

# Tip II Diabetes Mellituslu Olgularda Sessiz Miyokard İskemisi Sıklığı ve İlişkili Faktörler

## PREVALENCE OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RELATED FACTORS

Mustafa ARAZ\*, Zeki ÇELEN\*\*, Vahap OKAN\*, İlyas AKDEMİR\*, Erkan ÖZBAY\*\*\*, Yalçın KEPEKÇİ\*\*\*\*, Fikret DEMİRCİ\*

\* Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

\*\*\* Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

\*\*\*\* Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, GAZİANTEP

### Özet

**Amaç:** Miyokard iskemisinin göğüs ağrısı olmaksızın asemptomatik olarak görülmesi sessiz miyokard iskemisi olarak adlandırılır. Çalışmamızda diabet süresi beş yılın üzerinde olan tip II diabetik olgularda miyokard perfüzyon sintigrafisi ile sessiz miyokard iskemisi sıklığının ve ilişkili faktörlerin araştırılması planlandı.

**Materyel ve Metod:** Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya yaşları 40-65 arasında değişen, diabet süresi 5-20 yıl arasında 50 (13 erkek, 37 kadın) asemptomatik ve istirahat elektrokardiyografisi normal tip II diabetik hasta alındı. Hastaların Tc99m MIBI kullanılarak miyokard perfüzyon single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi ile kardiyak sintigrafileri çekildi.

**Bulgular:** Miyokard perfüzyon sintigrafisinde üç (%6) olguda iskemi saptandı. Üç hastanın da diabet süresi 10 yıl ve üzerindedi ve diabetik retinopatisi vardı; iki hastada mikroalbuminüri saptandı.

**Sonuç:** Diabet süresi 10 yılın üzerinde olan asemptomatik diabetik hastalarda sessiz miyokard iskemisi araştırılmalıdır. Sessiz miyokard iskemisi araştırması için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir non-invazif test olarak miyokard perfüzyon sintigrafisi tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sessiz miyokard iskemisi, Diabetes mellitus

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:273-277

### Summary

**Purpose:** Myocardial ischemia without chest pain is defined as silent myocardial ischemia. The aim of the study was to investigate the prevalence and related factors of silent myocardial ischemia in non-insulin dependent diabetic patients with a disease duration more than five years using myocard perfusion scintigraphy.

**Materials and Methods:** Fifty asymptomatic non-insulin dependent diabetic patients (13 males, 37 females; 40-65 years old) with a disease duration five to twenty years were included to the study. All patients had a normal resting electrocardiography. The patients underwent cardiac scintigraphy using 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT).

**Results:** Myocardial ischemia was detected in three (%6) patients. All three patients had a diabetes duration ten years or more, had diabetic retinopathy and two patients were microalbuminuric.

**Conclusion:** Asymptomatic diabetic patients with a disease duration more than five years should be investigated for silent myocardial ischemia and myocard perfusion scintigraphy is to choice as a non-invasive method with a high sensitivity and specificity.

**Key Words:** Silent myocardial ischemia, Diabetes mellitus

T Klin J Cardiol 2000, 13:273-277

Koroner arter hastalığı (KAH) diabetes mellitusun ateroskleroza bağlı olarak gelişen majör komplikasyonlarından biridir. Diabetik olgularda

KAH riski normal popülasyona göre artmıştır. KAH diabetiklerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diabetik olgularda miyokard infarktüsü daha yaygın ve ağır seyredir; kısa ve uzun dönem mortalitesi daha yüksektir (1-3). Miyokard iskemisinin göğüs ağrısı olmaksızın asemptomatik olarak görülmesi sessiz miyokard iskemisi (SMI) olarak adlandırılır (4,5). Ancak SMI tanımı genellikle tamamen asemptomatik ve bilinen koroner

**Geliş Tarihi:** 17.08.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Mustafa ARAZ  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Kolejtepe, GAZİANTEP

arter hastalığı olmayanlar için kullanılmakla birlikte, miyokard infarktüsü sonrası sessiz iskemi, angina pectorisi olan hastalarda sessiz iskemi de SMI olarak tanımlanabilmektedir. Kardiyak otonom nöropati nedeniyle diabetiklerde SMI'nin daha sık olduğu ileri sürülmekle birlikte (6-9), diabetik olan ve olmayanlar arasında fark bulmayan çalışmacılar da vardır (10-13).

Çalışmamızda diabetes süresi beş yılın üzerinde olan tip II diabetik olgularda miyokard perfüzyon sintigrafisi ile SMI sıklığının araştırılması; SMI saptanan olguların özelliklerinin irdelenmesi; latent KAH olgularının ortaya konarak kardiyak morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlandı.

### Materyel ve Metod

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilen diabetes süresi 5-20 yıl arasında olan, 13 erkek, 37 kadın 50 tip II diabetik hasta alındı. Hastaların yaşları 40-65 arasında değişmekteydi. Hastaların Rose sorgulamasına göre kardiyak iskemiyle uyumlu göğüs ağrısı yoktu ve Minnesota koduna göre istirahat elektrokardiyografileri (EKG) normaldi (14). Tüm hastaların yaş, cinsiyet, diabetes süresi, koroner kalp hastalığı aile öyküsü, sigara öyküsü kaydedildi; kan basıncı ölçüldü; vücut kitle indeksleri hesaplandı; aç olarak serum glikoz, total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Hastaların sabah alınan spot idrar örneklerinde albumin ve kreatinin tayini yapıldı. İdrar albumin/kreatinin oranı hesaplandı (<30 normal, 30-300 mikroalbuminüri, >300 makroalbuminüri). İdrar albumin/kreatinin oranı en az iki kez tekrarlandı. Hastaların ayrıca göz dibi fundoskopik incelemeleri yapıldı.

Bütün hastaların Tc99m MIBI kullanılarak miyokard perfüzyon SPECT yöntemi ile kardiyak

sintigrafileri çekildi. Tek gün protokolü ile sabah istirahat ve dört saat sonra modifiye Bruce protokolüne göre efor sonrası alınan görüntüler değerlendirildi. Efor yaptırılmayan hastalara dipiridamol ile farmakolojik stres uygulandı (Beş hasta). Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide %50'nin üzerinde darlık saptanması anlamlı darlık olarak kabul edildi.

Sessiz miyokard iskemisi miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanıp, hastada angina pectoris olmaması olarak tanımlandı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 13 erkek, 37 kadın 50 hastanın yaşı 40-65 (56.5±5.0) arasındaydı. Ortalama diabetes süresi 12.0±9.9 yıl idi. Hastaların 3 (%6)'ünde birinci derece akrabalarda erken yaşta koroner kalp hastalığı hikayesi vardı. On (%20) hasta sigara içiyordu. Onsekiz (%36) hastada hipertansiyon vardı; ortalama kan basıncı 150±56/95±21 mmHg bulundu. Onyedisi (%34) hasta obezdi (VKI>30); ortalama VKI 28.4±5.1 kg/m<sup>2</sup> bulundu. Total-, LDL-, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri sırasıyla mg/dL olarak 212±12, 115±6, 66±5, 331±315 bulundu. Ortalama HbA1c düzeyi % 9.8±0.5 idi. On (%20) hastada mikroalbuminüri, 9 (%18) hastada makroalbuminüri saptandı. Kırk (%80) hastada diabetik retinopati vardı. Efor sonrası miyokard perfüzyon sintigrafisi çekilen 45 hastanın 31'inde hedef nabıza ulaşıldı; efor testi 11 hastada yorgunluk, 4 hastada baş dönmesi nedeniyle sonlandırıldı. Beş hastaya ise dipiridamol ile farmakolojik stres uygulandı. Miyokard perfüzyon sintigrafisinde üç (%6) olguda reversibl defekt ile uyumlu iskemi bulundu. Iskemi bulunan hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu hastaların koroner anjiyografisinde ikisinde 3 damar, birinde 2 damar hastalığı saptandı. SMI sap-

**Tablo 1.** İskemi saptanan hastaların özellikleri

	Yaş	Cins	Süre*	HT	Sigara	Aile**	Ob	T.kol	LDL	HDL	TG	Mau	RP
1	44	E	10	-	-	-	-	281	159	43	395	+	+
2	45	K	11	+	-	-	+	224	154	28	210	-	+
3	60	E	19	-	+	-	-	203	119	62	108	+	+

HT: Hipertansiyon, Ob: Obezite, T.kol: Total kolesterol, Mau: Mikroalbuminüri, RP: Retinopati

\* Diabetes süresi,\*\* Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

tanan hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

### Tartışma

Asemptomatik normal popülasyonda SMI sıklığı % 1.7-4.7 arasında bildirilmiştir (12,15-17). KAH sıklığı diabetiklerde normal popülasyona göre daha yüksek olduğundan SMI'nin de daha sık olması beklenebilir. Bu nedenle diabetik hastalarda SMI'nin araştırılması gereklidir. SMI saptananların tedavisi ile diabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkün olabilir. Ancak her diabetik hastada SMI araştırılması cost-effective olmayacağından diabetik hastalarda SMI sıklığının ve risk gruplarının bilinmesi gereklidir.

Diabetiklerde SMI ile ilgili çalışmalar genellikle egzersiz testi ve/veya Holter iskemi analizi ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda SMI sıklığı egzersiz testi ile % 12.5-31 (18-21); Holter iskemi analizi ile % 14-41 (18,22,23) bulunmuştur. Çalışmamızda ise SMI sıklığı miyokard perfüzyon SPECT çalışması ile % 6 bulundu. Yüksek SMI sıklığı bildirilen çalışmalarda bu durum egzersiz testi ve ambulatuvar Holter EKG'ye bağlı yüksek yanlış pozitif sonuçlara veya hastaların hastane gruplarından seçilmesine bağlı olabilir. Buna karşılık tip I ve tip II diabetik 173 hastada yapılan bir popülasyon çalışmasında SMI sıklığı egzersiz testi ile % 8.5, Holter iskemi analizi ile % 6.9 ve her iki test birlikte değerlendirildiğinde % 13.5 olarak bulunmuştur (12). Aynı çalışmada sadece tip II diabetikler göz önüne alındığında SMI sıklığı % 14.4 olmuştur. Egzersiz testi ve Holter iskemi analizinde ST segment depresyonu gerçek iskemiye yansıtılabılır ve yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir; ayrıca testin yorumunda farklılıklar olabilir (24,25). Buna karşılık miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi veya koroner anjiyografide tıkanıklık gösterilmiş hastalarda ise yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir (19,26). Diabetik hastalarda hipertansiyon özellikle sık görülmektedir. ST segment depresyonunun koroner dışı nedenlerinin başında hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi vardır (27). Egzersiz testi ve Holter EKG ile yapılan çalışmalardaki yüksek SMI oranları bu duruma bağlı olabilir. Bu nedenle bu yöntemlerle saptanan miyokardiyal iskemi daha ileri yöntemlerle teyid

edilmelidir. Miyokard iskemisini ortaya koymak için ülkemizdeki en uygun yöntem stres miyokard perfüzyon sintigrafisidir (SPECT) (28). Miyokardiyal iskemi saptanmasında Tc99m MIBI perfüzyon görüntülemesi ST segment depresyonu analizinden daha duyarlı ve özgündür; aynı zamanda iskeminin anatomik lokalizasyonu hakkında da bilgi verir (24). Miyokard perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindeyken (29,30), Holter iskemi analizinin %60 (31,32), egzersiz testinin ise %70-80 civarındadır (31-33). Bu nedenle hastalarımızda SMI miyokard perfüzyon sintigrafisi ile araştırıldı ve iskemi bulgusu saptananların koroner anjiyografi yapıldı. Radyonüklidlerle miyokard perfüzyon görüntülemesinde Tc99m MIBI veya Tl201 kullanılabilir. Tc99m MIBI daha yüksek dozlarda kullanılabilir ve Tc99m MIBI ile Tl 201'e göre daha kaliteli görüntü elde edilir (34).

Diabet süresi uzadıkça ateroskleroza bağlı olarak KAH gelişme riski artmaktadır (35). Bu nedenle çalışmaya diabet süresi beş yılın üzerindeki hastalar alındı. Stres miyokard perfüzyon sintigrafisi ile çalışmamızdakine benzer düşük SMI sıklığı 925 insüline bağımlı olmayan diabetik hastada yapılan MISAD çalışmasında %6.4 olarak bildirilmiştir (36). Angina pectorisi veya başka herhangi bir KAH bulgusu olmayan 58 tip II diabetik hastada egzersiz thallium-201 sintigrafisi ile yapılan başka bir çalışmada ise SMI sıklığı %17 olarak bulunmuştur (18). Bu çalışmadaki bize göre yüksek oran çalışma grubunun erkek hastalardan oluşmasına bağlanabilir. Yine thallium-201 sintigrafisi ile yapılan bir diğer yeni çalışmada diabetik hastalarda SMI sıklığı %19 olarak bildirilmiştir (37). Ülkemizde diabetik hastalarda SMI sıklığı için miyokard perfüzyon sıklığı ile yapılmış geniş bir çalışma yoktur. Ancak Inal asemptomatik ve istirahat EKG'leri normal on hastanın sekizinde miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi bildirmiştir (38), ancak bu oran literatüre göre oldukça yüksektir.

May ve arkadaşları SMI ile yaş, cinsiyet, diabet tipi ve süresi, sigara içilmesi, ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, vücut kitle indeksi, serum lipid ve HbA1c düzeyleri ile SMI arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Ancak SMI olan ve olmayan grup arasında istirahat ve ambulatuvar diyastolik kan

basıncında fark yokken, sistolik kan basıncını SMI olan diabetiklerde daha yüksek bulmuşlardır. Yine SMI olanlarda albuminüri daha fazladır, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (12). MISAD çalışmasında ise yaş, yüksek kolesterol düzeyi ve proteinüri SMI için risk faktörleri olarak bulunmuşlardır (36).

Çalışmamızda SMI saptanan hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Ancak SMI olan hastaların diabet süresi 10 yılın üzerindeydi. Hastaların üçünde de diabetik retinopati, ikisinde ise mikroalbuminüri vardı. Ancak hem retinopati, hem de mikroalbuminüri diabet süresiyle de ilişkili olduğundan diabet süresi 10 yılın üzerindeki hastalarda SMI riskini artacağı düşünülebilir.

Diabet süresi on yılın üzerinde sistolik kan basıncı yüksek, mikro veya makroalbuminüri olan hastalarda SMI araştırılmalıdır. SMI araştırması için non-invazif bir test olarak duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek miyokard perfüzyon sintigrafisi daha uygun olacaktır. SMI sıklığının diabetik hastalarda normal popülasyona göre artmadığı iddia edilmekle birlikte, diabetik hastalarda miyokard infarktüsü daha yaygın ve ağır seyrettiğinden, kısa ve uzun dönem mortalitesi yüksek olduğundan bu hastalarda SMI'nin ortaya konması önemlidir. SMI sıklığı için miyokard perfüzyon sintigrafisi ile diabetik olguların normal popülasyonla karşılaştırıldığı daha fazla hasta içeren çalışmalar gereklidir.

#### KAYNAKLAR

- Gray RP, Yudkin JS. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In: Pickup J, William G, eds. Textbook of diabetes. Massachusetts, Blackwell Science Ltd 1997: 57.1-57.22.
- Framingham: Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
- Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 224: 31-8.
- Cohn PF. Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 1988; 109: 312-7.
- Cohn PF. Silent myocardial ischemia: classification, prevalence and prognosis. *Am J Med* 1985; 79(suppl. 3A):2-6.
- Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985; 110: 529-34.
- Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990; 7: 580-4.
- Aronow WS, Mercado AD, Epstein S. Prevalence of silent myocardial ischemia detected by 24-hour ambulatory electrocardiography and its association with new coronary events at 40-month follow-up in elderly diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 555-6.
- Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1433-7.
- Chipkin SR, Frid D, Alpert JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N. Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 61-5.
- Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, Risch M, Dubach P, Friis R. Exercise-induced silent ischemia: Age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis: *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1175-80.
- May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Prevalence and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 241-7.
- Kurata C, Sakata K, Taguchi T, Kobayashi A, Yamazaki N. Exercise-induced silent myocardial ischemia: evaluation by thallium-201 emission computed tomography. *Am Heart J* 1990; 119: 557-67.
- Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva: WHO, 1982: 1-178.
- Giagnoni E, Secchi MB, Wu ScC, et al. Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N Engl J Med* 1983; 309: 1085-89.
- Erikssen J, Enge I, Forfang K, Storstein O. False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 1976; 54: 371-6.
- Lochen ML. The tromso study: the prevalence of exercise-induced silent myocardial ischemia and relation to risk factors for coronary heart disease in apparently healthy population. *Eur Heart J* 1992; 13: 728-31.
- Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1073-8.
- Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momose A, Yoshizawa K, Shigematsu S, et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 1992; 123: 46-53.
- Hume L, Oakley GD, Boulton AJM, Hardisty C, Ward JD.

- Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986;9:384-8.
21. Kostinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990; 301; 92-5.
  22. Chunsheng L, Jijun C, Yanfu Q. Follow-up of asymptomatic myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Chin Med Sci J* 1993; 8: 118-20.
  23. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Mac Donald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 66: 313-5.
  24. Gasperetti CM, Burwell LR, Beller GA. Prevalence of and variables associated with silent myocardial ischemia on exercise thallium-201 stress testing. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 115-23.
  25. Berman DS, Rozanski A, Knoebel SB. The detection of silent ischemia: cautions and precautions. *Circulation* 1987; 75: 101-5.
  26. Lindsey HE, Cohn PF. Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1978; 95: 441-7.
  27. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1997; 153-76.
  28. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (committee on radionuclide imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.
  29. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, Kodama S, Kadota K, Kambara H, et al. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1213-21.
  30. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computer tomography over planar imaging: a receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 600-12.
  31. Gunther H, Osterspay A, Treis-Muller I, Eggeling T, Hopp HW, Hilger HH. The sensitivity of 24h Holter monitoring and exercise testing for the recognition of myocardial ischemia: a comparative study. *Eur Heart J* 1988; Suppl N: 46-9.
  32. Crawford MH, Mendoza CA, O'Rourke RA, White DH, Boucher Ca, Gorvit J. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1978; 89: 1-5.
  33. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
  34. Jain D. Technetium-99m labeled myocardial perfusion imaging agents. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 221-236.
  35. Lemp GF, Vander Zwag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1015-9.
  36. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) Group: Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-9.
  37. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Philippe V, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396-400.
  38. Inal V. Diabetik olgularda miyokard iskemisi ve kronik komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. İzmir 1990.