

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
KORONER ARTER HASTALIĞININ ARAŞTIRILMASINDA
Tc-99m MİBİ GATED MİYOKART PERFÜZYON
SİNTİGRAFİSİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit Özgür AKDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tamer ATASEVER

ANKARA-2003

I. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) diabetes mellitusa (DM) bağı olarak gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Diyabetlilerde KVH, kontrol gruplarına oranla 2-3 kat daha fazla görülmekte ve hastaların yaklaşık %65'inde ölüm nedenini oluşturmaktadır (74, 83).

DM'a bağı olarak gelişen kardiyak otonomik nöropati nedeniyle hastalar, koroner arter hastalığı (KAH) belirtilerini farkedemeyebilirler (29, 31, 45). Bu nedenle diyabetli hastalarda artmış ani kardiyak ölüm olasılığı ve fark edilmemiş miyokart enfarktüsü varlığı söz konusudur (52). Hem KAH görülme sıklığının artmış olması, hem de miyokart iskemisi belirtilerinin maskelenmesi; diyabetli hastaların KAH varlığı yönünden erken dönemde tetkik edilmesini gerektirmektedir.

KAH, diyabetlilerde normal popülasyonda olduğundan daha kötü bir prognoz göstermektedir (78). Makrovasküler koroner arter hastalığı veya hipertansiyon olmadan diyabete bağı olarak gelişen, sol ventrikül hipertrofisi ve hem diyastolik hem de sistolik ventrikül disfonksiyonu ile karakterize bir hastalık olan diyabetik kardiyomiyopati prognozun kötü olmasının bir nedenidir. Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde kalbin mikrovasküler dolaşımında meydana gelen bozuklukların önemli yeri olduğu düşünülmektedir (20).

Eforlu elektrokardiyogram (EKG) testinin KAH araştırılmasında diyabetli hastalarda tanısal yetersizlikler göstermesi nedeniyle, egzersiz veya farmakolojik stress ile gerçekleştirilen miyokart perfüzyon sintigrafisinin (MPS), eforlu EKG testine tercih

edilebilecek bir alternatif olduğu belirtilmiştir (71). Ayrıca MPS tetkikinın, diyabetli hasta grubunda KAH'na ilişkin prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (13, 19, 32).

Teknesyum-99m (Tc-99m) sestamibi kullanılarak gerçekleştirilen MPS tetkiki, EKG ile senkronize edildiğinde (EKG gated MPS), sol ventrikülün hacimsel ve fonksiyonel parametrelerine ilişkin bilgi sağlamaktadır (30, 63). Bu durumda gated MPS'in, sol ventrikülü perfüzyonunu ve fonksiyonunu eş zamanlı olarak değerlendirmeyi sağlaması nedeniyle, diyabetli hastaların KAH ve kalp fonksiyonu yönünden değerlendirilmesinde önemli bir tetkik yöntemi olduğu söylenebilir. Ancak literatürde, diyabetli hasta grubunda EKG gated MPS tetkiki ile yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Diyabetli hastalarda kalbin mikrovasküler dolaşımı özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Yapılan alışmalar, Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanlarının kullanıldığı MPS tetkiki ile, egzersiz veya vazodilatör ajanlara bağlı olarak meydana gelen hiperemik yanıtın değerlendirilebildiğini ve DM hastalarında ölçülen hiperemik yanıtın kontrollere göre düşük düzeyde olduğunu göstermektedir (8, 18, 65, 81). MPS tetkiki ile, egzersiz sırasında istirahat durumuna göre miyokart kan akımında meydana gelen artış; sol ventrikülden elde edilen sayımlar ve enjekte edilen radyoaktivite miktarları kullanılarak, artış oranı (%IR) biçiminde hesaplanabilmektedir (65). Sonuçta MPS tetkiki; diyabetli hastaların KAH yönünden değerlendirilebilmesini sağladığı gibi, EKG ile senkronize edildiğinde sol ventrikülü fonksiyonunun ve özel bir kantifikasyon yönteminin uygulanması ile mikrovasküler dolaşımın incelenmesine de olanak tanımaktadır.

Bu çalışma ile: 1- Tc-99m sestamibi MPS tetkikinun diyabetli hastalarda KAH'nun araştırılmasında tanısal değeri belirlemek; 2- Bu tetkike eklenen, miyokartta Tc-99m sestamibi tutulumu kantifikasyonunun ve gated görüntüleme ile elde edilen fonksiyonel parametrelerin MPS tetkikine katkısını değerlendirmek hedeflendi.



II. GENEL BİLGİLER

A. Diabetes Mellitus

DM hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Metabolik bozukluklara bağlı olarak ve uzun dönemde gelişen; gözleri, böbrekleri, sinirleri, kalbi ve kan damarlarını etkileyen komplikasyonlar hastalığı belirleyen temel özelliklerdir. Klinik olarak DM, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık %90'ında tip 2 DM vardır (23). Tip 1 DM pankreasta β -hücrelerinin immünolojik yıkımı sonucunda, erken yaşlarda başlamaktadır. Tip 2 DM ise geç yaşlarda fark edilmektedir. Pankreasın β -hücrelerinden insülin salınımında yetersizlik olması ve insülin direnci varlığı, tip 2 DM'un altta yatan metabolik nedenlerini oluşturmaktadır. İnsülin direnci varlığı, KVH için bir risk faktörü oluşturmaktadır olup, sıklıkla dislipidemi, hipertansiyon ve pıhtılaşmaya yol açan faktörlerin artması gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile beraber bulunmaktadır (22). Tanımlanan risk faktörlerinin bir bireyde bulunması durumu metabolik sendrom (veya insülin resistansı sendromu) olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendromlu birçok hastada klinik olarak bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. Tip 2 DM gelişiminden yıllar önce hastalarda sıklıkla var olan metabolik sendromun önemi, tanımlanan her bir risk faktörünün KVH'ın oluşumuna bağımsız olarak katkısının olmasıdır (23).

1. Epidemiyoloji

İncelenen toplum örneklerinde tip 2 DM prevalansı değişkenlik göstermektedir (34). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP), toplumumuzda DM

prevalansının %7.2 (%2.3'ü daha önce tanı almamış) olduğu ve bozulmuş glukoz toleransının %6.7 oranında görüldüğü saptanmıştır (67). Avrupa ülkelerinde bu değerler %3-10 arasında değişmektedir (34). Yaş ortalaması yükselen toplumlarda DM prevalansı artmaktadır, çünkü artan yaşla birlikte açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulması güçleşmektedir (26, 34). 1979-1997 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre DM tanısında açlık kan glukoz düzeyi 140 mg/dL olarak kabul edilmiştir. 1997'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA), DM tanı kriterlerini yeniden belirlemiş ve açlık kan glukoz sınırını 126 mg/dL'ye düşürmüştür (12).

Yeni tanı kriterine bağlı olarak daha fazla sayıda insanın DM tanısı alması, hastalığın prevalansında belirgin artış meydana getirmektedir. Bu artışa rağmen, tip 2 DM'lu hastalarda tanı almamış olanların sayısı yüksektir. ABD'de tip 2 DM'u olan hastaların yarısının tanı almadığı tahmin edilmektedir (26). Tip 2 DM'de gözlenen hiperglisemi vasküler komplikasyonların oluşumuna neden olduğu veya katkıda bulunduğu için, tanı almamış DM önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Bu hastalar, özellikle koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı bakımından yüksek risk taşırlar. Dolayısıyla tip 2 DM'un ve komplikasyonlarının erken tanısı ve tedavisi önem taşımaktadır.

2. Vasküler komplikasyonlar

DM hastalarında gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni diyabete ikincil gelişen vasküler komplikasyonlardır. Diyabetli hastaların yaklaşık %65'inde ölüm nedenini KVH oluşturmaktadır (83). Hem tip 1 hem de tip 2 DM'lu bireylerde, KVH kontrol gruplarına oranla 2-3 kat daha fazla görülmekte olup, diyabet KVH için bağımsız bir risk faktörü sayılmaktadır (74).

Diyabetin vasküler komplikasyonları genel olarak iki alt başlıkta toplanabilir: Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati varlığı mikroanjiopatiyi işaret ederken; ateroskleroz makroanjiopatiyi temsil etmektedir (75).

Diyabetik retinopati, hem tip 1 hem de tip 2 DM için oldukça yüksek derecede özgülük gösteren özel bir vasküler komplikasyondur. Retinopati prevalansı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Yirmi yıldır diyabeti olan tip 1 DM hastalarının hepsinde ve tip 2 DM hastalarının %60'ında bir dereceye kadar retinopati gözlenmektedir. Önemli bir körlük nedenidir. Diyabetik retinopatinin; 20 – 74 arası erişkin yaş grubu için, yeni gelişen körlük olgularında en sık neden olduğu tahmin edilmektedir (60).

Diyabetik nefropati gelişmiş toplumlarda son dönem böbrek yetmezliğinin en sık gözlenen nedenidir. Nefropatinin erken dönem klinik bulgusu idrarda düşük ancak anormal düzeyde albumin varlığıdır. İdrar albumin düzeyinin 30-300 mg/gün olması durumu mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Nefropatinin ilerlemesi ile glomeruler filtrasyon hızı zaman içinde azalır. Mikroalbuminürisi olan tip 2 DM'lu hastaların %20'sinde ilerlemiş nefropati, bu hastaların da yaklaşık %20'sinde 20 yıl gibi bir zaman

içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Birçok hasta ise böbrek yetmezliği gelişmeden önce, KVH nedeniyle kaybedilmektedir. Kan glukoz düzeyi kontrolünün iyileştirilmesi, anti-hipertansif tedavi ve anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmaktadır (61). Bu nedenle diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanması önemlidir.

Diyabetik polinöropatiye aksonlardaki dejenerasyon neden olmaktadır. Patogenezinde vaza nervorumlarda mevcut olan mikroanjiopatinin önemli yeri olduğu düşünülmektedir (33). Periferik sinir sisteminin etkilenmesi ile ayaklarda yaralanmalar, amputasyon ve Charcot eklemleri meydana gelir. Otonomik sinir sisteminde nöropati varlığı gastrointestinal, genitoüriner, ve kardiyovasküler sistemlerle ilgili belirtilere ve seksüel bozukluklara neden olur (12). Tip 2 DM'lu hastalarda tanı sırasında %8,3 oranında polinöropati bulunmaktadır (56).

Diyabetlilerde izlenen makroanjiopati, hızlı gelişen bir ateroskleroz biçimindedir. Klinik önemi olan bölgeleri (koroner, karotid ve periferik arterleri) etkileyerek; artmış miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olay, klaudikasyo intermitans ve iskemik gangren riski doğurur.

Diyabetin vasküler komplikasyonlarının patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Vasküler ve renal fonksiyonlarda önemli bir kontrol bölgesi olan damar endotelinin disfonksiyonunun DM'un vasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsuline direncin, endotel disfonksiyonunun hem bir sonucu hem de nedeni olabileceği; mikro- veya makroalbuminüri ile komplike olmuş endotel disfonksiyonunun yaygın bir

bozukluk olmasının, mikroalbuminürinin KVH'lar için bir risk faktörü oluşunu açıkladığı düşünülmektedir (42, 75).

B. Diabetes Mellituslu hastalarda kardiyak komplikasyonlar

1. Koroner arter hastalığı

a. Epidemiyoloji ve klinik

Artan DM prevalansına bağlı olarak, diyabetli hastalarda gelişen KAH, önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Yapılan bir meta-analizde, diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara oranla KAH'na bağlı ölüm riskinin, diğer kardiyak risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, kadınlarda 2,58 ve erkeklerde 1,85 kat yüksek olduğu bulunmuştur (41). Ayrıca, KAH diyabetli bireylerde normal popülasyonda olduğundan farklı özellikler göstermesi bakımından özel bir öneme sahiptir. Diyabetli hastaların bütün yaş gruplarında miyokart enfarktüsü görülme sıklığı kontrol gruplarına göre yüksektir (1, 23). Genel olarak, klinik KVH geliştiren diyabetli bireylerde, diyabeti olmayanlara oranla, yaşam süreleri bakımından daha kötü bir prognoz gözlenmektedir (78). Miyokart enfarktüsü sonrasında erken ölüm, kardiyojenik şok, miyokart rüptürü ve akut aritmi gibi komplikasyonların (78) ve anjioplasti uygulanan diyabetli hastalarda restenozun daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (76). Patoloji incelemeleri, diyabeti olmayanlara göre, diyabetli hastalarda KAH'nın ve KAH'na ikincil miyokart lezyonlarının daha yaygın olduğunu göstermektedir (9). Bir otopsi çalışmasında, klinik KAH olmayan diyabetli hastaların yaklaşık dörtte üçünde yüksek derecede koroner

ateroskleroz ve yarısından çoğunda çoklu damar hastalığı saptanmıştır (21). Bu bulgular, klinik KAH semptomlarına bakılmaksızın, bütün diyabetli hastalarda aterosklerozu önlemeye yönelik girişimlerin zorunluluğunu işaret etmektedir.

Diyabetli hastalarda gözlenen KAH için önemli bir özellik de miyokart iskemisinin bu hastalarda sıklıkla belirti vermemesidir. Yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda, diyabetik hastalarda artmış ani kardiyak ölüm olasılığı ve fark edilmemiş miyokart enfarktüsü varlığı gösterilmiştir (52). Miyokart enfarktüsü ile hastaneye yatırılan hastaların, diyabet bulguları yönünden tetkik edilmelerinin, gelecekteki miyokart enfarktüsü açısından yüksek risk taşıyanlarını saptamada yararlı olduğu gösterilmiştir (55). Bu çalışmada 181 miyokart enfarktüsü hastası diyabet varlığı yönünden değerlendirdiklerinde; %31'inde DM ve bir diğer %35'inde prediyabet saptanmıştır.

Sessiz iskemi görülme sıklığının %10-20 oranında olduğu tahmin edilmekle birlikte (13, 31), değişik özellikte diyabetli hasta gruplarında farklı değerler aldığı görülmektedir. Tip 2 diyabeti olan 60 yaş üzeri asemptomatik bir hasta grubunda %26.3 gibi yüksek bir değer bildirilirken (29); 40-65 yaş arası, koroner arter hastalığı, ilerlemiş retinopati, nefropati, ciddi hipertansiyon veya kötü prognoz gösteren hastalığı olmayan asemptomatik bir başka grupta %6.4 oranında miyokart iskemisi görüldüğü bildirilmiştir (45).

Diyabetli hastalarda tipik kardiyak belirtilerin sıklıkla maskelenmiş olması nedeniyle, miyokart enfarktüsü tanısı atlanabilir veya gecikebilir. Sonuç olarak, KAH tanısının gecikmesi, birçok diyabetli hastanın yaşam süresi bakımından prognozunu

olumsuz etkilemektedir. Hastaların taşıdıkları risk faktörleri göz önünde bulundurularak, girişimsel olmayan yöntemlerle koroner arter hastalıkları erken dönemde teşhis edilebilir. KAH'nın erken dönemde saptanması için etkili tanı stratejilerin geliştirilmesi, bu hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Ek olarak, diyabetli hastalarda subklinik aterosklerozun ve KAH'nın erken klinik bulgularının saptanması, daha etkili koruyucu önlemlerin uygulanmasına zemin oluşturacaktır. Günümüzde 10 yıldan uzun bir süredir tip 2 DM tanısı olan veya diyabete eşlik eden diğer bir majör kardiyovasküler risk faktörü olan hastaların, kardiyak yakınmaları olmasına bakılmaksızın KAH varlığı yönünden tetkik edilmeleri önerilmektedir (23, 53).

b. Patofizyoloji

Tip 2 DM'lu hastalarda sıklıkla trigliserit düzeyleri yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri ise düşük olarak bulunmaktadır (27). Bu tür bir dislipideminin varlığı diyabetlilerde artmış KVH riskini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Diğer patofizyolojik mekanizmalar eşlik eden hipertansiyon varlığı ve protrombotik değişiklikler olabilir (3). Hiperglisemi hem endotel disfonksiyonuna hem de protrombotik değişikliklere neden olmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından temel risk faktörleri hipergliseminin derecesi ve süredir (79). Yapılan bir çok çalışma, hipergliseminin ateroskleroz gelişimi açısından da bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (3, 7, 43, 79).

2. Kardiyomiyopati

KAH olan diyabetli bireylerde prognozun kötü olmasının bir nedeni de, kalp yetmezliğine neden olan diyabetik kardiyomyopatidir. Ciddi koroner ateroskleroz, uzun süreli hipertansiyon, mikrovasküler hastalık, miyokart proteinlerinin glikozilasyonu ve otonomik nöropatinin diyabetik kardiyomyopatinin altta yatan nedenleri olabileceği düşünülmektedir (23).

Diyabetli hastalarda büyük damarlarda meydana gelen aterosklerotik değişikliklerden ayrı olarak, küçük damarlarda da değişiklikler meydana gelmektedir. Bu mikrovasküler patolojilerin diyabetik kardiyomiyopatinin patogenezinde yer alan faktörlerden biri olduğu düşüncesini destekleyen çalışma bulguları vardır (84). Miyokart fonksiyonlarında bozulma ile ilgili ilk bulgu, normal sistolik sol ventrikül fonksiyonu varken diyastolik kompliansın azalmış olmasıdır. Bu hastalarda istirahat sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri normal olabilir, ancak stres ile birlikte EF değerlerinde meydana gelen artış beklenenden düşüktür (49, 59, 66, 85). Mikrovasküler patolojilerin ilerlemesiyle belirgin sistolik disfonksiyon ortaya çıkabilir.

3. Tanı yöntemleri

a. Miyokart iskemisi

Eforlu EKG testi, KAH araştırılmasında öncelikli olan bir tanı yöntemidir. Diyabetli hastalarda, efor sırasında meydana gelen kalp hızı ve kan basıncı değişimlerinde küntleşme olması ve ST segment depresyonunun tanısız özgüllüğünün

düşük olması eforlu EKG testinin sınırlılıklarını oluşturmaktadır (71). Bu sınırlılıkları nedeniyle, Amerikan Kalp Derneği (AHA), diyabetli bireylerde KAH tanısında, egzersiz veya farmakolojik stress ile gerçekleştirilen MPS tetkikini, eforlu EKG testine tercih edilebilecek bir alternatif olarak göstermiştir (71).

Diyabetli hastalarda MPS tetkikinin, KAH varlığını göstermek için bir tarama testi olarak kullanılmayacağı düşünülmektedir. Gerçekten de KAH için düşük risk taşıyan diyabetli hasta gruplarında, düşük oranda miyokart perfüzyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (45). Framingham (6) ve MRFIT (82) çalışmalarının sonuçlarına göre; diyabet dahil olmak üzere, sistolik kan basıncı düzeylerinin, sigara kullanımının, total kolesterol ile HDL-kolesterol düzeylerinin ve sol ventrikül hipertrofinin, bireylerde KAH riskinin tahmin edilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Tetkikin uygulanacağı hasta grubunu belirleyebilmek için çok sayıda çalışma yapılmış; çeşitli biyokimyasal parametreler ve retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile MPS bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir. Klinik olarak koroner arter hastalığı varlığından kuşkulanan 236 tip 2 DM hastasında, diyabetik retinopatisi olanların %40.6'sında TI-201 MPS'inde perfüzyon bozukluğu izlenirken bu oran retinopatisi olmayanlarda %22.1 olarak bulunmuştur (87). Asemptomatik tip 2 DM'lu hastalarında miyokart iskemisi görülme sıklığının üriner albumin ekskresyon hızı arttıkça arttığı saptanmıştır (11). Biyokimyasal çalışmalarda ise artmış serum LDL (37), apolipoprotein B (37) ve fibrinojen (16, 27) düzeylerinin artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Talyum-201 (Tl-201) veya Tc-99m işaretli perfüzyon ajanları ile yapılan MPS, KAH tanısında yaygın olarak kullanılan ve girişimsel olmayan tanısal bir yöntemdir. MPS, iskemi veya skar ile ilişkili olan görelî veya mutlak azalmış miyokardial kan akımı olan alanların belirlenmesini sağlar (4). Tc-99m-sestamibi ve Tc-99m-tetrofosmin günümüzde miyokart perfüzyonunun ve fonksiyonunun eş zamanlı olarak değerlendirilmesinde tercih edilen radyofarmasötiklerdir. Tl-201 ile karşılaştırdıklarında her iki radyofarmasötiğın de miyokartta tutulum süreleri daha uzundur. Tc-99m-sestamibi'nin miyokart dokusunda biyolojik yarılanma süresi 680 ± 45 ve Tc-99m-tetrofosmin'in 278 ± 32 dakikadır (48).

MPS, standart görüntüleme protokolleri kullanılarak gerçekleştirilir. Görüntüleme aynı gün içerisinde stres-istirahat veya istirahat-stres sıralamasıyla yapılabilir. İki görüntüleme ayrı günlerde de gerçekleştirilebilir. Stres görüntüleme; egzersiz ile yapılabileceğı gibi, çeşitli nedenlerle egzersiz yapamayan hastalarda adenozin ve dipiridamol gibi vasodilatör ajanlar veya ino/kronotropik bir ajan olan dobutamin ile yapılabilir (4).

Tc-99m sestamibi MPS tetkikinin genel populasyon için KAH tanısında çeşitli çalışmalarda elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri, sırasıyla %90 ve %93'tür. Tl-201 MPS için bu değerler %83 ve %80'dir (5). Diyabetli hastalarda MPS tetkikinin tanısal değerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalığı varlığı kuşkusunu ile 43 DM hastasına Tl-201 MPS ve koroner anjiyografi uygulanmış. Tl-201 MPS için sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %87.5, %84.2, %84.2 ve %87.5 olarak bulunmuştur (36).

MPS'nin genel popülasyonda önemli bir prognostik değere sahip olduğu bilinmektedir (24, 25). Diyabetli hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda, MPS'nin bu grupta da önemli bir prognostik kriter olduğu gösterilmiştir (13, 19, 32). 1271 DM hastasını kapsayan prospektif bir çalışmada normal MPS'li olgularda ciddi kardiyak olay görülme hızının düşük (yılda %1-2), orta-ciddi derecede perfüzyon bozuklukları olanlarda yüksek (yılda %7) olduğu saptanmıştır (32). De Lorenzo ve arkadaşları, bilinen KAH olmayan asemptomatik tip 2 DM hastalarında Tc-99m sestamibi MPS ile %26 oranında perfüzyon defekti gözlemişler. Hastaların izleminde perfüzyon defekti olmayanlarda kardiyak olay görülme hızı yılda %5 iken, bu oran perfüzyon defekti gözlenenlerde yılda %38 olarak bulunmuş (13).

b. Miyokart fonksiyonu

Diyabetli hastalarda girişimsel olmayan yöntemlerle kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi, KVH'nın klinik veya subklinik dönemde saptanmasını sağlamaktadır. Bu değerlendirme AHA'nın önerileri doğrultusunda ekokardiografi veya radyonüklid ventrikülografi yöntemleriyle yapılabilir (23). EKG gated MPS tetkiki, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem oluşturmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarla, sağlıklı bireylerde ve farklı hasta gruplarında EKG gated MPS'nin sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreleri doğru olarak ürettiği ve sol ventrikül duvar hareketlerini değerlendirme olanağı sağladığı gösterilmiştir (30, 63). Bu durumda EKG gated MPS'in, sol ventrikül perfüzyonunu ve fonksiyonunu eş zamanlı olarak değerlendirmeyi sağlaması nedeniyle, diyabetli hastaların KAH ve kalp fonksiyonu yönünden değerlendirilmesinde önemli bir tetkik yöntemi olduğu

söylenbilir. Ancak literatürde, diyabetli hasta grubunda EKG gated MPS tetkiki ile yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (EF) ve hacimsel parametrelerinin normal sınır değerlerini belirlemek için gerçekleştirilmiş geniş bir seride, seriye dahil edilen DM'lu hastalarda (n: 153/1513) EF değerlerinin hafif düşük olduğu belirtilmiştir (2).

Ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi kullanılarak diyabetli hastalarda yapılmış çok sayıda çalışmada; asemptomatik dönemde sıklıkla istirahat diyastolik disfonksiyonunun görüldüğü ve bunu sistolik disfonksiyonun izlediği belirtilmiştir. Sık gözlenen bir bulgu stres sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) meydana gelen artışın kontrol gruplarına göre düşük düzeyde kalmasıdır (49, 59, 66, 85). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun, kardiyak otonomik nöropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50, 88). Gözlenen fonksiyonel bozuklukların, diyabete bağlı gelişen mikrovasküler hastalıklarla ilişkisi incelendiğinde ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kimi çalışma bulguları miyokart disfonksiyonunun mikrovasküler dolaşım bozuklukları ile ilişkisini desteklerken (10, 84), diğer bazı çalışmalarda bu tür bir ilişki gösterilememiştir (51). Ancak kalbin mikrovasküler dolaşımının doğrudan ölçümü ile elde edilen değerlerin miyokart fonksiyonuna etkisini araştıran yeterli sayıda çalışma henüz gerçekleştirilmemiştir.

c. Koroner akım rezervinin değerlendirilmesi

Koroner mikrovasküler dolaşım, arteriol direncindeki değişimler ile miyokardın metabolik gereksinimlerine, kan akımı değişikliklerine ve nörohormonal uyarılara

yanıt veren dinamik bir vasküler yataktır. Artan sempatik aktivite bu yatakta kan akımını artırmaktadır (15).

Kalbin mikrovasküler dolaşımı diyabetli hastalarda özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Asemptomatik ve mevcut tetkik yöntemleri ile gösterilebilir KAH olmayan diyabetlilerde gözlenen miyokart fonksiyonel bozukluklarının, mikrovasküler dolaşım bozukluklarına ikincil olabileceği düşünülmektedir. Yapılan patoloji incelemelerinde, diyabetli hastaların kalplerinde diyabeti olmayanlara oranla kapiller yoğunluğun düşük olduğu saptanmıştır (84). Mikrovasküler hastalığın diyabetli bireylerde konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişimi üzerine etkisi bilinmemekle birlikte, KKY nedeniyle ölen diyabetli hastaların kalplerinde, arteriol kalınlaşması, mikroanevrizmalar ve bazal membran kalınlaşması gibi diyabet için tipik olan patolojiler bildirilmiştir (84). Diyabetli hastalarda miyokardın fonksiyonel bozuklukları ve kardiyomiyopati gelişimi ile mikrovasküler dolaşım ilişkisini inceleyebilmek için kalbin mikrovasküler dolaşımını değerlendirmemizi sağlayacak tetkik yöntemlerine gereksinim vardır.

Günümüzde koroner mikrovasküler dolaşımın düzenlenmesinde endotel işlevi üzerinde durulmaktadır. Farklı çalışmalarda, koroner ateroskleroz için risk oluşturan hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi faktörlerin, koroner arterlerde belirgin ateroskleroz olmadan da endotel üzerinden etki gösteren vazodilatörlere verilen koroner akım yanıtını azalttıkları gösterilmiştir (28, 51). Dolayısıyla vasodilatör yanıtın gerçekleştirilmesinden damar endotelini sorumlu tutulmaktadır (15).

Vazodilatörlere verilen hiperemik yanıtı (koroner akım rezervini) ölçmek için başvurulan bir yöntem intravasküler Doppler ultrasonografidir. Koroner akım rezervi, basitçe hiperemik dönemde ölçülen kan akımı değerinin, istirahatte ölçülen bazal kan akımı değerine oranıdır. İnvasküler Doppler ultrasonografi yöntemi ile, anjiyografik olarak gözlenen koroner arter stenozu ve belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olmayan DM hastalarında, miyokart gereksinimlerindeki submaksimal artışa verilen koroner akım artışı yanıtında bozulma olduğu gösterilmiştir (51). Bu yöntemin dezavantajı kardiyak kateterizasyonu gerektirmesidir.

İstirahatte ve stres durumlarında miyokart kan akımını ölçmek ve koroner akım rezervini hesaplamak için en duyarlı yöntem pozitron emisyon tomografisi (PET)'dir. Miyokardın PET görüntülemesi için kullanılan çeşitli kan akımı ajanları vardır. Rb-82 (rubidyum), N-13 amonia (NH_3) ve O-15 ile işaretli su (H_2O) bölgesel miyokart perfüzyonunun niceliksel incelemesi için en çok kullanılan ajanlardır. Bu ajanlar kullanılarak girişimsel yöntemlerle elde edilen sonuçlarla uyumlu kan akımı değerleri elde edilebilmektedir. PET görüntüleme çalışmalarında, hiperemik kan akımının diyabetlilerde sağlıklı kontrollere oranla %20-30 daha düşük olduğu gösterilmiştir (44, 57, 77, 86). Sonuçta, PET görüntüleme ile aterosklerotik değişikliklerin erken döneminde, henüz anjiyografik veya klinik bulgu vermeyen vazoreaktivite bozuklukları saptanabilir. Ayrıca bu yöntem sayesinde, herhangi bir lokal girişimsel (anjioplasti) veya sistemik (risk faktörü modifikasyonu) işlemin hemodinamik etkileri ile ilgili niceliksel bilgi elde edilebilir.

PET ile görüntüleme olanağının yaygın olmaması ve görüntülemenin yüksek maliyeti nedeniyle, yaygın olarak kullanılan ve düşük maliyetli miyokart perfüzyon SPECT yönteminin, koroner akım rezervinin ve mikrovasküler dolaşımın değerlendirilmesinde etkinliği merak konusu olmuştur. Miller ve arkadaşları, orta-dereceli koroner arter darlıkları olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, Tc-99m-sestamibi miyokart perfüzyon görüntülemesinde izlenen perfüzyon defektleri ile Doppler ultrasonografi yöntemiyle elde edilen koroner akım rezervi değerleri arasında yüksek derecede korelasyon gözlemlemişler (46). Benzer bir başka çalışmada, niceliksel koroner anjiyografi ölçümleri ile değerlendirilen endotel fonksiyonunun, Tc-99m-sestamibi ile gösterilen bölgesel perfüzyon bulguları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (41).

Miyokartta redistribüsyon gösteren Tl-201'den farklı olarak Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanlarının özelliği miyokarttan yavaş salınım göstermeleridir (48). Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanlarının kullanıldığı miyokart perfüzyon SPECT görüntüleme ile, istirahate göre egzersiz sırasında miyokart sayımlarında meydana gelen artışın değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Sasao ve arkadaşları, bu amaçla geliştirdikleri bir formülü uygulayarak, ciddi koroner arter stenozu (> %75 koroner arter darlığı) olan hastalarda miyokart Tc-99m tetrofosmin tutulumunda egzersiz ile meydana gelen artışın kontrollere oranla düşük düzeyde kaldığını (64); koroner arter darlığı derecesi %75'in altında olan diyabetli hastalarda da bu değerlerin kontrollere oranla düşük olduğunu (65) saptamışlar. Uyguladıkları yöntem aynı gün içerisinde gerçekleştirilen stres (egzersiz) ve rest Tc-99m tetrofosmin görüntülemeleri gerektirmektedir. Miyokart sayımlarında istirahate göre egzersiz sırasında meydana gelen artış; sol ventrikülden

elde edilen sayımlar ve enjekte edilen radyoaktivite miktarları kullanılarak, artış oranı (%IR) biçiminde, Şekil 1'de verilen formül yardımı ile hesaplanmıştır. Teknik güçlüklerine karşın tanımlanan bu yöntemin Tc-99m tetrofosmin miyokart perfüzyon SPECT görüntülemesinin tanısal doğruluğunu artırdığı belirtilmiştir. Aynı yöntemin kullanıldığı bir başka çalışmada, diyabetli hastalarda hesaplanan %IR değerlerinin, kontrollerde hesaplanan değerlerden düşük olduğu saptanmıştır (81). Tc-99m-sestamibi kullanılarak elde edilen miyokart perfüzyon görüntülerine benzer bir niceliksel analiz uygulanması sonucunda, tutulumda gözlenen global ve bölgesel artış değerlerinin KAH olanları kontrollerden ayırmada ve vasküler stenozun ciddiyetini değerlendirmede yararlı olduğu belirtilmiştir (8, 18).

Kan akımını gösteren radyofarmasötiklerin miyokartta tutulumları, bölgesel kan akımına ve ekstraksiyon oranlarına dayanmaktadır. N-13 NH₃ PET ile yapılan egzersiz-istirahat görüntülemesinde, sağlıklı bireylerde koronar akım hızlarının sırasıyla 150 ± 74 ml/100g/dak ve 75 ± 43 ml/100g/dak olduğu bulunmuştur (35). Bu değerler kullanılarak hesaplanan koroner akım rezervi değeri (Egzersiz/İstirahat) 2.2'dir. Bölgesel miyokart perfüzyonunun değerlendirildiği bir çalışmada O-15 H₂O PET ile Tc-99m-sestamibi SPECT karşılaştırılmış ve normal miyokart alanları ile düşük koroner akım rezervi gösteren alanlar arasındaki perfüzyon kontrastının Tc-99m-sestamibi SPECT görüntülemesinde gerçek değerinin altında olduğu saptanmıştır (62). Tc-99m-sestamibi SPECT görüntülemesinde elde edilen koroner akım rezervi değerlerinin gerçek değerlerin altında olması, radyofarmasötiğin sınırlı ekstraksiyonuna bağlı olabileceği gibi, SPECT görüntülemenin atenüasyon ve Compton saçılımı gibi olumsuz teknik özelliklerinden de kaynaklanıyor olabilir. İnvasküler Doppler USG ile ölçülen

koroner akım hızları bazal değerinin 2,5-3 katına yükselene kadar Tc-99m-sestamibi'nin miyokarda tutulumunun akım hızı ile orantılı olduğu; daha yüksek akım hızlarında ise Tc-99m-sestamibi görüntülemenin koroner akım rezervini gerçek değerlerin altında gösterdiği belirtilmiştir (80). Yine de yapılan çalışmalar, stres ile artan kan akımına bağlı miyokart sayımlarında meydana gelen göreceli değişimleri ölçmenin ve koroner mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmenin olanaklı olduğunu göstermektedir (64, 65, 81). Girişimsel olmayan bu yöntem, endotel fonksiyonunu ve dolayısıyla koroner mikrovasküler dolaşımı iyileştirmeye yönelik tedavilerin sonuçlarını izlemede yararlı olabilir.

d. Kardiyak otonomik nöropati

Otonomik nöropati DM'a bağlı olarak gelişen, sık gözlenen ve önemli bir komplikasyondur. Klinik testlerle diyabetlilerde %20-40 oranında otonomik disfonksiyon tespit edilmektedir (14, 15). Kardiyak otonomik nöropatiye bağlı olarak hastalarda kalp ritim değişkenliğinde azalma (69), ortostatik hipotansiyon veya egzersiz sonrası kalp hızının 15. dakikada yüksek olması (73) gibi bulgular saptanabilir.

Günümüzde, iyot-123 metaiodobenzilguanidin (I-123 MIBG) sintigrafisi ile otonomik disfonksiyon direkt ve niceliksel olarak değerlendirilebilmektedir. MIBG bir norepinefrin analogudur. Sempatik sinir uçlarında, norepinefrin tutulumunu sağlayan mekanizma aracılığıyla tutulum gösterir. Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen sempatik denervasyon durumunda miyokartta MIBG tutulumunda azalma meydana gelir (39). MIBG sintigrafisi, otonomik refleks testleri ile gösterilebilir belirgin nöropatisi olmayan bir çok DM hastasında kardiyak sempatik yollarda mevcut olan

subklinik bozukluğun saptanmasına olanak sağlamaktadır (77). Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada, EKG incelemesiyle konulmuş kardiyak otonomik nöropati tanısı olsun veya olmasın, bütün hastaların miyokart I-123 MIBG tutulumunun, EKG bulgusu olanlarda daha belirgin olmak üzere, azaldığı gösterilmiştir (68).

Kardiyak otonomik nöropatinin klinik önemi, KVH açısından prognostik bir gösterge oluşudur. Yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollü izlem çalışmalarında, kardiyak otonomik nöropatisi olan diyabetli hastaların beş yıllık yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (83).

Nöropatinin hastaların prognozunda olumsuz etkisinin bir nedeni, otonomik nöropatisi olan diyabetlilerde sessiz miyokart iskemisi ve enfarktı görülme oranının yüksek olmasıdır. Sessiz miyokart iskemisi olan DM hastalarında MIBG tutulumunda yaygın azalma olduğu gözlenmiştir (38). Bu bulgu ağrı algılamasında bozukluğun sempatik denervasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Otopsi çalışmalarında da sessiz miyokart enfarktüsü ile diyabetik nöropati ilişkisini destekler bulgular saptanmıştır (17). Diğer bir neden ise kalbin otonomik uyarılması ile koroner dolaşım arasındaki ilişkinin varlığıdır. Kardiyak sempatik efferent sinyallerin miyokart perfüzyonunun düzenlemede önemli yeri olduğu (15) ve otonomik nöropatisi olan diyabetlilerde, sempatik sinir disfonksiyonunun derecesi ile orantılı olarak koroner damarlarda sempatik uyarılmaya vasodilatör yanıtın azaldığı gösterilmiştir (14, 54, 77).

Sonuç olarak, sistemik bir hastalık olan DM, aynı zamanda KVH'lar için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda gözlenen KAH'nın yüksek prevalansı ve kötü prognozu, hastaların KAH yönünden değerlendirilmelerini gerekli kılmaktadır.

Diyabete bağlı gelişen mikrovasküler değişikliklerin ve otonomik nöropatinin; sol ventrikül fonksiyonuna olan etkilerinin, sessiz iskemi ve enfarkta neden olmalarının bu olumsuz klinik seyirde önemli yeri olduğu düşünölmektedir. Diyabetli hastalarda miyokart perfüzyon SPECT tetkiki ile erken dönemde miyokart iskemisi varlığı gösterilebilmektedir. Gated görüntöleme yapıldığında sol ventrikül fonksiyonlarının ve özel bir yöntem kullanılarak mikrovasküler dolaşımın dolaylı olarak değerlendirilebilmesi sonucunda miyokart perfüzyon SPECT tetkinin tanısal etkinliğinin artırılabilmesi olanaklıdır.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve kontrol grubu

Yaş ortalaması 50'nin üzerinde (Ort. \pm SD: $56,4 \pm 7,0$; Aralık: 44 - 75), her iki cinsiyetten (Erkek: 16; Kadın: 22), en az 10 yıldır (Ort. \pm SD: $14,3 \pm 4,8$; Aralık: 10 - 29) DM tanısı ile izlenen; hipertansiyonu, bilinen koroner arter hastalığı veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü olmayan; sigara kullanmayan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca yaş bakımından hasta grubu ile eşdeğerde (Ort. \pm SD: $53,2 \pm 6,5$; Aralık: 44 - 68), MPS tetkiki için refere edilen, ancak belirtileri ve risk faktörleri ile KAH yönünden düşük risk taşıyan 19 birey (Erkek: 10; Kadın: 9) kontrol grubuna dahil edildi. Hasta grubunda, MPS tetkikine ek olarak; hemogram, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri, lipid profili, HbA1c, fruktozamin, fibrinojen, lipoprotein a, apolipoprotein-B, somatomedin-C, HOMA ve 24 saatlik idrarda albuminüri ölçümleri yapıldı. Ayrıca hasta grubu retinopati varlığı yönünden göz polikliniğinde, nöropati varlığı yönünden endokrinoloji polikliniğinde ve karotis intima media kalınlığı yönünden radyoloji bölümünde değerlendirildi. MPS tetkikinde iskemi bulgusu olması durumunda, hastalar daha ayrıntılı bir değerlendirme için kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastalarla MPS tetkikinin yapılmasından ortalama $10,8 \pm 4,2$ ay sonra tekrar görüşüldü ve sonradan gelişmiş olabilecek KAH belirtileri ve KAH'na sekonder miyokart enfarkti gelişimi sorgulandı.

EKG gated MPS görüntüleme

Hastalara randevu verilerek, bölümümüzde uygulanan tek gün istirahat-stres Tc-99m-sestamibi MPS çekim protokolü uygulaması (Şekil 2) gerçekleştirildi. Hastalar tetkik öncesinde en az dört saat aç kaldılar. İstirahat görüntülemesi için hastalara $11,8 \pm 3,3$ mCi Tc-99m-sestamibi intravenöz yoldan enjekte edildi. Tetkikin ikinci aşamasında stres, hastaların efor bandında Bruce protokolüne göre yürütülmesi ile gerçekleştirildi. Egzersize, hastaların hedef kalp hızına ulaşmaları; egzersize devam etmeyi güçleştiren göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, aşırı yorgunluk gibi yakınmaların ortaya çıkması; EKG’de 2 mm veya daha fazla ‘upslope’ olmayan çökme gelişmesi; kan basıncının başlangıca göre 20 mmHg’den fazla düşmesi; sistolik kan basıncının 250 mmHg veya diastolic kan basıncının 120 mmHg’nin üzerine çıkması durumlarında son verildi. Egzersizin sonlanmasından bir dakika önce $25,2 \pm 3,6$ mCi Tc-99m-sestamibi enjeksiyonu damar yolundan intravenöz olarak yapıldı. Stres görüntüleme için efor testi yapamayan 4 hastaya (ikisi diyabet, ikisi kontrol grubu hastası), dobutamin farmakolojik stres uygulanması yapıldı. Dobutamin infüzyonu $5 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dakika}$ dozunda başlandı. Her üç dakikalık dönemin bitiminde 5 birim artırılarak dobutamin dozu maksimum değer olan $40 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dakika}$ seviyesine çıkarıldı. Maksimum dozda dobutamin infüzyonu sırasında veya efor testi için belirtilen durumların gelişmesi halinde stres Tc-99m-sestamibi dozu enjekte edilerek işlem sonlandırıldı. Stres uygulamaları boyunca hastaların EKG ve kan basıncı bulguları sürekli olarak takip edildi. Hastalara radyofarmasötüğün enjekte edilmesinden hemen önce ve enjekte edildikten hemen sonra, enjektörlerdeki aktivite miktarları (mCi) doz kalibratöründe ölçülerek kaydedildi.

Görüntülemeler EKG ile senkronize edilmiş olarak, iki başlıklı gama kamerada (Optima NX, GE Medical Systems) gerçekleştirildi. SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) görüntüleme; 64 X 64 görüntüleme matrisi ile, yüksek-rezoluşyonlu paralel-delikli kolimatörler kullanılarak, 180 derece dairesel orbit ve 6 derece açısız örnekleme kullanılarak yapıldı. Görüntülerin işlenmesi Entegra bilgisayar sisteminde ECToolbox paket programı (Emory Cardiac Toolbox, eNTEGRA View Workstation Version 2, GE Medical Systems) ile gerçekleştirildi. Program tarafından, filtrelenmiş geri-projeksiyon yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra; kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen kesitsel miyokart görüntüleri ve polar harita görüntüleri oluşturuldu.

Gated MPS veri analizi

Hastaların MPS görüntüleri, ECToolbox program ekranı içerisinde, ham veriler, kesitsel görüntüler, polar harita ve duvar hareketlerinin görsel olarak topluca değerlendirilmesi sonrasında raporlandırıldı. Miyokart sayımlarında egzersiz sırasında istirahat görüntülemeye oranla global olarak meydana gelen artış (%IR), enjektör ve miyokart sayımları kullanılarak ve fiziksel bozunma için gerekli düzeltmeler yapılarak hesaplandı (Şekil 2). Bu yöntemde miyokart sayımları, kısa eksen kesitlerinin toplanması ile elde edilen toplu görüntülere miyokardı içine alan dairesel ilgi alanları çizilerek elde edildi. Her hastada hem stres hem de istirahat görüntüleri için aynı olmak üzere 118 ± 12 piksel (Ort. \pm SD) yüzey alanına sahip ilgi alanları kullanıldı. Hastalara enjekte edilen dozlar (mCi), enjektörlerin enjeksiyondan hemen önce ve sonra doz

kalibratöründe saydırılması ile elde edildi. Ölçülen bütün değerlerde fiziksel bozunma için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra %IR değerleri,

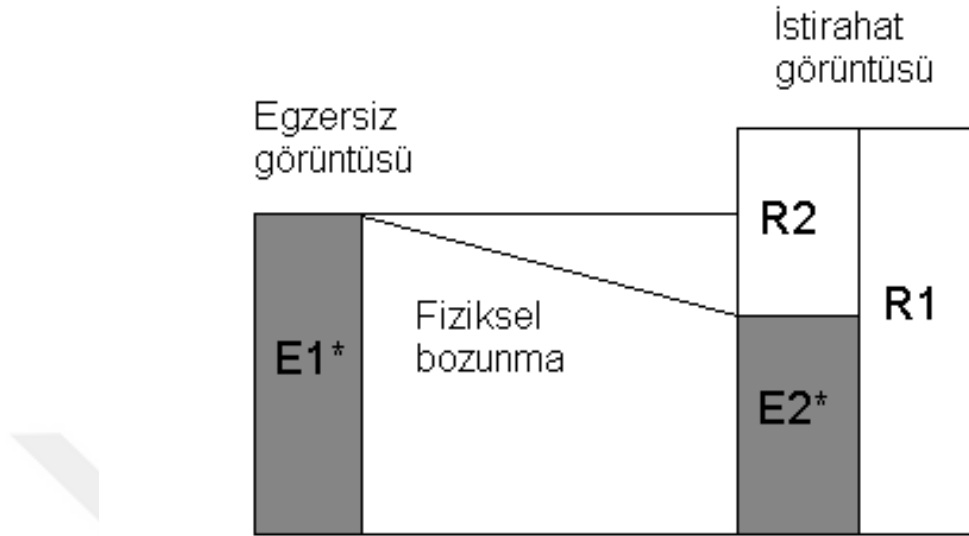
$$(S2 - R1^*) \times 100 / R1^* \quad (\text{Şekil 2})$$

formülü kullanılarak hesaplandı.

Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler, QGS paket programı (Cedar's Sinai, eNTEGRA View Workstation Version 2, GE Medical Systems) kullanılarak, hem istirahat hem de stres görüntülemeleri için elde edildi. İşlemler otomatik modda gerçekleştirildi. Otomatik işlemlerde belirlenen sol ventrikül apeksi, bazali ile endokardiyel ve epikardiyel sınırlar görsel olarak kontrol edildi. Tanımlanan sınırların belirlenmesinde herhangi bir hata olması durumunda işleme manuel olarak yapıldı.

İstatistiksel analiz

İncelenen parametrelere ilişkin istatistiksel değerler, ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. İki grubun ortalama değerleri arasındaki farklılıklar nitel değişkenler için kıkare testi ve sürekli nicel değişkenler için t testi kullanılarak incelendi. Farklı parametrelerin %IR değerlerine etkisini değerlendirmek için çoklu doğrusal regresyon yöntemi uygulandı. Elde edilen p değerlerinin 0,05'in altında olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.



$E1$ = Ölçülen egzersiz sayımları

$E1^*$ = $E1$ / Enjekte edilen doz (egzersiz)

$E2$ = Fiziksel bozunmaya göre düzeltilmiş $E1$

$E2^*$ = $E2$ / Enjekte edilen doz (egzersiz)

$R1$ = Ölçülen istirahat sayımları

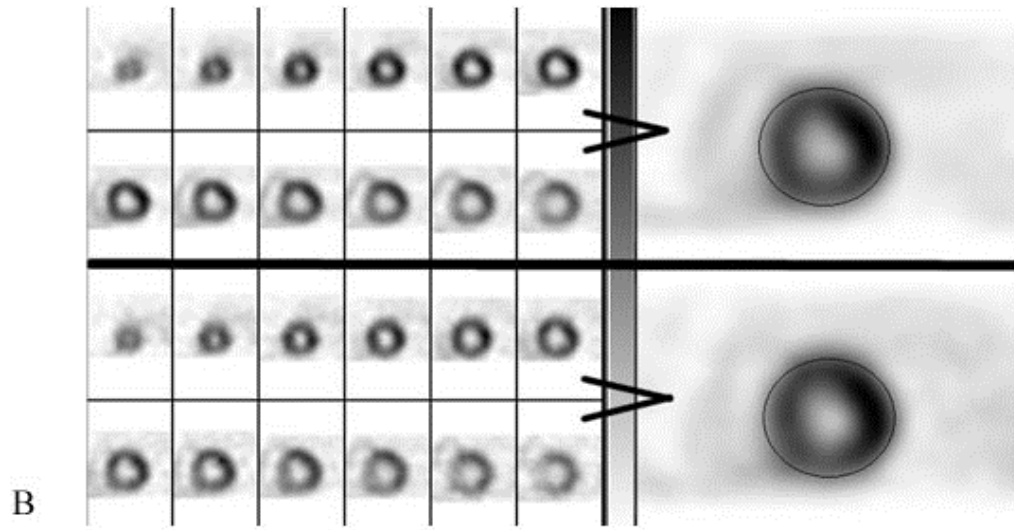
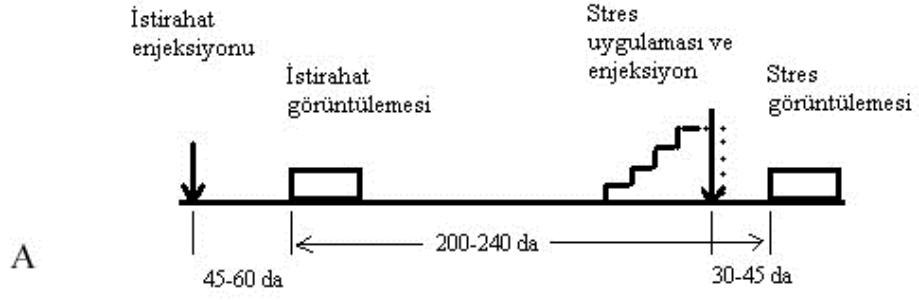
$R2$ = Gerçek istirahat sayımları/Enjekte edilen doz (istira.)

= $(R1 - E2)$ / Enjekte edilen doz (istirahat)

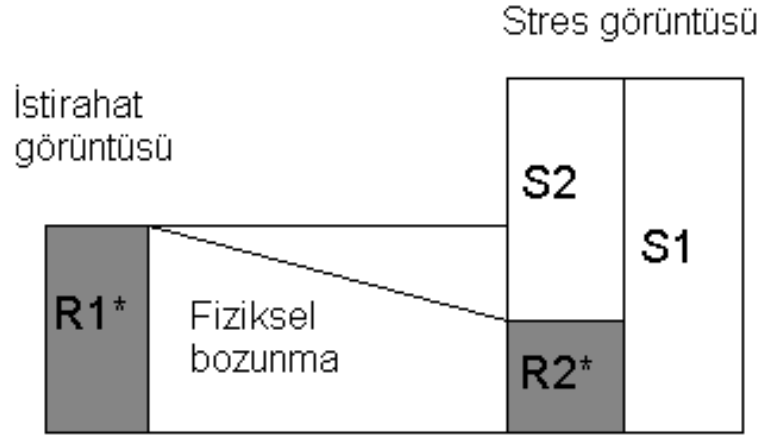
Miyokart sayımlarında meydana gelen artış yüzdesi(%IR)

= $(E1^* - R2) \times 100/R2$

ŞEKİL 1: Egzersiz sırasında miyokart sayımlarında meydana gelen göreceli artışın (%IR), fiziksel bozunma ve enjekte edilen radyofarmasötik dozları dikkate alınarak hesaplanması (Sasao ve ark).



ŞEKİL 2: (Devamı ve açıklamalar bir sonraki sayfadadır.)



R1 = Ölçülen istirahat sayımları

R1* = R1 / Enjekte edilen doz (istirahat)

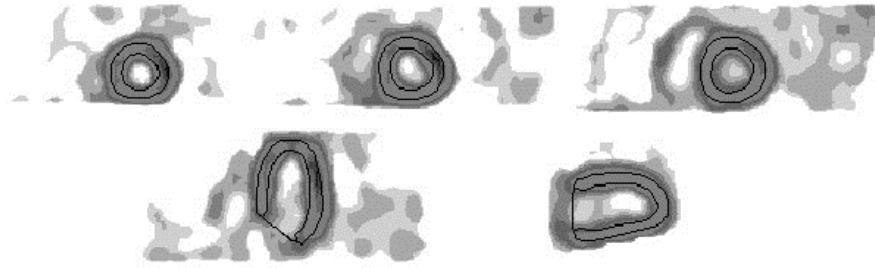
R2 = Fiziksel bozunmaya göre düzeltilmiş R1

S1 = Ölçülen stres sayımları

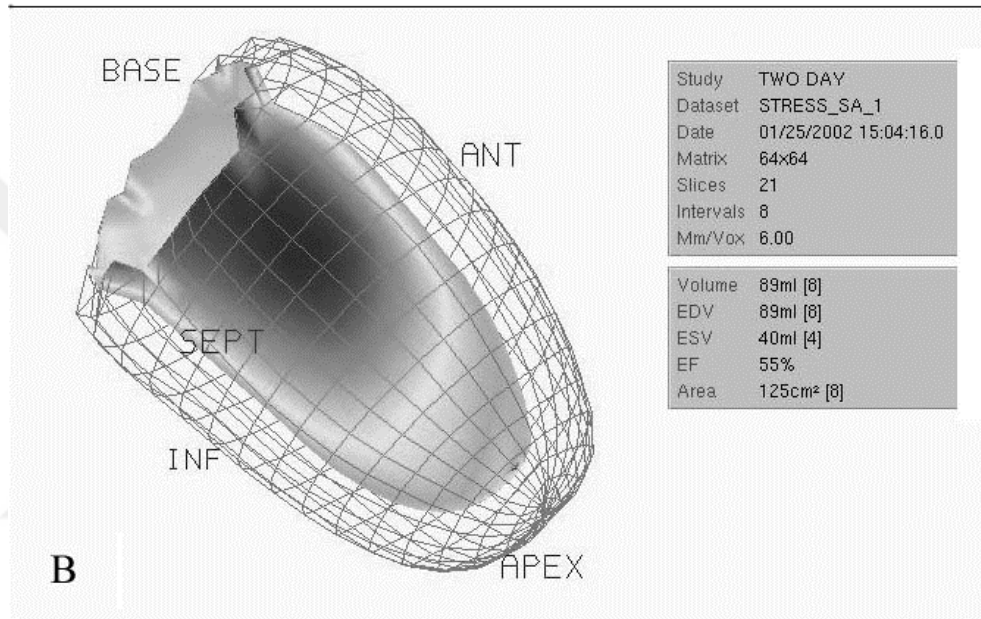
S2 = Gerçek stres sayımları/Enjekte edilen doz (stres)
= (S1 - R2) / Enjekte edilen doz (stres)

Miyokart sayımlarında meydana gelen artış yüzdesi (%IR)
= (S2 - R1*) x 100/R1*

ŞEKİL 2: Çalışma protokolü ve verilerin niceliksel analizi. (A) Tek gün istirahat-stres Tc-99m-sestamibi MPS görüntüleme protokolü. (B) Kısa eksen kesitlerinin toplanmasından sonra (üst sıra stres, alt sıra istirahat görüntüleridir.), miyokart dairesel bir ilgi alanı içine alınarak miyokart sayımları elde edildi. (C) Egzersiz sırasında miyokart sayımlarında meydana gelen göreceli artışın (%IR), fiziksel bozunma ve enjekte edilen radyofarmasötik dozları dikkate alınarak hesaplanması.

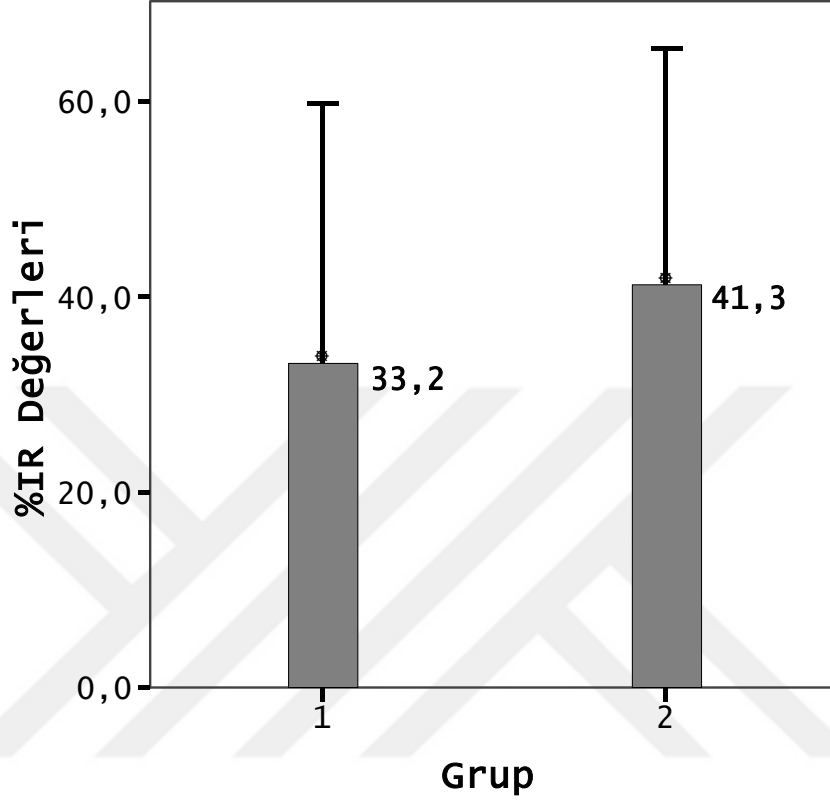


A

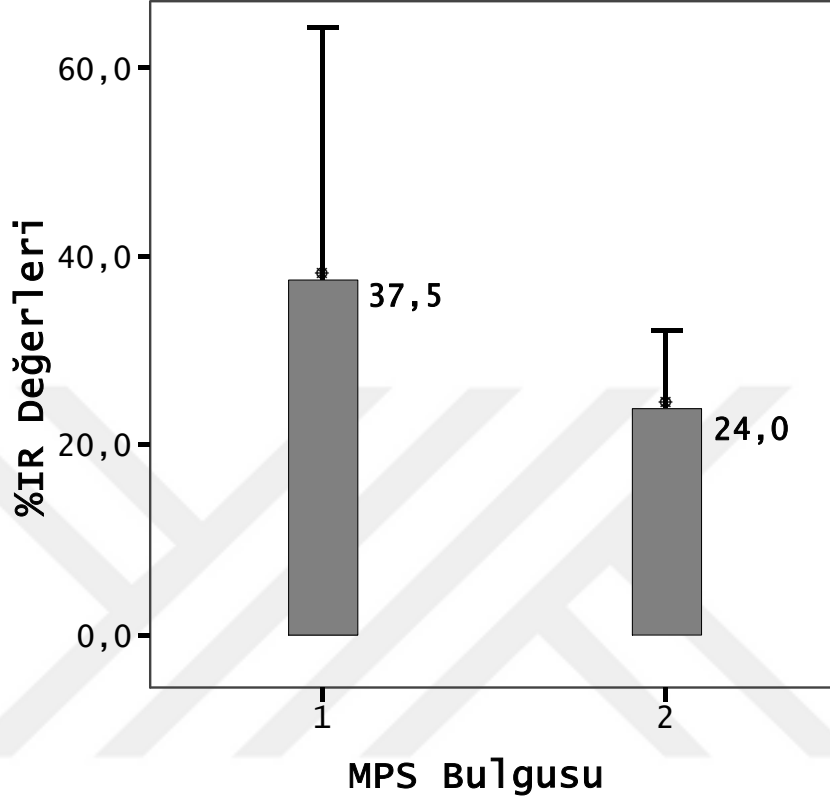


B

ŞEKİL 3: QGS paket programı (Cedar's Sinai, eNTEGRA View Workstation Version 2, GE Medical Systems) kullanılarak, sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametrelerin elde edilmesi. Otomatik işlemede program tarafından sol ventrikülün iç ve dış yüzeyleri ile kapak düzlemi belirlenerek, sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler hesaplanmaktadır. Otomatik olarak program tarafından belirlenen sol ventrikül apeksi, bazali ile endokardiyel ve epikardiyel sınırlar görsel olarak kontrol edilmekte ve tanımlanan sınırların belirlenmesinde herhangi bir hata olması durumunda işleme manuel olarak yapılmaktadır.



ŞEKİL 4: DM ve kontrol hasta gruplarında %IR değerlerinin dağılımı. Bu değerler, diyabetli grupta (Grup 1) $33,2 \pm 26,5$ ve kontrol grubunda (Grup 2) $41,3 \pm 24,1$ olarak hesaplanmıştır ($p = 0,27$) (Grafikte barlar ortalamayı, çizgiler standart sapmayı temsil etmektedir.).



ŞEKİL 5: MPS bulgusuna göre %IR değerlerinin dağılımı. Bu değerler, MPS bulgusu normal olarak değerlendirilen grupta (Grup 1) $37,5 \pm 26,8$ ve MPS sonucu miyokart iskemi ile uyumlu olan olgularda (Grup 2) $24,0 \pm 8,3$ olarak hesaplanmıştır ($p = 0,02$) (Grafikte barlar ortalamayı, çizgiler standart sapmayı temsil etmektedir.).

IV. BULGULAR

Çalışmaya, 22'si kadın ve 16'sı erkek toplam 38 DM hastası ile kontrol grubunu oluşturmak üzere KAH yönünden düşük risk taşıyan 19 hasta (9 kadın, 10 erkek) dahil edilmiştir. Yaş, boy, kilo ve vücut kitle endeksi (BMI) özellikleri (Tablo I) yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildi.

Diyabetli hasta grubunda 6 hasta sadece atipik karakterde göğüs ağrısından, 6 hasta sadece efor dispnesinden ve 4 hasta her ikisinden yakınırken; 22 hastanın herhangi bir kardiyolojik yakınması mevcut değildi. Diyabetli hasta grubunda araştırılan klinik parametrelerden retinopati 17 (%45; 17/38) hastada, periferik nöropati 20 (%53; 20/38) hastada ve mikroalbuminuri 5 (%13; 5/38) hastada saptandı. Yapılan karotis ultrasonografisinde 9 hastada karotid arterlerde aterosklerotik plaklar gözlenirken, ortalama karotid intima media kalınlığı $0,88 \pm 0,20$ mm (\pm SD; Minimum: 0,55 ve Maksimum: 1,30 mm) olarak ölçülmüştür (Bir başka çalışmada, benzer bir yaş grubunda, kontrol olgularında normal karotid intima media kalınlığının $0,74 \pm 0,1$ mm olduğu bildirilmiştir (47)).

Tek gün istirahat-stres EKG gated MPS tetkiki; DM ve kontrol grubunda ikişer hastaya dobutamin verilerek, diğer 53 olguda yürüme bandında efor uygulaması ile gerçekleştirildi. Efor testi uygulaması öncesinde ve eforun tepe noktasında ölçülen kalp atım hızları, diyastolik kan basıncı değerleri, ulaşılan kalp hızı hedefi yüzde değerleri ve 'double-product' (= Egzersizin tepe noktasında ulaşılan kalp hızı ile sistolik kan basınca değerinin çarpımı.) değerleri bakımından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo II). Sistolik kan basıncı değerlerinin hem efor testi

uygulaması öncesinde hem de eforun tepe noktasında diyabetli grupta daha yüksek olduğu; efor testi sırasında ulaşılan ‘mets’ (= metabolik eşdeğer [metabolic equivalents]) değerlerinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu izlendi ($P < 0,05$).

Tetkik sonucunda elde edilen görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi sonucunda diyabetli grupta beş ve kontrol grubunda iki hastada miyokart iskemisi saptandı. Bu hastalardan birinde atipik karakterli göğüs ağrısı ve üçünde efor dispnesi yakınmaları mevcuttu. Miyokart iskemisinin; bir hastada anterior, iki hastada anteroseptal, iki hastada lateral ve iki hastada inferoseptal duvarlarda olduğu gözlemlendi. Hiçbir hastada miyokart enfarktı ile uyumlu olabilecek MPS bulgusu gözlenmedi. MPS’de miyokart iskemisi saptanan ve ayrıntılı bir değerlendirme için kardioloji polikliniğine yönlendirilen hastalardan, diyabetli grupta iki ve kontrol grubunda bir hastaya koroner anjiyografi yapıldı. MPS bulgusu ile uyumlu olarak koroner arter darlığı (iki hastada subkritik (< 70) LAD ve bir hastada subkritik LCx ve RCA lezyonları) saptanan bu hastalar medikal tedavi altında kardioloji bölümünce izleme alındı. MPS bulgusu normal olan hiçbir olguda, MPS tetkikini izleyen ortalama $10,8 \pm 4,2$ aylık süre içerisinde KAH belirtisi veya KAH’na sekonder miyokart enfarktı gelişimi izlenmedi.

Miyokart sayımlarında stres sırasında meydana gelen göreceli artışı temsil eden %IR değerlerinin ortalamaları; diyabetli grupta $33,2 \pm 26,5$ (Min: -28,4 - Max: 92,0) ve kontrol grubunda $41,3 \pm 24,1$ (Min: -2,2 - Max: 93,2) olarak hesaplanmıştır ($p = 0,27$) (Şekil 4; Tablo III). Hesaplanan %IR değerleri ile efor düzeyini gösteren ‘mets’, miyokardın iş yükünü yansıtan ‘double-product’ ve ulaşılan kalp hızı hedefi yüzde değerleri (KH%) arasında, bütün hastalar topluca incelendiğinde anlamlı bir ilişki

gözlenmedi. Aynı inceleme diyabetli hasta grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı tekrarlandığında yine anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetli grupta hastalara ilişkin yaş, BMI, diyabetin süresi, retinopati ve nöropati varlığı gibi klinik özellikler; kan şekeri, HbA1c, lipid (TG, Total-Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol), fibrinojen, lipoprotein a, apolipoprotein B, somatomedin-C, HOMA, karotis intima media kalınlığı ve 24 saatlik idrarda albumin düzeyleri gibi laboratuvar bulguları ile hesaplanan %IR değerleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

MPS bulgusu normal olarak değerlendirilen olguların %IR değerleri ortalamasının $37,5 \pm 26,8$; MPS sonucu miyokart iskemisi ile uyumlu olarak rapor edilen olguların %IR değerleri ortalamasının ise $24,0 \pm 8,3$ olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p = 0,02$) (Şekil 5).

EKG gated MPS verilerinin QGS paket programı kullanılarak işlenmesi sonucunda elde edilen sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler arasında diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo IV). Ancak diyabetli hastalar kontrol olguları ile birlikte ele alındığında bakılan bütün parametreler için cinsiyetin anlamlı farklılığa neden olduğu gözlemlendi (Tablo V). Bu nedenle gruplar arası farklılıklar her iki cinsiyet için ayrı ayrı incelendi (Tablo IV). Her iki cinsiyet için bu parametreler ayrı ayrı karşılaştırıldığında; erkeklerde diyabetli hastalarla kontrol olguları arasında RE EDH, RE ESH ve RE EF değerleri bakımından izlenen farkların anlamlı olduğu gözlemlendi (Sırasıyla p değerleri: 0,05; 0,01; 0,02). Bu değerler sırasıyla, diyabetli hastalarda $80,1 \pm 16,6$; $32,7 \pm 9,2$; $59,3 \pm 6,1$ ve kontrol grubu olgularında $94,4 \pm 15,6$; $45,7 \pm 10,9$ ve $52,0 \pm 7,2$ olarak bulundu. Bu şekilde

incelenen diğer parametreler arasında, hem istirahat (A) hem de stres (B) görüntüleme için anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Sol ventrikül fonksiyonel parametreleri (ST EF ve RE EF) ile, hesaplanan %IR değerleri arasında yapılan regresyon incelemesinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca her hasta için, sol ventrikül EF değerinde stres ile istirahat görüntülemeleri arasında meydana gelen değişimin yüzde olarak miktarı hesaplandı [EF değişimi = $(ST\ EF - RE\ EF) / RE\ EF \times 100$]. Hesaplanan EF değişim değerleri bakımından diyabetli hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca bu değerler ile %IR değerleri arasında yapılan regresyon incelemesinde anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

TABLO I: Hastalara ilişkin yaş, boy, kilo ve vücut kitle endeksi (BMI) özelliklerini gözlenmektedir. Değerler ortalama \pm standart sapma (SD) biçiminde ifade edilmiştir. Her iki grup arasında belirtilen bu özellikler yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

GRUP		YAŞ	BOY	KİLO	BMI
DM (n:38)	Ortalama	56,4	164,3	72,3	27,0
	SD	7,1	8,6	9,5	4,5
Kontrol (n:19)	Ortalama	53,2	165,9	75,3	27,2
	SD	6,5	10,0	13,9	3,3
Total (n:57)	Ortalama	55,4	164,9	73,3	27,1
	SD	7,0	9,0	11,1	4,1

TABLO II: Efor testi uygulaması öncesinde ve eforun tepe noktasında ölçülen kalp atım hızları (PREKH ve TEPEKH), sistolik ve diastolik kan basıncı (PREKBS, PREKBD; TEPEKBS, TEPEKBD) değerleri; ulaşılan kalp hızı hedefi yüzde değerleri (KH%), ‘mets’ (METS) ve ‘double-product’ (DOUBLPR) değerleri. Her iki grup arasında incelenen bu özellikler yönünden, PREKBS, TEPEKBS ve ‘mets’ değerleri (*) dışında, anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

GRUP		PREKH	PREKBS	PREKBD	TEPEKH	TEPEKBS	TEPEKBD	KH%	METS	DOUBLPR
DM (n:38)	Ortalama	83,7	136,8*	81,4	152,7	180,0*	73,1	93,3	9,5*	27635,5
	SD	11,8	17,1	6,8	16,9	27,7	12,0	9,7	2,0	4949,5
Kontrol (n:19)	Ortalama	78,2	125,5*	81,3	155,5	162,4*	79,0	93,3	11,1*	25094,2
	SD	15,5	22,6	11,0	13,3	26,6	11,4	6,9	3,1	3546,0

TABLO III: Egzersiz sırasında istirahat durumuna göre miyokart kan akımında meydana gelen artışı yansıtan artış oranı (%IR) değerleri (Ort. \pm SD). Diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında, erkek ve kadın hastalar birlikte değerlendirildiğinde, incelenen bu parametre yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,27$).

	Erkek	Kadın	Toplam
DM (n:38)	35,9 \pm 25,7	31,3 \pm 27,4	33,2 \pm 26,5
Kontrol (n:19)	32,4 \pm 23,1	51,2 \pm 22,5	41,3 \pm 24,1
Toplam (n:57)	33,2 \pm 26,5	35,9 \pm 25,7	35,9 \pm 25,7

TABLO IV: (A) İstirahat ve (B) stres görüntüleme sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler (ST EDH: Stres diastol sonu hacmi; ST ESH: Stres sistol sonu hacmi; ST EF: Stres ejeksiyon fraksiyonu; RE EDH: İstirahat diastol sonu hacmi; RE ESH: İstirahat sistol sonu hacmi; RE EF: İstirahat ejeksiyon fraksiyonu). Diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında, erkek ve kadın hastalar birlikte değerlendirildiğinde, incelenen bu parametreler yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Her iki cinsiyet için bu parametreler ayrı ayrı karşılaştırıldığında; erkeklerde diyabetli hastalarla kontrol olguları arasında RE EDH, RE ESH ve RE EF değerleri bakımından izlenen farkın anlamlı olduğu gözlenmiştir (*; Sırasıyla p değerleri: 0,05; 0,01; 0,02). Her iki cinsiyet için ayrı ayrı incelenen diğer parametreler arasında, her iki görüntüleme için anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

A - İSTİRAHAT			RE HACMI (ml)	RE ALAN (cm ²)	RE EDH (ml)	RE ESH (ml)	RE EF (%)
Erkek	DM	Ort.	69,0	107,5	80,1*	32,7*	59,3*
(n:26)	(n:16)	SD	13,0	10,5	16,6	9,2	6,1
	Kontrol	Ort.	78,3	114,0	94,4*	45,7*	52,0*
	(n:10)	SD	16,2	11,4	15,6	10,9	7,2
Kadın	DM	Ort.	56,3	97,5	64,6	23,0	64,0
(n:31)	(n:22)	SD	10,3	9,6	13,0	6,3	6,7
	Kontrol	Ort.	54,6	95,3	61,9	21,8	64,4
	(n:9)	SD	6,6	6,4	9,2	5,8	9,5
Toplam	DM	Ort.	61,4	101,5	70,7	26,8	62,2
(n:57)	(n:38)	SD	12,9	11,0	16,2	8,9	6,8
	Kontrol	Ort.	67,0	105,2	79,9	35,1	57,5
	(n:19)	SD	17,3	13,2	21,0	15,1	10,2

TABLO IV (B):

B – STRES			ST HACMI (ml)	ST ALANI (cm ²)	ST EDH (ml)	ST ESH (ml)	ST EF (%)
Erkek	DM	Ort.	70,0	108,7	80,6	33,3	59,6
(n:26)	(n:16)	SD	17,2	13,0	17,2	12,1	7,3
	Kontrol	Ort.	79,2	114,6	89,1	41,5	52,3
	(n:10)	SD	16,7	12,7	17,6	8,6	12,0
Kadın	DM	Ort.	55,4	96,6	62,6	22,2	64,7
(n:31)	(n:22)	SD	9,0	9,0	11,0	5,5	4,66
	Kontrol	Ort.	54,4	93,2	60,6	20,3	66,1
	(n:9)	SD	8,4	6,5	9,7	5,2	6,8
Toplam	DM	Ort.	61,4	101,5	69,9	26,7	62,6
(n:57)	(n:38)	SD	14,7	12,2	16,3	10,2	6,3
	Kontrol	Ort.	67,5	104,5	75,6	31,5	58,8
	(n:19)	SD	18,2	14,8	20,3	12,9	11,9

TABLO V: Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler. Diyabetli hasta ve kontrol grupları birlikte ele alındığında bütün parametreler için, cinsiyetin hem istirahat (A) hem de stres (B) görüntülemesinde anlamlı farklılığa neden olduğu izlenmiştir ($p<0,05$).

A - İSTİRAHAT		RE HACMI (ml)	RE ALAN (cm ²)	RE EDH (ml)	RE ESH (ml)	RE EF (%)
Erkek (n:26)	Ort.	72,9	110,2	86,3	38,4	56,1
	SD	14,8	11,1	17,4	11,8	7,4
Kadın (n:31)	Ort.	55,8	96,8	63,8	22,6	64,1
	SD	9,3	8,7	11,9	6,1	7,4
Toplam (n:57)	Ort.	63,4	102,8	73,9	29,7	60,5
	SD	14,7	11,8	18,4	12,0	8,4

B - STRES		ST HACMI (ml)	ST ALANI (cm ²)	ST EDH (ml)	ST ESH (ml)	ST EF (%)
Erkek (n:26)	Ort.	73,7	111,1	84,0	36,6	56,7
	SD	17,3	13,0	17,5	11,4	9,9
Kadın (n:31)	Ort.	55,2	95,6	62,0	21,7	65,1
	SD	8,7	8,4	10,6	5,4	5,3
Toplam (n:57)	Ort.	63,4	102,5	71,8	28,3	61,3
	SD	16,1	13,1	17,8	11,3	8,7

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

DM hastalarında, normal topluma göre artmış oranda gözlenen KAH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (40, 73, 81). Diyabetin sistemik olarak vasküler yapıları etkiliyor olması, KAH' nın diyabetli hastalarda farklı klinik özellikler göstermesine neden olmaktadır. En önemli fark KAH'nın prognozunun DM hastalarında, diyabeti olmayanlara oranla daha kötü olmasıdır (77). Kalbin vasküler bozuklukların daha yaygın oluşunun ve mikrovasküler dolaşımında diyabete bağlı olarak meydana gelen bozuklukların neden olduğu diyabetik kardiyomiyopatinin prognozu olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (9, 10, 82). Bir diğer fark da, diyabetin bir diğer komplikasyonu olarak gelişen nöropatinin hastalarda KAH belirtilerini sıklıkla maskeliyor olmasıdır (13, 31). Bütün bu nedenlerle diyabetli hastaların KAH varlığı yönünden değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada; 50 yaş üzerinde, en az 10 yıldır (Ort. \pm SD: $14,3 \pm 4,8$; Aralık: 10 - 29) DM tanısı ile izlenen, hipertansiyonu, bilinen koroner arter hastalığı veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü olmayan, sigara kullanmayan 38 DM hastasına MPS tetkiki uygulandı. Bu hasta grubu içerisinde 5 olguda (%13; 5/38) MPS bulguları miyokart iskemisi lehine değerlendirildi. Diyabetli hastaların miyokart iskemisi varlığı yönünden değerlendirildiği çalışmalarda, bu oranın seçilen hasta grubunun özelliklerine bağlı olarak farklı değerler aldığı gözlenmektedir. Tip 2 diyabeti olan 60 yaş üzeri asemptomatik bir hasta grubunda %26,3 gibi yüksek bir oranda (29); 40-65 yaş arası, koroner arter hastalığı, ilerlemiş retinopati, nefropati, ciddi hipertansiyon veya kötü

prognoz gösteren hastalığı olmayan asemptomatik bir başka grupta ise %6,4 oranında miyokart iskemisi görüldüğü bildirilmiştir (44).

Hipertansiyon ve DM sıklıkla bir arada görülen ve KAH gelişimi açısından birer bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen kronik hastalıklardır. Diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında DM hastalarında hipertansiyon iki kat daha fazla görülmekte olup; diyabetli hastaların yaklaşık %70'inde eşlik eden hipertansiyon bulunmaktadır (71). Araştırmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda; tipik KAH bulguları, hipertansiyon ve sigara kullanımı olmamasına karşın %13 gibi yüksek bir oranda miyokart iskemisi varlığı saptandı. DM hastalarında hipertansiyonun da sık gözlenmesi, tüm diyabet hastaları düşünüldüğünde, diğer yönlerden benzer nitelikte bir grupta bu oranın daha yüksek olacağını düşündürmektedir. Bu bulgu, asemptomatik diyabetli hastaların KAH varlığı yönünden tetkik edilmelerinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Literatürde diğer çalışmalarda da 10 yıldan uzun bir süredir tip 2 DM tanısı olan veya diyabete eşlik eden diğer bir majör kardiyovasküler risk faktörü olan hastaların, kardiyak yakınmaları olmasına bakılmaksızın KAH varlığı yönünden tetkik edilmeleri önerilmektedir (1, 23, 52).

Genel olarak MPS, KAH ile ilgili olarak önemli bir prognostik değere sahiptir (24, 25). Diyabetli hasta gruplarında da, yapılan prospektif çalışmalar MPS'nin prognostik önemini vurgulamaktadır (13, 19, 32). Diyabetli hasta grubumuzda, MPS tetkikini izleyen ortalama $10,8 \pm 4,2$ aylık süre içerisinde, MPS bulgusu normal olan hiçbir olguda, KAH belirtisi veya KAH'na sekonder miyokart enfarktı gelişimi izlenmedi. Ancak hem hasta sayısının azlığı hem de izlem süresinin kısa olması

nedeniyle, bu çalışma sonucunda, diyabetli hastalarda MPS tetkikinin KAH yönünden prognostik değeri ile ilgili bir sonuç çıkarmak uygun olmamaktadır.

Kalbin mikrovasküler dolaşımının, diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Koroner mikrovasküler dolaşımın düzenlenmesinde endotel işlevi üzerinde durulmaktadır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi faktörler, koroner arterlerde belirgin ateroskleroz olmadan da endotel üzerinden etki gösteren vazodilatörlere verilen koroner akım yanıtını azaltmaktadır (28, 52). Koroner akım rezervini ölçmek için başvurulan bir yöntem intravasküler Doppler ultrasonografidir; ancak bu yöntemin dezavantajı kardiyak kateterizasyonu gerektirmesidir. İstirahatte ve stres durumlarında miyokart kan akımını ölçmek ve koroner akım rezervini hesaplamak için en duyarlı yöntem N-13-NH₃ veya O-15-H₂O PET görüntülemesidir. PET görüntüleme çalışmalarında, hiperemik kan akımının diyabetlilerde sağlıklı kontrollere oranla %20-30 daha düşük olduğu gösterilmiştir (43, 56, 76, 84). PET ile görüntüleme olanağının yaygın olmaması ve yüksek maliyeti, MPS'nin koroner akım rezervinin ve mikrovasküler dolaşımın değerlendirilmesinde kullanımı çabalarını doğurmuştur.

Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanları kullanılarak MPS ile, egzersiz veya vazodilatör ajanlara bağlı olarak meydana gelen hiperemik yanıt, sol ventrikülden elde edilen sayımlar ve enjekte edilen radyoaktivite miktarları kullanılarak, artış oranı (%IR) biçiminde hesaplanabilmektedir (8, 18, 64, 79). Biz de bu çalışmada benzer bir yöntemle, şekil 2' de anlatılan metodu uygulayarak %IR değerlerini hesapladık. Hesaplanan %IR değerlerinin diyabetli hastalarda ($33,2 \pm 26,5$) kontrol olgularına (41,3

$\pm 24,1$) oranla, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamakla birlikte, düşük olduğu gözlemlendi ($p = 0,27$). Bu bulgu, diyabetli hastalarda yapılmış benzer çalışmaların bulguları ile paralellik göstermektedir. Tc-99m tetrofosmin MPS ile, istirahate göre egzersiz sırasında miyokart sayımlarında meydana gelen artış hesaplanarak; ciddi koroner arter darlığı ($> \%75$) olan hastalarda miyokart Tc-99m tetrofosmin tutulumunda egzersiz ile meydana gelen artışın kontrollere oranla düşük düzeyde kaldığı (63); koroner arter darlığı derecesi $\%75$ 'in altında olan diyabetli hastalarda da bu değerlerin kontrollere oranla düşük olduğu (64) gösterilmiştir. Yine benzer bir yöntemle, diyabetli hastalarda hesaplanan $\%IR$ değerlerinin, kontrollerde hesaplanan değerlerden düşük olduğu saptanmıştır (79).

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar birlikte değerlendirildiğinde, normal MPS'li olguların $\%IR$ değerlerinin ortalamasının ($37,5 \pm 26,8$), MPS'de miyokart iskemisi olan olguların $\%IR$ değerleri ortalamasından ($24,0 \pm 8,3$) yüksek olduğu izlendi ($p = 0,02$). Bu fark, miyokart iskemisi olan olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya koymamaktadır. Ancak literatürde benzer bulgular mevcuttur: Tc-99m sestamibi kullanılarak elde edilen miyokart perfüzyon görüntülerine benzer bir niceliksel analiz uygulanması sonucunda, gözlenen global ve bölgesel $\%IR$ değerlerinin, KAH olanları kontrollerden ayırmada ve vasküler stenozun ciddiyetini değerlendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir (8, 18).

Hastaların efor düzeyini gösteren 'mets' değerleri karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda mets değerlerinin kontrol olgularına oranla anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (Tablo II). Diyabetli hastalarda efor kapasitesinin düşük olması başka

çalışmalarda da vurgulanan bir özelliktir (58). İki grup arasında miyokardın iş yükünü yansıtan ‘double-product’ değerleri bakımından ise anlamlı fark izlenmedi.

Diyabetli asemptomatik hastalarda istirahatte diyastolik disfonksiyon sık olarak gözlenmekte, bunu sistolik disfonksiyon izlemektedir. Sık gözlenen bir bulgu stres sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) meydana gelen artışın kontrol gruplarına göre düşük düzeyde kalmasıdır (48, 57, 65, 83). Bu çalışmada, EKG gated MPS uygulaması ile elde edilen sol ventriküle ilişkin hacimsel ve fonksiyonel parametreler arasında, yalnızca erkeklerde diyabetli hastalarla kontrol olguları arasında RE EDH, RE ESH ve RE EF değerleri bakımından anlamlı farklar olduğu gözlendi (Tablo III). Erkek hastalarda; kontrol olgularında istirahat görüntülemesine oranla stres sırasında sol ventrikülün diyastol ve sistol sonu hacim değerlerinin küçüldüğü gözlenirken, diyabetli olgularda buna paralel bir küçülme izlenmedi. Buna karşılık benzer bir bulgunun kadınlarda gözlenmemesi ve özellikle de EF değerleri, EF değerlerinde meydana gelen değişimler yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık olmaması bu bulgunun önemini azaltmaktadır. Literatürde, normal EF ve hacim değerlerini belirlemek için gerçekleştirilmiş bir çalışmada, seriye dahil edilen DM’lu hastalarda EF değerlerinin hafif düşük olduğu gösterilmiştir (2). Bunun dışında, diyabetli hasta grubunda EKG gated MPS’nin fonksiyonel bulgularına yönelik bir araştırma bulunmamaktadır. Bu bulgular, EKG gated MPS’nin diyabetli hastalarda fonksiyonel değişimleri göstermede başarılı olamadığını düşündürmektedir. Ancak bu bakımdan bir yargıya varabilmek için ekokardiyografi veya ventrikülografi eşliğinde gerçekleştirilmiş geniş katılımlı EKG gated MPS çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; yüksek oranda gözlenen miyokart iskemisi nedeniyle, KAH için başka bir majör risk faktörü olmasa bile uzun süreli (> 10 yıl) diyabeti olan hastaların bu yönden tetkik edilmeleri gerekmektedir. Tc-99m sestamibi ile gerçekleştirilen MPS, diyabetli hastaların KAH varlığı yönünden tetkik edilmesinde öncelikle tercih edilebilecek bir tetkik yöntemidir. Tc-99m sestamibinin miyokardda tutulumunda stres ile meydana gelen göreceli artışın hem DM hastalarında hem de miyokart iskemisi gösteren olgularda kontrollere oranla düşük düzeyde olduğunun gözlenmesi, bu kantifikasyon yönteminin rutin MPS uygulamasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada EKG gated MPS ile miyokart fonksiyonuna ilişkin elde edilen veriler, KAH tanısında MPS tetkikine ek bilgi sağlamamıştır.

VI. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, diyabetli hastalarda Tc-99m sestamibi gated MPS tetkikinin KAH'nın araştırılmasında tanısal değerini belirlemek ve bu tetkik ile koroner mikrovasküler dolaşımına ve sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin hesaplanan parametrelerin KAH tanısında MPS tetkikine katkısını değerlendirmek hedeflendi.

MATERYAL VE METOD: Elli yaş üzerinde, en az 10 yıldır DM tanısı ile izlenen, hipertansiyonu, bilinen KAH veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü olmayan ve sigara kullanmayan 38 DM hastası ile yaş bakımından hasta grubu ile eşdeğerde ve KAH yönünden düşük risk taşıyan 19 kontrol olgusuna tek gün istirahat-stres EKG gated Tc-99m sestamibi MPS tetkiki uygulandı. MPS tetkiki ile, egzersiz sırasında istirahat durumuna göre miyokart kan akımında meydana gelen artış; sol ventrikülden elde edilen sayımlar ve enjekte edilen radyoaktivite miktarları kullanılarak, artış oranı (%IR) biçiminde hesaplandı.

BULGULAR: Diyabetli hasta grubu içerisinde 5 olguda (%13; 5/38) MPS bulguları miyokart iskemisi ile uyumluydu. Bu hastaların üçüne koroner anjiyografi uygulandı ve MPS bulguları ile uyumlu olarak subkritik (<%70) koroner arter darlıkları saptandı. MPS bulgusu normal olan hiçbir olguda, 10,8 ± 4,2 aylık izlem süresi içinde KAH belirtisi veya KAH'na sekonder miyokart enfarktüsü gelişimi izlenmedi. Kontrollere oranla DM hastalarında %IR değerleri daha düşük olmakla birlikte; bu değerler ve sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin elde değerler bakımından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

SONUÇ: DM hastalarında, Tc-99m sestamibi gated MPS tetkiki ile erken dönemde KAH varlığı saptanabilmektedir. Ancak bu tetkike ek olarak koroner mikrovasküler dolaşımına ve sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin hesaplanan parametrelerin, bu hasta grubunda KAH tanısında MPS tetkikine ilave katkısı olmamıştır.

VII. İNGİLİZCE ÖZET

AIM: In this study, we aimed to evaluate diagnostic value of ECG gated Tc-99m sestamibi MPS in detection of coronary artery disease, and contribution of parameters relevant to left ventricular function and microvascular coronary circulation to MPS in a diabetic population.

MATERIALS AND METHODS: We applied single-day rest-stress ECG gated MPS on 38 diabetic patients over 50 years of age, with DM durations longer than 10 years, without hypertension, cigarette smoking, known coronary artery disease or previous myocardial infarction; and an age-matched control group of 19 patients with low-risk for coronary artery disease. Using myocardial counts obtained from SPECT data and injected amounts (mCi) of Tc-99m sestamibi, we calculated the relative increase in myocardial counts during exercise in comparison to rest conditions, as %IR.

RESULTS: MPS revealed myocardial ischemia in 5 diabetic patients (%13; 5/38). Coronary angiography was applied in three of them and revealed subcritical (<70%) coronary artery stenosis concordant with MPS findings. None of the diabetic patients with normal MPS findings developed coronary artery disease in the follow-up period of $10,8 \pm 4,2$ months. No significant differences were observed between two groups with respect to calculated %IR values and left ventricular functional parameters.

CONCLUSION: In patients with DM, presence of coronary artery disease could be detected in an early period using Tc-99m sestamibi ECG gated MPS. However, in this patient population, calculation of additional parameters relevant to left ventricular function and microvascular coronary circulation did not seem to contribute to MPS in diagnosis of coronary artery disease.

VII. KAYNAKLAR

1. A Joint Editorial Statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association. Diabetes Mellitus: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Circulation* 100:1132-1133, 1999.
2. Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, Bergmann SR. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol* 7(6):661-668, 2000.
3. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(5):894-899, 2002.
4. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya GÇ, Kıracı S, Ünlü M. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. *Turkish Journal of Nuclear Medicine*. 10(4): S41-S56, 2001.
5. Amanullah AM. Diagnostic and prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Echocardiography* 17(6):587-595, 2000.
6. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 121(1 Pt 2):293-298, 1991.

7. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl* (129):5-11, 2002.
8. Buell U, Kaiser HJ, Dupont F, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) Tc 99m SPECT to establish a correlate to coronary flow reserve, the perfusion reserve, from global and regional myocardial uptake after exercise and rest. *Eur J Nucl Med* 16(1):3-9, 1990.
9. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 137(12):1328-1340, 1993.
10. Cannon RO, Cunnion RE, Parrillo JE, Palmeri ST, Tucker EE, Schenke WH, Epstein SE. Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. *J Am Coll Cardiol* 10(6):1190-1200, 1987.
11. Castells I, Salinas I, Rius F, Fraile M, Rubio L, Pereferrer D, Romero R, Sanmarti A. Inducible myocardial ischaemia in asymptomatic Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 49(2-3):127-133, 2000.
12. Committee Report of American Diabetes Association (ADA). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20(7):1183-1197, 1997.

13. De Lorenzo A, Lima R, Siqueira-Filho A, Pantoja M. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 90(8):827, 2002.
14. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grunberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 100(8):813-819, 1999.
15. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, Levine TB. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* Apr 336(17):1208-15, 1997.
16. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118(12):956-963, 1993.
17. Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, Rapaport M. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 26(12):1147-1158, 1977.
18. Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, Chiba J, Takahashi K, Tomoike H. Quantitative assessment of myocardial ^{99m}Tc-sestamibi uptake during exercise: usefulness of response rate for assessing severity of coronary artery disease. *Jpn Circ J* 62(8):592-598, 1998.

19. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, 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* 105 (1): 32-40, 2002.
20. Goodfellow J. Microvascular heart disease in diabetes mellitus. *Diabetologia* 40 Suppl 2:S130-133, 1997.
21. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40(5):946-953, 2002.
22. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Welty TK, Jablonski KA, Howard BV. Relation of generalized and central obesity to cardiovascular risk factors and prevalent coronary heart disease in a sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(7):849-860, 2000.
23. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100(10):1134-1146, 1999.
24. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 105(7):823-829, 2002.

25. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 97(6):535-543, 1998.
26. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 36(4):523-534, 1987.
27. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 21(8):1258-1265, 1998.
28. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, Fischman AJ, Gewirtz H. Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation* 98(13):1291-1296, 1998.
29. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, Kawano T, Murao H, Doi T, Nawata H. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 47(1):37-44, 2000.
30. Iskandrian AE, Germano G, VanDecker W, Ogilby JD, Wolf N, Mintz R, Berman DS. Validation of left ventricular volume measurements by gated SPECT 99mTc-labeled sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 5(6):574-578, 1998.

31. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 22(9):1396-400, 1999.
32. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Shaw LJ. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 138(6 Pt 1):1025-1032, 1999.
33. Kennedy JM, Zochodne DW. Influence of experimental diabetes on the microcirculation of injured peripheral nerve: functional and morphological aspects. *Diabetes* 51(7):2233-2240, 2002.
34. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 16(1):157-177, 1993.
35. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, Schelbert HR. ¹³N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 80(5):1328-1337, 1989.
36. Kumar R, Patel CD, Marwah A, Gupta Radiographs, Sharma S, Malhotra A. Detection of coronary artery disease by stress thallium scintigraphy in diabetic patients. *Nucl Med Communications* 22:287-289, 2001.

37. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 25(3):199-211, 1999.
38. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 25(3):610-618, 1995.
39. Langer O, Halldin C. PET and SPET tracers for mapping the cardiac nervous system. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29(3):416-434, 2002.
40. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 23(7):962-968, 2000.
41. Masoli O, Balino NP, Sabate D, Jalon J, Meretta A, Cragolino D, Sarmiento R, DiCarli MF. Effect of endothelial dysfunction on regional perfusion in myocardial territories supplied by normal and diseased vessels in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 7(3):199-204, 2000.
42. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Nathan DM, Rifai N, Wilson PW. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25(6):977-983, 2002.
43. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the framingham offspring study. *Diabetes Care* 25(10):1845-1850, 2002.

44. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 80(3):94-101, 1997.
45. 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* 79(2):134-139, 1997.
46. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 89(5):2150-2160, 1994.
47. Montecchi FR, Menzinger G, Lala A. Carotid intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Diabetes Nutr Metab* 14(1):58-61, 2001.
48. Munch G, Neverve J, Matsunari I, Schroter G, Schwaiger M. Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 38(3):428-432, 1997.
49. Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, Vanninen E, Lansimies E, Kuikka JT, Pyorala K. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 73(16):1202-1208, 1994.

50. Nagaoka H, Iizuka T, Kubota S, Kato N, Suzuki T, Inoue T, Endo K, Nagai R. Depressed contractile response to exercise in diabetic patients in the absence of cardiovascular disease: relationship to adrenergic cardiac dysinnervation. *Nucl Med Commun* 18(8):761-770, 1997.
51. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 91(3):635-640, 1995.
52. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 80(4C):40-47, 1986.
53. Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 22(9):1393-1395, 1999.
54. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor--induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 50(5):1180-1185, 2001.
55. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359(9324):2140-2144, 2002.
56. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 333:89-94, 1995.

57. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Ronnema T, Koskinen PJ, Iida H, Lehtimäki TJ, Laine HK, Takala T, Viikari JS, Knuuti J. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 47(2):248-254, 1998.
58. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24(1):5-10, 2001.
59. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, Gingras C, Fortin C, Jobin J, Dumesnil JG. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 85(4):473-7, 2000.
60. Position statement of American Diabetes Association (ADA). Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 25: 90-93, 2002.
61. Position statement of American Diabetes Association (ADA). Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 25: 85-89, 2002.
62. Rechavia E, Galassi AR, Araujo LI, Halson P, Lammertsma AA, Jones T, Lavender JP, Maseri A. The significance of a dipyridamole induced ^{99m}Tc-MIBI perfusion abnormality on single photon emission tomography: a quantitative validation with labelled water and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 19(12):1044-1049, 1992.

63. Rozanski A, Nichols K, Yao SS, Malholtra S, Cohen R, DePuey EG. Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction and volume measurements from ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion gates SPECT. *J Nucl Med* 41(9):1445-1450, 2000.
64. Sasao H, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Takahashi T, Miyamoto K, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Quantification of limited augmentation of myocardial (^{99m}Tc)-tetrofosmin uptake at exercise in stable coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 22(9):955-962, 2001.
65. Sasao H, Nakata T, Tsuchihashi K, Wakabayashi T, Nakaiharu N, Doi A, Hashimoto A, Kobayashi H, Shimamoto K. Impaired exercise-related myocardial uptake of technetium-99m-tetrofosmin in relation to coronary narrowing and diabetic state: assessment with quantitative single photon emission computed tomography. *Jpn Heart J* 42(1):29-42, 2001.
66. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, Rambaldi P, Mansi L, Torella D, Gentile S, Turco S, Torella R, Salvatore T. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 36(1):219-226, 2000.
67. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 25(9):1551-1556, 2002.

68. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, Ziegler A, Weiss M, Tatsch K, Standl E. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 16(3):220-227, 2002.
69. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 86(3):309-312, 2000.
70. Sinusas AJ, Shi Q, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, Wackers FJ, Zaret BL. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. *J Nucl Med* 35(4):664-671, 1994.
71. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, Gersh BJ, Gotto AM, Gould KL, Greenland P, Grundy SM. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 92(1):2-4, 1995.
72. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37(4):1053-1059, 2001.
73. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 46 Suppl 2:S67-S76, 1997.
74. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16(2):434-444, 1993.

75. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 34(1):55-68, 1997.
76. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS, Morris DC, King SB. Influence of Diabetes Mellitus on Early and Late Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation* 91:979-989, 1995.
77. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, Allman KC, Sandford T, Feldman EL, Wieland DM, Corbett J, Schwaiger M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 31(7):1575-1584, 1998.
78. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14(1):49-57, 1989.
79. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405-412, 2000.

80. Taki J, Fujino S, Nakajima K, et al. ^{99m}Tc -sestamibi retention characteristics during pharmacologic hyperemia in human myocardium; comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flow wire. *J Nucl Med* 42:1457-1463, 2001.
81. Tsujimoto G. Impaired coronary microvascular function in diabetics. *Ann Nucl Med* 14(3):165-172, 2000.
82. Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 27(4):636-641, 1998.
83. Wilson PWF. Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 30(4):857-881, 2001.
84. Yarom R, Zirkin H, Stammler G, Rose AG. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol* 166(3):265-270, 1992.
85. Yasuda I, Kawakami K, Shimada T, Tanigawa K, Murakami R, Izumi S, Morioka S, Kato Y, Moriyama K. Systolic and diastolic left ventricular dysfunction in middle-aged asymptomatic non-insulin-dependent diabetics. *J Cardiol* 22(2-3):427-438, 1992.
86. Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Yang W, Shin WS, Yamada N, Ohtomo K, Nagai R. Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med* 41(6):978-985, 2000.

87. Yoon JK, Lee KH, Park JM, Lee SH, Lee MK, Lee WR, Kim BT. Usefulness of diabetic retinopathy as a marker of risk for thallium myocardial perfusion defects in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 87(4):456-459, 2001.
88. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 63(1):208-214, 1986.
- 