

## Rassegna

# Diagnostica della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

### S. Vigili de Kreutzenberg, A. Tiengo

Corrispondenza: dott.ssa Saula Vigili de Kreutzenberg, Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova, via Giustiniani 2, 35128 Padova  
e-mail saula.dekreutzenberg@unipd.it

G It Diabetol Metab 2008;28:213-222

*Pervenuto in Redazione il 14-06-2008  
Accettato per la pubblicazione il 30-09-2008*

Parole chiave: diabete mellito, cardiopatia ischemica, screening diagnostico

Key words: diabetes mellitus, coronary artery disease, diagnostic screening

### RIASSUNTI

La cardiopatia ischemica (*coronary artery disease*, CAD) rappresenta la più frequente causa di mortalità nel paziente diabetico, sia di tipo 1 sia di tipo 2. Una diagnosi accurata e precoce di tale complicanza è pertanto indispensabile, nel paziente diabetico, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità a essa legate. Tuttavia, uno screening sistematico in tutti i soggetti affetti da diabete è improponibile, sia per la numerosità dei pazienti sia per la complessità dei test diagnostici.

Nella presente rassegna si affrontano le principali problematiche connesse a questo tema, tra cui l'identificazione dei pazienti da indirizzare allo screening e le principali metodiche da applicare nell'algoritmo diagnostico.

### SUMMARY

*The diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients*  
Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus. An early and precise diagnosis of this complication is therefore critical for the diabetic patient in order to reduce its burden in terms of morbidity and mortality. However, systematic screening of all diabetic patients is unaffordable due to both the large number of subjects and the complexity of the diagnostic procedures involved.

*In the following review, the main issues relevant for CAD diagnosis in diabetic patients are outlined, including how to identify patients for screening and which methods to include in the diagnostic algorithm.*

### Premesse

Tra le diverse manifestazioni della macroangiopatia diabetica la cardiopatia ischemica (*coronary artery disease*, CAD) rappresenta la causa di mortalità più frequente, nel paziente diabetico di tipo 2 ed è stimabile intorno al 70-80% di tutte le cause<sup>1</sup>. Inoltre, con il progressivo miglioramento del controllo delle complicanze acute e grazie all'aumentata sopravvivenza, la CAD è la principale causa

di morte anche nei pazienti diabetici di tipo 1. Gli studi condotti in questa popolazione sono peraltro molto meno numerosi rispetto al diabete di tipo 2 e riguardano prevalentemente casistiche cliniche, con numerosità piuttosto limitata. Le indicazioni relative all'approccio diagnostico della CAD in presenza di diabete non discriminano per il tipo di diabete e sono rivolte genericamente al paziente diabetico. D'altra parte né il quadro clinico, né quello anatomico-patologico appaiono diversi nei 2 tipi di diabete. A sua volta, la macroangiopatia diabetica non differisce sostanzialmente da quella che si osserva nel soggetto non diabetico; tuttavia, mostra alcune caratteristiche peculiari, che sono quelle di un'aterosclerosi più diffusa, più estesa e calcifica, spesso già avanzata al momento della diagnosi. In particolare, per quanto riguarda l'interessamento coronarico, nel paziente diabetico si osserva un maggior coinvolgimento bi- o trivasale e una maggior frequenza di lesioni complicate, ovvero con ulcerazioni, emorragia o trombosì. Tale quadro si associa a un numero di eventi coronarici acuti stimato da 2 a 4 volte maggiore<sup>2,3</sup> rispetto al soggetto non diabetico.

La stretta associazione tra CAD e diabete mellito è stata definitivamente sottolineata dall'*Adult Treatment Panel III*, che nel 2001 classificò il diabete come un equivalente di coronaropatia<sup>4</sup>, suggerendo, per il paziente diabetico, un approccio terapeutico simile a quello della prevenzione secondaria. Questo concetto può non essere del tutto condivisibile, soprattutto a fronte del basso rischio cardiovascolare presentato dalla popolazione generale italiana, cosicché una stratificazione del rischio si impone anche nella popolazione diabetica. L'identificazione del rischio è un concetto relativamente recente, che trova molto spazio nella letteratura degli ultimi anni e si avvale dei classici e nuovi fattori di rischio, oltre che delle *carte del rischio*. Nella popolazione diabetica la stratificazione del rischio è auspicabile, al fine di identificare e selezionare i soggetti da indirizzare allo screening, in quanto non è sostenibile una valutazione diagnostica di tutti i soggetti affetti dalla malattia. Inoltre, nel paziente diabetico si osserva non soltanto un'aumentata prevalenza di CAD, ma anche una maggiore prevalenza di altre cardiopatie, quali disfunzione del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca, oltre che una maggiore prevalenza di ischemia silente.

La diagnostica della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico deve dunque tenere in considerazione diversi aspetti tra i quali: l'identificazione del rischio del paziente; la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche, quali la risonanza magnetica cardiaca o l'angioTAC e i risultati di studi disegnati per comprendere l'efficacia dei diversi interventi. In tale scenario, la diagnosi precoce e accurata di cardiopatia ischemica dovrebbe rappresentare un obiettivo primario nella gestione del paziente diabetico, al fine di identificare i soggetti che maggiormente possano beneficiare di un trattamento precoce, mirato e aggressivo, per ridurre il pesante tributo che questa complicanza esige sia in termini clinici sia di economia sanitaria.

## Screening della coronaropatia nel paziente diabetico

Uno screening sistematico della CAD nel paziente diabetico fu proposto per la prima volta nel 1995 dalle linee guida dell'Associazione Diabetologica Francese (ALFEDIAM), che suggeriva lo screening dei pazienti diabetici di tipo 2 con almeno un fattore di rischio addizionale<sup>5</sup>. L'American Diabetes Association (ADA) pubblicò un primo documento relativo alla diagnostica della CAD nel paziente diabetico nel 1998<sup>6</sup>. In tale documento venivano affrontati diversi quesiti: la definizione di cardiopatia, i potenziali benefici della diagnosi, la tipologia del paziente da sottoporre a screening, i test diagnostici da effettuare e la frequenza del follow-up. Per anni questo documento è rimasto l'unico algoritmo ufficiale proposto per la diagnosi di CAD nel paziente diabetico. Recentemente le due società europee di cardiologia, l'European Society of Cardiology e di diabetologia, l'European Association for the Study of Diabetes hanno pubblicato per la prima volta linee guida congiunte dedicate all'inquadramento e al trattamento del diabete, del pre-diabete e della malattia cardiovascolare<sup>7</sup>, avallando l'esigenza di condividere la gestione del paziente diabetico tra specialista diabetologo e specialista cardiologo e ancora una volta sottolineando la stretta connessione tra diabete e cardiopatia ischemica. Tuttavia in queste linee guida manca un esplicito approccio diagnostico per la cardiopatia ischemica e nell'algoritmo disegnato per identificare la presenza di CAD nel soggetto diabetico, non noto coronaropatico, viene suggerita genericamente l'esecuzione di un ECG, di un ecocardiogramma o di un test da sforzo come approccio basale. La successiva diagnostica, invasiva o non invasiva, viene demandata allo specialista cardiologo. Nel 2007, l'ADA ha nuovamente affrontato l'argomento in un Consensus Statement<sup>8</sup> in cui vengono discusse le seguenti questioni: Quali sono i pazienti diabetici ad aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari avversi? Quali sono le implicazioni di una diagnosi precoce di ischemia coronarica o aterosclerosi? Quali test, o sequenza di test, dovrebbero essere considerati? e infine, Quale ulteriore ricerca è necessaria per valutare l'efficacia di queste raccomandazioni? Benché questo documento rappresenti un aggiornamento rispetto al precedente, molte questioni restano ancora aperte. Nello stesso anno anche la Società Italiana di Diabetologia (SID) ha tracciato, unitamente all'Associazione Medici Diabetologi, un percorso di screening per la CAD nel paziente diabetico, nelle recenti linee guida dedicate alla cura del diabete mellito<sup>9</sup>.

### Pazienti da indirizzare allo screening

Uno dei problemi principali relativi all'indicazione di un test diagnostico di screening è quali pazienti indirizzare allo screening. A tale proposito potremmo riconoscere diverse categorie: 1) pazienti a rischio elevato di sviluppare una coronaropatia; 2) pazienti che presentino una sintomatologia suggestiva di cardiopatia ischemica; oppure 3) pazienti nei quali vi sia il sospetto di un'eventuale coronaropatia asinto-

**Tabella 1** *Indicazioni allo screening diagnostico della coronaropatia nei pazienti diabetici secondo la Consensus Conference dell'ADA del 1998<sup>6</sup>.*

- Presenza di sintomi cardiaci tipici o atipici
- Alterazioni elettrocardiografiche a riposo suggestive di ischemia o infarto
- Presenza di vasculopatia occlusiva periferica o carotidea
- Vita sedentaria, età  $\geq 35$  anni e un programma di attività fisica intensa
- Presenza di 2 o più dei seguenti fattori di rischio oltre al diabete:
  - a) colesterolo totale  $\geq 240$  mg/dl, colesterolo LDL  $\geq 160$  mg/dl, HDL  $< 35$  mg/dl
  - b) pressione arteriosa  $> 140/90$  mmHg
  - c) abitudine al fumo
  - d) anamnesi familiare positiva per CAD prematura
  - e) positività di micro/macroalbuminuria

matica. Per quanto riguarda quest'ultima categoria, va ricordato che il paziente diabetico mostra una prevalenza di ischemia miocardica silente dal 10 al 20%, a seconda dei vari studi, in confronto a un 1-4% stimabile nella popolazione non diabetica<sup>10-12</sup>.

Nella Consensus Conference del 1998<sup>6</sup> le indicazioni per lo screening della coronaropatia nei pazienti diabetici venivano suggerite in base alla presenza di numerosi criteri, che sono riportati in tabella 1. Le indicazioni suggerite dall'ADA<sup>8</sup> più di recente, in pazienti diabetici asintomatici, non si discostano molto dalle precedenti. Sono: l'evidenza di malattia vascolare aterosclerotica, la nefropatia, alterazioni elettrocardiografiche a riposo, la presenza di complicanze diabetiche compresa la neuropatia autonoma, l'età, il sesso, i fattori di rischio tradizionali e quelli definiti più di recente. Le raccomandazioni suggerite dalla SID per l'identificazione del paziente a rischio cardiovascolare elevato, quindi da indirizzare all'iter

diagnostico per CAD, sono elencate nella tabella 2. Possiamo concludere che tutte le società scientifiche sono d'accordo nell'indicare quale candidato allo screening il paziente diabetico con fattori di rischio aggiuntivi. Peraltro, se consideriamo l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa, di dislipidemia e di microalbuminuria positiva nella popolazione diabetica, oltre alla sintomatologia atipica, candidati allo screening per coronaropatia potrebbero essere ben più del 50% di tutti i pazienti diabetici.

### Scelta del test diagnostico

Un altro problema è quale test o quali test applicare, per lo screening della diagnosi di CAD. Come è noto, il gold standard per l'identificazione della CAD è rappresentato dall'angiografia coronarica, esame che permette una quantificazione precisa del grado di stenosi luminale, con una risoluzione spaziale (0,2 mm) e temporale (5 ms) molto elevate. Tale procedura diagnostica è però invasiva, gravata da rischio, seppur minimo, e da costo elevato, e pertanto non rappresenta un test di screening. Le indicazioni all'angiografia coronarica sono riportate nelle linee guida dedicate delle Società Scientifiche di Cardiologia americana ed europea. Per una diagnostica di screening, che esula dall'acuzie e dalle indicazioni particolari dell'angiografia, i test non invasivi rappresentano ovviamente l'approccio primario e andranno applicati in base alle caratteristiche cliniche e anamnestiche presentate dal singolo paziente. Va inoltre ricordato che, mentre per la popolazione non diabetica un test diagnostico negativo per CAD garantisce una bassa percentuale di eventi per diversi anni, per i pazienti diabetici tale periodo è limitato a 2-3 anni, a causa della rapida progressione della malattia in questa popolazione. Un'ecocardiografia da stress negativa, per esempio, si associa, nel paziente diabetico, a una percentuale di eventi pari allo 0% solamente nel primo anno, all'1,8% a 3 anni e al 7,6% a 5 anni di follow-up<sup>13</sup>.

Le linee guida della SID propongono, per l'inquadramento della malattia cardiovascolare, in tutti i soggetti diabetici asin-

**Tabella 2** *Criteri per l'identificazione del paziente diabetico a rischio cardiovascolare elevato e quindi da avviare a una diagnostica per la CAD (linee guida SID 2002).*

- Età  $> 55$  anni e con almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo
- Età compresa tra 45 e 54 anni, con associati 2 altri fattori di rischio
- Età compresa tra 35 e 44 anni, con altri 3 fattori di rischio aggiuntivi

Sono da considerare fattori di rischio:

- a. colesterolo LDL  $> 115$  mg/dl o colesterolo totale  $> 190$  mg/dl
- b. trigliceridi plasmatici  $> 150$  mg/dl o colesterolo HDL  $< 40$  mg/dl
- c. pressione arteriosa  $> 130/85$  mmHg
- d. fumo di tabacco
- e. positività di micro- o macroalbuminuria
- f. iperglicemia (emoglobina glicosilata  $> 7,5\%$ ) o instabilità glicemica
- g. anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari (CAD o morte improvvisa nei familiari di 1° grado di età  $< 55$  anni)

tomatici e indipendentemente dalla valutazione del rischio, con ripetizione almeno annuale, le seguenti valutazioni: 1) esame dei polsi periferici e valutazione dei soffi; 2) ECG a riposo; 3) misurazione del rapporto pressorio caviglia/braccio (indice di Winsor). Nei soggetti diabetici ad alto rischio suggeriscono inoltre l'esecuzione di: 1) test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecocardiografia da stress); 2) ecocolordoppler carotideo; 3) ecocolordoppler degli arti inferiori se l'indice di Winsor risulta  $< 0,80$  o se le arterie risultano non comprimibili. Gli stessi test cardiologici sono considerati anche nelle linee guida americane.

Sebbene queste indicazioni sembrino lineari e pragmatiche, chi indirizzare allo screening e quale test diagnostico applicare è argomento ancora oggetto di ampio dibattito, alla ricerca di un compromesso tra l'efficacia dell'azione e la sostenibilità del numero di accertamenti da eseguire<sup>14</sup>. D'altra parte la linea di confine tra valutazione del rischio e diagnosi di malattia è molto sfumata nel paziente diabetico, in cui, per caratteristiche di malattia, un'attenta valutazione clinica e strumentale al fine di escludere una CAD in atto sarebbe comunque giustificata.

## Ruolo dei test diagnostici per la cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

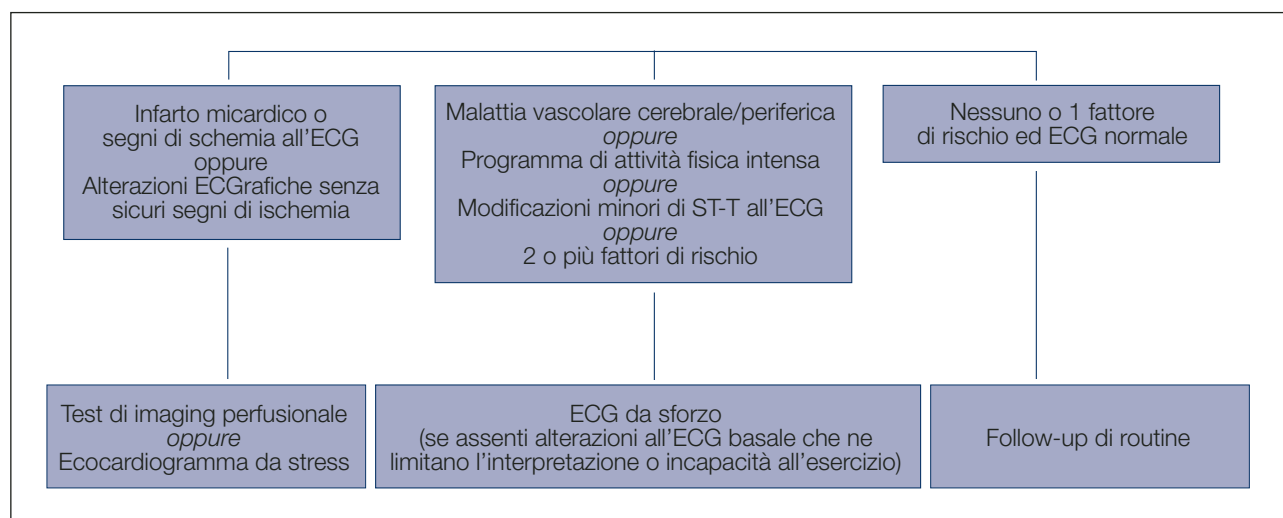
### Algoritmi diagnostici

L'algoritmo diagnostico per la CAD nel diabetico rappresenta un altro problema non risolto. Nel primo documento dell'ADA l'iter diagnostico per il paziente diabetico asintoma-

tico considerava oltre all'ECG, l'ECG da sforzo, la scintigrafia perfusionale e l'ecocardiografia con stress (Fig. 1). Anche il gruppo di studio "Diabete, Lipoproteine e Aterosclerosi" della SID ha proposto, nel 1995, differenti algoritmi diagnostici, più articolati rispetto a quelli dell'ADA, specifici per il paziente diabetico di tipo 1 e di tipo 2, asintomatico, con ECG basale negativo (Fig. 2) o patologico (Fig. 3). Le linee guida del 2007 si limitano invece a proporre, nel paziente a elevato rischio cardiovascolare, una scelta tra i test provocativi di ischemia (Tab. 3). Singoli autori hanno inoltre proposto possibili algoritmi, ma non vi è attualmente consenso univoco nell'applicarli.

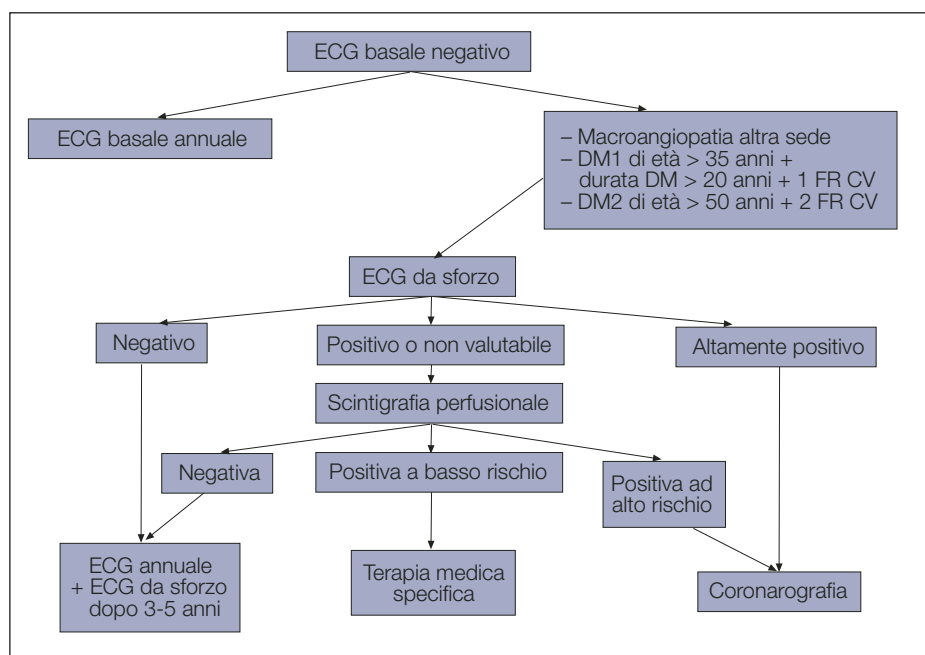
### Elettrocardiogramma (ECG) ed elettrocardiogramma da sforzo

Storicamente l'ECG rappresenta il primo test diagnostico per la cardiopatia ischemica e rimane in assoluto uno dei test diagnostici più utilizzati. Il suo ruolo nella diagnosi di CAD è per certi aspetti scontato ed è un esame ineludibile nel paziente diabetico, in quanto, se guardiamo al più recente documento dell'ADA<sup>8</sup>, uno dei criteri suggeriti per indirizzare un paziente a un iter diagnostico per CAD, è rappresentato appunto da alterazioni ECGrafiche tipiche. Pertanto, un ECG di base va eseguito in tutti i soggetti diabetici di tipo 2 al momento della diagnosi di malattia, sia per definire un'ulteriore diagnostica, sia per il valore prognostico che la presenza di eventuali alterazioni fornisce. In uno studio condotto alla Mayo Clinic, che ha coinvolto 1427 pazienti diabetici di tipo 2, per il 70% maschi, con altri fattori di rischio multipli, il 9% mostrava all'ECG basale presenza di onde Q e il 38% alterazioni del tratto ST-T. Queste ultime nel paziente diabetico rappresentano un forte predit-



**Figura 1** Algoritmo per la diagnosi di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico. I soggetti con diabete e nessuno o 1 fattore di rischio e con ECG basale normale non necessitano di ulteriore approfondimento diagnostico. I pazienti con 2 o più fattori di rischio o coloro che hanno un programma di esercizio fisico intenso dovrebbero sottoporsi a un test da sforzo. I pazienti con evidenza chiara o suggestiva all'ECG di ischemia o infarto dovrebbero eseguire o una scintigrafia perfusionale (preferibile) o un ecocardiogramma con stress.

**Figura 2** Algoritmo per la diagnosi di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico con ECG basale normale. FR CV: fattore di rischio cardiovascolare (modificato da: Gruppo di Studio "Diabete, Lipoproteine e Aterosclerosi" della Società Italiana di Diabetologia. *Il Diabete* 1995;7:202-8).

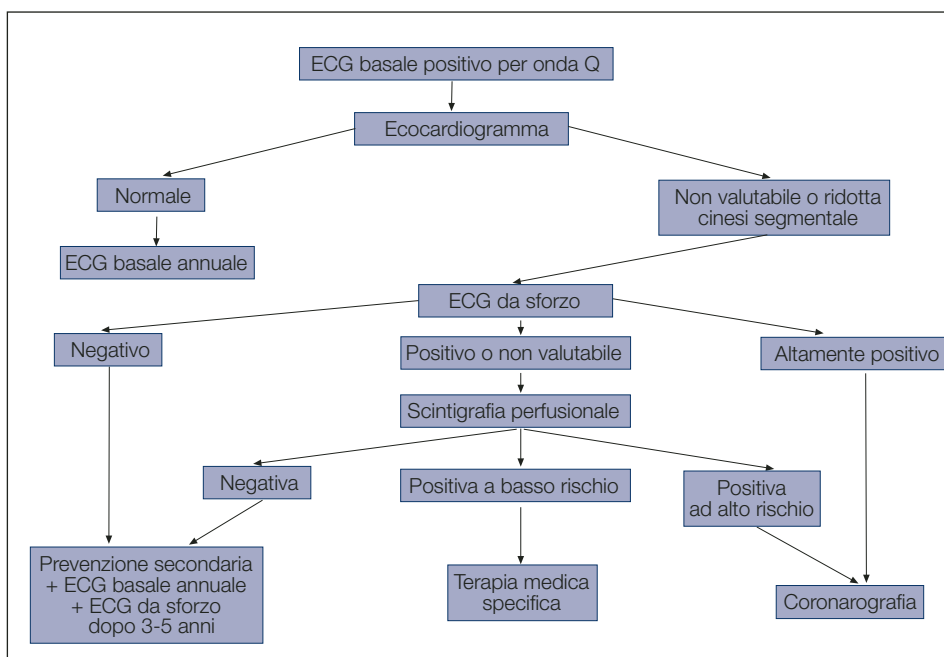


tore di ischemia inducibile<sup>15</sup>. Anche nei pazienti diabetici di tipo 2 dello Strong Heart Study le alterazioni della ripolarizzazione presenti all'ECG hanno mostrato un ruolo predittivo nei confronti della mortalità, sia cardiovascolare sia per tutte le cause<sup>16</sup>. Inoltre, nel paziente diabetico, l'ECG può svolgere un ruolo più importante rispetto al non diabetico, a causa della maggiore prevalenza di ischemia silente. Il riscontro all'ECG a riposo di alterazioni aspecifiche del tratto ST-T e dell'onda T, oltre che la presenza di onde Q o di blocco di branca sinistra nel paziente diabetico devono

quindi sempre indirizzare a un ulteriore approfondimento diagnostico.

L'ECG da sforzo è un test di primo piano nello screening diagnostico della CAD, in quanto non invasivo, di basso costo e sufficientemente specifico. In una metanalisi che ha valutato un totale di 24.074 soggetti, la sensibilità media dell'ECG da sforzo risultava pari al 68% e la specificità media pari al 77%<sup>17</sup>. Tuttavia sensibilità e specificità si riducevano se venivano considerati solo i soggetti senza una precedente diagnosi di infarto. Nei pazienti diabetici il valore positivo predittivo dell'ECG da

**Figura 3** Algoritmo per la diagnosi di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico con ECG basale positivo per onda Q (modificato da: Gruppo di Studio "Diabete, Lipoproteine e Aterosclerosi" della Società Italiana di Diabetologia. *Il Diabete* 1995;7:202-8).



**Tabella 3** Raccomandazioni delle linee guida AMD-Diabete Italia-SID 2007 per lo screening della CAD.

In tutti i pazienti diabetici, indipendentemente dal rischio, almeno 1 volta all'anno, eseguire:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari
- ECG basale
- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni)

Nei pazienti diabetici con rischio cardiovascolare elevato è utile eseguire inoltre:

- ecocolordoppler carotideo
- ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor < 0,9 o arterie incompressibili)
- test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia da stress).

Tali esami vanno ripetuti ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti.

sforzo è stato stimato pari al 41,9% se confrontato al gold standard dell'angiografia<sup>18</sup>. Un test negativo, in presenza di un adeguato livello di sforzo, si associa a una prognosi favorevole per gli eventi cardiovascolari nel 97% dei casi<sup>18,19</sup>. In presenza di dolore toracico l'accuratezza dell'ECG da sforzo nel paziente diabetico è sovrapponibile al soggetto non diabetico<sup>20</sup>. Secondo la Consensus del 1998, l'ECG da sforzo trova indicazione soprattutto nel paziente diabetico con altri fattori di rischio o con malattia aterosclerotica in altri distretti, mentre nel soggetto con alterazioni ECGrafiche già evidenti a riposo viene consigliato in prima battuta uno studio di perfusione. La presenza all'ECG di base di un blocco di branca sinistra, di un WPW, di eventuali effetti digitali, o di slivellamenti > 1 mm del tratto S-T non permettono un'interpretazione dell'ECG da sforzo e ne rappresentano pertanto altrettante controindicazioni. Inoltre, un'ampia percentuale di pazienti diabetici non è in grado di svolgere lo sforzo, soprattutto a causa di una concomitante vasculopatia periferica o di comorbidità e in tal caso i test di *imaging* rappresentano l'alternativa.

### Test di imaging

Oltre all'elettrocardiografia, la diagnostica non invasiva per la CAD può avvalersi dei test di *imaging*, che da un punto di vista metodologico si suddividono in test di *imaging* funzionale e test di *imaging* anatomico. Con i primi si evidenziano le conseguenze funzionali della stenosi coronarica, ovvero la presenza e l'entità dell'ischemia, e trovano pertanto indicazione nella diagnosi di CAD sintomatica o asintomatica sospetta; con i secondi si quantifica invece la diretta entità della stenosi; questi test sono rivolti soprattutto alla definizione del reale rischio del paziente.

I test di *imaging* funzionale che studiano la perfusione miocardica sono: l'ecocardiogramma da stress, l'ecocontrastocardiogramma, la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET), la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (*single photon emission computed tomography*, SPECT), la perfusione di primo passaggio (*first-pass perfusion imaging*) con risonanza magnetica cardiaca (*cardiac magnetic resonance*, CMR). I test di *imaging* funzionale che studiano la motilità della parete ventricolare sinistra (*systolic wall motion*) sono:

l'ecocardiografia bidimensionale o ecocardioccontrastografia da stress, la cine-RM da stress, la SPECT e la PET da *stress-gated*. Per la valutazione dell'ischemia sono indispensabili uno studio a riposo e uno studio in corso di stress; quest'ultimo può essere uno stress fisico oppure farmacologico. Ovviamente uno stress fisico, che può avvalersi di una bicicletta o di un tapis roulant, prevede che il paziente sia in grado di svolgerlo e questo è spesso inattuabile nel paziente diabetico con vasculopatia periferica o privo di allenamento. Lo stress di tipo farmacologico si avvale invece dell'iniezione ev di sostanze in grado di stimolare un incremento del consumo di ossigeno da parte del miocardio, come la dobutamina, un agonista specifico  $\beta$ -1, l'adenosina, un potente vasodilatatore diretto, o il dipiridamolo, che agisce aumentando l'adenosina endogena. In particolare, la dobutamina incrementa la contrattilità e la frequenza cardiaca, in modo da indurre alterazioni di parete regionali nelle sedi irrorate dalle arterie stenotiche. Dipiridamolo e adenosina, invece, dilatano le coronarie normali più di quelle parzialmente occluse, accentuando le differenze di flusso cardiaco. Tuttavia, quando possibile, come stimolo dovrebbe essere utilizzato l'esercizio, in quanto fornisce migliori informazioni rispetto allo stress farmacologico<sup>21</sup>.

Alcune di queste metodiche, come vedremo in seguito, sono state utilizzate in studi dedicati al paziente diabetico, ma non tutte rappresentano test diagnostici facilmente accessibili nella pratica clinica, rimanendo alcune metodiche "di nicchia" nella diagnostica di screening per la popolazione diabetica.

### Ecocardiografia

L'ecocardiogramma è uno dei test diagnostici più utilizzati, anche se rispetto all'elettrocardiografia è ovviamente più costoso e meno accessibile. Nelle diverse linee guida, l'ecocardiogramma viene proposto come test di screening per il paziente diabetico, usualmente in associazione a uno stress, sia fisico sia farmacologico. Anche le linee guida congiunte ESC e EASD, nell'algoritmo disegnato per la diagnosi di CAD, propongono l'esecuzione di un ecocardiogramma, peraltro senza fornire nel testo del documento ulteriori specificazioni né commenti sulle modalità di execu-

zione. D'altra parte, l'ecocardiogramma transtoracico eseguito solo a riposo non è un test dirimente nella diagnosi di CAD, anche se può fornire indicazioni indirette, evidenziando aree di pregressa necrosi. Nella Consensus del 1998<sup>6</sup> veniva sottolineata l'insufficiente reperibilità di dati allora disponibili per conferire a questa metodica un ruolo prognostico nel paziente diabetico. Tuttavia, gli studi condotti successivamente hanno tutti dimostrato un potere prognostico incrementale dell'ecocardiografia da stress nei confronti degli altri noti fattori di rischio cardiovascolare e dell'ECG da sforzo<sup>22,23</sup>. Elhendy e coll.<sup>13</sup> hanno valutato il ruolo prognostico dell'ecocardiografia da stress in 563 pazienti con diabete e CAD nota o sospetta. Nel successivo follow-up di 5 anni è stato registrato un basso numero di eventi nei soggetti con test negativo, mentre 1/3 dei soggetti con alterazioni ecocardiografiche da sforzo compatibili con un interessamento multivasale è andato incontro a morte cardiaca o infarto non fatale, risultando pertanto a elevato rischio di eventi cardiaci. In questo studio, i soggetti con esame patologico, rispetto ai soggetti con esame negativo, presentavano un numero di eventi pari al 2% vs 0% al primo anno, pari al 12% vs 2% al secondo anno e pari al 23% vs 8% al terzo anno. In un altro studio che ha valutato 131 soggetti diabetici di tipo 2, con prova da sforzo positiva, l'ecocardiogramma da stress con dobutamina o dipiridamolo ha mostrato un valore predittivo simile a quello osservato nel paziente non diabetico<sup>24</sup>. Secondo questi autori un ecocardiogramma da stress positivo deve indirizzare i pazienti all'angiografia coronarica; se l'esame è negativo viene consigliata invece terapia medica ed ecostress di follow-up, sottolineando però che quest'ultimo dev'essere più frequente nei pazienti diabetici, a causa della più rapida progressione di malattia.

L'ecocardiografica è una metodica senz'altro meno diffusa che si avvale della somministrazione endovenosa di un *enhancer* cardiaco, ovvero di un tracciante mirato alla visualizzazione del microcircolo coronarico. Sebbene tale metodica abbia dato risultati promettenti nella popolazione diabetica<sup>25,26</sup>, tuttavia non rappresenta al momento attuale un test diagnostico per la CAD nel diabete. Con metodica ecocardiografica e stress farmacologico è anche possibile studiare la riserva coronarica; anche questa metodica, come la precedente, è stata applicata a casistiche di pazienti diabetici, ma la possiamo considerare ancora confinata all'ambito della ricerca.

Va infine ricordato che l'ecocardiogramma risulta non ottimale nel 5-20% dei soggetti, a causa o di un' inadeguata finestra acustica o dell'incapacità, da parte del soggetto, di raggiungere lo sforzo massimale o ancora a causa di una scarsa risposta cronotropa alla dobutamina.

## Scintigrafia miocardica

La *single photon emission computed tomography* (SPECT) e la *positron emission tomography* (PET) miocardica sono due tecniche di *imaging* funzionale che si avvalgono di differenti traccianti in grado di rilevare eventuali difetti della perfusione miocardica e anomalie del metabolismo del miocardio. La

SPECT, comunemente definita "scintigrafia miocardica perfusionale", è sicuramente la tecnica di *imaging* più utilizzata per la diagnostica della CAD nel paziente diabetico e, assieme all'ECG da sforzo e all'ecocardiogramma da stress, rappresenta uno dei test diagnostici suggeriti unanimemente da tutte le linee guida. I traccianti più utilizzati per lo studio della perfusione miocardica sono il *sestamibi* e il *tetrofosmin* marcati con tecnezio e il tallio. Così come per l'ecocardiografia, anche la scintigrafia miocardica se eseguita a riposo è poco utile per la valutazione della CAD. Lo studio della perfusione miocardica mediante SPECT permette la diagnosi di CAD in base alla presenza e all'estensione di difetti di perfusione e alla valutazione dei dati funzionali (frazione di eiezione e motilità di parete). Con la PET è possibile studiare la captazione del glucosio. Il 18F-fluorodesossiglucosio è utilizzato per la valutazione dell'utilizzazione del glucosio da parte del cuore, in quanto è un analogo del glucosio. Questo tracciante, una volta fosforilato, rimane come tale all'interno dei miociti, perché non può essere metabolizzato, fornendo un segnale valido per l'*imaging*. Viene prevalentemente utilizzato per lo studio del miocardio vitale. La captazione del 18F-fluorodesossiglucosio viene influenzata dalle condizioni metaboliche del soggetto, che va pertanto studiato in condizioni di euglicemia.

La superiorità della scintigrafia miocardica nella diagnosi e nella stratificazione del rischio rispetto alla valutazione clinica e all'ECG da sforzo è stata dimostrata, oltre che nella popolazione generale, anche nella popolazione diabetica. La scintigrafia da stress mostra, nel paziente diabetico, una sensibilità e una specificità nell'identificare la CAD simili a quelle della popolazione generale, rispettivamente pari all'88% e al 74%. Rajagopalan e coll.<sup>15</sup> hanno dimostrato, in 1427 pazienti diabetici asintomatici, in assenza di CAD nota, una SPECT da stress alterata nel 58% dei pazienti, con un quadro di rischio elevato nel 18% dei pazienti. La mortalità annuale in un follow-up medio di 6 anni per i soggetti ad alto rischio risultava del 5,9%, per i soggetti a rischio intermedio del 5,0%, e per i soggetti a basso rischio del 3,6% ( $p < 0,001$  per le differenze tra gruppi). In un altro studio condotto in 180 pazienti diabetici asintomatici<sup>27</sup> la SPECT con tecnezio sestamibi ha rilevato difetti di perfusione nel 26% dei pazienti e nel follow-up di  $36 \pm 18$  mesi il numero degli eventi risultava proporzionale al coinvolgimento miocardico rilevato dalla SPECT, ovvero 5% di eventi totali per anno nei pazienti con quadro scintigrafico normale vs 9% per anno e 38% per anno, rispettivamente, nei soggetti con alterazioni progressive alla SPECT. In particolare, un quadro scintigrafico normale identificava pazienti a rischio relativamente basso. I dati ottenuti mediante SPECT rendono dunque possibile la classificazione dei pazienti in diverse categorie di rischio, basso, intermedio o elevato, permettendo di indirizzare il singolo soggetto all'iter terapeutico più adeguato. I test di *imaging* anatomico non invasivi, che permettono una visione diretta delle coronarie, sono: la risonanza magnetica cardiaca, la tomografia computerizzata *multislice* (*multislice computed tomography*, MSCT) e la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (*electron beam computed tomography*, EBCT).

## Tomografia computerizzata cardiaca

La tomografia computerizzata cardiaca si avvale della MSCT e della EBCT, tecniche di *imaging* anatomico finalizzate alla valutazione del calcio intracoronarico. L'EBCT rispetto alla MSCT necessita di una minore irradiazione del paziente e mostra una migliore riproducibilità. La quantificazione del calcio intracoronarico si avvale di differenti punteggi, basati sul coefficiente di attenuazione dei raggi X, o numero CT misurato in unità Hounsfield e sull'area dei depositi di calcio. È ormai ampiamente dimostrato che la prevalenza e la diffusione del calcio intracoronarico (*coronary artery calcium*, CAC) sono maggiori nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici<sup>28,29</sup>. Confermando il noto paradigma che assimila il paziente diabetico senza coronaropatia al soggetto non diabetico con coronaropatia, Khaleeli e coll. hanno riscontrato in una coorte di 155 pazienti diabetici asintomatici la stessa prevalenza di CAC presente in pazienti non diabetici con coronaropatia nota<sup>30</sup>. In uno studio prospettico condotto su 3000 pazienti asintomatici per cardiopatia ischemica, con un follow-up di 3 anni, l'assenza di calcio intracoronarico, rilevata con EBCT, si è dimostrata associata a un rischio annuale di eventi cardiaci pari allo 0,1%<sup>31</sup>. L'elevato valore predittivo negativo di questa metodica si conferma anche in soggetti con fattori di rischio multipli, come dimostrato da Wong e coll.<sup>32</sup>. Tuttavia, il ruolo del CAC come fattore di rischio nella popolazione diabetica è ancora controverso. Infatti, mentre il South Bay Heart Watch Study<sup>33</sup> ha dimostrato che il CAC non è predittore di rischio nei soggetti diabetici (n. 269; follow-up 6,3 anni) mentre lo è nei soggetti non diabetici, Raggi e coll.<sup>34</sup> non solo hanno dimostrato che il CAC è in grado di predire la mortalità per tutte le cause in pazienti diabetici asintomatici (n. 903; follow-up 5 anni), ma anche che un determinato punteggio di CAC si associa a un maggior incremento del rischio di morte nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. In questo stesso studio, i pazienti diabetici senza evidenza di calcificazioni coronariche mostravano una sopravvivenza simile a quella dei pazienti non diabetici esenti da CAC. In un altro studio che ha arruolato 510 pazienti diabetici di tipo 2, asintomatici, la valutazione del calcio intracoronarico mediante *imaging* si è dimostrata superiore rispetto ai tradizionali fattori di rischio nel predire l'ischemia miocardica silente e l'outcome a breve termine<sup>35</sup>. Peraltro, i criteri di appropriatezza per la TC cardiaca suggeriti dall'American College of Cardiology sottolineano che l'utilità dello screening di pazienti asintomatici a rischio intermedio, mediante questa metodica, è attualmente non nota<sup>36</sup>. Infine, i maggiori limiti di queste tecniche sono ascrivibili alle piccole dimensioni dei vasi coronarici, alla loro tortuosità e al movimento cui vengono sottoposte dal ciclo cardiaco, oltre che al costo elevato e alla disponibilità limitata.

## Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (*cardiovascular magnetic resonance*, CMR) è una metodica diagnostica non invasiva emergente che può rappresentare un'alternativa alla scintigrafia miocardica per la valutazione della perfusione. Rispetto alla scintigrafia offre una migliore risoluzione spazia-

le che potenzialmente permette di discriminare tra perfusione subendocardica e subepicardica e non sottopone il paziente a radiazioni ionizzanti. La CMR, grazie alle molteplici modalità di esecuzione, permette uno studio sia anatomico sia funzionale: la valutazione dei parametri del ventricolo sinistro, dell'ischemia inducibile e della viabilità miocardica. La sensibilità della CMR nel rilevare una stenosi coronarica significativa (> 70% di restringimento del lume) è stata dimostrata pari al 96% e la sua specificità pari all'83%, con un valore predittivo positivo del 92%<sup>37</sup>. Sono numerosi ormai gli studi che sottolineano la validità di questa tecnica nella diagnostica non invasiva della CAD<sup>38</sup>, ma mancano studi rilevanti nel paziente diabetico. Pertanto il ruolo della CMR nell'iter diagnostico dello screening della CAD nel paziente diabetico non è attualmente definito.

## Limiti dello screening della cardiopatia ischemica nel diabetico

La valutazione del rischio, nel paziente diabetico di tipo 2, asintomatico per CAD, è uno dei principali criteri suggerito dalle linee guida per identificare i soggetti più suscettibili di presentare CAD e quindi da indirizzare a un iter diagnostico. Tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che i fattori di rischio non necessariamente si associano a test diagnostici positivi. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che la coesistenza di  $\geq 2$  fattori di rischio, in pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici per CAD, rispetto a pazienti con  $\leq 1$  fattore di rischio, non si associa a un maggior numero di test diagnostici patologici; ovvero la prevalenza di alterata perfusione miocardica durante ecocontrastocardiografia da stress e/o angiografia coronarica selettiva risulta simile nei 2 gruppi, indipendentemente dal numero di fattori di rischio coesistenti<sup>39</sup>. Nei pazienti con  $\leq 1$  fattore di rischio ed ecocontrastocardiografia da stress positiva, l'anatomia coronarica appariva peraltro più favorevole, se confrontata ai pazienti con fattori di rischio multipli. Anche il DIAD Study<sup>40</sup> ha valutato, nel paziente diabetico di tipo 2, il ruolo dei fattori di rischio tradizionali e di marcatori infiammatori e trombotici come predittori di ischemia miocardica silente, senza però riscontrare un'associazione significativa tra questi ultimi e un'alterata SPECT miocardica da stress. Queste evidenze negherebbero pertanto l'utilità della valutazione del rischio nel paziente diabetico, in cui la presenza di CAD andrebbe pertanto indagata *tout court*. Va inoltre sottolineato che la negatività dei test diagnostici applicati non sempre esclude la presenza di malattia. Infine, i costi dei test diagnostici e la loro disponibilità nella singola realtà clinica possono rappresentare un reale freno all'applicabilità dell'iter raccomandato.

## Conclusioni

Secondo le attuali linee guida, in un'ottica di prevenzione efficace, tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere stratificati in base al rischio di malattia cardiovascolare e coloro che risultano a elevato rischio dovrebbero essere sottoposti a uno

screening per la cardiopatia ischemica. Tra i diversi test da applicare, l'ECG dovrebbe essere eseguito in tutti i soggetti diabetici al momento della diagnosi, indipendentemente dal livello del rischio, mentre i test provocativi di ischemia, ECG da sforzo o scintigrafia/ecocardiografia da stress dovrebbero essere eseguiti in presenza di un rischio cardiovascolare elevato. Test più sofisticati, come la RMN o la TAC per lo score del calcio coronarico rimangono attualmente test che esulano dall'applicabilità in un contesto di screening clinico. In termini pratici, l'iter diagnostico suggerito non è però facilmente applicabile, sia a causa del consumo di risorse che richiederebbe sia per la disponibilità dei test diagnostici, non sempre garantita, sia per le ricadute cliniche che questo approccio implicherebbe, a causa del drammatico incremento della prevalenza di malattia diabetica. Inoltre, l'iter suggerito rimane tuttora controverso, in quanto mancano avalli scientifici definitivi e sono indispensabili ulteriori studi, nel paziente diabetico.

A nostro parere tutti i soggetti diabetici adulti, sia di tipo 1 sia di tipo 2, dovrebbero eseguire un ECG al momento della diagnosi, da ripetersi annualmente. I criteri per un successivo iter diagnostico potrebbero essere i seguenti:

- alterazioni ECGrafiche o sintomatologia suggestiva di cardiopatia ischemica;
- programma di attività fisica intensa o professioni a rischio (autista, pilota ecc.);
- presenza, oltre al diabete, di almeno altri 3 fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo ecc.);
- riscontro di aterosclerosi in altri distretti, ovvero:
  - ecocolor Doppler dei tronchi sopraortici con stenosi > 20%;
  - indice pressorio caviglia-braccio positivo.

La diagnostica potrebbe prevedere in prima istanza una prova da sforzo al cicloergometro, in considerazione della validità del test, della sua semplicità e diffusione. In presenza di controindicazioni a esso, quali ECG non interpretabile o incapacità a eseguire lo sforzo, un ecocardiogramma da stress farmacologico o una scintigrafia miocardica da stress possono rappresentare l'alternativa.

La rilevanza del problema rimane ed è reale il bisogno di indicazioni da parte delle Società scientifiche, indicazioni che siano supportate non solo dal parere degli esperti, ma possibilmente da studi clinici controllati e che siano mirate alla gestione dell'inquadramento della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. *Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*. *Diabetologia* 2001;44(suppl 2):S14-21.
2. Koistinen MJ. *Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subject*. *BMJ* 1990;301:92-5.
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies*. *BMJ* 2006; 332:73-8.
4. Executive Summary of the 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)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
5. Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M, Blasco A, Masquet C, Monassier JP et al. *Coronary disease and diabetes*. *Diabete Metab* 1995;21:446-51.
6. American Diabetes Association. *Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes*. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
7. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. *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)*. *European Heart Journal* 2007;28:88-136.
8. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. *Screening for coronary artery disease in patients with diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36.
9. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. 2007. <http://www.siditalia.it/>
10. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) Group. *Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
11. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lossmann-Vague V. *Silent myocardial ischemia in patients with diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:1396-400.
12. Valensi P, Sachs RN, Lomeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A et al. *Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients*. *Diabet Metab* 1997;23:409-16.
13. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellikka PA. *Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography*. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-7.
14. Di Carli MF, Hachamovitch RJ. *Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes?* *J Am Coll Cardiol* 2005;45:50-3.
15. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge TO, 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;45:43-9.
16. Okin PM, Devereux RB, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. *Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes. The Strong Heart Study*. *Diabetes* 2004;53:434-40.
17. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. *Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification*. *Ann Intern Med* 2001;135:530-47.
18. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattani S, Ramadan A, Meddah D et al. *Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy?* *Diabet Med* 2004;21:342-8.
19. Gerson MC, Khoury JC, Hertzberg VS, Fisher EE, Scott RC. *Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study*. *Am Heart J* 1988;116:820-6.

20. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. *Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain*. Chest 2001;119:1576-81.
21. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF et al. *ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)*. Circulation 1997;96:345-54.
22. D'Andrea A, Severino S, Caso P, DeSimone L, Liccardo B, Forni A et al. *Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic patients*. Eur J Echocardiography 2003;4:202-8.
23. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. *The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects*. Eur Heart J 2006;27:905-12.
24. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Rigo F, Bovenzi F, Picano E. *Comparison of prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in chest pain patients with versus without diabetes mellitus and positive exercise electrocardiography*. Am J Cardiol 2007;100:1744-9.
25. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg S, Palisi M, Tiengo A, Avogaro A. *Abnormal myocardial perfusion and contractile recruitment during exercise in type 1 diabetic patients*. Clin Cardiol 2005;28:93-9.
26. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. *Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients*. Circulation 2005;112:179-84.
27. De Lorenzo E, Lima RS, Siquiera Filho AG, Pantoja MR. *Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease*. Am J Cardiol 2002;90:827-32.
28. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. *Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes*. Diabetes Care 2001;24:335-8.
29. Reaven PD, Sacks J. Investigators for the VADI. *Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Diabetologia 2005;48:379-85.
30. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ. *Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: implications for management*. Am Heart J 2001;141:637-44.
31. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. *Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project*. JACC 2005;46:807-14.
32. Wong ND, Hsu JC, Deyrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. *Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events*. Am J Cardiol 2000;86:495-8.
33. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM et al. *Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects*. Diabetes Care 2003;26:905-10.
34. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. *Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes*. J Am Coll Cardiol 2004;43:1663-9.
35. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P et al. *Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy*. Eur Heart J 2006;27:713-21.
36. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM et al. *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography)*. Circulation 2007;115:402-26.
37. Pilz G, Bernhardt P, Klos M, Ali E, Wild M, Höfling B. *Clinical implication of adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging as potential gatekeeper prior to invasive examination in patients with AHA/ACC class II indication for coronary angiography*. Clin Res Cardiol 2006;95:531-8.
38. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR et al. *Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance. A comparison with positron emission tomography and coronary angiography*. Circulation 2001;103:2230-5.
39. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. *Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol 2006;47: 65-71.
40. 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;27:1954-61.