

Diabetes mellitus Typ 2

Abklärung der koronaren Herzkrankheit beim Diabetiker

Epidemiologische Studien und Meta-Analysen belegen, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus (DM) einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt und mit einem bis zu 2-fach erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Mortalität assoziiert ist (1–3).



Les études épidémiologiques et les méta-analyses montrent que la présence de diabète sucré (DM) est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant associé avec un risque d'évènements cardiovasculaires élevé de jusqu' à 2 fois (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral) et un risque élevé de mortalité (1–3).

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei einem asymptomatischen Diabetiker kommt etwa demjenigen eines Nicht-Diabetikers mit stattgehabtem Herzinfarkt gleich, und kann bis zu 3% pro Jahr betragen (4) (Abb. 1). Daher wird DM als sogenanntes Äquivalent einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gehandelt, und erfordert meist aggressive Massnahmen der Sekundärprophylaxe zur Risikoreduktion. Die Entwicklung einer KHK hängt im Wesentlichen von der Dauer der bekannten Stoffwechselstörung, vom Alter des Patienten sowie dem Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren ab. So erstaunt es nicht, dass der überwiegende Teil der Daten die sich mit der Prävalenz, Diagnostik und Behandlung der KHK auseinandersetzen in Patienten mit DM Typ 2 und in Patienten mit DM Typ 1 im Alter über 40 generiert wurden.

In Anbetracht des hohen kardiovaskulären Risikos spielt eine effektive und genaue Diagnosestellung einer allfälligen KHK bei



Dr. med. Dr. sc. nat.
Erik W. Holy
Zürich

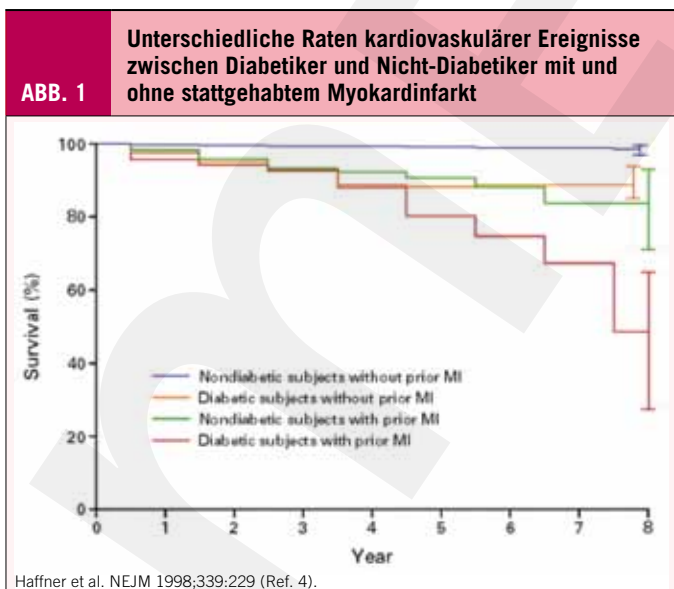


PD Dr. med. Oliver Gaemperli
Zürich

klinischem Verdacht eine wichtige Rolle, um entsprechende therapeutische Schritte einleiten zu können. Zudem stellt sich im klinischen Alltag die Frage, in wie weit eine frühzeitige Erkennung und Abklärung einer KHK bei bisher asymptomatischen Diabetikern (Screening) zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führen könnte. Der vorliegende Übersichtsartikel liefert eine Zusammenfassung über die aktuelle Datenlage und einen Ausblick zum Thema der Diagnostik der KHK in diesem Patientenkollektiv. Insbesondere werden die aktuellen diagnostischen Verfahren und ihr Stellenwert im klinischen Alltag erörtert.

Prävalenz der koronaren Herzerkrankung beim Diabetiker

Erste grosse epidemiologische Daten aus der „Framingham Heart“ Studie zeigten bereits 1979, dass im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Risiko für eine symptomatische KHK bei Männern und Frauen mit DM jeweils um den Faktor 2 bzw. 3 ansteigt (5, 6). Des Weiteren liess sich nachweisen, dass diese Risikoerhöhung unabhängig vom Vorliegen anderer Risikofaktoren (Alter, arterielle Hypertonie, Rauchen) auftritt. So ist es nicht verwunderlich, dass in einer Analyse der weltweiten INTERHEART Studie eine diabetische Erkrankung für knapp 10% der aufgezeichneten Myokardinfarkte verantwortlich zeichnete (7). Gleichzeitig zeigte sich in der TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) Studie, dass unter den Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarkts hospitalisiert werden, jene die an DM leiden mehr signifikante Läsionen vorweisen als Nichtdiabetiker (8). In der knapp 14000 Patienten umfassenden amerikanischen ARIC (Atherosclerotic Risks in Communities) Kohorte war die Ereignisrate (kardialer Tod, Myokardinfarktrezidiv) über einen Beobachtungszeitraum von 9 Jahren bei Diabetikern mit stattgehabtem Infarkt fast doppelt so hoch wie bei Patienten ohne DM (32.2% vs. 18.9%) (9).



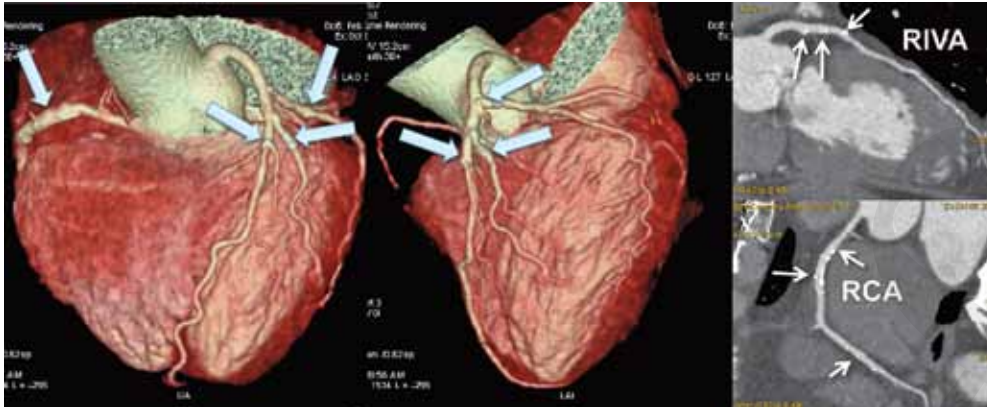


Abb. 2: CT Koronarangiographie bei einem 66-jährigen asymptomatischen Diabetiker. Die Untersuchung zeigt deutliche nicht-stenosierende verkalkte Plaques in allen drei Hauptästen sowie dem ersten Diagonalast (Pfeile). Ein solches Untersuchungsergebnis rechtfertigt eine aggressive medikamentöse Therapie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

In Zusammenschau dieser engen Verflechtungen zwischen Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen ist es nachvollziehbar, dass sowohl die nordamerikanischen als auch europäischen Fachgesellschaften Diabetes mellitus Typ 2 bei der Risiko-Stratifizierung als KHK-Äquivalent werten.

Diagnostik der KHK bei Diabetikern

Grundsätzlich richtet sich die Diagnose der KHK bei Diabetikern nach den gleichen Leitlinien wie bei Nicht-Diabetikern, und es gelten dieselben probabilistischen Überlegungen zu Vor- und Nachtest-Wahrscheinlichkeit (10). Erschwerend tritt jedoch hinzu, dass die KHK bei Diabetikern häufiger mit atypischen Symptomen assoziiert ist, oder gar asymptomatisch verlaufen kann. Je nach Studie finden sich ca. in 30% aller asymptomatischen Diabetikern Koronarstenosen (11) und in >20% stumme myokardiale Ischämien (12–16). Grund dafür ist häufig eine verminderte oder alterierte Nozizeption im Rahmen einer begleitenden autonomen Neuropathie. Die kardiale Anamnese alleine kann daher trügerisch oder irreführend sein, so dass weitere nicht-invasive oder invasive Tests zur KHK Diagnostik erforderlich sind. Diese können in gleicher Weise wie bei Nicht-Diabetikern eingesetzt werden (s. aktuelle ESC Richtlinien zur Behandlung der stabilen KHK, (10)) und lassen sich unterteilen in anatomische oder funktionelle KHK-Tests:

1) Anatomische Verfahren: Herz-CT

Mittels Computertomographie ergibt sich im klinischen Alltag die Möglichkeit einer nicht-invasiven Beurteilung der Verkalkung der Koronararterien und deren Ausdehnung. Mehrere grossangelegte Populationsstudien konnten hierbei zeigen, dass asymptomatische Diabetiker ohne bekannte koronare Herzerkrankung im Vergleich zu Nicht-Diabetikern dennoch eine deutlich ausgeprägte Verkalkung der Koronaren vorweisen. Insbesondere liessen sich diese Veränderungen auch in der Gruppe junger Diabetiker (<40 Jahre) nachweisen ((11, 17–19). Ergebnisse aus der „Diabetes Heart Study“ zeigen zudem, dass der Grad der im CT ermittelten Koronarverkalkung (Agatston Score) ein zusätzlicher unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität bei asymptomatischen Patienten mit DM Typ 2 darstellt.

Die nicht-invasive koronare Angiographie (Coronary Computed Tomographic Angiography, CCTA) ermöglicht zusätzlich die frühzeitige Erkennung von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen oder nicht-stenosierenden atherosklerotischen Plaques (Abb. 2). Bei asymptomatischen Patienten mit Typ 2 Diabetes liess

sich mittels CCTA bei etwa einem Drittel der Patienten zumindest eine signifikante (> 50%) Stenose nachweisen (CONFIRM Register) (11). Gemäss einer Meta-Analyse beträgt die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zur Diagnose von relevanten > 50% Stenosen jeweils 99% und 89% (20).

2) Funktionelle Verfahren: Ischämienachweis

Die Häufigkeit von stummen ST-Streckenveränderungen oder nachweisbaren myokardialen Ischämien beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die einem Stress Test unterzogen werden in den meisten prospektiven Kohorten zwischen 20–40%. In retrospektiven Registern wurde sogar über eine Prävalenz von stummen Ischämien von knapp 60 % berichtet.

► Belastungs-EKG

Inwiefern das Vorliegen eines Diabetes mellitus die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-EKGs beeinflusst bleibt aufgrund der ungenügenden Studienlage weitgehend unklar (21). In einer knapp über 1200 Männer umfassenden Studie zeigte sich allerdings, dass bei Diabetikern sowohl die Sensitivität als auch Spezifität der Untersuchung vergleichbar zu den Werten bei nicht-Diabetikern sind (47/81% vs. 52/80%) (22). Wichtig ist hervorzuheben, dass die Sensitivität dieser Untersuchung bei fehlender adäquater Auslastung (HF < 85% der maximalen Herzfrequenz) deutlich abnimmt und ein sicherer KHK Ausschluss mit dieser Methode somit bei Patienten mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit nicht möglich ist. Zudem kann bei langjährigen Diabetikern eine zusätzliche Mikrozirkulationsstörung zu „falsch positiven“ Resultaten führen.

► Myokard-Perfusionsszintigraphie

Ein grosser Vorteil der Myokardszintigraphie gegenüber dem Belastungs-EKG liegt sicherlich in dessen deutlich höherer Sensitivität (im Bereich von 90%) (23). Die diagnostische Treffsicherheit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie ist bei Diabetikern vergleichbar mit den Zahlen bei Nicht-Diabetikern und unabhängig von der Art der induzierten Belastung (Ergometer, pharmakologisch). Das Vorhandensein eines Perfusions-Defekts in der Szintigraphie führt automatisch zu einer Verschlechterung der kardialen Prognose und zwar parallel zum Ausmass der myokardialen Ischämie. Die Prognose ist zudem bei Diabetikern fast doppelt so schlecht wie bei einem Nicht-Diabetiker mit einer vergleichbaren Ischämie (23, 24).

► Stress-Echokardiographie

Die wenigen vorliegenden Studien zeigen, dass die Stressechokardiographie in puncto Sensitivität und Spezifität auch bei Diabetikern der Myokard-Perfusionsszintigraphie nicht unterlegen ist (25).

► Stress-Magnetresonanztomographie

TAB. 1 Übersicht über randomisierte Screening Studien bei asymptomatischen Typ 2 Diabetikern

Studie	DIAD	DYNAMIT	FACTOR-64
Studiendesign	Randomisiert (1:1) kontrolliert	Randomisiert (1:1) kontrolliert	Randomisiert (1:1) kontrolliert
Patientenzahl (n)	1123	631	900
Mittl. Alter (Jahre)	61	64	62
Screening Arm	MPS	Stress-EKG (in 73%) + MPS (in 31%)	CT Koronarangiographie
1° Endpunkt	Kardialer Tod / MI	Tod / MI / Hirnschlag/Herzinsuffizienz-Hospitalisation	Tod/MI/instabile Angina pectoris mit Hospitalisation
Mittl. Follow-Up (Jahre)	4.8±0.9	3.5 (SD n/a)	4.0 ± 1.7
Resultat	Endpunktraten: Screening-Arm: 2.7% Kontroll-Arm: 3.0% p=NS	Endpunktraten: Screening-Arm: 8.9% Kontroll-Arm: 9.3% p=NS	Endpunktraten: Screening-Arm: 6.2% Kontroll-Arm: 7.6% p=NS
Durchschnittliche Ereignisrate*	0.6%/Jahr	2.4%/Jahr (Tod/MI: 1.8%/Jahr)	1.7%/Jahr (Tod/MI: 1.4%/Jahr)

MPS = Myokardperfusionsszintigraphie; EKG = Elektrokardiogramm; CT = Computer-Tomographie; MI = Myokardinfarkt
* für den primären Endpunkt in der Gesamtpopulation.

Die kardiale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie erlaubt eine Beurteilung der myokardialen Perfusion, Viabilität, koronaren Anatomie sowie LV und RV Funktion. Ischämiediagnostik kann auf zwei Arten durchgeführt werden: First-Pass Perfusion von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel durch das linksventrikuläre Myokard (meist mittels pharmakologischer Stimulation durch Vasodilanzien) oder stress-induzierte Wandbewegungsstörungen (unter Dobutamin-Stress). Die hohe räumliche Auflösung ermöglicht zudem die Darstellung kleiner Perfusionsdefekte und die Unterscheidung zwischen endokardialen oder transmuralen Ischämien mit einer sehr hohen Spezifität und Sensitivität in der allgemeinen Bevölkerung.

Stellenwert des Screening-Verfahrens für KHK bei asymptomatischen Diabetikern

Wie bereits zuvor erwähnt stellt die koronare Herzerkrankung beim Diabetiker ein häufiges und prognostisch relevantes Krankheitsbild dar. Es stellt sich daher die Frage, ob ein entsprechendes Screening der KHK in dieser Risikogruppe und somit eine frühzeitige Erkennung relevanter Koronarstenosen wünschenswert wäre. Wie bei jedem Screening Verfahren müssen auch hier die Inzidenz möglicher falsch positiver Befunde, pathologischer Befunde bei asymptomatischen Patienten und die Auswirkung auf die weitere Therapie in Betracht gezogen werden. Mehrere prospektive Studien haben den Einfluss eines routinemässigen Screenings für KHK bei Diabetikern untersucht und diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In der DIAD Studie wurden im letzten Jahrzehnt 1123 asymptomatische Diabetiker ohne bisherige klinisch und elektrische Hinweise für eine koronare Herzerkrankung prospektiv in 2 Arme randomisiert (13, 15). Eine Gruppe wurde einem Screening mittels Myokard-SPECT (Adenosin) unterzogen, während die zweite Gruppe keinerlei KHK Screening unterzogen wurde. Die Prävalenz für das Vorliegen einer signifikanten myokardialen Ischämie lag in der Screening Gruppe bei 22%, vergleichbar mit den Ergebnissen vorgängiger prospektiver und retrospektiver Studien. Auch hier zeigte sich im Screening-Arm ein proportionaler Anstieg des

kardialen Risikos mit dem Ausmass myokardialer Durchblutungsstörungen in der Szintigraphie. Allerdings zeigte sich nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4.8 Jahren kein Unterschied im primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt) zwischen beiden Studienarmen (2.7% vs 3.0%), bei insgesamt sehr tiefen Ereignisraten in der Gesamtpopulation.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die französische DYNAMIT Studie in der Typ 2 Diabetiker mit mindestens noch 2 weiteren Risikofaktoren ebenfalls in einen Screening- (Belastungs-EKG oder bei ungenügender Auslastung Myokard-SPECT) und einen nicht-Screening-Arm randomisiert wurden. Die KHK Prävalenz betrug in der Screening Gruppe 25%. Auch in dieser Studie fanden sich nach durchschnittlich 3.5 Jahren keine statistischen Unterschiede im primären Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, akute Herzinsuffizienz) zwischen beiden Gruppen. Allerdings musste die DYNAMIT-Studie frühzeitig wegen zu langsamer Patientenrekrutierung und geringer Ereignisraten abgebrochen werden.

Im Gegensatz zu DIAD und DYNAMIT erfolgte das Screening für das Vorliegen einer KHK in der FACTOR-64 Studie mittels Koronar-CT ohne Ischämienachweis (16). Etwa 900 asymptomatische Patienten, die sowohl an Diabetes Typ 1 oder 2 litten wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Auch hier konnten zwischen dem Screening-Arm und der Kontrollgruppe keine Unterschiede nach 4 Jahren in Bezug auf Gesamtmortalität, nicht-tödlichen Herzinfarkt, und instabile Angina pectoris belegt werden.

Zusammenfassend konnten die bisherigen Studien keinen prognostischen Vorteil eines routinemässigen Screenings für KHK bei asymptomatischen Diabetikern belegen. Erwähnenswert ist, dass die eingeschlossenen Patienten in allen Studien einer optimalen medikamentösen Therapie unterzogen wurden (rigorose Blutzucker, Blutdruck, und Lipid Einstellung) und ein Grossteil der Patienten eine Primärprophylaxe mit Aspirin erhielt. Somit dürfte vor allem eine aggressive Einstellung der Risikofaktoren bei asymptomatischen Diabetikern vordergründig erscheinen. Aber aktuell kann aufgrund der Datenlage ein generelles KHK Screening mit-

tels bildgebenden Verfahren nicht empfohlen werden. Ausnahmen sind möglicherweise Hoch-Risiko Patienten vor Aufnahme eines intensiven körperlichen Trainings oder vor nicht-kardialen chirurgischen Eingriffen (26).

Diagnostizierte stumme KHK bei Diabetes: Was nun?

Bei Vorliegen einer stummen KHK stellt sich die Frage der optimalen Therapie, respektive ob eine Revaskularisation zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie einen prognostischen Vorteil bringt. Leider liefert auch hier die aktuelle Studienlage aufgrund der insgesamt begrenzten Patientenzahl nur bedingt Antworten.

Studien wie BARI-2D zeigen bei Diabetikern mit Mehrgefässerkrankung, dass grundsätzlich eine moderne medikamentöse Therapie der koronaren Revaskularisation ebenbürtig ist (allerdings bei einer Cross-over Rate in der medikamentösen Gruppe von 42%) (27). Diese Studie schloss allerdings nicht ausschliesslich Diabetiker mit stummer Ischämie ein. Die in Deutschland und der Schweiz durchgeführte multizentrische prospektive BARDOT Studie schloss 400 asymptomatische Typ 2 Diabetiker mit ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil ein (12). Bei allen Patienten wurde ein Myokard-SPECT durchgeführt und bei 87 Patienten signifikante Ischämien nachgewiesen. Diese Patienten wurden im Rahmen einer kleinen Pilot-Studie in 2 Arme randomisiert: konservativ versus invasive koronare Revaskularisation. Nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum fand sich kein signifikanter Unterschied in kardialen Ereignissen zwischen beiden Gruppen (trotz numerisch deutlichem Unterschied: HR: 0.36; 95% CI: 0.07 to 1.81). In der Kontroll-Szintigraphie nach 2 Jahren zeigten Patienten in der interventionellen Gruppe eine geringere KHK Progression als die konservativ-behandelten Patienten. Die Therapieempfehlungen bei Diabetikern mit nachgewiesener KHK sind daher ähnlich wie bei Nicht-Diabetikern und beinhalten eine moderne und aggressive medikamentöse Therapie als First-Line Therapie (10). Bei symptomatischen Patienten oder Patienten mit einer nachgewiesenen Ischämie von > 10% des linksventrikulären Myokards sollte eine Revaskularisation in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankung und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Die modernen diagnostischen Verfahren der Kardiologie liefern eine Vielzahl an Methoden zur KHK Diagnostik, welche sich in hauptsächlich anatomische (CT Koronarangiographie) und funktionelle Tests (Ischämiediagnostik) einteilen lassen. Während die Abklärung von symptomatischen Diabetikern sich nach den allgemeinen Richtlinien der KHK-Abklärung richtet (ähnlich wie bei Nicht-Diabetikern), belegen entsprechende Studien, dass eine klinisch stumme KHK relativ häufig anzutreffen ist (bei über 1/5 der asymptomatischen Diabetiker).

Eine stumme myokardiale Ischämie ist zudem ein prognostischer Risikofaktor, welcher die Prognose proportional zum Ausmass der Ischämie negativ beeinflusst. Allerdings konnte keine der bisherigen randomisierten prospektiven Studien einen prognostischen Nutzen eines Screenings mittels nicht-invasiven Ischämietests oder CT Koronarangiographie bei asymptomatischen Diabetikern belegen. Auch wenn die bisherigen Daten ein routinemässiges Screening bei asymptomatischen Diabetikern nicht rechtfertigen, so ist weiterhin nicht auszuschliessen, dass mögli-

cherweise gewisse Diabetiker mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil (z.B. vor intensivem körperlichem Trainingsprogramm oder nicht-kardialen chirurgischen Eingriffen) von einem KHK-Screening profitieren könnten. In Zukunft gilt es sicherlich diese Hoch-Risiko-Gruppe unter den Diabetikern genauer zu charakterisieren. Umgekehrt könnte ein Screening in der tiefen Risiko-Gruppe die Identifikation jener Patienten ermöglichen, die keine Koronarsklerose vorweisen und somit aus kardiologischer Sicht keine Primärprophylaxe mit Aspirin benötigen. Eines hatten alle bisherigen und hier vorgestellten Interventionsstudien jedoch gemeinsam; sie belegen Risikofaktoren bei Diabetikern zur Prävention kardialer Ereignisse.

Dr. med. Dr. sc. nat. Erik W. Holy
PD Dr. med. Oliver Gaemperli

Oberarzt Interventionelle Kardiologie
Andreas Grüntzig Herzkatheter Labor
Universitäres Herzzentrum Zürich, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
oliver.gaemperli@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Diabetes mellitus ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankung und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert
- ◆ Bei mehr als 20% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine asymptomatische KHK vor und eine stumme myokardiale Ischämie ist zudem ein prognostischer Risikofaktor, welcher die Prognose proportional zum Ausmass der Ischämie negativ beeinflusst
- ◆ Allerdings konnte keine der bisherigen randomisierten prospektiven Studien einen prognostischen Nutzen eines Screenings mittels nicht-invasiven Ischämietests oder CT Koronarangiographie bei asymptomatischen Diabetikern belegen
- ◆ Auch bei asymptomatischen Diabetikern steht vor allem die intensive medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren zur Prävention kardialer Ereignisse im Vordergrund

Messages à retenir

- ◆ Le diabète sucré est associé à un risque significativement accru de maladies coronariennes et de mortalité cardiovasculaire
- ◆ Chez plus de 20% des patients atteints de diabète de type 2 une maladie coronarienne asymptomatique est présente et une ischémie myocardique silencieuse est en plus un facteur de risque pronostique qui affecte le pronostic de façon négative proportionnellement à l'étendue de l'ischémie
- ◆ Toutefois, aucune des dernières études randomisées prospectives pouvait révéler un bénéfice pronostique du screening en utilisant un test d'ischémie non-invasif ou une angiographie coronaire à CT chez les diabétiques asymptomatiques
- ◆ Même chez les diabétiques asymptomatiques en particulier la thérapie médicamenteuse intensive des facteurs de risque cardiovasculaire pour la prévention des événements cardiaques est au premier plan

Literatur:

1. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK and Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
2. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE and Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59:3216-22.
3. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, Levitan EB, Farkouh ME, Rosenson RS, Brown N, Howard G, Safford MM and Muntner P. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24:581-7.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K and Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
5. Kannel WB and McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59:8-13.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD and Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L and Investigators IS. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
8. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ and Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:920-5.
9. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, Heiss G, Schmidt MI, Duncan BB and Pankow JS. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 2:S21-4.
10. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamarago JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A and Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
11. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Chow B, Cury R, Delgado A, Dunning A, Feuchtnert G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC and Berman DS. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232:298-304.
12. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, Pfisterer O, Burkard T, Eckstein F, von Felten S, Osswald S and Pfisterer M. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1001-10.
13. 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 and Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics I. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-61.
14. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M and investigators D. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23.
15. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE and Investigators D. 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.
16. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL and Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2234-43.
17. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglus M, Garside DB, Ajmere NK, Gandhi S and Kondos GT. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1008-12.
18. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, Carr JJ and Bowden DW. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetics: diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2013;36:972-7.
19. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ and Retnakaran R. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
20. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X and Waugh N. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008;94:1386-93.
21. Heller GV. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 2:9S-14S.
22. Lee DP, Fearon WF and Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest*. 2001;119:1576-81.
23. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD and Amanullah AM. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137:949-57.
24. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD and Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105:32-40.
25. Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC and Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. *Diabetes Care*. 2005;28:1662-7.
26. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamarago JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamarago JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C and Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
27. Group BDS, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY and Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.