

당뇨병환자에서 심혈관질환 검사법

목지오, 정찬희

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 내분비대사내과

Screening Test for Evaluation of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes

Ji-Oh Mok, Chan-Hee Jung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Abstract

Diabetes mellitus (DM) per se confers a two-fold excess risk of vascular outcomes, but the risk is subject to wide variation depending on the population and contemporary prophylactic medical therapy. Although patients with DM have a high rate of asymptomatic coronary heart disease (CHD), routine screening for CHD has not been shown to improve clinical outcomes in asymptomatic DM patients being treated with intensive medical therapy for cardiovascular risk factors. Therefore, professional societies do not recommend routine screening for CHD in asymptomatic patients. However, they recommend additional imaging such as coronary calcium score or carotid ultrasonography to provide risk reclassification and reason for treatment intensification. In this review, we provide recent guidelines regarding screening for cardiovascular disease in asymptomatic DM patients and updated the discussion of the role of electrocardiography, coronary calcium score, and carotid ultrasonography.

Keywords: Cardiovascular diseases; Coronary artery calcium score; Diabetes mellitus; Screening; Ultrasonography, carotid arteries

Corresponding author: Ji-Oh Mok

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea, E-mail: hanna@schmc.ac.kr

Received: May 4, 2023; Accepted: May 26, 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병환자는 관상동맥질환이 있더라도 무증상이거나 비전형적인 증상을 호소하는 경우가 많아 무증상환자에서 관상동맥질환을 발견하기 위한 선별검사의 필요성에 대한 논의는 계속되어 왔다. 무증상심근허혈의 존재가 항상 관상동맥협착과 관련되는 것은 아니고, 실제 관류술이 필요한 경우에 해당되는 환자는 매우 소수이기 때문에 선별검사에 대해서 반대하거나, 반면에 무작위대조연구 메타분석에서 무증상심근허혈을 선별하고 치료하는 경우 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원과 같은 사건을 주로 감소시켜서 총 심장사건을 27%까지 감소시키는 것으로 분석된 바도 있어서 찬성하는 의견도 있다[1]. 여러 전향적 무작위 연구들을 통해서 무증상당뇨병 환자가 심혈관질환 위험인자들 각각에 대해서 이미 적극적인 약물치료를 받고 있는 경우에는 일괄적 선별검사를 통해 관상동맥질환을 발견한 군이나 선별검사를 시행하지 않은 군이나 예후에 차이가 없었다[2-4]. 그리고 당뇨병 환자들에서 각각의 심혈관 위험인자들을 적극적으로 조절한다면 사망률, 심근경색, 뇌경색의 위험이 당뇨병이 없는 군보다 증가되지 않는다는 연구 결과도 발표되었으며, 무작위 연구들에서 관상동맥질환 발생건수 자체가 많지 않는 등의 근거로 최근 대부분의 권고안에서 무증상당뇨병 환자를 대상으로 일괄되게 심혈관계 선별검사를 하는 것은 추천하지 않고 있다[5-9].

당뇨병환자에서 무증상심혈관질환을 찾아내기 위한 최선의 전략은 여전히 명확하지 않지만, 심혈관질환 발생 위험은 표적장기 손상이 있거나 심혈관질환 위험인자를 많이 동반하고 있을수록 증가하는 것으로 알려져 있어서 고위험군에서는 선별검사를 적극적으로 고려하고, 중간위험도 환자에서는 아스피린이나 스타틴 치료를 시작할지, 기존 치료를 강화할지 여부 등을 결정하여 미흡한 치료 혹은 불필요한 과잉 치료를 막기 위해 위험도를 재충화하는 선별검사가 필요할 수 있다.

본 글에서는 최신 가이드라인에서 권고하고 있는 심혈관질환 위험 평가에 대한 내용과 선별검사 중 공통적으로 권고하고 있으면서 임상에서 쉽게 시행할 수 있는 심전도 및 관상동

맥갈슘점수와 경동맥 초음파에 대하여 리뷰하고자 한다.

본론

1. 최근 가이드라인의 심혈관질환 평가 권고사항

과거에 당뇨병은 관상동맥질환의 과거력과 동등한 위험인자(coronary heart disease risk equivalent, 10년 내 주요 심혈관 사건 발생 위험이 20% 이상이라는 의미)로 여겨져 왔으나 이후 여러 연구들을 통해 당뇨병에서의 심혈관질환 위험도는 개인이 가지고 있는 특성에 따라 다양하며 위험인자들에 대한 치료를 적극적으로 받고 있는가에 따라서도 다를 수 있다고 받아들여지고 있다.

미국당뇨병학회에서는 무증상환자에서 일상적인 선별검사를 권고하지 않았고, 더 정밀하고 침습적인 검사를 필요로 하는 후보군으로 전형적인 흉통이나 비전형적인 증상이 있는 환자와 비정상적인 심전도 소견을 보이는 경우로 명시하고 있다[7]. 초기 검사로는 운동 심전도와 관상동맥갈슘점수 검사가 타당하다고 권고하고 있으며, 운동부하검사를 시행하기 어려운 심전도 소견으로 좌각차단이나 ST-T 분절 이상소견을 보이는 경우는 약물 부하 심초음파나 핵의학 영상을 고려하라고 권고하고 있다. 대한당뇨병학회 2021년 진료지침에서는 심혈관질환 위험인자 각각의 치료 및 관리에 관해서는 자세히 설명하고 있으나, 심혈관질환 위험도 평가를 위한 선별검사나 정밀검사에 대해서는 따로 제시하지 않았다[10]. 2019년 유럽심장학회-당뇨병학회 공동 선언에서는 무증상당뇨병 환자에서 일상적인 선별검사는 권고하지 않지만 나이, 당뇨병 유형, 유병기간, 동반 위험인자 개수, 표적장기 손상을 포함하여 위험을 층화하여 접근하도록 권고하고 있다[8]. 표적장기 손상 혹은 적어도 3가지 이상 위험인자를 동반한 경우, 유병기간 20년 이상 1형 당뇨병환자는 초고위험군으로, 표적장기 손상은 동반하고 있지 않지만 위험인자 한 개 이상을 가지고 있는 10년 이상 유병기간을 갖는 경우는 고위험군으로, 위험인자가 없는 유병기간 10년 미만의 젊은 환자는 저위험군으로 분류하고 있으며, 이미 고위험군 혹은 초고위험

군으로 판단되는 경우에는 모든 심혈관질환 위험인자들을 강력히 조절할 것을 권고하고 있다. 또한 모든 당뇨병환자에서 심혈관질환 위험 평가 중 표적 장기 손상 여부 확인을 위한 미세단백뇨검사를 권고하고 있으며, 고혈압을 동반하거나 심혈관질환이 의심되는 경우에는 심전도검사를 강력 권고하였으며, 뒤이어 근거수준 'IIa'로 경동맥 또는 대퇴동맥 초음파검사와 'IIb'로 관상동맥칼슘점수 및 컴퓨터단층촬영영혈관조영을 더 나은 위험도 평가를 위한 risk modifier로서 고려할 수 있다고 추가하였다. 프랑스 심장학회-당뇨병학회 공동 가이드라인에서도 무증상당뇨병 환자에서 위험도를 층화하여 다른 접근을 하도록 권고하고 있다. 표적장기 손상이 이미 있는 경우에는 초고위험군으로 분류하여 기관의 상황에 맞게 기능검사나 컴퓨터단층촬영영혈관조영을 진행하고 양성소견이면 심장전문의를 의뢰하여 조영술을 시행하고 음성소견이면 매 3~5년마다 선별검사를 하도록 하였고, 당뇨병 유병기간이 길거나(2형당뇨병: 10년 이상, 1형당뇨병: 20년 이상), 미세혈관합병증을 동반하거나 심혈관질환 위험인자 조절이 충분치 않을 때를 고위험군으로 분류하여 이 경우에는 관상동맥칼슘점수를 검사하여 나이를 함께 고려하여 위험도를 재분류하도록 권고하고 있다. 여기에 해당하지 않는 중등도 위험군은 매해 위험도를 재평가하도록 권고하였다[9].

2. 심전도검사

1) 안정 시 심전도

심전도는 관상동맥질환의 초기 평가에 가장 많이 사용되는 일상적이고 쉬운 검사이다. 심전도는 관상동맥질환으로 인한 심근 손상을 평가하는 가장 유용한 검사 방법 중 하나로서, ST-T 분절 이상이나 병적 Q파는 중요한 소견이며 ST-T 분절 이상은 무증상심근허혈을 예측하는 가장 중요한 인자이다[11]. 심혈관질환 기왕력이 없는 2형당뇨병 환자에서 안정 시 심전도 이상소견은 드물지 않고, 대략 25~30% 내외까지 이상소견이 보고되고 있으며 4%에서 무증상심근경색을 발견할 수 있으며, 비특이적 ST-T 분절 변화, 좌심실비대, 좌심방확장 순서로 흔한 것으로 보고되기도 하였다[12-14]. QT

간격 연장은 1형당뇨병에서 심혈관사망률 증가와 관련되어 있음이 보고된 바도 있다[15]. 특히 당뇨병 첫 진단 시 심전도를 검사하고 이후 반복 검사를 하게 되면 이전 것과의 비교를 통해 변화된 소견을 발견할 수 있게 되어 심근허혈을 조기에 발견할 수도 있다. U.S. Preventive Services Task Force에서는 전통적인 심혈관 위험인자에 안정 시 심전도검사를 추가했을 때 위험도 분류를 더 정확히 할 수 있었으나 분석에 포함된 연구들의 정확도나 질적 측면, 이질성 등 제한점이 너무 많다고 지적하고 있다[16]. 캐나다당뇨병학회에서는 40세 이상, 유병기간 15년 이상, 표적장기 손상, 심혈관질환 위험인자들을 한 가지 이상 동반한 경우, 고강도나 오랜 시간 시행하는 운동을 계획하고 있는 40세 이상 환자의 경우에는 심전도를 3~5년마다 권고하고 있다[17]. 유럽심장학회에서는 전도장애, 심방세동, 무증상심근허혈을 찾기 위해 고혈압을 동반하고 있거나 심혈관질환이 의심되는 환자에게 주기적인 안정 시 심전도를 권고하고 있다[8].

하지만 아직까지 안정 시 심전도검사의 선별검사로서의 유용성에 대한 무작위대조연구 자체가 없기 때문에 심전도 이상소견이 전통적인 심혈관질환 위험인자들을 넘어서는 추가적 예측 가치가 있는지는 전향적 연구를 통해서 심혈관질환 이환 및 사망과 심전도 이상소견의 연관성을 밝혀야 하며, 심전도가 심혈관질환 예측 모델을 어느 정도 향상시킬 수 있는가를 밝혀야 한다.

2) 운동부하 심전도

전향적 코호트 연구에서, 당뇨병환자의 20~40%가 운동부하 심전도상 무증상 ST 분절 하강 소견을 보이고, 유의미한 관상동맥질환을 진단하는 데 운동부하 심전도의 민감도 및 특이도가 47%와 81% 정도로 보고되었다[18-20]. 미국당뇨병학회에서는 전형적 혹은 비전형적 증상을 보이고 비정상적인 안정 시 심전도 소견을 보이는 경우 운동부하 심전도검사를 가장 첫 검사로 권고하였고, 안정 시 심전도상 좌각차단이나 ST-T 분절 이상소견을 보이는 경우는 운동부하검사 대신 약물 부하 심초음파 혹은 핵의학 영상을 고려해야 한다고 권고하고 있다[7]. 운동부하 심전도검사서 가장 강력하고 일

관된 예후 표지자는 검사 중 환자의 최대 운동능력이다[21]. 비록 당뇨병환자에서 비만, 말초신경병증과 같은 질환의 동반으로 최대운동능력이 떨어질 수 있다고 하더라도 이유 불문하고 적절하게 운동하지 못하는 것 자체가 불량한 예후와 관련되어 있다.

안정 시 심전도 소견으로 1 mm 이상 ST 분절 하강, 좌각 차단, 우각차단, QRS > 120 ms를 동반한 심실간 전도장애, 조기흥분증후군이나 영구심박동기리듬을 보이는 경우에는 운동부하 심전도검사의 진단적 정확도를 떨어뜨릴 수 있어서 심터그라피 심근관류영상 혹은 부하 심초음파와 같은 영상을 고려해야 한다. 이때 어떤 부하검사를 시행해야 하는지는 각 기관의 사정에 따라 다르게 적용할 수 있다.

3. 관상동맥칼슘점수(coronary calcium score)

관상동맥칼슘점수는 조영제를 사용하지 않고 상대적으로 낮은 방사선을 이용한 컴퓨터단층촬영을 통하여 관상동맥 석회화의 정도를 평가하는 검사법으로 Agatston 등[22]이 제안한 방법을 이용하여 정량적으로 계산될 수 있다. 관상동맥칼슘점수는 관상동맥 내의 경화반의 총량과 비례하는 경향을 보이며 무증상환자들에게 관상동맥질환 선별검사로 전통적인 위험인자에 추가적인 정보를 제공하여 위험도를 더 정확하게 층화할 수 있고, 향후 관상동맥 심장질환 발병의 강력한 예측 인자로 알려져 있다[23,24]. 무증상당뇨병 환자에서 점수가 0인 경우에는 심각한 관상동맥질환이나 급성 관상동맥증후군이 발생할 위험이 매우 낮아 양호한 예후를 보이지만 점수가 0이라고 해서 위험도가 전무함을 의미하지는 않고 관상동맥질환을 배제할 수도 없으며 특히 젊은 당뇨병 환자의 경우 비석회화 동맥경화반을 동반한 경우가 적지 않기 때문에 관상동맥 협착이 발생할 가능성이 높은 인자가 있으면 컴퓨터단층촬영혈관조영이 선별검사로 필요할 수 있다[25,26]. 또한 관상동맥칼슘점수는 폐쇄적, 비폐쇄적 관상동맥질환을 구분하지는 못한다.

관상동맥칼슘점수는 스타틴이나 아스피린과 같은 예방적 치료를 시작하고 유지하는 것을 결정하거나 기존 치료를 강

화하는 데 지표로서 유용성이 강조되고 있으며, 약물 치료에 대한 환자의 순응도를 높이는 데도 도움을 준다. 관상동맥칼슘점수가 100 이상일 때는 안정적인 이차 예방군과 거의 유사한 심혈관질환 사건 발생률을 보인다는 연구가 있었고, 당뇨병환자에서 칼슘점수가 1~99인 경우 심혈관질환 사건율이 1,000인년(person-year)당 10~20, 100~399이면 20~30, 400 이상은 30 이상으로 칼슘점수가 1점 이상인 경우에는 스타틴 치료를 시작하거나 기존 스타틴 치료에 비스타틴 약제를 추가한다든지 등의 치료 강화에 대한 근거들이 제시되고 있다[23,27,28]. 또한 관상동맥칼슘점수가 100점 이상인 경우 일차예방 목적으로 아스피린 사용 시 임상적 혜택을 기대할 수 있는 것으로 제시하고 있다[29,30]. EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 연구를 통해서 관상동맥칼슘점수는 1형당뇨병 환자에서도 그 유용성이 증명되고 있으며 특히 100점 이상인 경우는 심혈관질환 위험이 명백히 증가하므로 예방적 약물 치료의 시작을 앞당기거나 강화하는 근거가 되고 있다[31]. 정리하자면, 1형, 2형 상관없이 당뇨병환자 중에 비교적 젊고, 다른 위험인자들이 아주 명확하지 않을 때 스타틴 같은 지질강화제를 시작할지 기존 치료를 강화할지 고민이 될 때 관상동맥칼슘점수 검사가 유용한 정보를 줄 수 있으며, 40세 미만 젊은 환자에서 이미 관상동맥칼슘이 존재하는 경우에는 위험도 증강인자로서 의미가 크고 향후 심혈관질환 위험이 상당히 증가하는 것으로 간주하여 적극적인 치료를 해야 한다.

4. 경동맥 초음파

경동맥 초음파는 관상동맥질환뿐만 아니라 뇌졸중과 같은 뇌혈관질환 위험도를 평가할 수 있는 검사법으로 보통 B-mode를 이용하여 내막-중막 두께 측정, 죽상판 유무 및 혈관 협착과 폐쇄의 확인, 도플러를 이용하여 혈류 속도를 측정한다. 죽상판의 경우 혈관내강을 적어도 0.5 mm 이상 또는 주변 내막-중막 두께의 50% 이상으로 잠식한 국소 조직 혹은 내막-중막 두께가 1.5 mm 이상인 경우로 정의한다[32]. 경동맥 초음파를 통해 얻을 수 있는 다양한 측정치

로 내막-중막 두께, 죽상판 존재 여부, 죽상판의 개수나 면적은 많은 연구들을 통해서 심혈관질환의 독립적인 예측인자라는 것이 증명되어 왔다. 내막-중막 두께 값에서는 평균 값보다는 최대치가 예측력이 더 크고, 내막-중막 두께보다는 죽상판이, 죽상판을 포함한 내막-중막 두께가 죽상판을 포함하지 않은 두께보다는 더 높은 예측력을 갖는다[33]. 죽상판의 성상을 평가하는 것도 중요한데 에코(echogenicity), 이질성(heterogeneity), 표면(surface morphology)을 평가하며, 주로 죽종(atheroma)은 저강도로, 섬유화는 등강도로, 석회는 고강도 병변으로 나타나므로 저강도 에코를 보이거나 균질하지 않거나 꺾양을 동반하여 2 mm 이상 움푹 들어간 부분이 존재하는 경우 취약하고 향후 뇌졸중의 위험도가 더 높은 것으로 알려져 있다[34-36]. 협착률의 평가에는 ECST (European Carotid Surgery Trial) 분류와 NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial) 분류법이 있는데 요새는 NASCET 분류법을 표준법으로 사용한다. 50~70% 협착을 중등도 협착, 70% 이상은 심한 협착으로 분류하고 중등도 이상 협착에서는 뇌혈관질환 위험도가 높아지므로 스타틴과 아스피린 투여를 권장한다. 그리고 혈류 속도를 통해 협착을 평가할 수 있는데 125~230 cm/s인 경우 50~69% 정도 협착, 230 cm/s를 초과하면 70% 이상 협착으로 가늠한다[37].

메타분석과 코호트 연구들에서 경동맥 내막-중막 두께는 전통적 위험인자 모델에 추가하여도 예측력을 경도로밖에 증가시키지 못했고 심혈관사건이나 관상동맥질환을 예측하는데 있어 칼슘점수보다 향상된 결과를 보이지 않아서 미국심장학회나 유럽심장학회 모두에서 추천하지 않고 있다[38]. 반면에, 내막-중막 두께보다는 죽상판이 향후 심혈관질환을 예측하는 데 더 유용하다고 보고되고 있어서 경동맥 초음파검사를 반드시 죽상판을 평가해야 하며, 유럽심장학회-당뇨병학회 공동 성명에서는 경동맥과 대퇴동맥 죽상판을 초음파를 통해서 평가하는 것은 무증상당뇨병 환자에서 risk modifier로서 고려하라고 하였다[8,39]. 유의미한 죽상판이 존재하면 우리나라 지질동맥경화학회의 경우 LDL-C를 70 mg/dL 이하로, 유럽에서는 55 mg/dL 이하로 조절하도록 권고하고 있고,

50% 이상 협착은 보이지 않지만 죽상판의 성상이 나쁘면 치료를 하는 방향으로 생각하고 협착없이 내막-중막 두께가 두꺼운 것만으로는 아스피린 약제 복용을 권고할 만한 근거가 없다. 내막-중막 두께가 전통적 위험인자를 능가하는 추가적 예측 능력을 갖는가에 대한 상반된 결과로 인해 검사 자체 가치에 이견이 존재하는 이유 중의 하나가 검사법에 대한 일치된 표준화된 프로토콜이 부재하다는 것이다. 이것이 경동맥 초음파의 가장 큰 약점이며, 숙련된 검사자가 시행해야 하며 결과에 대한 정확한 판독과 평가를 할 수 있는 의사의 능력이 중요하다.

결론

환자 개개인이 가지고 있는 임상상이 너무나 다양해서 현재는 모든 당뇨병이 더 이상 관상동맥질환의 과거력과 동등한 위험인자로 여겨지지는 않지만, 여전히 전 생애에 걸쳐서 보면 당뇨병이 없는 사람들에 비해서 심혈관질환 발생 위험은 높다. 따라서 환자 개개인의 관상동맥 위험도를 층화하여 심혈관질환 선별검사를 시행할지 여부를 결정하고 개별화된 치료 목표를 선정하고 이에 맞는 적절한 치료를 해야 한다. 또한 기존의 연구들에서 무증상환자에서 선별검사나 침습적인 시술이 예후를 유의하게 개선시켰다는 결과를 보여주지 못하는 등 이들의 불확실성으로 인해 일관된 선별검사는 더 이상 권장하지 않는다. 다만, 전통적 위험인자로 평가 시 애매한 위험군에 속한 환자들에서 더 정확한 위험도 산출을 통해 치료 목표 선정이나 적극적 치료 강화 요법 여부 등을 정하여 미흡한 치료나 과잉 치료의 위험을 줄이기 위해 검사를 시행할 수 있겠다. 그러한 검사들 중에 심전도, 관상동맥칼슘점수, 경동맥 초음파와 같은 검사는 여러 가지로 유용하여 추천되고 있다. 하지만 심혈관질환 위험도 감소를 위해 결국 가장 강조되어야 할 점은 위험인자 각각의 적극적인 치료이다. 이미 적절한 내과적 약물 치료를 받고 있는 경우 무증상환자에서 선별검사 여부에 따른 예후에 의미 있는 차이를 보이지 않았다는 많은 연구 결과들을 통해 임상에서 의사가 혈당, 혈압, 지질 등을 적극적으로 치료하는 노력이 가장 중요하다는 것을 알 수 있다.

REFERENCES

1. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838-46.
2. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. 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.
3. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. 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.
4. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary atherosclerosis deserve to be diagnosed early in diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:407-13.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
6. Tandon S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:124-30.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(suppl 1):S158-90. Erratum in: *Diabetes Care* 2023;46:898.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323. Erratum in: *Eur Heart J* 2020;41:4317.
9. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Arch Cardiovasc Dis* 2021;114:150-72.
10. Hur KY, Moon MK, Park JS, Kim SK, Lee SH, Yun JS, et al. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2021;45:461-81.
11. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
12. Gupta S, Gupta RK, Kulshrestha M, Chaudhary RR. Evaluation of ECG abnormalities in patients with asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OC39-41.
13. Harms PP, van der Heijden AA, Rutters F, Tan HL, Beulens JWJ, Nijpels G, et al. Prevalence of ECG abnormalities in people with type 2 diabetes: the Hoorn Diabetes Care System cohort. *J Diabetes Complications* 2021;35:107810.
14. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:178-88.

15. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, et al. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia* 2007;50: 186-94.
16. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C, et al. Screening for cardiovascular disease risk with resting or exercise electrocardiography: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018;319:2315-28.
17. Poirier P, Bertrand OF, Leipsic J, Mancini GBJ, Raggi P, Roussin A. Screening for the presence of cardiovascular disease. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S170-7.
18. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, et al. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;227:307-12.
19. 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.
20. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;119:1576-81.
21. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-50.
22. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
23. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1332-40.
24. Takamura K, Fujimoto S, Mita T, Kawaguchi YO, Kurita M, Kadowaki S, et al. Identification of risk factors for coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2022;11:1226.
25. Valenti V, Hartaigh BÓ, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, et al. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003528.
26. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:627-34.
27. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014;129:77-86.
28. Cardoso R, Dudum R, Ferraro RA, Bittencourt M, Blankstein R, Blaha MJ, et al. Cardiac computed tomography for personalized management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e011365.
29. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;141:1541-53.
30. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery cal-

- cium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:157-68.
31. Budoff M, Backlund JC, Bluemke DA, Polak J, Bebu I, Schade D, et al. The association of coronary artery calcification with subsequent incidence of cardiovascular disease in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(7 Pt 2):1341-9.
 32. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111; quiz 189-90. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:376.
 33. Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography: application for the management of patients with diabetes. *J Diabetes Investig* 2019;10:883-98.
 34. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68-73.
 35. Troyer A, Saloner D, Pan XM, Velez P, Rapp JH; Assessment of Carotid Stenosis by Comparison with Endarterectomy Plaque Trial Investigators. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. *J Vasc Surg* 2002;35:741-7.
 36. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993;80:1274-7.
 37. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-6.
 38. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011;34:2285-90.
 39. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig* 2016;7:396-403.