

Diagnóstico por imagem de doença arterial coronariana em diabéticos assintomáticos

Diagnostic imaging of coronary artery disease in asymptomatic diabetics

Luciano Teston¹, Daniela da Silva Stakonski¹, Letícia Mick¹, Mariana Danieli Smanioto¹, Mônica Raquel Sbeghen²

¹ Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas- CELER Faculdades, discente do Curso de Biomedicina, Xaxim-SC, Brasil

² Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas- CELER Faculdades, docente do Curso de Biomedicina, Xaxim-SC, Brasil. Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), Chapecó – SC; Xanxerê – SC, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luciano Teston

Rua Lauro Muller 78 – D – Centro – 89801030 – Chapecó, SC – Brasil

E-mail: lucianobiomedic@hotmail.com

Resumo

A doença cardiovascular é a principal causa de morbimortalidade nos diabéticos. A isquemia coronariana em pacientes diabéticos é frequentemente silenciosa levando ao diagnóstico tardio e pior prognóstico. Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de doença arterial coronariana (DAC) em diabéticos mellitus (DM) assintomáticos através de testes não invasivos. A metodologia usada foi em bases quantitativas referente a revisão aleatória de 30 prontuários de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que realizaram ecocardiograma (ECG) basal, teste ergométrico (TE) e cintilografia de perfusão miocárdica (CM) no serviço de “Medicina Nuclear da Kozma Diagnóstico por Imagem” no período de outubro de 2013 a março de 2014 com idade superior a 30 anos. Os critérios de exclusão foram sinais clínicos e do ECG de DAC, história de infarto cerebral ou infarto do miocárdio, revascularização coronária ou insuficiência cardíaca e gravidez. 21 pacientes apresentaram CM dentro dos limites da normalidade e 09 pacientes com algum defeito cardiovascular. Quanto ao TE, 25 pacientes com achados dentro dos padrões sugeridos pela literatura, e 5 com características sugestivas de DAC. Já o ECG basal mostrou 16 pacientes com ausência de alterações ventriculares, e 14 com achados de várias etiologias. Como conclusão, ao observar a alta prevalência de DAC em pacientes DM assintomáticos, faz com que estes testes não-invasivos sejam uma ferramenta essencial para a detecção precoce da doença, tendo a CM acurácia mais importante.

Palavras Chave: diabetes mellitus; cintilografia de perfusão miocárdica; isquemia silenciosa; doença arterial coronariana.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in diabetics. Coronary ischemia in diabetic patients is often silent leading to late diagnosis and poor prognosis. Thus, the aim of this study was to evaluate the prevalence of coronary artery disease (CAD) in

asymptomatic diabetic mellitus using noninvasive tests. The methodology was used in quantitative bases referring to random review of records of 30 patients with diabetes mellitus type 1 (DM1) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) who underwent echocardiogram (ECG), exercise treadmill test (ETT) and perfusion scintigraphy miocárdica (CM) in service "Kozma Nuclear Medicine, Diagnostic Imaging" from October 2013 to March 2014 aged 30 years. Exclusion criteria were clinical and ECG of CAD, history of cerebral infarction or myocardial infarction, coronary revascularization, or heart failure and pregnancy signs. 21 patients had CM within normal limits and 09 patients with a cardiovascular injury. As for TE, 25 patients with signs that suggested by the literature, and 5 with features suggestive of CAD. Already the baseline ECG showed 16 patients without ventricular changes, and 14 with findings of various etiologies. In conclusion, the observed high prevalence of CAD in asymptomatic DM patients, makes these non-invasive tests are an essential tool for the early detection of disease, and the most important CM accuracy.

Keywords: diabetes mellitus, myocardial perfusion scintigraphy, silent ischemia, coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) consiste em um transtorno do metabolismo relacionado à falta de insulina (DM tipo 1 –DM1) ou à sua inadequada utilização pelos tecidos periféricos (DM tipo 2 – DM2), o que se traduz laboratorialmente pela elevação da taxa de glicemia entre outros fatores. Paralelamente aos transtornos metabólicos ou decorrendo deles, ocorrem alterações vasculares as quais são as grandes responsáveis pela maior parte das manifestações clínicas crônicas do DM e causadores de considerável morbidade e mortalidade. O DM não é o causador direto das complicações vasculares, porém muitas vezes favorece o surgimento de fatores de risco que podem desencadear a complicação. Tal é o caso da cardiopatia aterosclerótica ou lesões cardiovasculares, sendo as de maior preocupação em relação à magnitude de seus efeitos deletérios. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, no momento atual, há aproximadamente 240 milhões de pessoas com diabetes no mundo. Número que representa quase 6% da população⁽¹⁰⁾. A estimativa para 2025, é que este número aumente para 350 milhões^(1, 5, 6).

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade em pacientes com DM. Nestes indivíduos, a DAC é geralmente mais avançada no momento em que ocorre o diagnóstico e frequentemente apresenta um prognóstico de DAC silenciosa, observado como um aumento na ocorrência de infarto do miocárdio silencioso e não tipicamente associados com angina. Esses fatores aumentaram o interesse em investigar a DAC antes de sua primeira expressão clínica em pacientes diabéticos. Testes não invasivos têm sido defendidos como uma ferramenta essencial para a detecção precoce da doença. Em geral, os indivíduos com DM têm um risco de duas a quatro vezes maiores em desenvolver eventos cardiovasculares quando comparados a indivíduos da mesma idade sem DM. Estima-se que a prevalência IMS neste grupo varia entre 10% a 20% enquanto para indivíduos não diabéticos a estimativa é de 1% a 4%⁽¹¹⁾.

Indivíduos com DM, assintomáticos com risco aumentado para DAC possuem maior possibilidade a serem beneficiados com exames de investigação coronariana como: ECG, TE, CM, tomografia computadorizada de coronárias com escore de cálcio e ressonância magnética das coronárias, onde estratificam o risco de eventos coronarianos assim como outros métodos não invasivos que apresentam vantagens para o indivíduo diabético. Portanto, estes testes são uma boa alternativa para a

cineangiocoronariografia, esta considerada invasiva⁽¹⁰⁾. No entanto, ainda sim é considerada para alguns autores como “padrão ouro” para a DAC^(7, 8).

O desafio está em identificar pacientes com DM assintomáticos que se beneficiariam de testes diagnósticos para detecção precoce de DAC, visando viabilizar medidas preventivas ou terapêuticas, capazes de reduzir a morbidade e mortalidade. O benefício do controle glicêmico e dos demais fatores de risco na prevenção de eventos no DM já documentado, justifica estabelecer estratégias que aperfeiçoem a identificação e possibilitem intervenções nos pacientes de alto risco, buscando reduzir a mortalidade.

Este estudo teve como objetivo verificar a prevalência de DAC diagnosticada por imagem em pacientes assintomáticos portadores de DM, estratificando o risco de eventos coronarianos visando viabilizar medidas preventivas ou terapêuticas, capazes de reduzir a morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados de forma aleatória, prontuários de pacientes com diagnóstico de DM, na cidade de Chapecó, Santa Catarina, no Serviço de Imagem Kozma Medicina Nuclear onde realizaram ECG, TE e CM de estresse e repouso com sestamibi-^{99m}Tc no período de outubro de 2013 a março de 2014. Os critérios de inclusão na revisão dos prontuários foram: diagnóstico de DM1 ou DM2 (de acordo com critérios da American Diabetes Association)¹ e os critérios de exclusão foram: sinais clínicos e do ECG de DAC, história de infarto cerebral ou infarto do miocárdio, revascularização coronária ou insuficiência cardíaca e gravidez. Os pacientes foram avaliados clinicamente por um médico cardiologista e médicos de medicina nuclear sobre sexo, idade, tipo de DM, duração da doença, o tratamento do DM (insulina ou agentes orais), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (≥ 140 mmHg da pressão arterial sistólica e / ou ≥ 90 mmHg da pressão arterial diastólica), algum tratamento com drogas anti-hipertensiva, tabagismo, índice de massa corporal (IMC) (kg / m^2), atividade física regular, história familiar de DAC, dislipidemia e presença de nefropatia diabética e neuropatia periférica (NP). Na CM, foram adquiridas imagens usando o método tomográfico com emissão de fóton único (SPECT) após a injeção de 10 mCi (370MBq) de sestamibi-^{99m}Tc em repouso, utilizando-se uma câmara de cintilação E-Cam da Siemens Signature Séries de uma cabeça, com os seguintes parâmetros: colimador de alta resolução, matriz 64x64, com zoom variável, tendo variação angular de 180°, 6° a cada passo e sincronizados ao ECG (gated-SPECT). Sequencialmente à avaliação das imagens em repouso, os pacientes foram então submetidos ao “*stress*” (físico ou farmacológico com persantin) pelo cardiologista e receberam uma injeção de 40 mCi (1.480MBq) no pico do “*stress*”. A aquisição das imagens tomográficas de *stress* seguiu os mesmos parâmetros da câmara de cintilação na fase em repouso, e também foram sincronizados ao ECG. Todas as cintilografias de perfusão miocárdica foram analisadas visualmente por dois médicos nucleares. Os TE e o ECG basal forma realizados por um médico cardiologista, seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

RESULTADOS

Foram analisados 30 prontuários, a partir do quais pode ser observado que os pacientes tiveram idade média de 48,4 anos, sendo a idade mínima 30 anos, e máxima de 82 anos, sendo a mediana de 50,5 anos. Dos 30 pacientes prospectivamente

estudados, 5 pacientes eram DM1 e 25 deles DM2. Destes, 19 eram mulheres e 11 eram homens (tabela 1 e 2). 21 (70%) pacientes apresentaram CM dentro dos limites da normalidade e 09 (30%) pacientes apresentaram CM com alguma alteração. Destes, 02 (22%) com disfunção ventricular esquerda, definida por fração de ejeção inferior a 45%, incluindo um paciente com TID (*transiente ischemic dilation*) (tabela 2). 27 (90%) pacientes mostraram TE com ausência de sintomatologia para insuficiência coronariana ou modificações no segmento ST em relação ao repouso, e 3 pacientes (10%) apresentaram algum tipo de alteração, destacando infra de ST. No ECG basal 16 (53%) pacientes não apresentaram comprometimento ventricular e 14 (47%) pacientes mostraram algum comportamento miocárdico atípico como disfunções sistólicas e diastólicas, degenerações fibro cálcicas com comprometimento dos folhetos da valva aórtica e do anel mitral, estenoses aórtica de grau leve e moderado, aneurismas septais interatriais entre outros. Para a análise estatística na CM, num primeiro momento, foi considerado alterado o grupo de pacientes com alterações perfusionais, uma vez que a disfunção ventricular esquerda isolada pode representar miocardiopatia diabética ou hipertensiva, em vez de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) verdadeira. Portanto, neste estudo, o termo “isquemia silenciosa” se refere a pacientes com anormalidades de perfusão miocárdica.

Considerando os 9 pacientes com CM alterada, não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos, com e sem isquemia, em relação ao sexo, IMC, tipo de tratamento, tabagismo dislipidemia, ECG de “stress”alterado, atividade física regular e história familiar de DAC. No entanto, estatisticamente, a prevalência de DAC neste grupo de pacientes DM foi mais significativa quando considerados fatores de risco como idade, NP e HAS (tabela 1). As diferentes taxas de prevalência entre os grupos DM1 e DM2 não puderam ser analisadas devido ao número reduzido de pacientes com DM1 incluídos no estudo (tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com ou sem doença coronariana silenciosa.

	Perfusão Alterada	Perfusão Normal
Pacientes	9	21
Sexo (M/F)	3/6	6/15
Idade (<60/≥ 60 anos)	2/7	16/5
Tipo do DM (1/2)	2/7	3/18
IMC (<25/≥25 Kg/m ²)	3/6	5/16
Uso de insulina (Sim/Não)	6/3	17/4
Neuropatia (Sim/Não)	7/2	9/12
Tabagismo (Sim/Não)	3/6	3/18
Hipertensão (Sim/Não)	8/1	15/6
Dislipidemia (Sim/Não)	5/4	17/4
História familiar de DAC (Sim/Não)	3/6	7/14
Atividade física regular (Sim/Não)	4/5	3/18
ECG de stress positivo para isquemia (Sim/Não)	3/6	2/19

Tabela 2. Características dos 09 pacientes com alterações perfusionais.

<u>Pcts</u>	<u>Sexo</u>	<u>Idade</u>	<u>Tipo DM</u>	<u>Neuropatia Periférica</u>	<u>ECG Stress</u>	<u>FEVE (%)</u>	<u>CPM</u>
<u>1</u>	M	45	<u>2</u>	+	Normal	51	Isquemia
<u>2</u>	F	67	<u>1</u>	+	Normal	54	Isquemia
<u>3</u>	F	60	<u>2</u>	+	Alterado	64	Isquemia
<u>4</u>	M	36	<u>1</u>	-	Normal	44	Isquemia
<u>5</u>	F	73	<u>2</u>	+	Alterado	51	Isquemia
<u>6</u>	F	62	<u>2</u>	+	Alterado	53	Isquemia
<u>7</u>	M	81	<u>2</u>	-	Normal	56	Isquemia
<u>8</u>	F	60	<u>2</u>	+	Normal	51	Isquemia
<u>9</u>	F	61	<u>2</u>	+	Normal	35	TID

Pcts, pacientes; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CPM, cintilografia de perfusão miocárdica; TID (*transiente ischemic dilation*).

DISCUSSÃO

O consenso publicado em 1998 pela Sociedade Americana de DM, estima uma prevalência de DAC para os portadores de DM de 55%⁽¹⁾. O mesmo estudo não demonstrou prevalência de DAC especificamente em mulheres portadoras de DM2 sem sintomas cardiovasculares^(1, 16, 17). Embora as pessoas com DM tenham maior prevalência de fatores de risco para DAC (obesidade, dislipidemia e HAS), esses fatores de risco são responsáveis por menos da metade da taxa de mortalidade relacionada ao DM. Por esta razão, o *Adult Treatment Panel do National Cholesterol Education Program* considera o diagnóstico de DM um fator de risco independente para DAC e para maior morbidade e mortalidade após um evento do miocárdio^(1, 4).

O desafio inicial no diagnóstico de DAC em indivíduos com DM é estimar qual o melhor método para uma triagem inicial. Muitos estudos têm sido desenhados para avaliar a presença de IMS em pacientes com DM assintomáticos, e suas taxas de prevalência variam de 9% a 57%^(2, 12). A razão desta grande variação está provavelmente relacionada a diferenças nas populações estudadas, incluindo a idade dos pacientes, a duração da doença, critérios de inclusão e exclusão e de definição e diagnóstico de IMS⁽³⁾. Três grandes estudos, destes, dois retrospectivos e um prospectivo recente, no caso do Cedars Sinai, Clínica Mayo e o DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*), relataram CM alterada^(18, 19, 20). Os dois primeiros estudos retrospectivos mostraram doença isquêmica em 39% e 58% de DM assintomáticos, respectivamente. No entanto, estudos retrospectivos podem apresentar limitações, incluindo o viés de seleção de pacientes de alto risco^(19, 20). Um dos trabalhos mais importantes (estudo prospectivo) considerado usando CM, o DIAD, avaliou 1.123 doentes com DM2, com idades entre 50 e 75 anos, sem diagnóstico ou suspeita de doença arterial coronariana, com um total de 113(22%) pacientes com sinais de IMS, incluindo 83 com alterações da perfusão miocárdica regional e 30 com perfusão normal, mas com presença de outras alterações (depressão do segmento ST no teste com adenosina, dilatação do ventrículo esquerdo ou disfunção ventricular de repouso)⁽¹⁸⁾.

Nas revisões dos prontuários dos pacientes estudados os achados de DAC foram de 30% dos 30 indivíduos em questão, resultados aparentemente menor do que observada em outros estudos como o Cedars Sinai e da Clínica Mayo (39%-58%) e maior do que o DIAD (22%)^(18, 19, 20). Houve também um predomínio de pacientes do sexo feminino, embora pouco se conheça sobre dados que sugiram a maior prevalência do DM neste sexo⁽¹⁷⁾. Isso se deve em primeiro momento pelo método aleatório desta pesquisa.

Um fator importante para mapeamento de DM assintomáticos é a identificação de preditores de exames alterados, como é o caso dos fatores de risco típicos para DAC como obesidade, dislipidemia, HAS, história familiar de DAC, tabagismo, sedentarismo, onde foram analisados por vários grupos para determinar a real associação com a doença coronariana⁽¹⁾.

Em publicação revisada, Zellweger et al (2004) estudaram 3.664 pacientes assintomáticos, diabéticos e não diabéticos, sem diagnóstico prévio de DAC com CM em pelo menos um ano de *follow-up* para eventos cardíacos. O estudo mostrou que pacientes com isquemia de alto risco tiveram um pior prognóstico do que pacientes com IMS de menor risco, com taxa de eventos cardíacos de 3,1% e 0,4%, respectivamente⁽¹⁹⁾.

Nas análises dos prontuários revisados, constatou-se que idade superior ou igual a 60 anos e NP foram fortes fatores de risco preditivo para isquemia miocárdica. Além da NP, que nestes pacientes com DM correlacionou-se significativamente com IMS. Embora nos prontuários revisados, não serem identificados qualquer teste para detecção de neuropatia autonômica, podemos considerar a NP como um preditor de isquemia, uma vez que está presente na maioria dos pacientes com disautonomia diabética, lesando nervos dos órgãos internos⁽¹⁴⁾.

Embora também, a microalbuminúria, sendo um importante marcador de nefropatia diabética nas fases iniciais e relacionada à doença cardiovascular nos pacientes DM1 e DM2, não foram identificados alterações em seus níveis nos prontuários destes pacientes⁽¹⁹⁾.

Na obviedade em relação à alta prevalência de DAC na população diabética, é importante determinar os subgrupos que melhor se beneficiariam destas investigações diagnósticas por imagem de forma otimizada, uma vez que no rastreamento de todos os pacientes, o custo se torna elevado e desnecessário, em virtude de não se mostrar mudanças em um resultado global⁽¹⁵⁾. As diretrizes atuais recomendam o rastreamento em pacientes com DM assintomáticos selecionados quando possuírem alto risco cardiovascular (ou seja, com dois ou mais fatores de risco cardiovascular, ou doença arterial periférica ou carotídea, ou proteinúria)^(4, 13).

De acordo com os resultados deste estudo, esses subgrupos seriam inicialmente determinados através da idade do paciente igual ou superior a 60 anos, presença de NP, e ECG de esforço positivo para isquemia.

No mesmo momento que os mesmos pacientes foram avaliados de acordo com a análise de regressão logística múltipla (ferramenta estatística que aponta qual desses fatores têm maior força quando analisados conjuntamente), a idade e a NP prevaleceram na indicação de CM. Em um estudo prospectivo realizado em 2010 analisando 59 pacientes com DM1 e DM2, mostrou uma seleção estatística ainda mais precisa, com análise de regressão logística múltipla demonstrando que o principal preditor de isquemia silenciosa é a presença de neuropatia periférica, com um risco 10,8 vezes maior de isquemia silenciosa em um paciente com DM2 assintomático⁽¹³⁾.

Os avanços melhorados na triagem de qualificação e estratificação do diagnóstico e tratamento de DAC permitem uma investigação mais deliberada quando

se tratando de isquemia silenciosa em pacientes com DM, na esperança de que um achado precoce proporcione o uso de terapias mais efetivas e à redução das complicações cardiovasculares e mortalidade. No entanto, o benefício do rastreamento sistemático da IMS permanece discutível. Alguns autores têm enfatizado a importância do rastreamento desses pacientes com DM, assintomáticos de uma forma custo efetiva global⁽¹⁵⁾.

O ECG em repouso adiciona pouco valor significativo em informações na identificação dos portadores de DAC. Ele apenas exclui, ou sugere a presença de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou infarto do miocárdio prévio (IMP). Com frequência, o ECG basal em mulheres apresenta alterações da repolarização ventricular (ARV), com resultado funcional pouco valorizado⁽¹⁾.

O TE é frequentemente utilizado como método de escolha inicial na triagem de DAC. De acordo com a literatura, apresenta valores de sensibilidade (S) e de especificidade (E) menores no sexo feminino em relação ao masculino, em torno de 61% e 69%, respectivamente^(8, 17). Outro dado importante que deve ser lembrado é o encontro de um grande número de testes considerados “falsamente” sugestivos de isquemia pelas ARV⁽¹⁰⁾.

A CM é considerada importante método para ambos os sexos, pois tem condições de estratificar os riscos e também o manuseio clínico⁽⁹⁾. Sua elevada E é de grande importância para identificar pacientes com TE considerado “falsamente positivo”⁽⁹⁾. A técnica de SPECT chega à média de 88%, sem diminuir a E (87%)⁽⁹⁾. Com os avanços da metodologia, os valores de S e E mostraram incremento. Smanio e cols. encontraram pela técnica de *gated-SPECT* valores de S e E iguais a 95% e 94,1%, respectivamente⁽⁹⁾.

Já a angiografia coronariana (AC) deve ser realizada em caso do teste de esforço positivo^(2, 8). Entretanto, antes de encaminhar um paciente para um procedimento invasivo, devemos nos lembrar do alto índice de eletrocardiogramas de *stress* falso-positivos, conforme visto anteriormente⁽¹⁰⁾.

A identificação da gravidade e da extensão dos defeitos de perfusão permite estabelecer o grau de repercussão funcional de uma obstrução coronária. Como nem sempre uma lesão anatômica da artéria coronária produz alterações isquêmicas, há situações em que uma investigação conjunta anatômica e funcional seria a conduta mais adequada⁽¹⁶⁾.

Conclui-se desta forma, que esse estudo é de potencial valor na conduta clínica dos pacientes com DM. Levando-se em conta que o risco de DAC é elevado nos portadores de DM com manifestações clínicas variáveis, a avaliação cardiovascular preventiva teria um valor significativo no grupo estudado. Entretanto, a investigação anatomofuncional em todos os diabéticos teria um custo benefício questionável. A formação de subgrupos que preencham os critérios com prevalência para DAC seria o mais aceitável. Desta forma, verificou-se também, por meio dos resultados observados neste estudo, que a prevalência de DAC em pacientes diabéticos com ausência de sintomas que sugeriram DAC é de (30%), sendo considerado um valor estatístico significativo, devendo esse grupo ser investigado de uma forma mais deliberada e como consequência, obterem a detecção e tratamento precoce da DAC, o que poderia ser útil na redução da morbidade e mortalidade destes indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1): 09-62, 2010.
2. Fogelman I. Myocardial Perfusion Imaging Studies. In:_____. United Kingdom: Martin Dunitz. *Clinical Nuclear Medicine*, 6(1): 397-486, 1994.
3. Smith JW. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. In:_____. New York: Churchill Livingstone. *Am J Cardiol*, 11 (3):718-810, 2004.
4. Wong ND., Avignon A., Sultan A., Piot C., Goulart MD., Thuan DD. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. In:_____. Canada: Amirsys. *Circulation* 2004, 8(1) 83-113, 2007.
5. Gross JL. Glicemia pós-prandial. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/>> Acesso em 10 mar. 2014.
6. Lutofo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Cad. Saúde Pública Rio de Janeiro*, 22(6): 1225-1236, 2006.
7. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. Miami, Florida. *Diabetes Care*, 21(9): 09-1551, 1998.
8. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease: principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res*, 3(6): 32-323, 1971.
9. Smanio PE., Watson DD., Segalla DL., Vinson EL., Smith WH., Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*, 30(7): 92-1687, 1997.
10. Novelline R. In:_____. *Fundamentos de Radiologia de Squire*. Porto Alegre: Artmed. *Ecografia*, 5(2): 34-36, 1998.
11. Ramires JÁ., Lage S., Machado LA., Pileggi F. Doença coronária e aterosclerose. São Paulo: Atheneu. *Hiperativo*, 6(1): 38-41, 1996.
12. Agarwal AK., Singla S., Singla R., Lal A., Wardhan H., Yadav R. Prevalence of coronary risk factors in type 2 diabetic with out manifestations of overt coronary heart disease. *J Assoc Physicians India*, 57(3): 42-135, 2009.
13. Valensi P., Paries J., Attali JR. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy: Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and the micro angiopathic complications. *The French Multicenterstudy Metabolism*, 52(7): 20-815, 2003.

14. Miller TD., Redberg RF., Wackers FJ. Screening a symptomatic diabetic patients for coronary artery disease: why not? *J Am Coll Cardiol*, 48(4): 4-761, 2006.
15. Meyer P. Silent myocardial ischemia in diabetic patients: to screen or not to screen? *Rev Med Suisse*, 1(22): 10-1509, 2005.
16. Doubell AF. Managing the asymptomatic diabetic patient with silent myocardial ischaemia. *Cardiovasc J S Afr*, 13(4): 93-189, 2002.
17. Mieres JH., Shaw LJ., Hendel RC., Miller DD., Bonow RO., Berman DS. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease--the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol*, 10(1): 95-101, 2003.
18. Wackers FJ., Young LH., Inzucchi SE., Chyun DA., Davey JA., Barrett EJ., Taillefer R., Wittlin SD., Heller GV., Filipchuk N., Engel S., Ratner RE., Iskandrian AE. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes*, 27(8): 61-1954, 2004.
19. Zellweger MJ., Hachammovitch R., Kang X. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*, 25(7): 50-543, 2004.
20. Rajagopalan N., Miller TD., Hodg DO., Frye RL., Gibbons RJ. Identifying high-risk a symptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single photon emission computed tomography cimaging. *J Am Coll Cardiol*, 45(1): 9-43, 2005.