

糖代謝異常を有する冠動脈疾患の微小血管機能

Coronary Microvascular Dysfunction in Coronary Artery Disease Associated With Glucose Intolerance

中嶋 寛
秋山 祐里
田崎 洋文
本田 幸治
片山 知之
矢野 捷介*

Hiroshi NAKASHIMA, MD
Yuri AKIYAMA, MD
Hiroyuki TASAKI, MD
Yukiharu HONDA, MD
Tomoyuki KATAYAMA, MD
Katsusuke YANO, MD*

Abstract

Coronary flow reserve is used as an indicator to assess coronary microvascular function in the absence of obstructive coronary atherosclerosis. Diabetic patients, even with angiographically normal coronary arteries, show significantly reduced coronary flow reserve. This study evaluated coronary microcirculation in coronary artery disease complicated by glucose intolerance.

Thirty-three patients with coronary artery disease were divided into three groups: Fourteen patients without glucose intolerance (control group), 8 with impaired glucose tolerance (IGT group), and 11 with noninsulin dependent diabetes mellitus (DM group). A Doppler guide wire was used to measure phasic coronary blood flow velocity in the left anterior descending artery without significant stenosis ($\geq 40\%$ diameter narrowing). Coronary flow reserve was determined by intracoronary 10 mg papaverine hydrochloride administration which induced maximal hyperemia.

Coronary flow reserve was decreased in the DM group compared with the control group (2.1 ± 0.6 vs 3.1 ± 0.9 , $p=0.004$), and that in the IGT group (2.5 ± 0.9) did not show a significant difference compared with the other two groups. Vessel characteristics, such as infarct- or noninfarct-related artery and previous coronary angioplasty, did not have an influence on the results. Other coronary risk factors, left ventricular function, and hemodynamic findings were comparable in the three groups.

This study demonstrates that diabetes mellitus may cause functional microvascular abnormalities in coronary artery disease.

J Cardiol 1997; 30: 59-65

Key Words

Coronary artery disease, Diabetes mellitus, Coronary microcirculation, Doppler ultrasound (Doppler guide wire, coronary flow reserve)

はじめに

糖尿病患者の冠動脈では多枝病変が高頻度に認められ、急性心筋梗塞を発症した際の院内死亡率も高く、長期予後も不良である¹⁻³⁾。また、造影上、正常冠動脈像を呈しているにもかかわらず、アセチルコリンに対する内皮依存性の血管拡張能が低下していることが知られている⁴⁾。

糖尿病の冠微小循環については、Nitenberg ら⁴⁾と Nahser ら⁵⁾が器質的狭窄のない冠動脈枝の冠血流予備能 (coronary flow reserve) が低下していることを見出し、糖尿病による冠微小血管障害を明らかにした。この予備能は網膜症の合併例では更に低下するとされ、微小血管障害と糖尿病の重症度との関連も示唆されている⁶⁾。糖尿病は冠動脈疾患例の微小血管も同様に障

長崎市立市民病院 循環器内科：〒850 長崎市新地町 6-39; *長崎大学医学部 第三内科，長崎

Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Nagasaki; *The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

Address for reprints: NAKASHIMA H, MD, Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Shinchimachi 6-39, Nagasaki 850

Manuscript received January 28, 1997; revised June 2, 1997; accepted June 3, 1997

Selected abbreviations and acronyms

DM=diabetes mellitus
IGT=impaired glucose tolerance
PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty

害すると推測されるが、冠動脈疾患では冠血流予備能に影響する他の冠危険因子、血行動態、左室壁運動異常、および経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) などの様々な要因が複雑に介在しているため、その中で糖尿病の果たす役割は必ずしも明らかではない。

本研究では糖尿病および耐糖能障害が冠微小血管機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、冠血流予備能を指標として検討した。その際の phasic な冠血流はドップラーガイドワイヤーを用いて測定した⁷⁾。

対象と方法

対象は冠動脈疾患 33 例で、内訳は陳旧性心筋梗塞 21 例と狭心症 12 例である。既にインスリン治療が行われ糖尿病の診断が確実な 2 例を除く 31 例に対して 75 g 経口負荷試験を行った。その結果を World Health Organization (WHO) の基準に基づき判定し⁸⁾、糖代謝異常を認めない 14 例を対照群、耐糖能障害 8 例を耐糖能障害群、糖尿病 11 例を糖尿病群とした。

最初、これら 3 群間で冠危険因子、血行動態、左心機能について比較を行った。このうち血行動態については大動脈圧、心拍数×収縮期血圧、左室拡張末期圧を検討した。左心機能は左室造影により面積-長さ法を用いて左室駆出率と左室拡張末期容量を求めた。

冠血流速度の測定は、有意狭窄 (径狭窄率 $\geq 40\%$) を認めない左前下行枝を対象とした。前もって PTCA を前下行枝に加えた例では、再狭窄がなく、かつ PTCA より少なくとも 3 ヶ月以上経過した時期に血流速度を測定した。すなわち冠動脈入口部に留置した 5F の Judkins タイプ造影用カテーテルよりドップラーガイドワイヤー (Cardiometrics 製, U.S.A.) を進め、左前下行枝中間部の血流速度をパルス・ドップラー法にて測定した。ドップラーガイドワイヤーは直径 0.014 inch で 15 MHz のトランスデューサーを先端に装着し、超音波ビームはトランスデューサーより 28° の角度で広がり、サンプリングボリュームは先端より 5.2 mm の位置に設定した。ドップラー信号は FloMap 装置

(Cardiometrics 製, U.S.A.) を用いて、オンラインにて高速 Fourier 変換を行った。処理された信号はグレイスケールのスペクトログラムに表示した。Isosorbide dinitrate 2.5 mg 投与後の血流を baseline 血流とし、papaverine hydrochloride 10 mg 投与後の血流を充血時の血流とした。

冠血流予備能は papaverine 投与前後の最高の平均ピーク血流速度の比で求めた (投与後/投与前)。冠血流予備能に関しては、3 群間での比較に加えて、左前下行枝における動脈硬化の程度や、PTCA が冠血流予備能に影響する可能性についても検討した。すなわち、左前下行枝での梗塞責任血管の有無、および PTCA 既往の有無と冠血流予備能との関連を検討した。PTCA 施行血管は左前下行枝において、primary PTCA を行った前壁梗塞例と待機的 PTCA を施行した狭心症例を含めて検討した。

本研究における定量項目は平均値 \pm 標準偏差で表し、one-way ANOVA 検定を用い 3 群間の比較を行った。糖代謝異常と左前下行枝の動脈硬化の重症度が冠血流予備能に及ぼす影響を 3 群間で比較するには、two-way ANOVA 検定を用いた。Bonferonni 法によりポストホック検定を行った。定性的項目については χ^2 検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

臨床所見および冠動脈造影所見の比較を **Table 1** に示す。年齢、陳旧性心筋梗塞、狭心症の頻度は 3 群間で差異を認めなかった。33 例のうち 26 例では PTCA を施行した (前下行枝 20 例、回旋枝 1 例、右冠動脈 5 例)。そのため冠動脈硬化症の重症度である罹患枝数は、最初の造影時と血流測定を行った時点での所見を比較した。多枝病変の頻度はいずれの時期においても 3 群間での差異を認めなかった。左前下行枝における血管径、梗塞責任血管および PTCA の施行頻度のいずれに関しても有意差を認めなかった。内科的治療に関しては、全例で亜硝酸薬と Ca 拮抗薬が投与され、 β 遮断薬の投与例はなく、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は対照群 3 例、耐糖能障害群 1 例、糖尿病群 2 例で投与され、治療内容は 3 群でほぼ同等であった。

冠危険因子の比較を **Table 2** に示す。空腹時血糖は糖尿病群にて当然ながら対照群に比べて有意に高値を示した。血清脂質、高血圧および喫煙歴は 3 群間で同

Table 1 Clinical and coronary angiographic findings

	Control	IGT	DM
No. of patients	14	8	11
Age (yr)	60±7	61±10	64±7
Previous MI	9 (64)	3 (38)	9 (82)
Anterior/inferior	6/3	1/2	5/4
Angina	5 (36)	5 (63)	2 (18)
Initial diseased vessel			
0 vessel	3 (21)	3 (38)	1 (9)
1 vessel	9 (64)	4 (50)	7 (64)
Multivessel	2 (14)	1 (13)	3 (27)
Present diseased vessel			
0 vessel	12 (86)	7 (88)	8 (73)
1 vessel	2 (14)	1 (13)	2 (18)
Multivessel	0 (0)	0 (0)	1 (9)
Left anterior descending artery			
Diameter (mm)	2.16±0.52	2.04±0.66	1.81±0.40
Infarct-related artery	6 (43)	1 (13)	5 (45)
Previous angioplasty	9 (64)	3 (38)	8 (73)

(): %.
MI=myocardial infarction.

Table 2 Coronary risk factors

	Control	IGT	DM
Body mass index (kg/m ²)	22.4±3.1	23.8±2.1	23.2±2.7
Fasting blood glucose (mg/dl)	91±10	96±16	114±22**
Total cholesterol (mg/dl)	197±29	193±20	209±41
HDL cholesterol (mg/dl)	39±9	42±6	42±12
LP (a) (mg/ml)	13±9	25±23	24±23
Triglycerides (mg/dl)	135±86	137±73	185±139
Hypertension	6 (43)	4 (50)	4 (36)
Smoking	10 (71)	4 (50)	4 (36)
Family history	2 (14)	1 (13)	1 (9)

(): %. ***p*<0.01 vs control.
HDL=high-density lipoprotein; LP=lipoprotein.

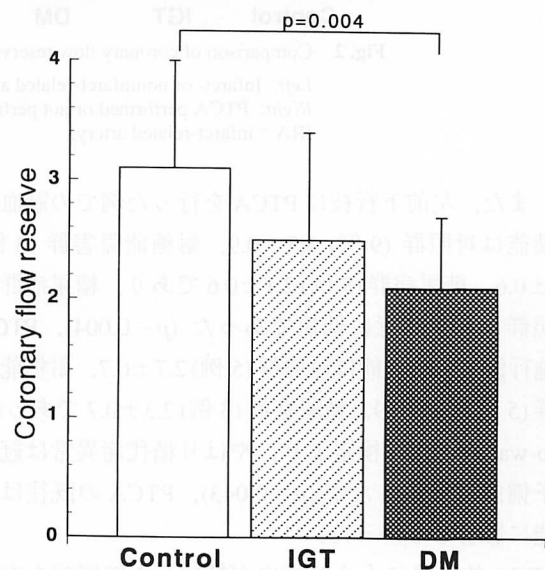
程度であった。Baselineでの血行動態と左心機能の比較をTable 3に示す。心拍数×収縮期血圧は3群間で有意差を認めず、心仕事量はほぼ等しかった。また、左室拡張末期容量、左室駆出率にも差異を認めなかった。

Baselineの平均ピーク血流速度は対照群18±11、耐糖能障害群21±8、糖尿病群27±11 cm/secで、糖尿病群において対照群に比し高値を示したが、有意差は認めなかった。反応性充血時の平均ピーク血流速度は対照群52±24、耐糖能障害群47±12、糖尿病群53±22 cm/secで、3群間に有意差を認めなかった。

Table 3 Baseline hemodynamic findings

	Control	IGT	DM
Systolic BP (mmHg)	117±20	140±28	132±21
Diastolic BP (mmHg)	70±10	77±19	73±9
Double product (beat/min·mmHg·10 ³)	8.0±1.9	10.6±3.4	9.6±2.0
LVEDP (mmHg)	10±5	8±3	10±4
LVEDV (ml/m ²)	60±13	55±12	65±14
LVEF (%)	58±13	64±11	57±11
CO (l/min)	3.7±0.8	4.2±1.1	4.0±1.0

BP=blood pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; LVEF=left ventricular ejection fraction; CO=cardiac output.

**Fig. 1** Bar graph of coronary flow reserve in the three groups

冠血流予備能の比較をFig. 1に示す。対照群3.1±0.9、耐糖能障害群2.5±0.9、糖尿病群2.1±0.6という結果で、糖尿病群では対照群に比し有意に低値であった(*p*=0.004)。

太い冠動脈の動脈硬化の程度およびPTCAが3群の冠血流予備能に及ぼす効果をFig. 2に示す。梗塞責任血管での値は対照群(6例)3.5±1.0、耐糖能障害群(1例)1.9、糖尿病群(5例)2.3±0.6であった。また非梗塞責任血管のそれは対照群(8例)2.8±0.7、耐糖能障害群(7例)2.6±0.9、糖尿病群(6例)2.0±0.7であった。Two-way ANOVA検定による解析では糖代謝異常(対照・耐糖能障害・糖尿病群)は冠血流予備能の差異に有意に関係していたが(*p*=0.009)、梗塞責任血管であるか否かということは予備能の成績に影響しなかつ

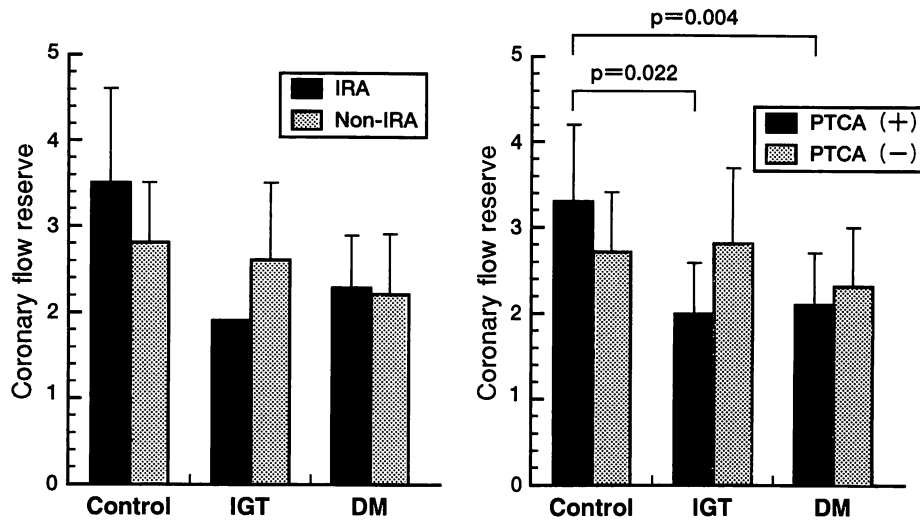


Fig. 2 Comparison of coronary flow reserve for the three groups according to vessel characteristics

Left: Infarct- or noninfarct-related artery.

Right: PTCA performed or not performed artery.

IRA = infarct-related artery.

た。また、左前下行枝にPTCAを行った例での冠血流予備能は対照群(9例) 3.3 ± 0.9 、耐糖能障害群(3例) 2.0 ± 0.6 、糖尿病群(8例) 2.1 ± 0.6 であり、糖尿病群は対照群よりも有意に低値であった ($p=0.004$)。PTCA非施行例での予備能は対照群(5例) 2.7 ± 0.7 、耐糖能障害群(5例) 2.8 ± 0.9 、糖尿病群(3例) 2.3 ± 0.7 であった。Two-way ANOVA 検定より、やはり糖代謝異常は冠血流予備能に関係したが ($p=0.043$)、PTCAの既往は予備能に影響しなかった。

PTCA 施行後にも心筋虚血が持続した糖尿病を有する Cohn I 型の無痛性心筋虚血例を Fig. 3 に示す。1年前に左前下行枝分節 7 (American Heart Association 分類) に PTCA を行い、血流測定時は冠動脈には 3 枝とも有意狭窄を認めなかった。しかし、thallium-201 心筋シンチグラムでは運動負荷後に散在性の低灌流域が出現し、後期像では再分布を認めた。本例の冠血流予備能は 1.84 と低下しており、糖尿病による冠微小血管の機能障害が心筋虚血の一因と考えられた。

考 察

本研究では糖代謝異常が冠動脈疾患の微小血管に及ぼす影響を冠血流予備能を指標として検討した。器質的狭窄のない冠動脈にて測定したこの予備能は、冠微小血管機能を反映すると考えられるためである。しかし、この予備能は血行動態により二次的に修飾されることも知られており、心拍数の上昇⁹⁾、心筋収縮性の

増大と低下^{10,11)} はいずれも冠血流予備能の低下をきたす。また、血清脂質の増加も予備能を低下させることが、N-13 アンモニアを用いたポジトロン放射線断層撮影の検討により明らかにされている¹²⁾。したがって、糖尿病の冠微小血管機能を冠血流予備能を用いて評価する上で、これらの修飾因子に対する慎重な比較検討が必要と考えられる。

本研究において、糖尿病群では対照群に比し冠血流予備能の有意な低下を認めた。両群間で冠危険因子、血行動態、左心機能のいずれにも差異を認めず、糖尿病群における冠血流予備能の低下は糖尿病による微小血管の機能障害の反映と考えられる。この結果は Nitenberg ら⁴⁾ および Nahser ら⁵⁾ の報告と一致する。しかし、冠血流予備能が低下する機序が冠動脈疾患では異なる可能性が考えられ、また、既に明らかな冠動脈効果を示す例において、その硬化の程度と微小血管障害との関連は必ずしも明らかではない。この2つの論点について以下に述べる。

Nitenberg ら⁴⁾ は糖尿病例は対照例に比べて、baseline と反応性充血でも平均ピーク血流速度の値の低下を認めたが、特に充血での低下が著明であったと報告し、糖尿病による冠微小血管の拡張能の障害を重視している。本研究では糖尿病群では対照群に比べ、充血での平均ピーク血流速度の値は同程度で、baseline での値がむしろ高値を示した。すなわち、糖尿病群での冠血流予備能の低下は主として baseline での微小血管

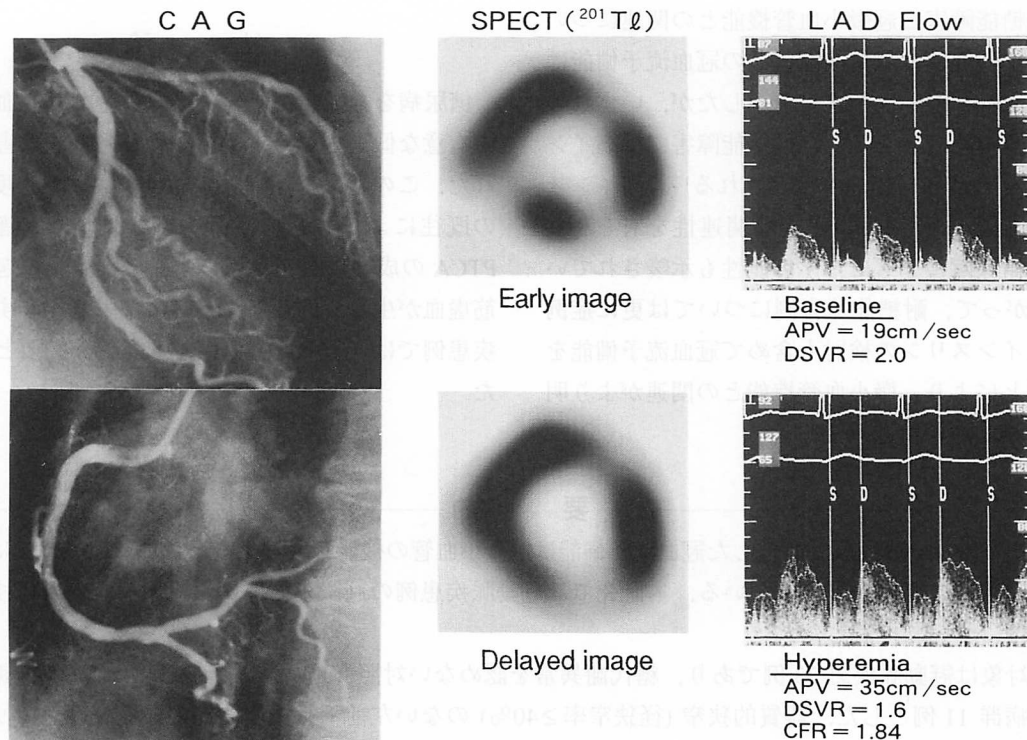


Fig. 3 A 68-year-old man with diabetes mellitus who underwent successful PTCA 1 year previously

Left : Coronary arteriogram (CAG).

Middle : Short-axis thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) image.

Right : Left anterior descending coronary artery (LAD) flow velocity at baseline and peak hyperemia.

APV=time-averaged peak velocity; DSVR=diastolic/systolic velocity ratio; CFR=coronary flow reserve.

の拡張に起因していると考えられた。糖尿病による冠微小血管の病理所見は血管壁の肥厚、血管周囲の結合組織の増加、毛細血管密度の減少と毛細血管瘤の形成が知られている¹³⁻¹⁵。このような病理学的変化が高度になると、心筋灌流に殆どあずからない無効な血流が生じる可能性があるため、糖尿病を合併した冠動脈疾患では通常よりも baseline での血流が増大する結果となり、平均ピーク血流速度が高値を示したのではないかと推測した。

血流を測定した左前下行枝での動脈硬化の重症度、および PTCA が微小血管機能に及ぼす影響に関する検討は、従来の報告ではあまり触れられていない部分である。Two-way ANOVA 検定を用いた検討では、糖代謝異常の程度は冠血流予備能の値に有意に関係したが、梗塞責任血管であったか否か、および PTCA の既往の有無は、冠血流予備能に影響しなかった。すなわち、糖尿病による冠血流予備能の低下は、太い冠血管の特徴と関わりなく認められた。これらのことより、冠動脈硬化の程度と冠微小血管障害とは必ずしも関連性を

示さず、血管障害因子が太い冠動脈と微小血管の間では一部異なり、また、その重要性も異なる可能性が考えられる。PTCA や冠動脈バイパス術の成功にもかかわらず、糖尿病例では非糖尿病例に比べ予後が不良とされているが^{11,16}、その機序の一つとして、微小血管の機能障害に基づく反復する心筋虚血が心事故発生の誘因となる可能性が推測される。**Fig. 3** に示した例は、PTCA が成功し、再狭窄を認めないにもかかわらず、微小血管の異常による心筋虚血が生じたと考えられる典型例である。

糖尿病による他臓器の合併症の有無と冠微小血管障害の程度との関係も重要な問題点である。本研究では冠動脈病変以外の合併症を有する糖尿病は 2 例にすぎず、この点については詳らかにしえなかった。Akasaka⁶ は正常冠動脈の糖尿病患者を対象に左前下行枝における冠血流予備能を測定し、網膜症の合併例では、非合併例に比し、冠血流予備能は有意に低下し、合併症を有する糖尿病では微小血管障害も高度である可能性が示唆される。

最後に耐糖能障害と冠微小血管機能との関連について述べる。本研究では耐糖能障害群の冠血流予備能は対照群と糖尿病群の中間的性格を示したが、いずれの群とも有意差を認めなかった。耐糖能障害では高インスリン血症をしばしば合併するとされる¹⁷⁾。高インスリン血症は冠動脈硬化との密接な関連性を有し^{18,19)}、また、微小循環障害をもたらす可能性も示唆されている²⁰⁾。したがって、耐糖能障害例については更に症例数を重ね、インスリンの検討も含めて冠血流予備能を比較することにより、微小血管機能との関連がより明らかになることが期待される。

結 論

糖尿病を合併した冠動脈疾患患者では冠血流予備能の有意な低下を認め、微小血管での機能障害が示唆された。この特徴は冠動脈における硬化の程度や PTCA の既往によっても影響を受けなかった。糖尿病では PTCA の成功にもかかわらず、微小血管に起因する心筋虚血が生じる例があり、特に糖尿病を有する冠動脈疾患例では、その経過中慎重な対応が必要と考えられた。

要 約

狭窄のない冠動脈で測定した冠血流予備能は冠微小血管の機能を反映するとされ、糖尿病では低下することが報告されている。本研究では冠動脈疾患例の冠微小循環に糖代謝異常が及ぼす影響について検討した。

対象は冠動脈疾患 33 例であり、糖代謝異常を認めない対照群 14 例、耐糖能障害群 8 例、糖尿病群 11 例とした。器質的狭窄 (径狭窄率 $\geq 40\%$) のない左前下行枝中間部の血流速度をドップラーガイドワイヤーを用いて測定した。Isosorbide dinitrate 2.5 mg 投与後、baseline 時の血流に対し papaverine hydrochloride 10 mg 投与後の血流を反応性充血時の血流として冠血流予備能を求め、3 群間での比較を行った。

冠血流予備能は対照群 3.1 ± 0.9 、耐糖能障害群 2.5 ± 0.9 、糖尿病群 2.1 ± 0.6 と、糖尿病群は対照群に比し有意に低値であり ($p=0.004$)、耐糖能障害群は両群の中間的な値を示した。左前下行枝における梗塞血管の有無および PTCA の既往の有無は冠血流予備能の成績に影響しなかった。なお 3 群間で糖代謝異常の他の冠危険因子、左室収縮能、血行動態に差異を認めなかった。

糖尿病を有する冠動脈疾患では糖代謝異常のない例に比べ冠血流予備能の有意な低下を認め、かつ冠血流予備能に影響しうる他の因子には差異を認めなかった。すなわち、糖尿病による冠微小血管の機能障害が示唆された。この特徴は太い冠動脈における動脈硬化の程度や PTCA の既往を問わず認められた。

J Cardiol 1997; 30: 59-65

文 献

- 1) Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, Simoons ML, Califf RM, Topol EJ, Ross AM, for the GUSTO-I Angiographic Investigators: Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1661-1669
- 2) Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 920-925
- 3) Smith JW, Marcus FI, Serokman R, with the Multicenter Postinfarction Research Group: Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; **54**: 718-721
- 4) Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR: Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; **42**: 1017-1025
- 5) Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; **91**: 635-640
- 6) Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Yamamuro A, Yoshikawa J: Retinopathy is a landmark of marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll*

- Cardiol 1996; **27** (Suppl A) : 335A–336A (abstr)
- 7) Doucette JW, Corl D, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J : Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; **85** : 1899–1911
 - 8) World Health Organization : Diabetes mellitus : Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No. 727, World Health Organization, Geneva, 1985; pp 10–12
 - 9) Rossen JD, Winniford MD : Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21** : 343–348
 - 10) Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W : Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans : Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; **94** : 1842–1849
 - 11) Fukuda H, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T, Shakudo M, Takagi T, Hozumi T, Maeda K, Miyake S, Honda Y, Okura H : Relationship between regional flow reserve supplied by the great saphenous vein graft and regional left ventricular wall motion : A Doppler guide wire study. *J Cardiol* 1995; **25** : 83–88 (in Jpn with Eng abstr)
 - 12) Dayanikli FD, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M : Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994; **90** : 808–817
 - 13) Factor SM, Okun EM, Minase T : Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; **302** : 384–388
 - 14) Sutherland CG, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More IA, Lindop GB : Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 1989; **14** : 593–602
 - 15) Yarom R, Zirkin H, Stammler G, Rose AG : Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia : Morphometric study of autopsy material. *J Pathol* 1992; **166** : 265–270
 - 16) Lawrie GM, Morris GC, Glaeser DH : Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery : Follow-up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery. *JAMA* 1986; **256** : 2967–2971
 - 17) Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP : Hyperinsulinaemia : The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; **34** : 416–422
 - 18) Welborn TA, Wearne K : Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; **2** : 154–160
 - 19) Fujiwara R, Kutsumi Y, Hayashi T, Nishio H, Koshino Y, Shimada Y, Nakai T, Miyabo S : Relation of angiographically defined coronary artery disease and plasma concentrations of insulin, lipid, and apolipoprotein in normolipidemic subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995; **75** : 122–126
 - 20) Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM : Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23** : 364–368