



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Sebastian Szmit,
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawski
Uniwersytet
Medyczny
oraz Klinika
Onkologii
Wojskowy Instytut
Medyczny
w Warszawie
e-mail: s.szmit@
gmail.com

Badanie SPECT jest wykorzystywane w praktyce klinicznej dla rozpoznania choroby wieńcowej oraz dla oceny rokowania. Szczególna wartość tego badania dotyczy chorych z cukrzycą, otyłością oraz kobiet. Ważnymi klinicznie wskazaniami jest ocena wpływu angiograficznie potwierdzonych zwężeń naczyń wieńcowych na perfuzję w danym regionie mięśnia sercowego oraz różnicowanie żywego fragmentu miokardium od blizny pozawałowej. Ocena perfuzji można szacować po obciążeniu wysiłkiem fizycznym lub po podaniu leku o właściwościach wazodylatacyjnych lub inotropowych. Średnia czułość oraz swoistość wysiłkowego badania oceny perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT wynoszą odpowiednio 86 i 74%. Zarówno czułość, jak i swoistość są najwyższe dla choroby wielonaczyniowej, w dalszej kolejności jednonaczyniowej: gałęzi przedniej zstępującej, prawej tętnicy wieńcowej, a najniższa dla gałęzi okalającej. U bezobjawowych chorych na cukrzycę i ze stwierdzonymi w SPECT rozległymi zaburzeniami perfuzji rewaskularyzacja, w porównaniu z farmakoterapią, jest lepszą metodą leczenia, dającą lepsze wyniki odległe. Chorzy otyli z rozległymi zaburzeniami perfuzji (prawdopodobieństwo niedokrwienia wielonaczyniowego) mają wysokie ryzyko zgonu ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (roczne ryzyko odpowiednio 5,5 i 4,1%).

Sebastian Szmit

Obrazowanie wysiłkowej perfuzji mięśnia sercowego

Paweł Balsam, Sebastian Szmit, Grzegorz Opolski

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

oraz Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

s.szmit@gmail.com

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego odbywa się przy użyciu radiofarmaceutyku podawanego dożylnie, który pozwala uwidocznić dystrybucję krwi w mięśniu sercowym, identyfikuje obszary serca o zmniejszonym przepływie krwi, które mogą stanowić bliźnię po martwicy lub niedokrwienie. Stopień ukrwienia można oceniać w spoczynku oraz podczas obciążenia wysiłkiem lub po podaniu odpowiedniego leku (tab. 1). W Stanach Zjednoczonych badanie SPECT jest obecnie najpopularniejszym sposobem oceny perfuzji serca. Badania mogą być wykonywane przy użyciu znaczników: tal 201, technet-99m sestamibu lub technet-99m tetrofosminu. Najczęściej stosowanymi markerami są te z grupy technetu, wynika to z wyższej energii fotonu, co w rezultacie daje mniejszą liczbę artefaktów z osłabienia, zwłaszcza w grupie otyłych pacjentów.

Obrazy powstałe podczas badania są interpretowane automatycznie w odniesieniu do znormalizowanych danych. Mięsień lewej komory umownie jest podzielony na 17 segmentów. Pozwala to dokładnie oszacować anatomiczne położenie zaburzeń perfuzji. Bliźnia mięśnia sercowego prezentuje się jako brak perfuzji (w porównaniu do najsilniej perfundowanych segmentów), który utrzymuje się zarówno w czasie wysiłku, jak i spoczynku. Niedokrwienie jest definiowane jako zmniejszenie perfuzji w trakcie obciążenia oraz powrót w spoczynku.

Pewnym ograniczeniem metody są przeciwwskazania [1,2]. Do bezwzględnych przeciwwskazań do badania wysiłkowego SPECT należą: niestabilna dławica piersiowa z bólem w ciągu ostatnich 48 godzin, zaostzona niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 2-4 dni, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze powyżej 220/110 mm Hg, nadciśnienie płucne, groźne dla życia arytmie, zaawansowane bloki przedsionkowo-komorowe (bez rozrusznika serca), ostre zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego. Do przeciwwskazań względnych należą: zaburzenia neurologiczne, ortopedyczne lub pulmo-

nologiczne utrudniające wysiłek, zaawansowane zmiany miażdżycowe w obwodowych naczyniach kończyn dolnych. Test z obciążeniem farmakologicznym również posiada wiele ważnych bezwzględnych przeciwwskazań, wśród których należy wymienić: nadreaktywność oskrzeli, epizody obturacji w wywiadzie, wywiad chorób płuc (astma, nadciśnienie płucne), chorzy po intubacji, zbyt niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg), ciężkie wady zastawkowe serca oraz oczywiście nadwrażliwość na adenozyne lub dipiridamol. Pacjentom wymagającym metyloksantyn do opanowania obturacji oskrzeli, nie powinno się podawać wazodylatorów.

Średnia czułość oraz swoistość wysiłkowego badania oceny perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT wynoszą odpowiednio 86 i 74% [3]. Zarówno czułość, jak i swoistość są najwyższe dla choroby wielonaczyniowej, w dalszej kolejności jednonaczyniowej gałęzi zstępującej, prawej tętnicy wieńcowej, a najniższe dla gałęzi okalającej. Przyczyną wyników fałszywie dodatnich mogą być artefakty związane z obecnością dużych gruczołów piersiowych u kobiet lub otyłością. Z drugiej strony podwyższona aktywność radiologiczna jelit może skutkować uzyskiwaniem wyników fałszywie ujemnych.

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że prawidłowy obraz wysiłkowego badania SPECT wskazuje na niskie prawdopodobieństwo (<1%) niepomysłnych incydentów sercowych, takich jak śmierć sercowa lub zawał mięśnia sercowego. Powyższy poziom ryzyka jest niezależny od płci, wieku, objawów, a nawet obecności zmian anatomicznych świadczących o chorobie wieńcowej. Gdy bierzemy pod uwagę grupę chorych z zaburzeniem perfuzji w badaniu SPECT, to czynniki, takie jak cukrzyca, rozmiar oraz ciężkość zaburzeń ukrwienia, pozwalają ich pogrupować w tym obszarze większego ryzyka oraz ewentualnych korzyści z rewaskularyzacji.

Ocena perfuzji po obciążeniu farmakologicznym jest zarezerwowana dla pacjentów niezdolnych do wykonania

TABELA 1 Metody oceny perfuzji mięśnia sercowego [1,2]

Badanie po obciążeniu wysiłkiem	Badanie po obciążeniu farmakologicznym
1. Submaksymalne 2. Ograniczone objawami 3. Maksymalne	1. Wazodylatory <ul style="list-style-type: none"> • adenozyzna • dipirydamol 2. Leki inotropowe <ul style="list-style-type: none"> • dobutamina • dobutamina + atropina

submaksymalnego wysiłku. Adenozyzna oraz dipirydamol rozszerzają naczynia, które przy nieobecności stenozy zwiększają przepływ przez tętnice wieńcowe od dwóch do pięciu razy względem spoczynku. W przypadku stenozy ewentualny ubytek perfuzji jest widoczny jako opóźniony wzrost przepływu krwi lub zmniejszony przepływ, co wynika z mechanizmu podkradania. Średnia czułość i swoistość badania SPECT po podaniu adenozyzny w diagnostyce choroby wieńcowej wynoszą odpowiednio 90 i 75%. Próba z dipirydamolem wykazuje podobną czułość (89%), ale swoistość jest znacznie niższa (65%) [4,5].

Badanie SPECT po obciążeniu farmakologicznym może być bardzo dobrym narzędziem prognostycznym w grupie chorych z podejrzeniem choroby wieńcowej oraz kwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych. Ryzyko zgonu u osób z prawidłowym wynikiem badania oceny perfuzji jest niskie, ale wyższe niż w przypadku prawidłowego wyniku badania po obciążeniu wysiłkiem (1-3%). Powyższe badanie ma dużą ujemną wartość predykcyjną, a małą dodatnią w grupie chorych kwalifikowanych do pozasercowych zabiegów chirurgicznych [6,7].

Badanie SPECT w grupie chorych z rozpoznąną cukrzycą

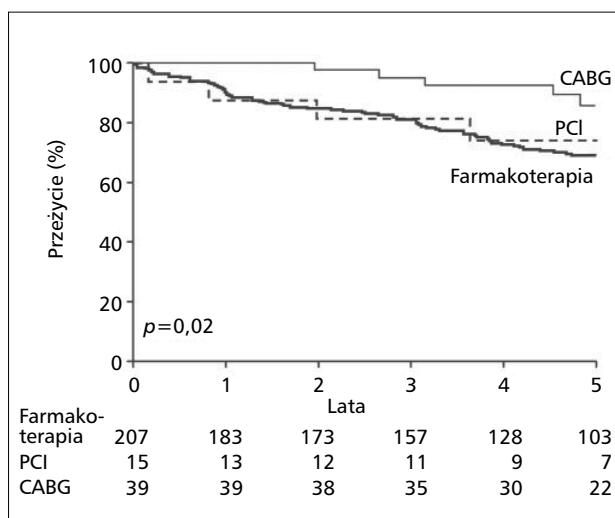
Liczba chorych na cukrzycę stale wzrasta, w Stanach Zjednoczonych z 4,9% w 1988 roku do 6,3% w 1994 roku [8]. Odsetek zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wśród chorych na cukrzycę wynosi około 75%. Pacjenci z cukrzycą znacznie szybciej rozwijają chorobę wieńcową, a jednocześnie są bardziej narażeni na rozwój niewydolności lub na wystąpienie zawału serca [9]. Mimo że uwzględniając wiek śmiertelność z powodu choroby wieńcowej konsekwentnie spada w ogólnej populacji, to wśród chorych na cukrzycę spadek jest znacznie mniejszy. W grupie kobiet chorych na cukrzycę śmiertelność nawet wzrosła [10].

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Giri i wsp., chorzy na cukrzycę doświadczają więcej incydentów sercowo-naczyniowych niż chorzy bez cukrzycy, mimo że większy odsetek z nich jest poddawany zabiegom rewaskularyzacji. Powyższe obserwacje skłaniają środowisko medyczne do poszukiwania lepszych metod straty-

fikacji ryzyka oraz wdrażania profilaktyki u chorych na cukrzycę [10-13]. Rola badania oceniającego perfuzję metodą SPECT w ogólnej populacji jest ustalona, podobnie jest w grupie chorych na cukrzycę. Według Giri i wsp. u chorych na cukrzycę obecność niedokrwienia wielonaczyniowego jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych. Natomiast utrwalone (w spoczynku i wysiłku) niedokrwienie wielonaczyniowe jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym zgonu sercowego. Według Stratmana i wsp. utrwalone zaburzenia perfuzji w grupie chorych wysokiego ryzyka związane są z 37% wskaźnikiem wystąpienia incydentu sercowego, w porównaniu z odwracalnymi zaburzeniami, w których powyższy wskaźnik wynosi 24% [14].

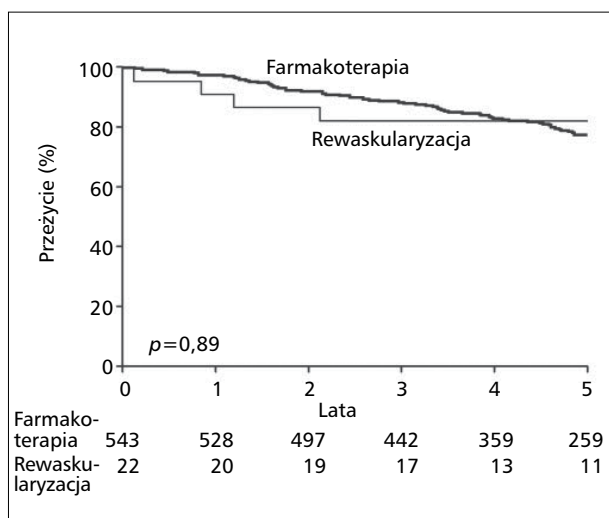
Poprawne badanie służące prognozowaniu powinno identyfikować pacjentów nie wymagających interwencji. Już od dawna wiadomo, że w populacji ogólnej, prawidłowy obraz perfuzji miokardium oznacza niskie ryzyko wystąpienia incydentu sercowego. Obecnie wiadomo również, że prawidłowy obraz badania oznacza również niskie ryzyko incydentów sercowych wśród chorych z rozpoznąną cukrzycą.

Problem pacjentów z rozpoznąną cukrzycą polega na często niemyym przebiegu choroby wieńcowej. Często zaawansowane zmiany miażdżycowe, mimo że nie powodują żadnych objawów, są przyczyną występowania wielu poważnych niepomyślnych incydentów sercowo-naczyniowych [15-17]. Stało się to przyczyną zwiększenia intensywności i częstości prowadzonych badań przesiewowych w kierunku choroby wieńcowej wśród chorych na cukrzycę [18-20]. Dodatkowo Sorajja i wsp., w swoim badaniu udowodnili, że bezobjawowi pacjenci z rozległymi zaburzeniami perfuzji w SPECT mają wysokie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego i odnoszą istotne korzyści kliniczne z rewaskularyzacji. Ważnym faktem jest, że korzyść wydłużonego przeżycia osiągnięta jest u chorych z rozległymi zaburzeniami perfuzji w SPECT pod warunkiem, że przeprowadzi się zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Takich korzyści, tj. poprawy rokowania, nie odnoszą chorzy z rozległymi zaburzeniami perfuzji po zabiegu PCI oraz po zastosowaniu terapii farmakologicznej (ryc. 1.) [21]. Pacjenci z prawidłowym obrazem perfuzji lub niewielkim obszarem zaburzeń perfuzji nie odnoszą korzyści z zabiegu rewaskularyzacji metodą CABG. (ryc. 2).



RYCINA 1

Przeżycie bezobjawowych chorych z cukrzycą z rozległymi zaburzeniami perfuzji w obrazie SPECT (skala oceny wg SSS < 47) w odniesieniu do metody leczenia. Zmodyfikowano na podstawie Sorajja i wsp. [21].



RYCINA 2

Metoda leczenia a przeżycie bezobjawowych chorych z cukrzycą bez rozległych zaburzeń perfuzji w SPECT świadczących o podwyższonym ryzyku (ocena wg SSS – wynik pomiędzy 48 a 55). Zmodyfikowano na podstawie Sorajja i wsp. [21].

Wartość badań SPECT u kobiet

Badanie scyntygraficzne serca (lub echokardiografia obciążeniowa) jest badaniem z wyboru w diagnostyce kobiet, u których:

- występują nieprawidłowości w spoczynkowym zapisie EKG uniemożliwiające interpretację zmian ST w elektrokardiograficznym teście wysiłkowym (np. utrwalone zmiany ST, LBBB, zespół WPW, wszczepiony stymulator),
- istnieje podejrzenie nawrotu zwężenia w naczyniu wieńcowym po rewaskularyzacji,
- istnieje konieczność oceny żywotności miokardium (np. diagnostyka u pacjentki z objawami dławicy piersiowej po przebytych zawale mięśnia sercowego w przeszłości).

W innych sytuacjach badanie perfuzji serca należy rozpatrywać jako badanie drugiego rzutu, po teście wysiłkowym, jeśli dodatni wynik elektrokardiograficznego testu wysiłkowego nie zapewnia wystarczającej pewności rozpoznania choroby wieńcowej (prawdopodobieństwo przy takim wyniku jest mniejsze niż 85%). Wysiłkowe badanie SPECT u kobiet jest alternatywą dla echokardiografii obciążeniowej. Pozwala ono zobrazować perfuzję mięśnia sercowego, zaburzenia funkcji oraz poszerzenie jam serca [22]. U kobiet badanie to cechuje się wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Wynika to z atenuacji powodowanej poprzez gruczoł piersiowy oraz stosunkowo małych wymiarów jam serca.

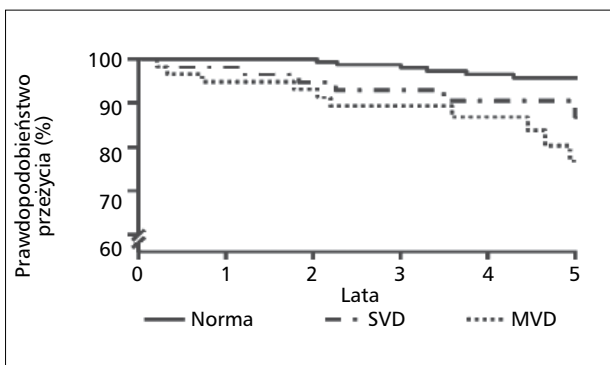
Według Taillefera i wsp. [23] czułość i swoistość badania SPECT z użyciem ^{201}Tl wynoszą odpowiednio 80 i 67%, natomiast dla $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI bramkowanej EKG 80 i 92%. Podobne badania dotyczące oceny perfuzji po obciążeniu wysiłkiem oraz farmakologicznym (dipiridamol) przeprowadził Santana-Boado i wsp. [24] – czułość i swoistość

wynosiły odpowiednio u kobiet 87 i 91%, a wśród mężczyzn 88 i 96%.

Warto zwrócić uwagę na dużą czułość badania przy stosunkowo niskiej swoistości (duży odsetek wyników fałszywie dodatnich). Badanie scyntygraficzne ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną w grupie pacjentek z pośrednim do wysokiego prawdopodobieństwem rozwoju ChNS. Wobec rosnącej liczby pacjentów z nietolerancją wysiłku i większego prawdopodobieństwa niediagnostycznego wyniku próby wysiłkowej, warto zawsze rozważyć wykonanie testu scyntygraficznego (lub echokardiograficznego) z podaniem farmaceutyki. Dokładność diagnostyczna scyntygrafii jest również najwyższa, gdy pacjent osiągnie czynność serca > 85% wartości przewidywanej (220 – wiek). W dzisiejszym społeczeństwie, prowadzącym siedzący tryb życia, często wraz z objawami bólów w klatce piersiowej postępuje jednak nietolerancja wysiłku. Bardzo istotne w tej sytuacji jest stwierdzenie, czy za objawami nietolerancji wysiłku nie kryją się objawy niewydolności serca czy choroby płuc i w tym względzie badaniem weryfikującym staje się test wysiłkowy z oceną gazów oddechowych (ergospirometria).

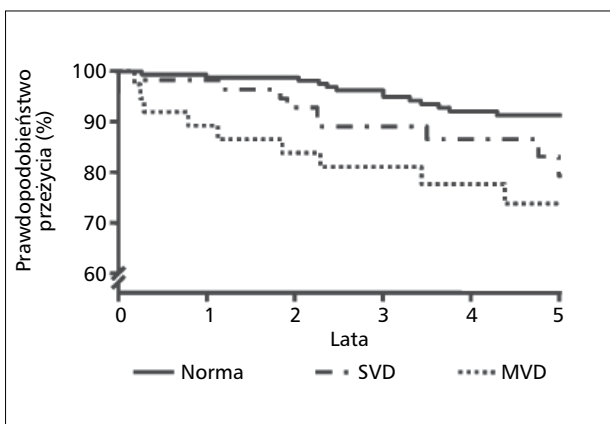
Wartość badań SPECT u osób z otyłością

Otyłość predysponuje do powikłań sercowych, takich jak ChNS, niewydolność serca lub nagła śmierć sercowa [25-27]. Powikłania otyłości powodują istotny wzrost kosztów opieki zdrowotnej w krajach rozwiniętych i rozwijających się [26]. Mimo że angiografia naczyń wieńcowych jest elementem rutynowej diagnostyki choroby wieńcowej, to należy liczyć się z podwyższonym ryzykiem powikłań w grupie osób otyłych [28]. Ważne, aby w procesie diagnostyki ograniczyć proce-



RYCINA 3

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych z otyłością (śmiertelność z powodów sercowych), w zależności od rozległości zmian w ocenie perfuzji. Norma – prawidłowy obraz; SVD – abnormal in single-vessel distribution – nieprawidłowości perfuzji na obszarze zaopatrywanym przez jedno naczynie; MVD – abnormalities in multiple-vessel distribution – nieprawidłowości perfuzji na obszarze zaopatrywanym przez wiele naczyń. Zmodyfikowano na podstawie Elhendy i wsp. [29].



RYCINA 4

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych z otyłością (śmiertelność całkowita), w zależności od rozległości zmian w ocenie perfuzji. Norma – prawidłowy obraz; SVD – abnormal in single-vessel distribution – nieprawidłowości perfuzji na obszarze zaopatrywanym przez jedno naczynie; MVD – abnormalities in multiple-vessel distribution – nieprawidłowości perfuzji na obszarze zaopatrywanym przez wiele naczyń. Zmodyfikowano na podstawie Elhendy i wsp. [29].

dury inwazyjne. W takiej sytuacji ocena perfuzji metodą SPECT wydaje się bardzo dobrym rozwiązaniem. Obrazowanie metodą SPECT może być ograniczone poprzez efekt atenuacji przez gruczoł piersiowy lub przeponę. Dlatego też używane są radioizotopy o wyższej energii z grupy technetu. Dodatkowo wprowadzono systemy 3 gamma-kamer odbierających sygnał promieniowania, co również wzmacnia siłę diagnostyczną i prognostyczną SPECT.

Badanie przeprowadzone przez Elhendy'ego i wsp. w grupie chorych z $BMI=37 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ wykazało, że obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT z użyciem ^{99m}Tc -tetrofosminu jest bardzo dobrym, niezależnym narzędziem prognostycznym informującym o zwiększonym ryzyku zgonu oraz incydentów sercowo-naczyniowych [29]. Pacjenci z prawidłowym obrazem perfuzji mieli mniejsze ryzyko zgonu oraz ciężkich incydentów sercowych. Nieprawidłowości w perfuzji miokardium wskazywały na podwyższone ryzyko zgonu nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka oraz BMI. Duże znaczenie ma również obszar zaburzeń ukrwienia. Chorzy z rozległymi zaburzeniami perfuzji (prawdopodobieństwo niedokrwienia wielonaczyniowego) byli w grupie najwyższego ryzyka, z ogólną roczną śmiertelnością na poziomie 5,5% oraz roczną śmiertelnością z przyczyn sercowych równą 4,1% (ryc. 3, 4) [29].

Podsumowanie

Powyższe informacje powinny skłonić każdego praktykującego lekarza do rozważenia metody SPECT jako formy diagnostyki ChNS. Dostarcza ona wielu cennych klinicznych informacji. Pozwala wprowadzić wcześniejsze postępowanie inwazyjne, co jak udowodniono może zmniejszyć śmiertelność oraz liczbę incydentów sercowych. Badanie samo w sobie jest bezpieczne dla pacjenta. Nie jest ono pozbawione wad (niska swoistość), ale stosując je w odpowiednich grupach pacjentów pozwala na poprawienie rokowania chorych ze zmianami w naczyniach wieńcowych. Dodatkowo pojawiają się coraz nowsze opracowania o zastosowaniu SPECT w różnych podgrupach

TABELA 2 Wskazania do obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT [1,2]

I. Rozpoznanie choroby wieńcowej

1. Diagnostyka choroby wieńcowej (obecność i lokalizacja zmian)
2. Prognozowanie rozwoju choroby (określenie ryzyka na podstawie rozmiaru i ciężkości niedokrwienia)
3. Różnicowanie między przyczyną wieńcową a innymi w bólach w klatce piersiowej.
4. Wpływ zwężen w obrębie naczyń na perfuzję w danym regionie mięśnia sercowego
5. Pomoc w różnicowaniu żywego fragmentu miokardium od blizny

II. Obserwacja pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową

1. Ocena krótko- i długoterminowych wyników:
 - rewaskularyzacji (CABG lub PCI)
 - terapii farmakologicznej zastosowanej w celu prewencji niedokrwienia lub modyfikacji profilu lipidów i innych czynników wpływających na rozwój blaszki miażdżycowej
 - zmiany stylu życia

chorych z cukrzycą, otyłością, u kobiet. W każdym z tych przypadków wykazano dużą skuteczność badania w diagnozowaniu, różnicowaniu oraz prognozowaniu przebiegu choroby wieńcowej.

Piśmiennictwo:

1. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al.: Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Myocardial Perfusion Imaging version 3.0, approved June 15, 2002
2. Ritchie J, Bateman TM, Bonow RO, et al.: Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the AHA/ACC Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 1995, 91: 1278-1303.
3. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al.: Myocardial perfusion scintigraphy: The evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31: 261-291.
4. Schoenhagen P, Stillman A, Garcia M., et al.: Coronary artery imaging with multidetector computed tomography: A call for an evidence-based, multidisciplinary approach. *American Heart J* 2006, 151: 945-948.
5. Heinle SK, Noblin J, Gorre-Best P, et al.: Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress: Comparison with (99m) Tc-sestamibi SPECT imaging. *Circulation* 2000, 102: 55-60.
6. Eagle KA, Coley CM, Newell JB et al: Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery *Am Intern Med* 1989, 110: 859-866.
7. Tischler MD, Lee TH Hirsch AT, et al.: Prediction of major cardiac events after peripheral vascular surgery using dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1991, 68: 593-597.
8. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998, 21: 518-524.
9. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al.: Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998, 339: 861-867.
10. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999, 281: 1291-1297.
11. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, et al.: The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000, 342: 989-997.
12. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998, 98: 2513-2519.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-259.
14. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, et al.: Dipyridamole technetium 99 m sestamibi myocardial tomography for preoperative cardiac risk stratification before major or minor nonvascular surgery. *Am Heart J* 1996, 132: 536-541.
15. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Me.* 1998, 339: 229-234.
16. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997, 79: 134-139.
17. Nesto RW: Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22: 1393-1395.
18. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al.: Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004, 27: 1954-1961.
19. American Diabetes Association Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998, 21: 1551-1559.
20. Wackers FJTh, Zaret BL: Detection of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2002, 105: 5-7.
21. 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: I-311-I-316
22. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al.: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide imaging). *Circulation* 2003, 108: 1404-1418.
23. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al.: Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 69-77.
24. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, et al.: Diagnostic accuracy of technetium-99m- MIBI myocardial SPECT in women and men. *J Nucl Med* 1998, 39: 751-755.
25. National Institutes of Health. Evidence-Based Guidelines: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—Executive Summary. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
26. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al.: obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss—an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006, 113: 898-918.
27. Murphy NF, Macintyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ: Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew Paisley study). *Eur Heart J* 2006, 27: 96-106.
28. McNulty PH, Ettinger SM, Field JM, et al.: Cardiac catheterization in morbidly obese patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002, 56: 174-177.
29. Elhendy A, Schinkel AFL, van Domburg RT, et al.: Prognostic Stratification of Obese Patients by Stress 99mTc-Tetrofosmin Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* 2006, 47: 1302-1306.