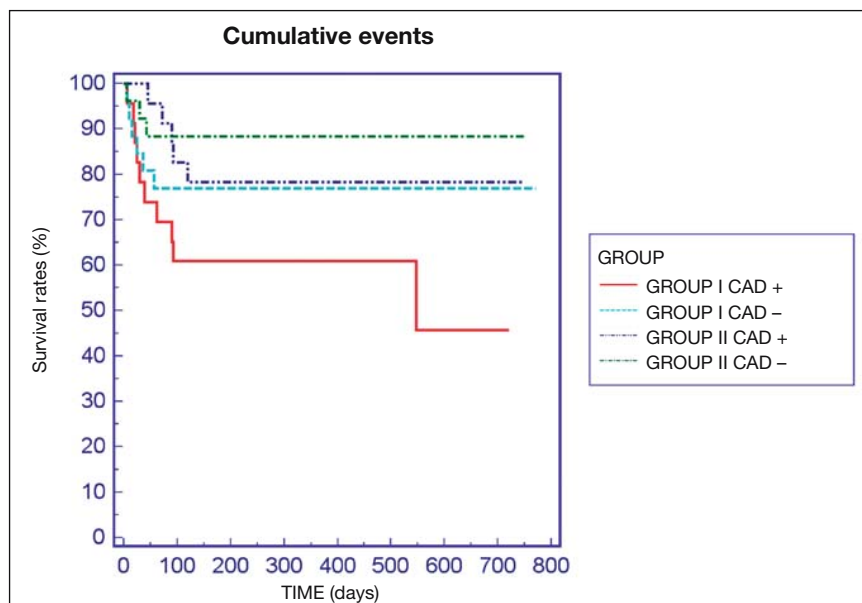


Fig. 5 Kaplan-Meier survival curves for both diabetic (group 1, n=49) and nondiabetic (group 2, n=49) patients according to clinical history. Survival curves show that event-free survival is better for nondiabetic patients without a history of coronary artery disease (CAD) (group 2, CAD-), whereas a worse outcome is correlated with type 2 diabetes mellitus and a history of CAD (group 1, CAD+). Diabetic patients without a history of CAD (group 1, CAD-) have a similar clinical outcome to nondiabetic patients with known CAD (group 2, CAD+).

Fig. 5 Curve di sopravvivenza cumulativa (Kaplan-Meier) dei pazienti diabetici (gruppo I, n=49) e dei pazienti non diabetici (gruppo II, n=49) in relazione alla storia clinica. Le curve di sopravvivenza dimostrano come la sopravvivenza libera da eventi sia migliore per i pazienti non diabetici senza storia di CAD (gruppo II, CAD-) mentre la prognosi peggiore è correlata alla presenza del DM nei soggetti con storia di CAD (gruppo I, CAD+). Inoltre, i pazienti diabetici senza storia di CAD (gruppo I, CAD-) hanno un outcome clinico sovrapponibile ai pazienti non diabetici con CAD nota (gruppo II, CAD+).

with nondiabetic subjects [2] and comparable to the risk in nondiabetic patients with a history of myocardial infarction [3]. Hence, the recommendation of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association to consider DM as a risk factor equivalent to known CAD [15, 16].

The early detection of ischaemic CAD and risk stratification in patients with known CAD are crucial for optimising the management of diabetic patients. The diagnostic tests used to date have been exercise ECG and cardiac imaging during pharmacological stress (ECG, myocardial perfusion scintigraphy and magnetic resonance imaging). The prognostic usefulness of these examinations has been validated by numerous studies and, in general, patients with normal cardiac stress imaging have a yearly rate of cardiac events <1%. The predictive value of a normal stress test cannot, however, be applied to patients with DM [17]. Microangiopathy and multivessel atherosclerotic disease in diabetic patients are not easy to evaluate with imaging methods that intrinsically identify regional defects in cardiac perfusion or contractile function. In diabetic patients, several confounding factors exist for the interpretation and value of the examination: the high pain threshold due to autonomic neuropathy, the multivessel nature of CAD, ECG abnormalities at baseline, a frequently poor exercise capacity, coexistence of peripheral artery disease and the use of combination ther-

dazione da parte delle Società Scientifiche Americane ed Europee per lo studio del diabete di considerare il DM come un fattore di rischio equivalente alla malattia coronarica nota [15, 16].

Per l'ottimizzazione del management dei pazienti diabetici, sono di fondamentale importanza l'identificazione precoce della cardiopatia ischemica e la stratificazione del rischio nei soggetti con CAD nota. I test diagnostici fino ad oggi usati sono stati l'elettrocardiogramma sotto sforzo e le metodiche di imaging cardiaco sotto stress farmacologico (ecografia, scintigrafia miocardica e risonanza magnetica nucleare). L'utilità prognostica di questi esami è stata validata in numerosi studi e, in generale, i pazienti con imaging cardiaco sotto stress normale hanno un tasso annuale di eventi cardiaci <1%. Tuttavia, il valore predittivo di un normale studio diagnostico sotto stress non è applicabile ai pazienti con DM [17]. La microangiopatia e la multi-distrettualità della malattia aterosclerotica nei pazienti diabetici non sono facilmente valutabili da metodiche di imaging che intrinsecamente identificano anomalie regionali della perfusione o della funzione miocardica contrattile. Nei pazienti diabetici esistono diversi fattori confondenti per l'interpretazione e la validità dell'esame: l'elevata soglia del dolore per la neuropatia autonoma, la natura multivasale della coronaropatia, le anomalie elettrocardiografiche di base, una frequente ridotta performance all'esercizio, la coesistenza di arteriopatia periferica e l'utilizzo di una terapia multi-farmaco. Questi elementi contribuiscono ad elevare il numero

apy. All these factors contribute to elevate the number of false negative findings on stress cardiac imaging tests in diabetic patients.

Several studies have confirmed that despite a negative stress test, diabetic patients have a twofold greater likelihood of myocardial infarction or cardiac death compared with nondiabetic patients (3%–6% depending on the series) [18–20]. In this scenario, MSCT might have a potential role in improving the clinical ability to stratify risk in diabetic subjects (Fig. 6, 7). The method has been widely validated as a diagnostic tool in high-risk populations and has been partially validated in patients at intermediate or low risk of CAD. In particular, many series have demonstrated a high negative predictive value (close to 100%) compared with coronary angiography, which enables MSCT to be used as a useful noninvasive diagnostic tool to exclude the presence of CAD [4–11]. However, the prognostic value of MSCT has not been extensively investigated. Pundziute et al. [21] recently demonstrated that MSCT is able to provide independent prognostic information over clinical risk factors. The authors studied 100 symptomatic patients with known (35%) or suspected (65%) CAD and found, as we did, that the presence of intact coronary arteries was associated with a 0% incidence of cardiac events at 12 months, whereas patients with CAD had a higher risk of cumulative cardiac events (63% for significant disease, 8% for nonsignificant disease).

In our study as well, the presence of intact coronary arteries was associated with excellent prognosis in both diabetic and nondiabetic patients (event rate 0%). As a result, the absence of CAD on MSCT has a strong negative predictive value for short-term cardiac events, even in patients at high cardiovascular risk such as those with DM. The cardiac event rate correlated significantly with the presence of significant disease on MSCT in both groups. An interesting finding of our study was that the prevalence of significant disease was higher in group I subjects, especially in the subgroup without a history of CAD ($p=0.02$), where it affected also 33% of asymptomatic patients. It has been reported that two asymptomatic diabetic patients out of five have an abnormal stress test suggesting silent myocardial ischaemia [22] and that 65% of them have significant CAD ($\geq 50\%$ stenosis) documented by coronary angiography [23]. Furthermore, in a large autopsic study of diabetic patients without ante mortem evidence of CAD, the prevalence of high-grade CAD was approximately 50% among subjects <65 years and 75% for those <65 years [24]. By extrapolation, our patient series appears to be representative of these data.

Survival free of cumulative cardiac events was significantly lower among diabetic compared with nondiabetic patients ($p=0.046$). In addition, diabetic patients underwent a higher total number of revascularisation procedures com-

di falsi negativi associati a metodiche di imaging cardiaco sotto stress nella popolazione diabetica.

In numerosi studi, è stato infatti confermato come, in presenza di un esame di imaging sotto stress negativo, i pazienti diabetici abbiano una probabilità superiore a 2 volte di infarto miocardico o morte cardiaca rispetto ai non diabetici (dal 3% al 6% a seconda delle casistiche) [18–20]. In questo scenario, la TCMS potrebbe avere un potenziale ruolo nel migliorare l'abilità clinica nella stratificazione del rischio nei soggetti diabetici (Fig. 6, 7). La metodica è stata ampiamente validata come strumento diagnostico in pazienti ad alto rischio e parzialmente nelle popolazioni a rischio intermedio e basso di rischio di CAD. In particolare, in numerose serie è stato dimostrato l'elevato valore predittivo negativo (prossimo al 100%) a confronto con la coronarografia che consente di utilizzare la TCMS come utile strumento diagnostico non invasivo per escludere la presenza di coronaropatia [4–11]. Tuttavia, il valore prognostico della TCMS non è ancora stato investigato in maniera estensiva. Pundziute et al. [21], hanno recentemente dimostrato come la TCMS sia in grado di fornire informazioni prognostiche indipendenti rispetto ai fattori di rischio. Gli Autori hanno studiato 100 pazienti sintomatici con nota (35%) o sospetta (65%) CAD, e come nel nostro studio, hanno riscontrato che la presenza di coronarie indenni è associata ad un'incidenza di eventi cardiaci a 12 mesi dello 0%, mentre i pazienti con lesioni coronariche hanno associato il rischio più elevato di eventi cardiaci cumulativi (63% per la malattia significativa, 8% per la malattia non significativa).

Anche nel nostro studio la presenza di coronarie indenni è associata ad una prognosi eccellente, in entrambi i gruppi di pazienti diabetici e non diabetici (tasso di eventi 0%). Di conseguenza l'assenza di malattia coronarica documentabile alla TCMS ha un forte valore predittivo negativo di eventi cardiaci nel breve termine, anche nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare come nel DM. Il tasso di eventi cardiaci è risultato significativamente correlato alla presenza di malattia significativa rilevata dalla TCMS in entrambi i gruppi. Un dato del nostro lavoro è che la prevalenza di malattia significativa è maggiore nel gruppo I, soprattutto nel sottogruppo senza storia di CAD pregressa ($p=0,02$) dove è presente anche nel 33% dei pazienti asintomatici. È noto dalla letteratura che 2 pazienti diabetici asintomatici su 5 hanno uno stress test anormale indicativo di ischemia miocardica silente [22] e di questi il 65% ha una coronaropatia significativa (stenosi $\geq 50\%$) documentata all'angiografia coronarica [23]. Inoltre, in un ampio studio autopsico in pazienti diabetici senza evidenza ante-mortem di CAD, la prevalenza di coronaropatia di alto grado è stata approssimativamente del 50% al di sotto dei 65 anni e del 75% per quelli <65 anni [24]. Per estrapolazione, la nostra serie di pazienti sembra essere rappresentativa di questi dati.

La sopravvivenza libera da eventi cardiaci cumulativi è risultata significativamente inferiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici ($p=0,046$). Inoltre, un dato che è emerso dal nostro lavoro è che i pazienti diabetici sono

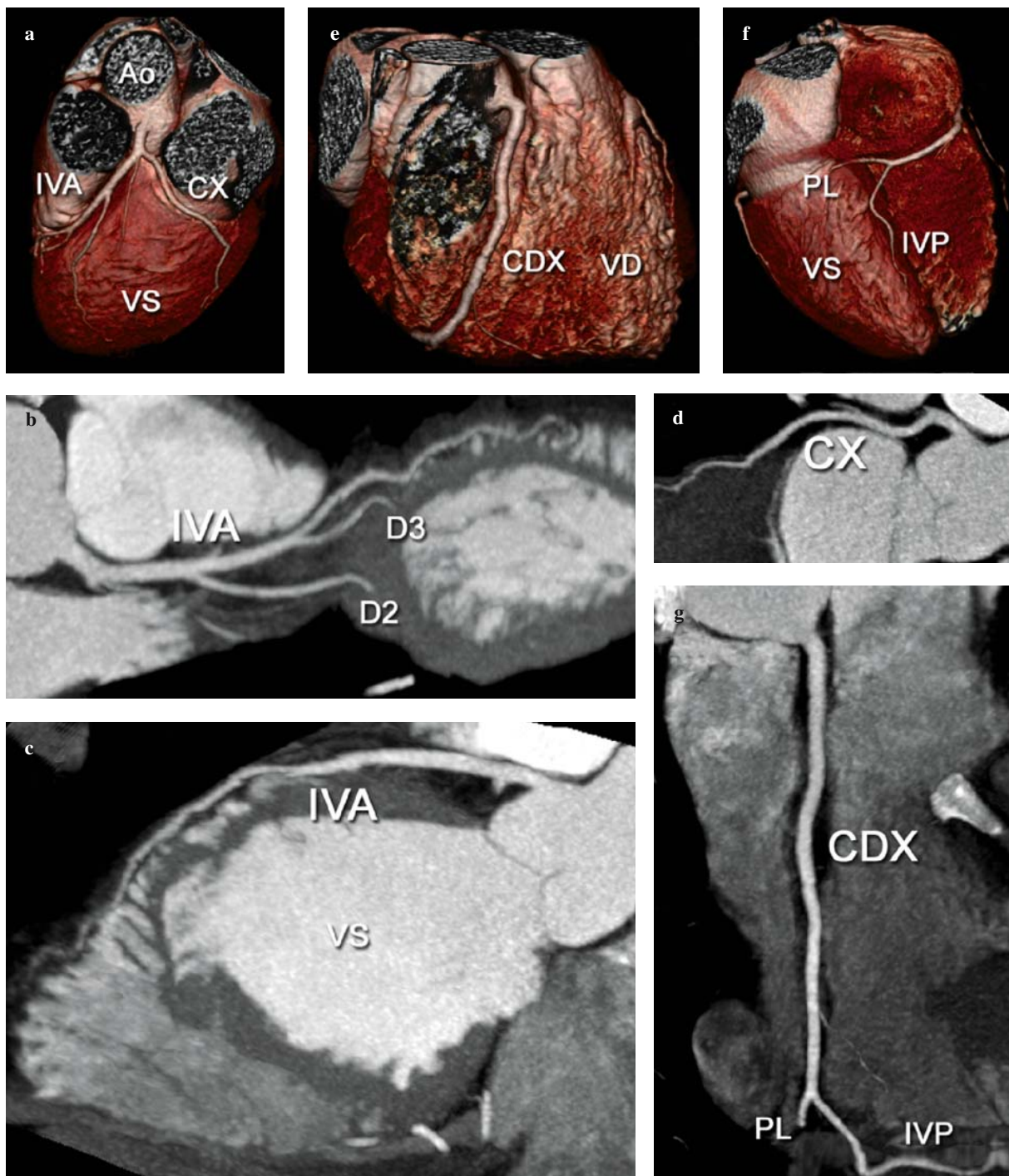


Fig. 6a-g A 51-year-old diabetic man with intact coronary arteries on multislice computed tomography. Volume-rendered (VR) and curved multiplanar reconstructions (MPRs) of the left main coronary artery (**a-d**) show the presence of three diagonal branches and one marginal branch. VR and curved MPRs of the right coronary artery (**e-g**) show a dominant vessel with well-depicted PL and IVP branches. Ao, ascending aorta; CDX, right coronary artery; CX, circumflex artery; IVA, anterior interventricular or anterior descending coronary artery; D2 and D3, diagonal branches; IVP, posterior interventricular coronary artery; PL, posterolateral branch; VD, right ventricle; VS, left ventricle.

Fig. 6a-g La figura mostra un esempio di paziente maschio di 51 anni diabetico nel quale l'albero coronarico risulta essere indenne da malattia coronarica rilevabile mediante TCMS. Le immagini della coronaria sinistra (**a-d**) in volume rendering e mediante ricostruzioni multiplanari curve mostrano la presenza di 3 rami diagonali e di un ramo marginale. La coronaria destra (**e-g**) in volume rendering e mediante ricostruzioni multiplanari curve mostrano un vaso dominante con i rami PL e IVP ben rappresentati. Ao, aorta ascendente; CDX, coronaria destra; CX, coronaria circonflessa; IVA, coronaria interventricolare o discendente anteriore; D2 e D3, rami diagonali; IVP, coronaria interventricolare posteriore; PL, ramo postero-laterale; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

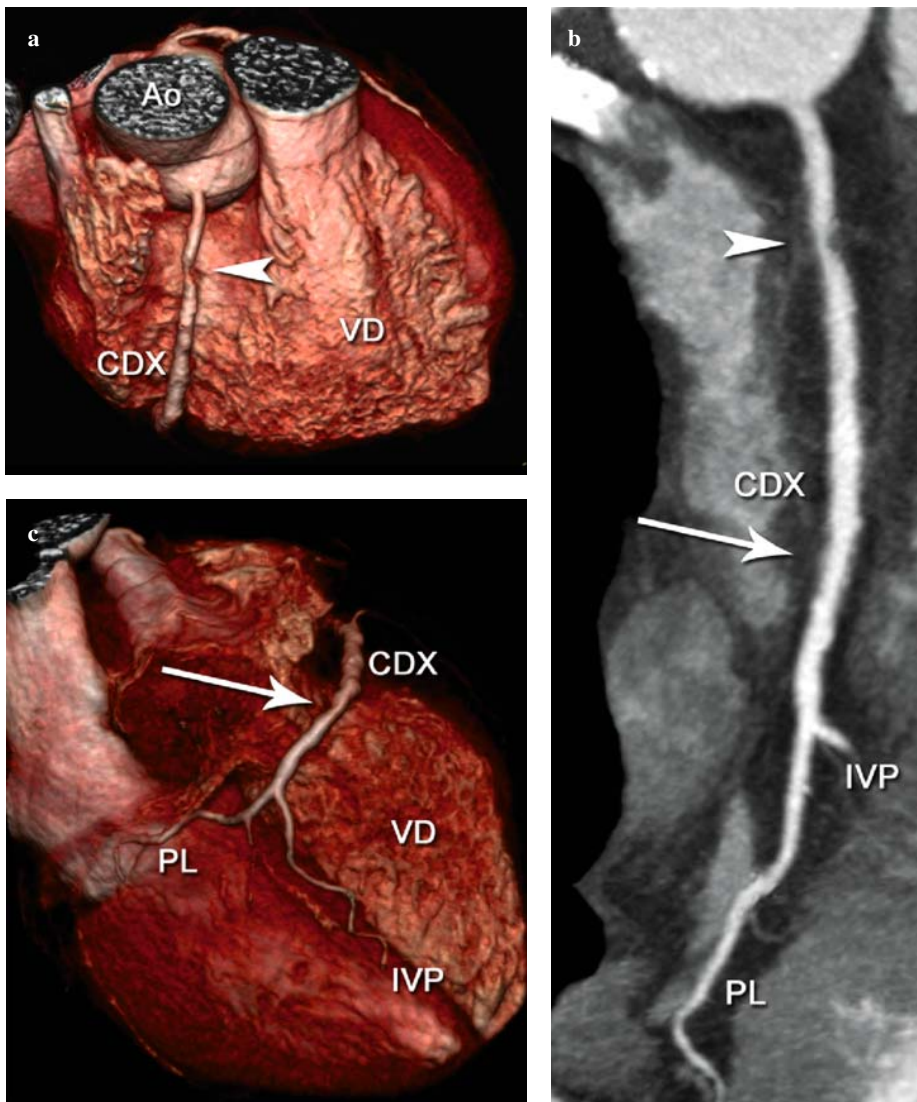


Fig. 7a-c A 45-year-old nondiabetic man with negative stress test (exercise electrocardiogram) and significant coronary artery disease (>50% stenosis) on multi-slice computed tomography. The volume-rendered image (a) demonstrates stenosis of the proximal-middle segment (arrowhead). The curved multiplanar reconstruction (MPR) (b) allows evaluation of the stenosis (arrowhead) and plaque, which appears eccentric and predominantly non-calcified. The same curved MPR image (c) shows the presence of an atheromatous segment (arrow) without significant narrowing, which can also be seen on volume-rendered image between the middle and distal segment of the right coronary artery. Ao, ascending aorta; CDX, right coronary artery; IVP, posterior interventricular artery; PL, posterolateral branch; VD, right ventricle.

Fig. 7a-c La figura mostra un esempio di paziente maschio non diabetico di 45 anni con test provocativo (i.e. ECG da sforzo) negativo nel quale si osserva la presenza di malattia coronarica significativa (>50%) mediante TCMS. L'immagine volume rendering (a) mostra la presenza di una stenosi al tratto prossimale-medio (testa di freccia). Analogamente l'immagine multiplanare curvata (b) permette di valutare la presenza della stenosi (testa di freccia) con le caratteristiche della placca che appare eccentrica e prevalentemente non calcifica. Nella stessa immagine multiplanare curvata (c) si osserva la presenza di un tratto ateromasico (freccia) senza significativa riduzione di calibro che appare evidente anche sull'immagine volume rendering al passaggio tra segmento medio e distale della CDX. Ao, aorta ascendente; CDX, coronaria destra; IVP, coronaria interventricolare posteriore; PL, ramo postero-laterale; VD, ventricolo destro.

pared with nondiabetic patients ($p=0.0017$); this could indicate greater instability and progression of atherosclerotic disease. Finally, diabetic patients without a history of CAD had a similar clinical outcome to nondiabetic patients with a prior history of ischaemic CAD. Our clinical results are similar to those of previous prognostic studies that used echocardiography and stress perfusion scintigraphy. In particular, Giri et al., in their large multicentric study, demonstrated that the outcome of diabetic patients with normal myocardial perfusion imaging was initially identical to that of nondiabetic patients but worsened dramatically after 2 years [25]. Moreover, diabetic patients with abnormal perfusion imaging had a increased risk of cardiac events for each grade of perfusion abnormality detected. Similar results have been reported by Cortigiani et al., who studied a large number of patients with known or suspected CAD using pharmacological stress echocardiography [26]. During a mean follow-up of 31 months, the incidence of cardiac

stati sottoposti ad un numero totale di rivascularizzazioni significativamente più alto rispetto ai non diabetici ($p=0,0017$); questo potrebbe indicare una maggior instabilità e progressione della malattia aterosclerotica. Infine, è risultato che i pazienti diabetici senza storia di CAD hanno un outcome clinico sovrapponibile ai soggetti non diabetici con storia pregressa di cardiopatia ischemica. I nostri risultati clinici sono analoghi a quelli di precedenti studi prognostici condotti con ecografia e scintigrafia sotto stress. In particolare, Giri et al., nel loro ampio studio multi-centrico, hanno dimostrato come la prognosi nei pazienti diabetici con normale scintigrafia sotto stress sia inizialmente paragonabile a quella dei pazienti non diabetici, con drammatico peggioramento dopo i 2 anni [25]. Inoltre, in presenza di un esame scintigrafico positivo, i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici hanno un maggior rischio di eventi cardiaci per ogni grado di anomalia di perfusione dimostrata. Risultati simili sono stati riportati dal gruppo di Cortigiani che ha studiato un ampio numero di pazienti con nota o sospetta CAD tramite ecografia sotto stress farmacologico

events was significantly higher among diabetic subjects without a history of CAD than among nondiabetic patients with known CAD. In addition, a normal stress test was associated with a twofold higher annual rate of cardiac events among diabetic compared with nondiabetic patients. Finally, these data have also been confirmed by studies conducted with electron-beam computed tomography (EBCT) for quantifying coronary calcium. Raggi et al. [27] found very low mortality rates from all causes among asymptomatic diabetic subjects without coronary calcium (approx. 1% at 5 years). Furthermore, every increase in coronary calcium was associated with a greater increase in mortality for diabetic compared with nondiabetic patients. The role of EBCT remains, however, controversial in that a later study failed to demonstrate its prognostic value in diabetic patients [28].

Conclusions

In conclusion, together with good diagnostic accuracy, MSCT can provide additional prognostic value. Our results in the midterm follow-up agree with those of previous epidemiological and prognostic studies, according to which DM is associated with significantly worse outcomes relative to the general population. Our midterm results demonstrate that MSCT has 100% negative predictive value in subjects with intact coronary arteries and enables risk stratification in patients with CAD, given that the rate of cardiac events is significantly correlated with the presence of significant disease.

References/Bibliografia

- [No authors listed] (1999) Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 100:1132–1133
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434–444
- Haffner SM, Letho S, Ronnema T et al (1998) 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* 339:229–234
- Mollet NR, Cademartiri F, Van Mieghem C et al (2005) High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for for diagnostical conventional coronary angiography. *Circulation* 112:2318–2323
- Leschka S, Alkadhi H, Plass A et al (2005) Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 26:1482–1487
- Raff GL, Gallagher MJ, O'neill WW et al (2005) Diagnostic accuracy of MSCT coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 46:552–557
- Pugliese F, Mollet NR, Runza G et al (2006) Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 16:575–582
- Nikolaou K, Knez A, Rist C et al (2006) Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *AJR Am J Roentgenol* 187:111–117
- Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al (2004) Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 109:14–17

[26]. Al follow-up medio di 31 mesi, l'incidenza di eventi cardiaci è risultata significativamente più alta nei soggetti diabetici senza storia di CAD rispetto ai pazienti non diabetici con nota CAD. Inoltre, uno stress test normale è risultato associato a un tasso annuale di eventi cardiaci più di 2 volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici. Infine, questi dati sono stati confermati anche da studi condotti con la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) per la quantificazione del calcio coronarico. Raggi et al. [27] hanno dimostrato un tasso estremamente basso di mortalità da tutte le cause nei soggetti diabetici asintomatici senza calcio coronarico (circa l'1% a 5 anni). Inoltre, ogni aumento del calcio coronarico è risultato correlato ad un aumento della mortalità più elevato nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Tuttavia, il ruolo dell'EBCT rimane controverso in quanto uno studio successivo non è riuscito a dimostrarne il beneficio prognostico nei pazienti diabetici [28].

Conclusioni

Concludendo, la TCMS, insieme all'accuratezza diagnostica, può offrire un valore prognostico aggiunto. I nostri risultati, nel follow-up a medio termine, sono concordi a quelli di precedenti studi epidemiologici e prognostici secondo cui il DM è associato ad un outcome significativamente peggiore rispetto alla popolazione normale di controllo. I nostri risultati nel medio termine dimostrano che la TCMS ha un valore predittivo negativo del 100% in presenza di coronarie indenni e, nei pazienti con malattia coronarica, consente una stratificazione del rischio essendo il tasso di eventi cardiaci significativamente correlato alla presenza di malattia significativa.

10. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M et al (2004) Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 28:449–454
11. Cademartiri F, Runza G, Belgrano M et al (2005) Introduction to coronary imaging with 64-slice computed tomography. *Radiol Med* 110:16–41
12. Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt et al (2004) IV contrast administration for CT coronary angiography on a 16-multidetector-row helical CT scanner: test bolus vs. bolus tracking. *Radiology* 233:817–823
13. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary arterter disease. Report of the Ad Hoc Committee for grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51:5–40
14. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al (2001) Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44:S14–S21
15. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al (2007) 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* 28:88–136
16. American Diabetes Association (2000) Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 23:S57–S60
17. Kamalesh M, Feigenbaum H, Sawada S (2007) Assessing prognosis in patients with diabetes mellitus—the Achilles’ heel of cardiac stress imaging tests? *Am J Cardiol* 99:1016–1019
18. Chaowalit N, Arruda AL, McCully RB et al (2006) Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 47:1029–1036
19. Marwick TH, Case C, Sawada S et al (2002) Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 25:1042–1048
20. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR et al (2003) Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* 26:1074–1078
21. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW et al (2007) Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 49:62–70
22. Wackers F, Young L, Inzucchi S et al (2004) Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *Diabetes Care* 27:1954–1961
23. Scognamiglio R, Negut C Ramondo A et al (2006) Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47:65–71
24. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo JP et al (2002) Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40:946–953
25. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al (2002) Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105:32–40
26. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R et al (2006) Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 47:605–610
27. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS et al (2004) Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663–1669
28. Qu W, Le TT, Azen SP et al (2003) Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care* 26:905–910