

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA NO DIABETES MELLITUS: O PAPEL DA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA

Dr. Gabriel Blacher Grossman¹
Dra. Letícia Weiss²

(1) Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Especialista em Cardiologia Nuclear pelo Certification Board of Nuclear Cardiology, Médico da Cardionuclear/Instituto de Cardiologia e do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.

(2) Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Médica da Cardionuclear/Instituto de Cardiologia e do Laboratório de Medicina Nuclear do Complexo Hospitalar Santa Rita, Porto Alegre, RS.

Cardionuclear - Av. Princesa Isabel, 395 Porto Alegre, RS, CEP 90620-001

Email: ggrossman@terra.com.br

Introdução

A prevalência de diabetes mellitus (DM) atingiu proporções epidêmicas, afetando 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Estatísticas no nosso país demonstram que aproximadamente 6,7% dos brasileiros têm o diagnóstico de DM. O coeficiente de mortalidade por DM aumentou de maneira significativa no país, nos últimos anos, passando de 4,5 para 17,5 por 100.000 nos homens e de 6,8 para 20,8 por 100.000 nas mulheres. As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte, e, em 1998, corresponderam a mais de 25 % do total de óbitos no Brasil e 33 % no Rio Grande do Sul, onde a prevalência do diabetes é de 8,1% (dados do site do Ministério da Saúde).

A associação do DM com a doença cardiovascular, em particular com a cardiopatia isquêmica, é bem conhecida. A doença arterial coronariana (DAC) é duas a quatro vezes mais prevalente em pacientes com diabetes mellitus (DM). A maior causa de redução da expectativa de vida e da qualidade de vida em pacientes com DM é a doença cardiovascular e suas complicações. Tanto o diabetes quanto os estados de hiperglicemia (pré-diabetes) predisõem a complicações cardiovasculares¹. Vários estudos demonstraram que o risco de doenças cardiovasculares começa a aumentar ainda antes do diagnóstico clínico do DM. Dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostram que o risco de IAM, associado à hiperglicemia, já se apresenta, na maioria dos casos, até 2 anos antes do desenvolvimento da DM². O risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes com DM2 e sem história de cardiopatia é semelhante ao de pacientes não-diabéticos com infarto prévio³. Comparando com a DAC em não-diabéticos, nos pacientes com DM ela se apresenta de forma mais extensa, mais avançada, por ocasião de seu diagnóstico, e com prognóstico menos favorável⁴. As taxas de morbi-mortalidade pós-IAM, pós-cirurgia de revascularização miocárdica e procedimento percutâneo são todas maiores em pacientes com DM⁵. Os índices de reestenose pós-procedimento diminuíram de modo considerável após o advento dos stents recobertos, mas ainda chegam a 7% após um ano de seguimento nessa população. Por este motivo, as últimas diretrizes do "The Adult Treatment Panel (ATP) of the National Cholesterol Education Program (NCEP)" classificam o DM como fator de risco equivalente à

DAC prévia, com perigo de evento coronariano de 20 % nos 10 anos subsequentes⁶. Em consequência, estes pacientes necessitam a mesma avaliação e o mesmo manejo dos fatores de risco determinados para pacientes com DAC. Além disto, tem sido demonstrado alta prevalência de isquemia silenciosa em pacientes com DM, que pode contribuir para uma manifestação clínica inicial mais avançada da doença, com aumento da morbi-mortalidade.

Levando em conta a prevalência epidêmica da cardiopatia isquêmica e a magnitude de sua associação com DM, o rastreamento de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos é uma iniciativa freqüente entre os clínicos cardiologistas, e também um desafio. Não há diretrizes baseadas em evidências para tal conduta. As recomendações da ADA, publicadas em 1998 e revisadas em janeiro deste ano, são baseadas apenas em consenso de especialistas⁷. Os indicativos para a realização de testes não invasivos para diagnóstico de cardiopatia isquêmica em pacientes diabéticos são demonstrados na Tabela 1.

Portanto, é interessante para o manejo deste grupo de pacientes um método não invasivo que possa diagnosticar a DAC e estratificar de maneira adequada o risco de eventos cardiovasculares. Este artigo de revisão tem como objetivo demonstrar o valor diagnóstico e prognóstico da cintilografia miocárdica (CM) em pacientes diabéticos com suspeita de DAC ou doença estabelecida, bem como na avaliação de isquemia silenciosa.

Tabela 1: Indicações de investigação adicional para cardiopatia isquêmica em diabéticos*

- 1- Sintomas típicos ou atípicos de doença cardíaca
- 2- ECG de repouso com alterações sugestivas de isquemia e/ou infarto
- 3- Doença vascular periférica ou carotídea
- 4- Paciente sedentário, ≥ 35 anos e com plano de iniciar exercício físico rigoroso
- 5- Presença de dois ou mais fatores de risco abaixo (adicional a diabetes):
 - a) colesterol total ≥ 240 mg/dl, LDL ≥ 160 mg/dl ou HDL ≤ 35 mg/dl
 - b) HAS (PA $\geq 140/90$ mmHg)
 - c) Tabagismo
 - d) História familiar de doença arterial coronariana prematura
 - e) Presença de micro/macroalbuminúria

* Adaptado do "CHD diagnosis consensus conference"

Valor Diagnóstico

Entre todos os métodos de imagem, a CM com SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) é o mais estudado em pacientes diabéticos. Basicamente, o método consiste em realizar imagens após a injeção de um radiotraçador, em repouso e após estresse. O radiotraçador injetado pode ser um radiofármaco, que é um agente (sestamibi ou tetrofosmin) marcado com Tc-99m, ou se pode utilizar o radioisótopo Tálzio-201. Quando o paciente tem condições físicas e não apresenta contra-indicações clínicas, o estresse em esteira ergométrica é preferível (o protocolo de Bruce é o mais utilizado), por permitir avaliação de outras variáveis, como sintomas induzidos por esforço, resposta hemodinâmica, presença de arritmias e avaliação da capacidade funcional⁸. A discussão das contra-indicações do teste ergométrico foge ao escopo deste artigo.

Quando o paciente não tem condições clínicas ou apresenta contra-indicações para realização de exercício, realiza-se estresse farmacológico de preferência com dipiridamol ou adenosina (raramente utilizada em nosso meio devido ao custo). Esta possibilidade é, de maneira particular, importante nos pacientes diabéticos, pois, com frequência, não apresentam condições de realizar exercício em esteira, devido à vasculopatia periférica, neuropatia autonômica ou outras comorbidades. Naqueles que estão em uso de medicamentos cronotrópicos negativos (betabloqueador, bloqueador dos canais do cálcio etc.) opta-se pela realização do estresse farmacológico quando a finalidade do exame é apenas diagnóstica. A acurácia diagnóstica do estresse farmacológico não depende da frequência cardíaca atingida, ao contrário do estresse com exercício em esteira. Se o paciente tem condições de deambular na esteira e não apresenta contra-indicações, pode se associar exercício leve ao estresse farmacológico, pois esta associação diminui os efeitos adversos do dipiridamol e melhora a qualidade da imagem. Os efeitos adversos mais frequentes são secundários à vasodilatação, como cefaléia, calor e hipotensão. Raramente, observa-se broncoespasmo e distúrbios de condução atrioventricular. A dor torácica durante o estresse com dipiridamol ou adenosina não é específica para isquemia miocárdica, pelo fato de a mesma estar relacionada ao estímulo de receptores de adenosina após estresse com estes fármacos. No entanto, o infradesnível do ST após estresse vasodilatador é sinal específico de isquemia, por ser secundário a roubo coronariano. Os efeitos adversos causados por dipiridamol são revertidos com aminofilina, e a administração desta droga na recuperação é realizada de rotina na maior parte dos serviços de Cardiologia Nuclear. Pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg não devem ser submetidos a estresse vasodilatador. Asma, DPOC ou BAV de segundo ou terceiro grau também são contra-indicações para a realização de estresse com dipiridamol ou adenosina, optando-se então pela realização de estresse farmacológico com dobutamina, em protocolo similar ao utilizado pelo ecocardiograma de estresse. As principais contra-indicações para o uso de dobutamina são arritmias supraventriculares com alta resposta, história de taquicardia ventricular, obstrução na via de saída do VE, estenose aórtica crítica, hipertensão não controlada, dissecação de aorta ou grande aneurisma aórtico. Os efeitos adversos mais frequentes são palpitações, dor torácica, dispnéia, cefaléia, calorões e o surgimento de

arritmias supra ou ventriculares^{8,9}.

A CM permite diagnosticar a severidade e extensão da isquemia e determinar qual o território coronariano comprometido. O uso de programas de análise semi-quantitativa e quantitativa possibilita a quantificação da isquemia em escores de severidade (summed stress score – SSS, summed rest score – SRS e summed differences score – SDS) e da extensão de miocárdio comprometido. Estes escores categorizam as alterações perfusionais em leve, moderada ou severa e apresentam importante valor prognóstico¹⁰. O estudo sincronizado com o eletrocardiograma (gated) permite análise funcional do ventrículo esquerdo e obtenção dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A possibilidade de avaliar a cinésia segmentar e global do ventrículo esquerdo aumentou a acurácia diagnóstica da CM e acrescentou informação prognóstica aos achados perfusionais (Figuras 1, 2 e 3)^{11,12}.

A sensibilidade, especificidade e taxa de normalidade (utilizada para corrigir o viés de referência) da CM para o diagnóstico de DAC é de 88%, 74% e 91%, respectivamente⁸. Kang e cols avaliaram retrospectivamente 138 pacientes diabéticos e 188 não diabéticos com CM com Tc-99m sestamibi de exercício ou estresse farmacológico e cateterismo cardíaco em um período de 6 meses. Os autores demonstraram acurácia similar da CM na detecção de cardiopatia isquêmica entre os dois grupos (Figura 4)¹³.

O estudo ERASE, que avaliou de maneira prospectiva 2475 pacientes com dor torácica aguda na sala de emergência, comparou uma estratégia conservadora com outra que utilizava CM para definição da etiologia da dor. Deste grupo, 341 pacientes com DM foram avaliados em separado, sendo divididos também nestas 2 estratégias de avaliação. Os pacientes sem isquemia miocárdica apresentaram índice de internação menor no grupo avaliado com método de imagem (63% vs 54%)¹⁴.

Valor Prognóstico

Diversos estudos avaliaram a informação prognóstica da CM em pacientes diabéticos. A taxa de eventos cardiovasculares é muito baixa após estudo perfusionais normal ($\leq 1\%$). A CM apresenta valor preditivo negativo similar para pacientes com e sem DM, em um período de 2 anos, no entanto, após este período, o prognóstico dos pacientes diabéticos é pior, sugerindo que, após um exame normal, estes pacientes devam ser reavaliados em um período menor (Figura 5)¹⁵.

Kang e cols avaliaram 1080 pacientes diabéticos e 5130 indivíduos sem DM e demonstraram que os pacientes com DM apresentavam mais defeitos perfusionais e menor sobrevida livre de eventos em um período de 2 anos¹⁶. A taxa de eventos aumentou de modo significativo de acordo com os escores de severidade das alterações perfusionais observadas na CM. Em outro estudo multicêntrico, Giri e cols avaliaram 929 pacientes diabéticos e 3826 pacientes não diabéticos e demonstraram que os pacientes com DM e cintilografia com isquemia miocárdica apresentaram mais eventos cardíacos em relação à população de pacientes sem DM com isquemia (8,6% vs 4,5%, respectivamente). A incidência de eventos cardíacos foi maior nos diabéticos para os diferentes graus de anormalidades perfusionais demonstrados, variando de 3,6% até 13,2%. Após análise multivariada, o preditor de pior prognóstico foi a cintilografia com defeitos perfusionais fixos

(infarto) em múltiplos territórios coronarianos. Neste estudo, pacientes do sexo feminino com DM apresentaram pior prognóstico para qualquer grau de isquemia miocárdica¹⁵. Berman e cols também demonstraram pior prognóstico em pacientes diabéticos do sexo feminino para qualquer grau de anormalidade perfusional observado. Indivíduos com DM tipo 1 também apresentaram pior prognóstico em comparação com pacientes com DM tipo 2 após CM anormal (9% vs 5% de mortalidade anual, respectivamente) (Figura 6)¹⁷. A impossibilidade de realizar CM com exercício confere risco 7 vezes maior de eventos cardiovasculares para aqueles indivíduos que realizam CM com estresse farmacológico, independente da apresentação clínica do DM^{18,19}.

A cintilografia miocárdica também tem importante papel na estratificação de risco após infarto do miocárdio. Há pouco tempo, o estudo INSPIRE avaliou prospectivamente 728 pacientes após infarto não complicado que foram submetidos à CM com estresse com adenosina. Os pacientes categorizados como baixo risco apresentaram mortalidade menor que 1% em 1 ano²⁰. Vários estudos demonstraram a segurança de realizar estresse farmacológico em até 48 horas após infarto não complicado, o que permite alta precoce e definição da melhor conduta em um período menor⁸.

Em resumo, os pacientes com DM com cintilografia anormal apresentam pior prognóstico quando comparados com pacientes não diabéticos com a mesma severidade e extensão de isquemia/necrose, e um estudo de perfusão normal tem o mesmo valor preditivo negativo, mas determina baixo risco por um período menor. Estas informações são úteis na estratificação do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida e também em determinadas situações clínicas, como a avaliação de dor torácica aguda ou estratificação de risco após infarto agudo do miocárdio.

Avaliação de Isquemia Silenciosa

Devido ao maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com CI, a avaliação de isquemia em indivíduos assintomáticos com DM tem sido considerada, principalmente pelo fato de que a detecção de CI neste pacientes pode ser um gatilho para um manejo mais agressivo. Em 1998, a Associação Americana de Diabetes propôs diretrizes para o screening de diabéticos assintomáticos, considerando necessária a presença de dois ou mais fatores de risco, além de DM, para avaliar a presença de CI (tabela 1)⁷.

A cintilografia vem sendo proposta como método adequado para diagnosticar CI neste subgrupo de pacientes. Dados publicados na literatura indicam que uma proporção significativa de pacientes com DM tipo 2 apresenta CI silenciosa detectada por cintilografia. Rajagopalan e cols demonstraram 58% de CM anormais em 1427 pacientes com DM assintomáticos. Destes, 18% apresentavam alto risco de eventos cardiovasculares. Os maiores preditores de anormalidades perfusionais severas foram a presença de onda Q no ECG e doença arterial periférica, o que justifica a avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos com estes achados. No entanto, este estudo sofreu críticas por ser retrospectivo e selecionar, de modo predominante, um subgrupo de pacientes submetidos ao exame para determinar risco pré-operatório²¹.

O estudo multicêntrico Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) foi desenhado para determinar a prevalência de estudos cintilográficos anormais em pacientes com DM tipo 2 assintomáticos sem evidências de DAC clínicas, eletrocardiográficas, por testes não invasivos ou por cateterismo cardíaco. Um total de 1123 pacientes foram recrutados e divididos em 2 grupos. Um grupo (561 pacientes) não foi avaliado por cintilografia e o outro (562 pacientes) foi submetido a cintilografia com estresse farmacológico. Este grupo apresentou prevalência de isquemia miocárdica de 22% (16% de alterações perfusionais e 6% de alterações eletrocardiográficas induzidas por adenosina sem perfusão alterada). Do grupo com alterações perfusionais, 44% apresentavam defeitos perfusionais moderados ou severos (Figura 7). Neste trabalho, nenhum dos fatores de risco tradicionais propostos pela Associação Americana de Diabetes foi fator preditor de anormalidades perfusionais. De fato, disfunção autonômica, duração do DM e sexo masculino foram os preditores mais significativos. Neste estudo, se apenas aqueles pacientes que preenchessem os critérios da Associação Americana tivessem sido avaliados, 41% dos estudos anormais não teriam sido realizados. Cabe ressaltar que o DIAD foi o primeiro grande estudo prospectivo em pacientes com DM assintomáticos, revelando a presença de isquemia em 22% destes pacientes, o que sugere que o screening de isquemia, nestes pacientes, deva ser realizado. Como a avaliação clínica e laboratorial não parece ser suficiente para identificar tais pacientes, a cintilografia pode ocupar papel importante na avaliação. O grupo total de pacientes será seguido por um prazo de 5 anos, com término previsto para setembro de 2007. Será analisada a diferença na incidência de eventos cardíacos nos 2 grupos (submetidos à cintilografia ou não)²².

Na tentativa de selecionar um pouco mais o grupo de pacientes que possa se beneficiar desta abordagem, Anand e cols recentemente publicaram estudo que demonstrou que, em pacientes com DM assintomáticos com escore de cálcio < que 100 AU, a incidência de cintilografia anormal é baixa. Os autores realizaram cintilografia apenas em pacientes com escore de cálcio > 100 AU, observando isquemia miocárdica em 39% dos pacientes^{23, 24}.

Conclusão

A cintilografia é um método que apresenta extensa validação na literatura para avaliação diagnóstica de DAC e estratificação de risco em pacientes diabéticos, inclusive em determinadas situações clínicas, como avaliação de dor torácica aguda e após infarto agudo do miocárdio. O seu alto valor preditivo negativo permite definir que pacientes com cintilografia normal apresentam risco baixo de eventos em período de até 2 anos, mas provavelmente se beneficiem de reavaliações mais frequentes que indivíduos sem DM. Existem evidências que demonstram que mulheres diabéticas e pacientes com DM tipo 1 possam apresentar pior prognóstico entre grupo de diabéticos para a mesma anormalidade perfusional. Recentes estudos têm demonstrado a utilidade do uso da cintilografia na detecção de isquemia em pacientes com DM assintomáticos, embora o impacto prognóstico destes achados ainda não seja conhecido. A avaliação de isquemia silenciosa pode ser

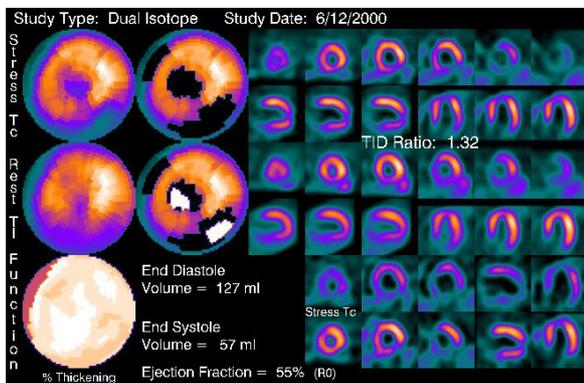


Figura 1:

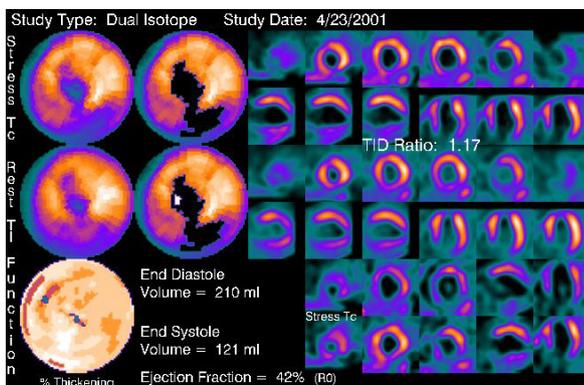


Figura 2:

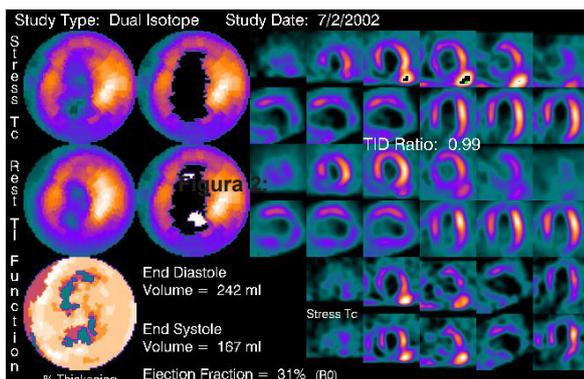


Figura 3:

Figuras 1, 2 e 3: Cintilografia miocárdica (CM) com técnica tomográfica (SPECT) utilizando técnica de dois isótopos (Tálio-201 em repouso e Tc-99m sestamibi de estresse). Paciente do sexo masculino, 54 anos, com quadro de angina. Submetido a CM em 2000, que demonstrou dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda e isquemia septo-apical e ínfero-lateral. Neste momento, o paciente se negou ser submetido a qualquer manejo agressivo. Em 2001, foi realizada nova CM por piora dos sintomas. Nota-se dilatação da cavidade ventricular esquerda, piora da fração de ejeção e da isquemia septo-apical, inferior e ínfero-lateral, já apresentando infarto apical. Persistiu resistente à uma conduta invasiva. Retornou em 2002 com piora significativa dos sintomas. A nova CM evidenciou piora importante da função sistólica, com surgimento de isquemia anterior, persistência da isquemia ínfero-lateral, mas com infarto inferior e apical associado. Neste momento, o paciente aceitou ser submetido a um cateterismo cardíaco, que demonstrou comprometimento multivascular, sendo realizada a cirurgia de revascularização miocárdica. Este caso exemplifica como a evolução da cardiopatia isquêmica pode ser dramática em diabéticos se não for tomada a conduta adequada.

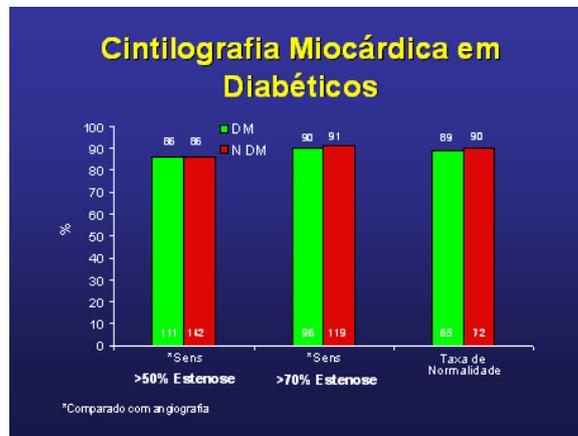


Figura 4:

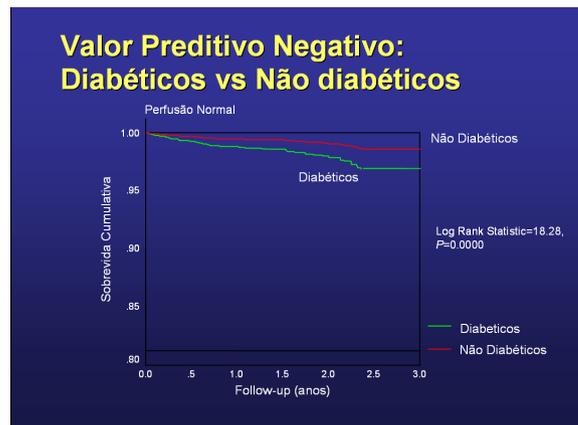


Figura 5:

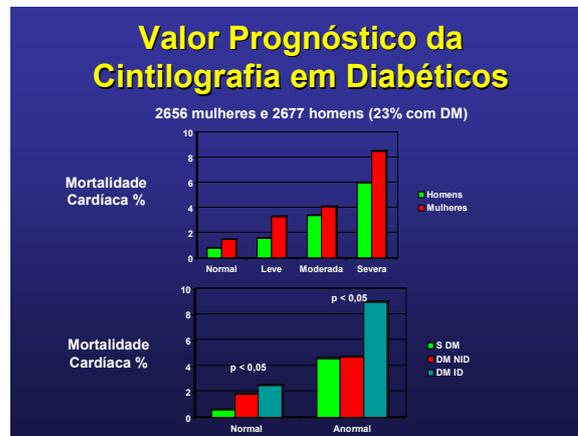


Figura 6:

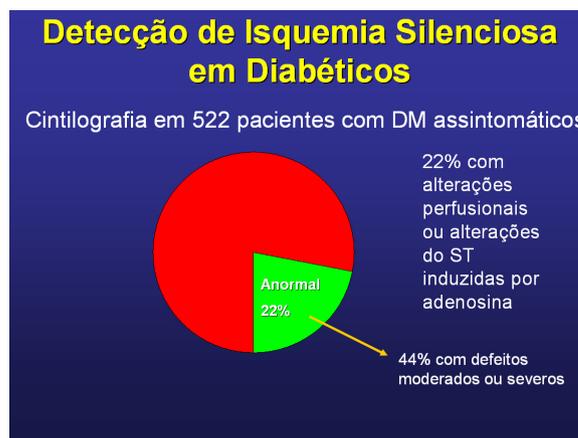


Figura 7:

Referências Bibliográficas:

1. Haffner SM. Risk constellation in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *Am J Med* 2006; 119: 3S-9S.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
3. 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.
4. Abaci A, Oghuzan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
5. Alderman EL, Andrews K, Bost J, et al. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multi-vessel disease (BARI). *N Eng J Med* 1996; 335: 217-225
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106; 3143-3421.
7. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1551-1559.
8. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404–18
9. Maddahi J, Berman DS. Detection, evaluation, and risk stratification of coronary artery disease by Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. Em: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Philadelphia; Lippincott William & Wilkins, 2001: 155-78.
10. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
11. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-55.
12. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1687-92.
13. Kang X, Berman DS, Lewin H, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J.* 1999;137:949-57
14. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol.* 2004;11: 570-7
15. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. 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* 2002; 105: 32-40. K
16. Kang X, Berman DS, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999; 138: 1025-1032.
17. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1125-33.
18. Hachamovich R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1329-1340.
19. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients : prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999; 22: 19-26.
20. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Olszewski GH, et al Adenosine sestamibi SPECT post-infarction evaluation (INSPIRE) trial: A randomized, prospective multicenter trial evaluating the role of adenosine Tc-99m sestamibi SPECT for assessing risk and therapeutic outcomes in survivors of acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 458-69.
21. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-49.
22. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
23. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2006; 27: 713-21.
24. Scholte AJ, Bax JJ, Wackers FJ. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring. *J Nucl Cardiology* 2006; 13: 11-8.