

Relación del índice tobillo/brazo determinado por ultrasonido Doppler con desenlaces cardiovasculares y amputación en un grupo de pacientes con diabetes *mellitus* 2 estudiados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Luis Miguel Miranda Garduño^{1*}, Rocío Bermúdez Rocha², Francisco J. Gómez Pérez³ y Carlos A. Aguilar Salinas³

¹Hospital General de Zona N.º 32 Villa Coapa, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; ²Hospital General de Zona N.º 2 Venados, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; ³Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: El índice tobillo/brazo (ITB) < 0.9 o > 1.4 es considerado anormal. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) mediante la determinación del ITB mediante ultrasonido Doppler (USD), la asociación entre un ITB anormal y las complicaciones micro, macrovasculares y amputación. **Métodos:** Se determinó en consulta externa el ITB a sujetos diabéticos tipo 2. Se registraron las siguientes variables: edad, complicaciones micro y macrovasculares. Para saber si el ITB tiene relación con las complicaciones microvasculares y macrovasculares se determinó el índice de correlación de Pearson. Regresión logística para analizar la asociación entre el ITB anormal con las variables categóricas. **Resultados:** Se determinó el ITB en 242 pacientes. La prevalencia de un índice isquémico fue de 13.6%. El coeficiente de correlación de Pearson para ITB anormal y desenlaces cardiovasculares fue de 0.180 ($p = 0.005$); retinopatía, 0.132 ($p < 0.05$); nefropatía, 0.158 ($p = 0.01$). En el análisis de regresión logística ($p < 0.001$), los factores que se asociaron al ITB anormal fueron la edad (> 51 años), desenlace cardiovascular e historia de amputación. Con la prueba U de Mann Whitney se determinó que existe relación entre ITB anormal y amputación ($p < 0.05$). **Conclusión:** Los pacientes diabéticos tienen una alta prevalencia de ITB patológico.

PALABRAS CLAVES: Índice tobillo/brazo. Riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus.

Abstract

Background: An ankle/arm index < 0.90 and ≥ 1.41 is considered as abnormal. This study was aimed to investigate the prevalence of peripheral arterial disease through the identification of the ankle/arm index using Doppler ultrasound, and the possible association between pathological ankle/arm index and the micro- and macrovascular complications of diabetes and amputation. **Methods:** The ankle/arm index was determined in outpatient type 2 diabetic subjects. There were the following variables: age and cardiovascular outcomes. To find if the ankle/arm index is related to the cardiovascular outcomes or with the presence of micro- or macrovascular complications we determined the index of correlation of Pearson and also used logistic regression methods to analyze the association between ankle/arm index with the categorical variables. **Results:** We calculated the ankle/arm index in 242 patients. The prevalence of ischemic ankle/arm index (< 0.90) was 13.6%. The Pearson correlation coefficient for ankle/arm index pathological and cardiovascular

Correspondencia:

*Luis Miguel Miranda Garduño
Hospital General de Zona N.º 32
Calzada del Hueso, s/n
Col. Exhacienda Coapa. C.P. 03300, México, D.F.
E-mail: luismiguelmiranda@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 14-12-2010

Fecha de aceptación: 14-01-2011

outcomes was 0.180 ($p = 0.005$), amputation 0.130 ($p < 0.05$), retinopathy 0.132 ($p < 0.05$), and nephropathy 0.158 ($p = 0.01$). In logistic regression analysis, the factors associated with pathological ankle/arm index were age > 51 years, cardiovascular outcomes, and amputation. With the Mann Whitney U test we found that a relationship exists between pathological and amputation iliotibial band ($p < 0.05$). **Conclusions:** Diabetic patients have a high prevalence of pathological ankle/arm index.

KEY WORDS: Ankle/arm index. Cardiovascular risk. Diabetes mellitus.

Introducción

La determinación del ITB es un método simple no invasivo usado para el diagnóstico de EAP¹⁻⁵. Un ITB bajo es un factor predictor independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular. A pesar de su importancia, pocos estudios existen en pacientes diabéticos y poco se realiza en la práctica clínica. La determinación es breve y reproducible con mínima variabilidad intra e interobservador⁶. Para alcanzar una mejor reproducibilidad y menores diferencias sistemáticas se ha estandarizado que se determine el ITB en una sola ocasión, escogiendo entre el valor más alto de presión arterial sistólica (PAS) de la arteria pedía y la tibial posterior, y dividiendo entre el valor de PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales⁷.

Un índice tobillo/brazo menor a 0.9 es diagnóstico de EAP, a pesar de que más del 80% de estos sujetos no tengan manifestaciones clínicas¹⁰; un índice > 1.4 puede ser atribuido a rigidez de la arteria, probablemente debido a arterioesclerosis y/o calcificación de su pared, y se observa más frecuentemente en diabéticos. Por tanto, un ITB menor de 0.9 o mayor de 1.4 debe ser considerado como patológico.

En un estudio realizado en adultos mayores de 60 años, sin enfermedad cardiovascular conocida ni diabetes, el 9% de la población fue etiquetada como de alto riesgo; en esta población la prevalencia de un ITB bajo o isquémico fue del 3.8%⁸. Está claro que la prevalencia de un ITB bajo se incrementa al aumentar el riesgo cardiovascular de la población, independientemente de las tablas que se utilicen para calcularlo^{8,9}.

La diabetes, el tabaco y la edad son los factores de riesgo que más estrechamente se asocian con un ITB bajo. Es bien conocido que los diabéticos tienen una elevada prevalencia de EAP¹⁰. El riesgo de desarrollarla depende, fundamentalmente, de la edad del paciente, y de la severidad y duración de la diabetes¹⁰⁻¹².

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda determinación del ITB a todo diabético mayor

de 50 años, y a los menores de 50 años con varios factores de riesgo o con más de 10 años de evolución¹². La mayoría de los reportes son utilizando USD manual.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de EAP mediante la determinación del ITB mediante técnicas no invasivas y accesibles como lo es el USD. Los objetivos secundarios fueron determinar la posible asociación entre un ITB patológico y las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, y finalmente establecer los factores de riesgo asociados a EAP y los asociados con amputación.

Pacientes y métodos

A los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 que acudieron a consulta externa en el periodo comprendido de marzo de 2009 a febrero de 2010 se les determinó el ITB mediante USD manual. A cada paciente se le midió el ITB en una sola ocasión, escogiendo entre el valor más alto de PAS de la arteria pedía y la tibial posterior, y dividiendo entre el valor de PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales, tal como ya ha sido estandarizado⁷. Se tomó del historial médico de cada paciente las siguientes variables: sexo, edad, tabaquismo, tiempo de evolución de diabetes, tipo de tratamiento, presencia de nefropatía¹³, neuropatía¹⁴, impotencia y claudicación¹⁵, hipertensión, historia de amputación menor o mayor, y la prevalencia de complicaciones cardiovasculares: infarto de miocardio, ángor y enfermedad vascular cerebral (EVC).

De igual manera en que se toma la presión arterial nosotros calculamos el ITB como una maniobra de rutina en cada paciente, la determinación es breve y reproducible con mínima variabilidad intra e interobservador, y dado que para alcanzar una mejor reproducibilidad y menores diferencias sistemáticas se ha estandarizado que se determine el ITB en una sola ocasión, así lo hicimos en este estudio. No se tomó en cuenta algún criterio de exclusión.

Tabla 1. Distribución general del ITB en 473 extremidades evaluadas

	< 0.90	0.90-1.40	> 1.40	Total
USD	27	198	248	473

Mediciones

El índice tobillo/brazo se obtuvo de dividir PAS de cada tobillo (se escogió el valor más alto entre la arteria tibial posterior y la arteria pedia) entre el valor de PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales^{6,7}. El equipo utilizado fue un mini Dopplex manual, D500, 8 MHz. Se solicitó a cada paciente placa simple de rayos X de ambos pies con la finalidad de descartar la presencia de calcificación arterial.

Análisis

Se formaron tres grupos de acuerdo al nivel del ITB calculado y encontrado: se consideró patológico o anormal tanto el ITB ≥ 1.41 como un ITB isquémico < 0.90 , y se consideró un ITB normal de 0.91 a 1.40; para el análisis de las variables se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Para saber si el ITB patológico tiene relación con la presencia de tabaquismo, claudicación, desenlaces cardiovasculares, nefropatía y retinopatía, se determinó el índice de correlación de Pearson; y para analizar la asociación entre la relación tobillo/brazo con las variables categóricas se utilizó el método de regresión logística. Para estimar si el ITB tiene relación directa con amputación, se utilizó la prueba de Mann Whitney.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS®, versión 15.0 para Windows.

Resultados

Se determinó el ITB en 242 pacientes que representan 473 extremidades disponibles (Tabla 1); la edad media de la población fue de 52 años. La prevalencia de un índice isquémico en población abierta de pacientes diabéticos fue de 13.6%

Las características clínicas y la prevalencia de complicaciones pueden observarse en la tabla 2.

Los sujetos con un ITB considerado normal fueron con menos frecuencia los hombres y la edad tiene una relación directa con el ITB patológico. En el análisis multivariado, el punto de corte donde la edad tiene

Tabla 2. Características generales de la población

147 mujeres-95 hombres	n = 242	%
Edad (años)	52	± 17
Tiempo de evolución (años)	15.8	± 10.5
Tabaquismo (%)	86	34.9
Prevalencia de amputación (mayor y menor) (%)	25	10.5
Uso de insulina (%)	148	60.1
Neuropatía sintomática (%)	157	67.6
Retinopatía (%)	119	48.3
Infarto de miocardio (%)	12	4.8
<i>Angor pectoris</i> (%)	11	4.4
Insuficiencia cardíaca (%)	14	5.6
EVC (%)	8	3.2
Hipertensión arterial sistémica (%)	148	60.1
Claudicación (%)	49	19.9
Hba1c (%)	9.1	± 2.2
Colesterol total (mg/dl)	188.9	± 60.4
C-HDL (mg/dl)	43.7	± 12.5
C-LDL (mg/dl)	105.7	± 35.5
Triglicéridos (mg/dl)	171.2	± 160

asociación con amputación y con el ITB anormal o patológico es de 51 años.

La media de años de evolución de la diabetes fue de 15.8 años para el total de la población: 12.5 años en los sujetos con un ITB normal y 19.7 años en aquellos con un ITB isquémico ($p = 0.001$ para la comparación entre ITB normal vs ITB isquémico). El porcentaje acumulado del ITB anormal o patológico se incrementa con el tiempo de evolución de diabetes, tal como queda demostrado en la figura 1.

Los individuos con historia de amputación tienen con mayor frecuencia un ITB mayor de 1.40 ($p = 0.0001$) versus ITB normal (Tabla 3). Se evaluó el ITB en función de la presencia de algún desenlace cardiovascular (Tabla 4); la prevalencia de un ITB anormal (< 0.90 y > 1.40) es significativa cuando se compara con individuos con un ITB normal ($p < 0.05$).

La tabla 5 muestra la distribución de las variables registradas de acuerdo al ITB calculado.

El coeficiente de correlación de Pearson para ITB patológico y edad mayor de 50 años fue de 0.703

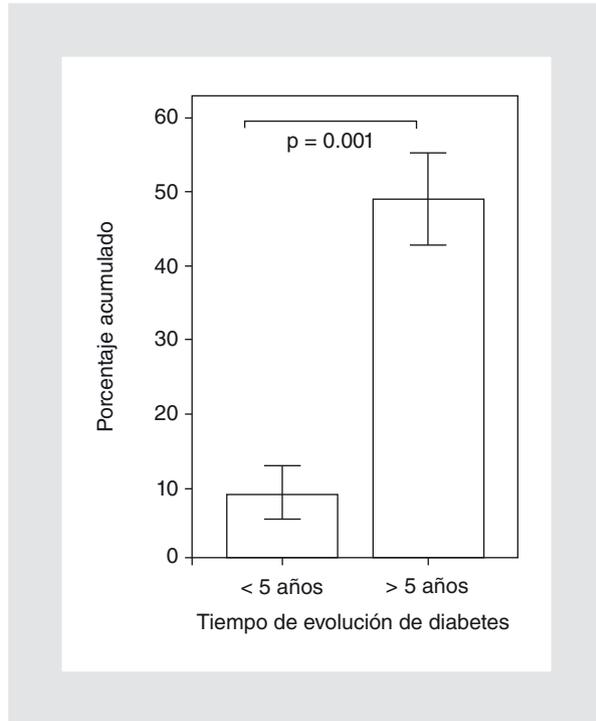


Figura 1. Prevalencia de un ITB considerado como patológico en función de los años de evolución de la diabetes.

($p = 0.001$), mientras que para las distintas variables observadas fue: desenlaces cardiovasculares, 0.180 ($p = 0.005$); amputación, 0.130 ($p < 0.05$); retinopatía, 0.132 ($p < 0.05$); nefropatía, 0.158 ($p = 0.01$); calcificación arterial observada en la placa simple de rayos X, 0.206 ($p = 0.003$); claudicación, 0.244 ($p = 0.001$); glucosa de ayuno > 120 mg/dl, -0.160 ($p = 0.01$). No existiendo correlación con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) > 100 y triglicéridos > 150 y tabaquismo.

En el análisis de regresión logística, los factores que se asociaron a un ITB patológico fueron: la edad, la presencia de calcificación vascular en la placa de rayos X, ITB patológico (< 0.90 y > 1.40), retinopatía, nefropatía desenlaces cardiovasculares, claudicación y glucosa de ayuno > 120 . No así el valor de hemoglobina glucosida A1c (HbA1c) mayor de 7%, ni el C-LDL mayor de 100 ni la historia de tabaquismo.

Con la prueba U de Mann Whitney se determinó que existe relación entre ITB patológico y amputación ($p < 0.05$).

Discusión

El hallazgo de un ITB anormal (< 0.9 o > 1.4) obliga al análisis detallado en búsqueda de EAP. Nuestros

Tabla 3. ITB en pacientes con historia de amputación

n = 47	< 0.90	0.90-1.40	> 1.40
USD	4	15	28

Tabla 4. ITB en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular

n = 61	< 0.90	0.90-1.40	> 1.40
USD	11	21	29

datos demuestran que los pacientes diabéticos tienen una elevada prevalencia de un ITB bajo y de un ITB patológico muy superior a la de los sujetos no diabéticos. De hecho, la prevalencia de un ITB bajo en estudios poblacionales en diabéticos suele ser mayor, entre un 16 y 29%, en función de la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la diabetes^{16,17}.

En nuestro estudio esta prevalencia fue mayor en varones, a edades más avanzadas, en los sujetos que seguían tratamiento con insulina, lo que se traduce en una enfermedad más evolucionada, y en los que presentaban enfermedad cardiovascular en otro territorio. No hemos encontrado, sin embargo, que los factores de riesgo clásico, como el tabaquismo, la concentración de C-LDL y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asociaran con la presencia de un ITB patológico. Esto es probablemente debido a un inadecuado tamaño de la muestra y al carácter transversal de nuestro estudio. Los pacientes con ITB bajo y patológico, debido a la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular conocida, tendrían un mejor control de sus factores de riesgo. Por este motivo, el porcentaje de fumadores es menor en este grupo y el de sujetos en tratamiento antihipertensivo es mayor. Los diabéticos con ITB patológico tuvieron una concentración de C-LDL similar a la de los sujetos con un ITB normal, a pesar de que la proporción de individuos en tratamiento hipolipemiante fue mayor. El C-LDL no es, sin embargo, un factor de riesgo para el desarrollo de arteriopatía periférica en varios estudios^{18,19}. La mitad de sujetos (30/61) con ITB anormal presentan enfermedad vascular a nivel coronario o cerebral (Tabla 4), lo que indica el potencial de esta prueba para la identificación de sujetos asintomáticos candidatos a la búsqueda de enfermedad coronaria o carotídea subclínicas. En el estudio DIAD²⁰, el 22% de diabéticos sin enfermedad coronaria conocida ni clínica

Tabla 5. Distribución de las variables en 242 individuos de acuerdo al ITB

	< 0.90 n = 33 (13.6%)	0.90-1.4 n = 92 (38.1%)	> 1.4 n = 117 (48.3%)	p 0.001*
Edad (años)	71.7 ± 8.8	47.3 ± 12.4	56.1 ± 6	0.04†
Mujer/hombre (n)	11/22	70/22	66/51	0.001‡
Mujer/hombre (%)	7.4/23	47/23	44/53	
Amputaciones (%)	13.3	7.9	13.9	0.001§
Tiempo de diabetes (años)	19.7 ± 3.3	12.5 ± 2.3	15.0 ± 2.2	0.04¶
Uso de insulina (%)	53	62.7	56.4	NS
Tabaquismo (%)	33.3	33.6	36.6	NS
ECV (%)	46.7	7.2	14.9	0.001††
Hipertensión arterial (%)	86.7	59	72	NS
Polineuropatía diabética (%)	7.6	41.4	50.9	0.01††
Claudicación (%)	60	8	29	0.001§§
Hba1c (%)	8.8 ± 2.0	9.2 ± 2.2	9.1 ± 2.3	NS
Colesterol total (mg/dl)	182.6 ± 72.9	185.6 ± 50.7	194.1 ± 69.7	NS
C-HDL (mg/dl)	39.9 ± 7.5	44.8 ± 13.4	43.2 ± 11.9	NS
C-LDL (mg/dl)	102.5 ± 41.7	107.4 ± 31	104.3 ± 40.4	NS
Triglicéridos (mg/dl)	155.7 ± 70.6	160 ± 145	185.6 ± 145	NS

*para la comparación entre el grupo < 0.90 y 0.90-1.4

†para la comparación entre grupos

‡para la comparación entre grupos

§para la comparación entre grupos

¶para la comparación entre el grupo < 0.90 y 0.90-1.4

††para la comparación entre grupos

‡‡para la comparación entre grupos

§§para la comparación entre grupos

Tabla 6. Variables asociadas a amputación en el análisis univariado

Variable	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%	p
Edad > 51 años	1.24	0.57 - 2.73	0.003
Calcificación vascular	1.59	0.84 - 2.34	0.021
Retinopatía	1.51	0.42 - 2.59	0.040
Nefropatía	1.52	0.44 - 3.60	0.007
Infarto de miocardio	1.37	0.288 - 6.6	0.035
Angor pectoris	3.7	1.05 - 13.2	0.003
Insuficiencia cardíaca	1.42	0.71 - 4.5	0.03
Desenlace cardiovascular	2.2	0.88 - 5.8	0.002
Hipertensión arterial	1.58	0.65 - 3.2	0.03
Claudicación	1.21	0.64 - 3.7	0.003
Glucosa de ayuno > 120 mg/dl	1.3	0.64 - 2.34	0.01

sospechosa presentaba defectos de perfusión miocárdica. Esta frecuencia es muy superior en los diabéticos con EAP^{20,21}. De hecho, la ADA²² aconseja que se realice una búsqueda activa de enfermedad coronaria en los diabéticos con arteriopatía periférica, recomendando la realización sistemática de un ITB para mejorar la estratificación del riesgo en esta población²³. Los sujetos diabéticos sin enfermedad cardiovascular presentan una prevalencia de ITB bajo y de ITB alto similar a la de los sujetos no diabéticos con enfermedad coronaria o cerebrovascular²⁴. El reconocimiento de la diabetes como equivalente de riesgo coronario ha sido fuente de polémica. Si bien algunos estudios han demostrado claramente este hecho, lo que ha llevado al *National Cholesterol Education Program* (NCEP) a admitir a la diabetes como equivalente de riesgo coronario²⁵, otros estudios indican que el riesgo coronario de los diabéticos es menor que el de los sujetos en prevención secundaria²⁶. Esta discrepancia se ha puesto en relación con diferencias en las características de la población seleccionada y en el diseño del estudio.

Existe correlación entre calcificación vascular observada en la placa simple de rayos X de miembros pélvicos y el ITB anormal, sea este isquémico o mayor de 1.4; aún más, en el análisis de regresión multivariada la presencia de calcificación vascular es un factor de riesgo asociado a amputación.

Los principales factores de riesgo asociados a amputación son: edad mayor a 50 años, diabetes tipo 2, presencia de complicaciones microvasculares: nefropatía y retinopatía; macrovasculares: claudicación, hipertensión; y la presencia de algún desenlace cardiovascular: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o EVC y la presencia de un ITB patológico < 0.90 y > 1.41.

Concluimos que la prevalencia de un ITB bajo y de un ITB alto es elevada en los pacientes diabéticos, relacionándose con la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de arteriosclerosis en otros territorios vasculares y antecedentes de amputación (sea ésta mayor o menor). Su determinación sistemática en esta población permite identificar a aquellos individuos de alto riesgo candidatos a un control más enérgico de sus factores de riesgo y candidatos a una búsqueda activa de enfermedad vascular a nivel coronario, carotideo y en miembros pélvicos.

Bibliografía

1. Fowkes FG. Epidemiological research on peripheral vascular disease. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:863-8.

2. Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1263-9.
3. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, et al. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1401-5.
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Writing Group III. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive test of atherosclerotic burden. *Circulation*. 2000;101:E16-22.
5. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6.
6. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery*. 1981;89:134-7.
7. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Best reproducibility of ankle-arm index was calculated using Doppler and dividing highest pressure by highest arm pressure. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:1282-8.
8. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:641-4.
9. Lahoz C, Vicente I, Taboada M, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular estimado mediante la función de SCORE en sujetos no diabéticos en prevención primaria. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:35-9.
10. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2002;286:1317-24.
11. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, et al. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Clin Esp*. 2006;206:225-9.
12. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
13. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145-51.
14. Leese GP, Reid V, McAlpine R, et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population-based study. *J Clin Pract*. 2006;60:541-5.
15. White C. Intermittent Claudication. *N Engl J Med*. 2007;356:1241-50.
16. Ogren M, Hedblad B, Engstrom G, Janzon L. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study «Men born in 1914» from Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:182-9.
17. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26:1241-5.
18. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961-5.
19. Curb JD, Masaki K, Rodríguez BL, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1495-500.
20. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-61.
21. 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.
22. Consensus development conference on the diagnosis of coronary Herat disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21: 1551-9.
23. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:50-3.
24. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, 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.
25. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
26. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002; 324:939-42.