

Impact thérapeutique du dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le sujet diabétique de type 2

Article de C. M. Wallemacq A. J. Schéen

La maladie coronarienne est la première cause de mortalité des sujets diabétiques de type 2. Intuitivement, son dépistage précoce devrait être bénéfique dans une optique de prévention. Toutefois, ce dépistage ne devrait pas conditionner une intensification du traitement médical puisque le sujet diabétique de type 2 doit être traité d'emblée dans une stratégie de prévention secondaire. Quant au bénéfice de la revascularisation chez le sujet diabétique asymptomatique, aucune étude randomisée n'existe actuellement. Les critères de sélection de la population à haut risque redevable d'un dépistage sont mal définis. La scintigraphie myocardique perfusionnelle et l'échocardiographie de stress semblent bien validées, mais se pose la question de leur valeur pronostique. Une étude randomisée est nécessaire pour établir l'utilité d'un tel dépistage.

introduction

Le diabète (en particulier le diabète de type 2) constitue un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence importante et croissante et de son impact socio-économique en constante augmentation.¹ Selon des estimations récentes, il faut s'attendre à une augmentation de la prévalence mondiale du diabète de 2,8% (171 millions de personnes) en 2000 à 4,4% (366 millions de personnes) en 2030 ; la majorité des sujets (93 à 97%) présentent un diabète de type 2.²

La maladie coronarienne est la première cause de morbi-mortalité chez le sujet diabétique de type 2.³ Sa prise en charge rend compte d'une grande partie des coûts médicaux engendrés par le diabète de type 2.⁴ Intuitivement, le dépistage précoce de la coronaropathie chez le sujet diabétique de type 2 semble donc une approche bénéfique pour prévenir la progression et la survenue d'événements cliniques liés à cette coronaropathie (ainsi que les frais médicaux qui en découlent). Toutefois, il faut rappeler les principes d'un dépistage :

1. un dépistage doit être réalisé au moyen de techniques simples, peu coûteuses et néanmoins fiables ;
2. un examen positif doit amener à une modification de la prise en charge du patient visant à réduire la morbi-mortalité ;
3. les examens d'exploration doivent entraîner moins de complications que l'évolution naturelle de la maladie ;
4. la balance coût/bénéfice doit être positive sur le plan financier.

Dès lors se posent différentes questions :

- quelles mesures thérapeutiques permettent d'améliorer la morbi-mortalité après un dépistage positif ?
- quels critères faut-il prendre en compte pour sélectionner la population à tester (idéalement, population chez qui l'application des mesures thérapeutiques préétablies devrait améliorer le pronostic) ?
- quels examens de dépistage choisir ?

En février 1998, l'American diabetes association (ADA) a réuni un conseil d'experts afin de proposer des attitudes consensuelles dans une série de situations se rapportant à la maladie coronarienne chez le sujet diabétique symptomatique et asymptomatique.⁵ En ce qui concerne le dépistage de la coronaropathie chez le

sujet asymptomatique, le conseil se focalisa principalement sur la somme des facteurs de risque cardiovasculaire, sur l'électrocardiogramme (ECG) de repos et sur l'existence éventuelle de maladies vasculaires athéromateuses extracoronaires (tableau 1).

Tableau 1. Indications de dépistage de l'insuffisance coronarienne selon l'American diabetes association (Adapté de réf. 5).

Le dépistage est recommandé chez les patients suivants :

- Symptômes cardiaques typiques ou atypiques
- Electrocardiogramme de repos suggestif d'ischémie ou de nécrose
- Artériopathie périphérique ou carotidienne
- Mode de vie sédentaire, âge ≥ 35 ans et reprise d'une activité physique importante
- Deux ou plus de deux facteurs de risque repris ci-dessous associés au diabète :
 - Cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/l, LDL $\geq 4,1$ mmol/l, HDL $< 0,9$ mmol/l
 - Pression artérielle $> 140/90$ mmHg
 - Tabagisme
 - Histoire familiale de coronaropathie précoce
 - Microalbuminurie ou macroalbuminurie positive

En 2004, un conseil d'experts de la Société française de cardiologie (SFC) et de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) rédigea des recommandations conjointes concernant le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le sujet diabétique.⁶ Ces recommandations sont fort semblables à celles émises par les experts de l'ADA (tableau 2).

Ces recommandations se basent sur une opinion d'experts en l'absence d'études prospectives randomisées disponibles à ce moment. Au cours des dix années écoulées depuis la parution du consensus de l'ADA, plusieurs études ont été menées concernant le dépistage de la maladie coronarienne chez le sujet diabétique asymptomatique. Ces études ne démontrent pas la validité des critères de sélection de dépistage de 1998.⁷⁻⁹ Suite à ces nouvelles études, l'ADA a réuni récemment un groupe d'experts qui a revisité la question du dépistage de la coronaropathie chez les patients diabétiques.¹⁰

L'objectif de cet article est d'essayer de répondre aux trois questions posées plus haut à la lumière de différentes études disponibles sur le sujet.

Tableau 2. Indications de dépistage d'ischémie myocardique silencieuse selon la Société française de cardiologie (SFC) et l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM)
(Adapté de réf. 6).

- Diabète de type 2 et âge > 60 ans ou durée de diabète > 10 ans et au moins deux facteurs de risque traditionnels suivants :
 - Dyslipémie avec cholestérol total > 6,5 mmol/l et/ou LDL > 4,1 mmol/l, HDL < 0,9 mmol/l, triglycérides > 2,2 mmol/l et/ou traitement hypolipémiant
 - Pression artérielle > 140/90 mmHg ou traitement hypotenseur
 - Tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans
 - Accident cardiovasculaire majeur avant 60 ans dans la parenté du premier degré
- Diabète de type 1 et âge > 45 ans et durée du diabète > 15 ans et au moins deux autres facteurs de risque traditionnels
- Diabète de type 1 ou 2 (indépendamment de l'âge et des facteurs de risque) et artériopathie des membres inférieurs ou athérome carotidien ou protéinurie
- Diabète de type 1 ou 2 (indépendamment de l'âge) et microalbuminurie et au moins deux facteurs de risque traditionnels
- Reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire de plus de 45 ans

mesures thérapeutiques potentielles après un dépistage positif

Les patients diabétiques sont considérés à haut risque cardiovasculaire sur la base du diabète seul et un traitement médical agressif des facteurs de risque cardiovasculaire doit être mis en place initialement en l'absence de symptômes ou de maladie coronarienne avérée.³ Le traitement médical du sujet diabétique de type 2 s'inscrit d'emblée dans une stratégie de prévention secondaire et semblable approche, lorsqu'elle est optimisée, se montre remarquablement efficace avec une réduction de plus de 50% des décès cardiovasculaires, comme rapporté récemment dans le suivi de l'étude STENO-2 au Danemark.¹¹ Dans ces conditions, le résultat de la recherche d'une éventuelle ischémie myocardique ne devrait pas modifier la prise en charge médicale.

Le bénéfice principal présumé de l'évaluation précoce de la présence et de l'étendue de l'ischémie myocardique dans une population asymptomatique serait l'identification de patients à haut risque dont la survie serait améliorée par le recours à un processus de revascularisation coronaire. Cette affirmation se base sur la supposition (et la pratique clinique largement répandue) selon laquelle les patients avec une ischémie myocardique sévère sont candidats à une angiographie coronaire et à une revascularisation. La définition exacte de « l'ischémie myocardique sévère » est inconnue et n'a pas été déterminée de façon prospective, mais des données disponibles¹² suggèrent que les patients avec une ischémie concernant 10% ou plus du ventricule gauche ont un meilleur pronostic après revascularisation myocardique comparativement aux résultats du traitement médical seul. Des études rétrospectives ont montré des résultats similaires chez les sujets diabétiques.¹³

Les résultats de l'étude COURAGE¹⁴ (Clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation), récemment publiée, doivent cependant être soulignés. Dans une population de 2287 patients souffrant d'angor stable, le traitement par intervention percutanée combiné à un traitement médical intensifié n'a pas démontré de supériorité en termes de mortalité globale et d'infarctus myocardiques par rapport au traitement médical intensifié. Le tiers de la population de l'étude était composé de sujets diabétiques. Les résultats étaient similaires pour ce sous-groupe de la population. Ces résultats chez des patients symptomatiques à risque cardiovasculaire élevé dans le sous-groupe diabétique ne peuvent néanmoins être extrapolés à une population asymptomatique à plus faible risque.

Actuellement, reste non prouvée l'hypothèse selon laquelle les patients asymptomatiques avec une ischémie sévère bénéficieraient plus d'une revascularisation associée à un traitement médical intensif que d'une thérapeutique médicale optimale seule. Cette hypothèse est actuellement l'objet de plusieurs études prospectives randomisées dont les résultats permettront de clarifier la validité du dépistage de l'ischémie myocardique chez les sujets diabétiques.¹⁵

Existent-ils d'autres avantages à diagnostiquer la maladie coronarienne chez le sujet diabétique asymptomatique ? Certains évoquent une meilleure observance du traitement médical après diagnostic de cardiopathie ischémique mais aucun essai contrôlé n'a établi cette affirmation. Les implications négatives d'un diagnostic de maladie coronarienne peuvent être les faux positifs et les faux négatifs, l'anxiété engendrée et le coût des examens.

En termes d'économie des soins de santé, ce dépistage peut-il être rentable ? Diamond et coll.¹⁶ ont analysé les coûts et bénéfices attendus d'un dépistage systématique de l'ischémie myocardique par imagerie perfusionnelle chez le sujet diabétique asymptomatique. Utilisant une méthode de calcul dite «du dos de l'enveloppe», ils ont conclu qu'une stratégie de traitement des facteurs de risque chez tous les sujets sans dépistage amenait à un meilleur pronostic global et à un moindre coût. Cette analyse est hypothétique et basée sur de nombreuses présomptions pas toujours exactes, elle omet également une partie des coûts et ne tient pas compte d'une éventuelle réduction de frais liés à la maladie coronarienne à un stade avancé si elle avait été dépistée plus tôt. Néanmoins, elle met en exergue les limitations actuelles de notre connaissance de la rentabilité économique du dépistage chez les sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques.

critères de sélection de la population à dépister

Tenant compte des modifications thérapeutiques susceptibles d'améliorer le pronostic des patients dépistés positifs décrites ci-dessus, des critères de sélection idéaux devraient permettre d'identifier des sujets à haut risque d'ischémie myocardique sévère.

Le consensus de l'ADA de 1998 proposait comme critère principal de sélection le nombre cumulatif de facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète avec un seuil de deux ou plus de deux pour justifier un dépistage d'ischémie myocardique (tableau 1). Diverses études ont désavoué ce principe de sélection. Dans l'étude prospective DIAD,⁹ 522 patients diabétiques de type 2 asymptomatiques ont réalisé une scintigraphie myocardique perfusionnelle au repos et sous adénosine. La prévalence globale d'examens anormaux était de 22%. La répartition de la population en deux groupes en fonction du nombre de facteurs de risque (≤ 1 et ≥ 2) ne montre pas de différence de prévalence de résultats anormaux entre ces deux groupes. Les défauts perfusionnels supérieurs à 5% se retrouvaient à une même fréquence dans les deux groupes. Toutefois, les atteintes perfusionnelles sévères ($\geq 10\%$) étaient extrêmement rares (0,7%) et leur répartition entre les deux groupes n'est pas reprise dans l'article. Une étude menée par Scognamogio et coll.⁸ a abouti aux mêmes constatations lors d'un dépistage systématique réalisé par échocardiographie de stress. L'absence de corrélation entre les facteurs de risque classiques et l'ischémie myocardique dans ces études est peut-être liée à l'absence de pondération des facteurs de risque en fonction de leur sévérité, de leur durée et de leur traitement éventuel. Dans l'étude DIAD,⁹ les seuls paramètres prédictifs d'un test anormal étaient l'existence d'une neuropathie autonome cardiaque (également associée à une probabilité accrue de défauts perfusionnels $\geq 5\%$) et le sexe masculin.

Actuellement, il n'existe pas de critères bien définis permettant de déterminer un groupe de sujets à risque élevé d'ischémie myocardique. En l'absence de coronaropathie avérée, certaines caractéristiques cliniques (tableau 3) peuvent aider à identifier des patients à haut risque d'infarctus myocardique ou de décès d'origine cardiaque. Bien que ces facteurs ne soient pas spécifiquement prédictifs de l'ischémie inductible, ils garantissent une attention particulière pour l'identification des patients à haut risque d'événements coronariens. Certains d'entre eux ont été associés, dans différentes études et de façon inconstante, à un risque accru d'ischémie myocardique.

Tableau 3. Facteurs associés à un risque accru d'événements coronariens

- Maladie vasculaire athéromateuse extracoronaire
 - Artériopathie des membres inférieurs
 - Artériopathie carotidienne
 - Artériopathie rénale
 - Artériopathie mésentérique
- Microalbuminurie pathologique
- Insuffisance rénale chronique
- Neuropathie autonome cardiaque
- Rétinopathie
- Age
- Sexe masculin
- Facteurs de risque «traditionnels»
 - Hypercholestérolémie
 - Tabagisme
 - Hypertension
 - Antécédents familiaux de coronaropathie précoce
- Mauvais contrôle glycémique

Les anomalies de l'ECG de repos de type onde Q, inversions profondes des ondes T ou bloc de branche gauche doivent donner lieu à une exploration à considérer plutôt comme l'évaluation d'anomalies objectivées que comme un dépistage. Cependant, les anomalies non spécifiques du segment ST-T sont prédictives d'ischémie induite chez les patients diabétiques asymptomatiques.⁷

choix des examens de dépistage

L'examen considéré comme le gold standard en matière de détection de la maladie coronarienne reste l'angiographie coronaire.¹⁷ Cependant, il s'agit d'un examen invasif, onéreux et comprenant un certain risque de complications. Dès lors, cet examen ne peut être proposé dans le cadre d'un dépistage, mais sera réalisé pour étayer le diagnostic après un dépistage positif. Le dépistage sera, quant à lui, réalisé par une technique non invasive. Plusieurs techniques non invasives sont actuellement disponibles et peuvent être divisées en deux groupes :

1. les imageries fonctionnelles qui détectent les conséquences hémodynamiques de la maladie coronarienne ;
2. les imageries anatomiques qui détectent l'athérosclérose.

Parmi les examens fonctionnels de dépistage d'ischémie myocardique, le plus ancien est le test d'effort. L'ECG d'effort n'est pas l'examen le plus sensible d'une façon générale et sa précision diagnostique est faible chez le sujet diabétique.¹⁸ De plus, il est souvent difficile pour des patients diabétiques de compléter le test d'effort jusqu'à la fréquence cardiaque maximale attendue en raison de leurs comorbidités associées.

Les autres techniques fonctionnelles sont principalement la scintigraphie myocardique de perfusion et l'échocardiographie de stress, deux examens au cours desquels l'effort insuffisant peut être complété par un stress pharmacologique. Ces deux techniques ont été validées pour le dépistage de l'ischémie myocardique chez la personne diabétique.¹⁹ Le choix entre une scintigraphie et une échographie dépend essentiellement de l'expérience locale.

Il faut cependant souligner que les images de scintigraphie myocardique de perfusion obtenues chez le patient diabétique présentent certaines différences par rapport aux examens réalisés chez des sujets non diabétiques et ne confèrent pas les mêmes valeurs pronostiques.

Premièrement, il existe des «faux positifs» scintigraphiques chez les patients diabétiques, c'est-à-dire des anomalies perfusionnelles scintigraphiques dont l'étendue et la sévérité laissent présager une atteinte coronaire

plus importante que celle démontrée angiographiquement. Ces «faux positifs» reflètent probablement une dysfonction microvasculaire sous-jacente chez le sujet diabétique sous-estimée par la coronarographie conventionnelle.²⁰

Deuxièmement, la stratification du risque de coronaropathie chez le patient diabétique sur la base des résultats scintigraphiques ou échographiques pose problème. On admet généralement qu'une étude (scintigraphique ou échographique) ne démontrant ni anomalie de repos ni ischémie chez la personne non diabétique prédit un risque annuel faible d'événements cardiaques (< 1%). Ce taux ne peut s'appliquer à la population diabétique.²¹ La conclusion de diverses études récentes est qu'il existe une grande difficulté à identifier les sujets diabétiques qui sont à faible risque d'événements cardiaques, indépendamment de la méthode d'imagerie utilisée. Les résultats suggèrent également qu'un examen de stress négatif prédit un relativement bon pronostic à court terme, mais que la valeur prédictive du test décline rapidement après deux ans. Les personnes diabétiques incapables de réaliser l'examen à l'effort sont à plus haut risque. Ceci peut s'expliquer par une prévalence accrue de coronaropathie chez les sujets incapables de réaliser l'effort, mais il peut également s'agir du reflet d'une haute fréquence de comorbidités.

Les imageries anatomiques non invasives évaluent l'athérosclérose par visualisation directe des artères coronaires et relèvent principalement du CT-scan et de l'IRM. Ces techniques sont en plein essor et ne sont pas encore disponibles dans tous les centres hospitaliers. Par ailleurs, leur valeur diagnostique doit encore être validée à grande échelle. Certaines techniques (EBCT : Electron beam computed tomography) permettent l'établissement d'un score de calcification coronaire. Dans la population générale, des études ont montré une bonne corrélation entre le score de calcification des artères coronaires et la mortalité dans les cinq ans.²² En particulier, l'absence ou un degré faible de calcification coronaire est associé à un taux de survie excellent. Plus le score de calcification augmente, plus la mortalité augmente. Toutefois, la valeur seuil de calcification coronaire conférant un risque accru n'a pas encore été établie. Peu de données sont disponibles à ce sujet chez le patient diabétique et des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si le score de calcification coronaire permet l'identification de patients diabétiques à haut risque.

résultats de l'étude diad

Les résultats de la grande étude prospective DIAD (Detection of ischemia in asymptomatic diabetics) ont été présentés tout récemment au congrès de l'American diabetes association.²³ Après un suivi de 4,8 années, cette étude a montré une incidence équivalente d'événements cardiaques dans le groupe de patients diabétiques de type 2, asymptomatiques et sans antécédents coronariens, ayant bénéficié d'un screening systématique avec un test d'imagerie de perfusion myocardique après injection d'adénosine (15/558) et dans le groupe n'ayant pas subi ce dépistage de l'ischémie silencieuse (16/561). Le dépistage s'était révélé positif chez 22% des patients évalués et le traitement qui s'en est suivi avait été laissé à l'appréciation du clinicien en charge du patient (traitement non détaillé par ailleurs dans le seul résumé actuellement disponible de cette étude). Plusieurs facteurs de risque d'événements cardiaques ont été confirmés comme le sexe masculin, la présence d'une artériopathie périphérique, le taux de cholestérol LDL, l'augmentation de la créatininémie ou encore l'atténuation de la tachycardie à l'orthostatisme (plaidant pour une neuropathie autonome). En fait, le taux d'événements cardiaques majeurs (infarctus ou décès) s'est avéré relativement bas dans les deux groupes (0,5% par an), sans doute en raison d'une prise en charge systématique de plus en plus performante des facteurs de risque coronarien chez le patient diabétique de type 2.

conclusion

Le dépistage systématique de l'ischémie myocardique chez le patient diabétique de type 2 asymptomatique reste un sujet très controversé. La question reste ouverte quant aux mesures thérapeutiques potentiellement bénéfiques après un dépistage positif. En effet, nous ne possédons pas encore de données d'études cliniques randomisées dans lesquelles des sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques dépistés positifs pour une ischémie sont randomisés vers un traitement médical optimisé seul ou associé à une revascularisation. Peut-être l'étude BARI-2D¹⁵ pourra-t-elle nous éclairer prochainement sur ce sujet ? Les critères de sélection d'une population à haut risque restent mal définis. Ceux-ci devraient être précisés dans l'avenir par l'étude des données

épidémiologiques disponibles et les résultats d'études prospectives à venir. Idéalement, une large étude clinique randomisée de dépistage versus pas de dépistage devrait permettre de déterminer l'efficacité éventuelle du dépistage en termes de morbi-mortalité et d'économie de soins de santé.²⁴ Selon Diamond et coll.,¹⁶ la réalisation d'une telle étude nécessiterait la randomisation de 80 000 sujets suivis pendant cinq ans et le coût en serait énorme. A l'ère actuelle de l'escalade des coûts médicaux, il est difficile de soutenir un dépistage vaste de patients à risques intermédiaire et élevé. Jusqu'à la disponibilité de nouvelles données à ce sujet, le médecin devrait poser une décision de dépistage sur la base principalement de son jugement clinique et ne pas oublier de mettre en place un traitement agressif des facteurs de risque cardiovasculaire chez tout patient diabétique.

Auteur(s) : C. M. Wallemacq A. J. Scheen

Contact de(s) l'auteur(s) : Dr Caroline M. Wallemacq Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques Pr André J. Scheen Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU de Liège, Sart Tilman 4000 Liège, Belgique matfrederi@voo.be andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Bibliographie : 1 Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ. Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'étude CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège* 2005; 60:278-84.

2 Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes : Estimates of the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.

3 Rydén L, Standl E, Bartnik M, 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). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.

4 Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32.

5 American diabetes association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes : 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.

6 ** Puel J, Valensi P, Vanzetto G, et al. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique : recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2004;97:338-54 et *Diabetes Metab* 2004;30:3S3-18

7 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;45:43-9.

8 * 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.

9 Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects : The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.

10 * Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36.

11 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91

12 Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.

13 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;112:1311-6.

14 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-13.

15 Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease : Rationale for the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2003; 107:636-42.

16 Diamond GA, Kaul S, Shah PK. Screen testing : Cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1915-7.

17 Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, et al. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1295-304.

- 18 Wackers FJ. Diabetes and coronary artery disease : The role of stress myocardial perfusion imaging. *Cleve Clin J Med* 2005;72:21-33.
- 19 Hennessy T, Cood M, Kane G, et al. Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997;8:171-4.
- 20 Campisi R, Di Carli M. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation : A clinical perspective. *J Nucl Cardiol* 2004;11:3-11.
- 21 Kamalesh M, Feigenbaum H, Sawada S. Challenge of identifying patients with diabetes mellitus who are at low risk for coronary events by use of cardiac stress imaging. *Am Heart J* 2004;147:561-3.
- 22 Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228:826-33.
- 23 Wackers FJ, Young LH, Chyun DA, et al. Screening for ischemia in asymptomatic patients with type 2 diabetes : 5-year outcomes in the DIAD study (abstract). *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A51
- . 24 * Beller GA. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1918-23.