



Papel da cintilografia miocárdica na avaliação de doença coronária em assintomáticos

Dr. Gabriel Blacher Grossman

Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.
Médico da Cardionuclear/Instituto de Cardiologia, Porto Alegre, RS.

Endereço para contato:

Hospital Moinhos de Vento:
Rua Ramiro Barcelos 910 Sala 201, CEP 90035-001
Porto Alegre, RS.
Telefone (51) 33143190
E-mail: ggrossman@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A cintilografia miocárdica (CM) com cortes tomográficos ("Single Photon Emission Computed Tomography"- SPECT) é um dos métodos diagnósticos não invasivos mais utilizados na investigação e manejo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC). A técnica da CM SPECT baseia-se na injeção de um radiotraçador que se distribui no miocárdio proporcionalmente ao fluxo coronariano. (1-6).

O método consiste em realizar imagens após a injeção do 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 pode-se utilizar o radioisótopo Tálzio-201. Quando o paciente tem condições físicas e não apresenta contraindicações clínicas, o estresse em esteira ergométrica é preferível (o protocolo de Bruce é o mais utilizado), por permitir a avaliação de outras variáveis, como sintomas induzidos por esforço, resposta hemodinâmica, presença de arritmias e avaliação da capacidade funcional (5). Quando o paciente não tem condições clínicas, como por exemplo, baixa capacidade funcional, vasculopatia periférica, neuropatia autonômica, limitações ortopédicas e emocionais, ou apresenta

contraindicações para realização de exercício, realiza-se estresse farmacológico preferencialmente com dipiridamol ou adenosina (raramente utilizada em nosso meio devido ao custo). Em pacientes 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 vasodilatador 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 contraindicações, pode-se associar exercício leve ao estresse farmacológico, pois esta associação diminui os efeitos adversos do dipiridamol e melhora a qualidade da imagem. Recentemente agonistas específicos do receptor de adenosina A2A têm sido desenvolvidos com o objetivo de provocar vasodilatação coronariana específica sem os outros efeitos adversos provocados pelo estímulo dos outros receptores de adenosina, responsáveis pelos efeitos adversos provocados pelo estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina. As principais vantagens destes novos agentes são a aplicação em bolus e a possibilidade de utilização em pacientes com broncoespasmo ou distúrbio de condução avançado (7). 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 contraindicações 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.

A CM baseia-se na comparação das imagens de estresse e de repouso. Quando a distribuição do radiofármaco no miocárdio for semelhante nas duas etapas, as cavidades ventriculares e a espessura das paredes forem adequadas ao biótipo do paciente e a função do ventrículo esquerdo estiver nos limites da normalidade, a CM é considerada normal (figura 1). Quando há obstrução coronária significativa, ocorre redução da reserva coronariana e hipoperfusão durante o estresse. Se esta alteração for reversível em repouso, evidencia-se isquemia e se a alteração for fixa, possivelmente está relacionada a infarto (Figuras 2 e 3). A isquemia moderada ou severa pode causar disfunção sistólica manifestando-se como disfunção segmentar ou global do ventrículo esquerdo com melhora em repouso. Se a alteração perfusional for secundária a infarto, a anormalidade funcional será observada em repouso e após estresse.

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 differential score – SDS) e da extensão de miocárdio comprometido. O SSS, por exemplo, é considerado normal se < 4, levemente anormal se 4-8, moderadamente anormal se 9-13 e se > 13 severamente anormal. A quantificação da severidade e extensão da isquemia apresenta importante valor prognóstico (Figuras 4a e 4b) (8). O estudo sincronizado com o eletrocardiograma (gated) permite a análise funcional do ventrículo esquerdo e a obtenção dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A possibilidade de avaliar a cinesia segmentar e global do ventrículo esquerdo aumentou a acurácia diagnóstica da CM e acrescentou informação prognóstica aos achados perfusionais (9,10).

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%, respectivamente (5).

Além do diagnóstico de cardiopatia isquêmica, a CM tem uma grande utilidade na estratificação de risco de pacientes com cardiopatia isquêmica suspeita ou estabelecida. Diversos estudos demonstraram um alto valor preditivo negativo de uma CM normal. (99%). A probabilidade do paciente apresentar um evento cardíaco em um período de até dois anos é inferior a 1% se o exame for

normal (11,12). Esta taxa é um pouco maior (entre 1 a 2%) em pacientes diabéticos e submetidos a estresse farmacológico. A CM anormal determina um risco maior do paciente apresentar eventos cardíacos. Como citado anteriormente, este risco é maior à medida que a extensão e os escores de severidade aumentam, o que possibilita uma quantificação mais aprimorada do risco do paciente (11). Recentemente, o subestudo nuclear do estudo COURAGE demonstrou a importância da quantificação da isquemia no prognóstico e na definição de conduta do paciente com DAC (13). Esta estratégia foi referendada nas diretrizes europeias de revascularização, que definiu que uma área isquêmica >10% é indicação classe I para revascularização (14)

Portanto, a importância diagnóstica e prognóstica da CM está bem estabelecida nos pacientes com DAC suspeita ou estabelecida. No entanto, o seu papel em pacientes assintomáticos sem DAC é controverso, podendo ser benéfico em alguns subgrupos de pacientes. Recentemente foi publicada revisão definindo o uso apropriado da CM em diversas situações, incluindo a avaliação de pacientes assintomáticos (15) (Tabela 1).

2. Uso apropriado da CM em pacientes assintomáticos

Dois estudos avaliaram a prevalência de isquemia por CM em pacientes assintomáticos. Em um grupo de 3664 indivíduos, menos do que 10% apresentaram achados cintilográficos de isquemia de alto risco, e aqueles com mais de 7% de isquemia tiveram uma incidência anual de eventos cardiovasculares de 3,2% (16). Em outro estudo menor, 260 pacientes assintomáticos com risco moderado de DAC realizaram CM e destes, 55% apresentaram CM anormal. Em um seguimento médio de 10 anos, os indivíduos com achados de alto risco (13%) apresentaram sobrevida de 60% (17).

Recentemente duas publicações revisaram as indicações apropriadas de CM em pacientes assintomáticos (15 e 18). Em pacientes assintomáticos sem história de DAC, o uso da CM é considerado apropriado em pacientes com alto risco para DAC (segundo os critérios do ATP III), em pacientes com história de diabetes mellitus, com história familiar de DAC precoce, com escore de cálcio entre 100 e 400 desde que apresentem alto risco para DAC ou com escore de cálcio maior do que 400. A avaliação de pacientes assintomáticos com risco intermediário para DAC e com ECG não interpretável foi considerada incerta, assim como em pacientes com escore de cálcio entre 100 e 400 com risco intermediário para DAC. Exemplos de indicações inapropriadas para o uso de CM em pacientes assintomáticos são o seu uso em pacientes assintomáticos com baixo risco para DAC ou risco

intermediário com ECG interpretável ou em pacientes com escore de cálcio menor do que 100.

Portanto, o uso da CM pode ser indicado em pacientes com risco clínico alto para DAC de acordo com algum critério estabelecido, como por exemplo o escore de Framingham, em pacientes com história de DAC precoce na família, ou ainda selecionando-se mais os pacientes realizando escore de cálcio. Nestes pacientes, a realização da CM e a posterior detecção de isquemia poderia otimizar o manejo terapêutico.

3. Uso apropriado da CM em subgrupos de pacientes assintomáticos

Diversos subgrupos de pacientes apresentam risco cardiovascular similar aos pacientes com DAC estabelecida. Podemos salientar os diabéticos, os portadores de doença vascular periférica ou de aneurisma de aorta abdominal e os pacientes com disfunção erétil como pacientes com risco cardiovascular equivalente àqueles com cardiopatia isquêmica definida (15). Nestes, mesmo assintomáticos, a investigação de isquemia através da CM pode ser útil. Atualmente, o subgrupo de diabéticos assintomáticos é o que apresenta maior evidência na literatura para o uso de CM.

Devido ao maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com DAC, a avaliação de isquemia em indivíduos assintomáticos com DM tem sido considerada, principalmente pelo fato de que a detecção de isquemia neste pacientes pode ser um gatilho para um manejo mais agressivo. Em 2006, a Associação Americana de Diabetes propôs diretrizes para o *screening* de diabéticos assintomáticos, sugerindo a avaliação da presença de isquemia em pacientes com evidência de doença arterial periférica ou ECG de repouso anormal (19).

A cintilografia vem sendo proposta como método adequado para diagnosticar DAC neste subgrupo de pacientes. Dados publicados na literatura indicam que uma proporção significativa de pacientes com DM tipo 2 apresentam DAC 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 predominantemente um subgrupo de pacientes submetidos ao exame para determinar risco pré-operatório (20).

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 (21). Um total de 1123 pacientes foram recrutados e divididos em dois grupos. Um grupo (561 pacientes) não foi avaliado por cintilografia e o outro grupo (562 pacientes) foi submetido à cintilografia com estresse farmacológico. Este grupo apresentou uma 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. 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. Como a avaliação clínica e laboratorial não parece ser suficiente para identificar estes pacientes, a cintilografia pode ocupar papel importante nesta avaliação. No entanto, recente publicação que avaliou o seguimento destes pacientes por 4,8 anos evidenciou uma baixa taxa de eventos cardíacos (0,6%/ano) e não demonstrou diferença significativa no número de eventos entre o grupo randomizado para *screening* vs o grupo com manejo convencional. A principal limitação deste estudo foi a baixa incidência de eventos, o que pode ter impossibilitado a detecção de diferença significativa entre as duas condutas (22). Este estudo apresentou uma alta taxa de crossover entre os grupos e uma falha de seguimento em 81 dos 1123 indivíduos. Por outro lado, estudo observacional demonstrou que em pacientes com DM assintomáticos com CM com isquemia de alto risco, os pacientes submetidos à revascularização apresentaram melhor prognóstico que aqueles em tratamento clínico (23).

Na tentativa de selecionar um pouco mais o grupo de pacientes que possa se beneficiar desta abordagem, Anand e cols publicaram estudo que demonstrou que em pacientes com DM assintomáticos com escore de cálcio < que 100, a incidência de cintilografia anormal é baixa. Os autores realizaram cintilografia apenas em pacientes com escore de cálcio > 100, observando isquemia miocárdica em 39% dos pacientes (24). Em um estudo que avaliou 510 pacientes com DM assintomáticos com escore de cálcio de 0-10, 11-100, 101-400, 400-1000 e >1000, a incidência de isquemia evidenciada na CM foi de 0%, 18,4%, 22,9%, 48,3% e 71,4% respectivamente ($p < 0,0001$) (18). Sendo assim, esta conduta torna-se atraente como uma forma de selecionar os pacientes para um teste funcional.

Embora pacientes com doença arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal ou com disfunção erétil possam

apresentar risco cardiovascular equivalente aos pacientes com DAC estabelecida, existem poucos dados na literatura que justifiquem a avaliação funcional para detecção de isquemia nestes pacientes se estes forem assintomáticos.

Um subgrupo de pacientes assintomáticos que tem despertado interesse são os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). Sabidamente, estes pacientes apresentam maior risco cardiovascular, sendo DAC a principal causa de mortalidade. Diversos estudos tem demonstrado o valor da CM no diagnóstico e na predição de eventos cardiovasculares em indivíduos assintomáticos com IRC. A incidência de isquemia pode ser de até 22% nestes pacientes (15, 25). No entanto, são necessários mais estudos para determinar o valor da detecção de isquemia silenciosa neste cenário clínico.

4. Interação de métodos anatômico e funcional: diagnóstico de aterosclerose subclínica

A CM pode ser indicada como complementação da investigação após a realização de escore de cálcio, sendo considerada apropriada a realização do exame se o paciente apresentar escore de cálcio elevado (15). Esta estratégia permite uma estratificação de risco a curto e longo prazos. Diversos estudos demonstraram que a medida que o escore de cálcio aumenta, maior é o risco de uma CM anormal (26). Esta abordagem parecer ser particularmente interessante em pacientes diabéticos, como foi discutido anteriormente.

A medida do espessamento médio-intimal da carótida é um marcador de aterosclerose e pode ser utilizado para determinação de maior risco cardiovascular em pacientes assintomáticos. Embora pareça razoável a avaliação de presença de isquemia em pacientes com uma medida de espessamento alterada, o uso da CM após a medida do espessamento médio-intimal da carótida ainda não está definido.

5. Avaliação pré-operatória

O uso da CM para avaliação pré-operatória de pacientes que serão submetidos a cirurgias não-cardíacas está bem estabelecido. O tipo de cirurgia e a capacidade funcional do paciente são os fatores que definem se a CM está bem indicada em pacientes assintomáticos. Pacientes assintomáticos com baixa capacidade funcional (<4 METs) que serão submetidos à cirurgia de risco intermediário (procedimentos intratorácicos ou intraperitoniais, endarterectomia carotídea, cirurgia de cabeça e pescoço, próstata, ortopédica ou vascular) e que apresentam um índice de risco cardíaco ≥ 1 (sendo considerados 5 fatores: história de DAC, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, diabete mellitus e

insuficiência renal) podem se beneficiar de uma avaliação pré-operatória com CM, sendo o seu uso considerado apropriado (15)

6. Conclusão

Embora exista extensa validação na literatura sobre o valor diagnóstico e prognóstico da CM em pacientes com DAC suspeita ou estabelecida, o seu papel na avaliação de pacientes assintomáticos parece ser restrita a subgrupos de pacientes. A avaliação clínica e eventualmente um outro exame para definição da presença de aterosclerose, em especial escore de cálcio, permitem selecionar grupos de pacientes que podem se beneficiar desta estratégia. Em particular, pacientes com alto risco de DAC, com história familiar de cardiopatia isquêmica, com escore de cálcio elevado (>400) e diabéticos com alto risco, com ECG anormal ou com escore de cálcio elevado (>100) podem se beneficiar do uso da CM para detecção de isquemia. Na avaliação pré-operatória, a CM está indicada em cirurgias de risco intermediário ou cirurgia vascular em pacientes assintomáticos com risco cardíaco alto e com baixa capacidade funcional.

Figuras e Tabelas:

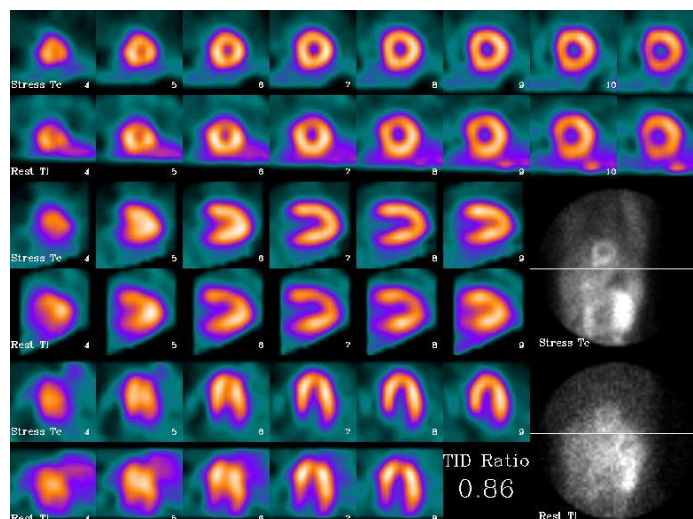


Figura 1
Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando a distribuição normal do radiofármaco.

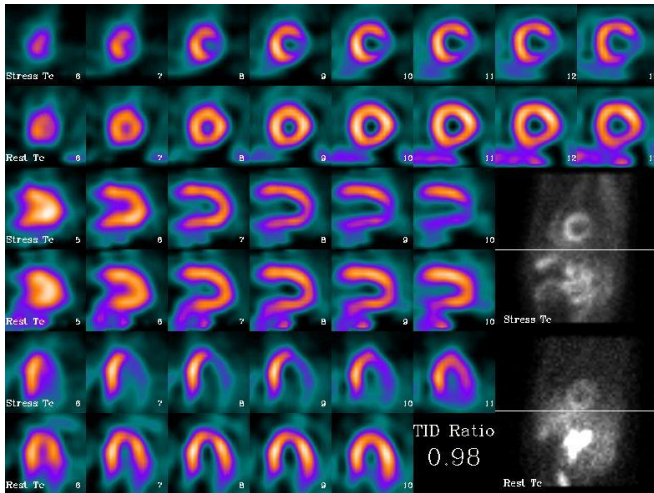


Figura 2
Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão severa reversível em parede lateral e segmento ínfero-lateral, sugestiva de isquemia miocárdica.

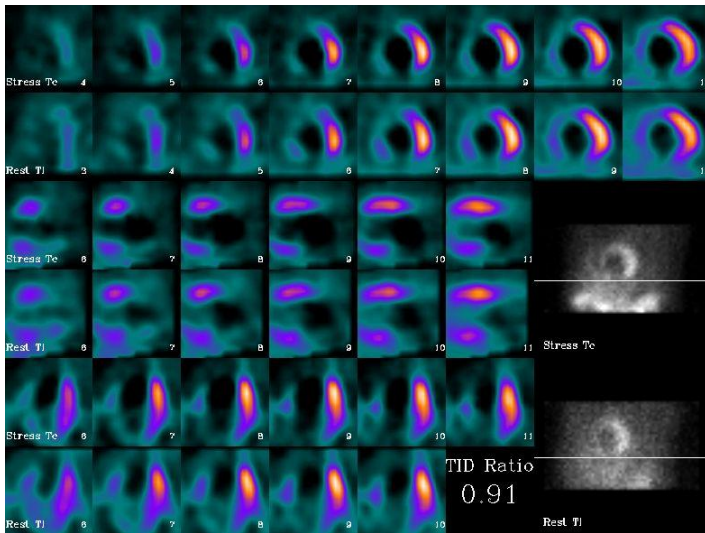
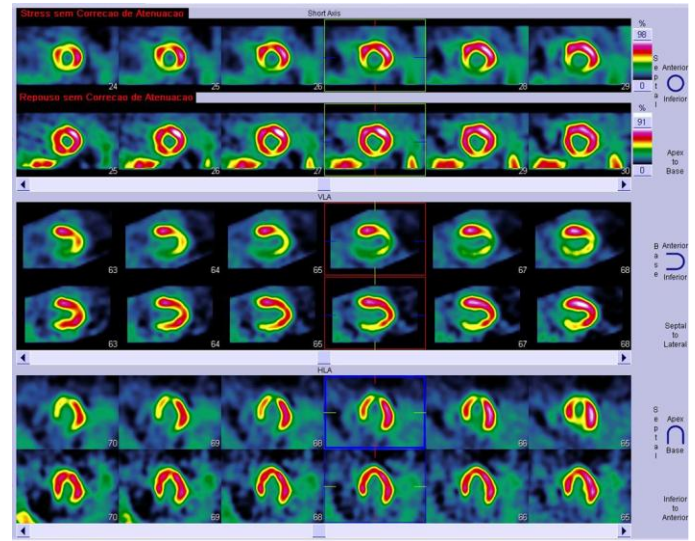


Figura 3
Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão severa fixa em parede ântero-septo-apical e segmento ínfero-apical, sugestiva de infarto do miocárdio.

Figuras 4a e 4b

Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão moderada a severa reversível ântero-apical, septo-apical e inferior. A quantificação demonstra SSS=19 e extensão da isquemia comprometendo 21% do VE.

4a



4b

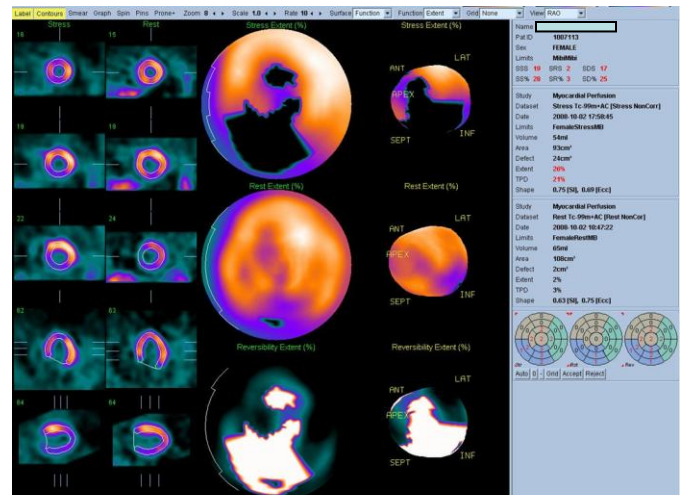


Tabela 1. Uso apropriado da CM	Escore (1-9)
Detecção de DAC/avaliação de risco	
Alto risco (ATP III)	A (7)
Risco intermediário (ATP III) ECG não interpretável	INC (5)
Risco intermediário (ATP III) ECG interpretável	INAP (3)
Baixo risco (ATP III)	INAP (1)
Avaliação de risco após escore de cálcio	
Escore de cálcio < 100	INAP (2)
Escore de cálcio entre 100 e 400 Risco baixo a intermediário	INC (5)
Escore de cálcio entre 100 e 400 Alto risco	A (7)
Escore de cálcio > 400	A (7)
Escore: 1-3 inapropriado, 4-6 incerto, 7-9 apropriado.	
A: apropriado	
INC: incerto	
INAP: inapropriado	

Referências

- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
- Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: Detection of Coronary Artery Disease*. W.B. Saunders Company; 1995.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomography technetium-99m-sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
- Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, 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
- Beller GA. First annual Mario S. Verani, MD, memorial lecture: clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2003;10:529–42.
- Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007 ; 14: 645-58.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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: 535-543.

12. 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.

13. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; 117:1283-91.

14. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 38 Suppl:S1-S52 .

15. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation*. 2009; 119: e561-87.

16. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. [Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease.](#) *J Nucl Cardiol*. 2009;16(2):193-200.

17. Khandaker [MH](#), [Miller TD](#), [Chareonthaitawee P](#), et al. Stress single photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease and risk stratification of asymptomatic patients at moderate risk. *J Nucl Cardiol*. 2009 ;16(4):516-23

18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. [2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.](#) *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103.

19. American Diabetes Association. 11. [Standards of medical care in diabetes--2006.](#) *Diabetes Care*. 2006; Suppl 1:S4-42.

20. 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.

21. 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.

22. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547-55.

23. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, et al. [Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting.](#) . *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I311-6.

24. [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.

25. Momose M, Babazono T, Kondo C, et al. [Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis.](#) *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(8):1315-21.

26. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1749: 55.