

DIABETES MELLİTUS HASTALARINDA KORONER KAN AKIMI REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TC-99M SESTAMİBİ MİYOKART PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNİN NİCELİKSEL ANALİZİ

Ümit Özgür AKDEMİR^{1*}, Tamer ATASEVER¹, İlhan YETKİN²

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, diabetes mellitus (DM) hastalarında özel bir niceliksel analiz yöntemi uygulayarak, Tc-99m sestamibi miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) verilerinden koroner kan akımı rezervinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Elli yaş üzerinde, en az 10 yıldır DM tanısı ile izlenen, hipertansiyonu, bilinen koroner arter hastalığı (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 Tc-99m sestamibi MPS tetkiki uygulandı. Stres 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: Hesaplanan %IR değerleri diyabetli hastalarda kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p = 0,27$) düşük bulundu. Beş DM hastasında ve iki kontrol hastasında MPS'de miyokart iskemisi saptanması nedeniyle, bu hastalar dışarıda bırakılarak istatistiksel analiz tekrarlandığında %IR değerleri yönünden bulgularda değişiklik olmadı ($p = 0,27$). Tüm grupta miyokart iskemisi saptananlarda %IR değerleri miyokart iskemisi saptanmayanlara oranla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p = 0,02$).

Sonuç: DM hastaları ile kontrol grubu arasında %IR değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna rağmen hem DM hastalarında hem de miyokart iskemisi saptananlarda %IR değerlerinin daha düşük bulunmuş olması, rutin MPS verilerinin niceliksel olarak değerlendirilmesinin uygulanabilirliği ve KAH tanısına katkısı yönünden ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi, Koroner Akım Rezervi.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF TC-99M SESTAMIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN THE EVALUATION OF CORONARY BLOOD FLOW RESERVE IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the additional diagnostic value of a specific quantification methodology applied to routine MPS in the evaluation of coronary blood flow reserve in a group of patients with type-2 DM.

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

Results: The calculated %IR values were lower in diabetic patients, although the difference was not statistically significant ($p = 0.27$). Because MPS revealed myocardial ischemia in 5 diabetic and 2 control patients, statistical analysis was repeated after exclusion of these ischemic patients. However, the result of this analysis was similar ($p = 0.27$). In the whole study groups, %IR values were significantly lower in patients with myocardial ischemia compared to patients with normal MPS findings ($p = 0.02$).

Conclusion: With respect to %IR values, no significant difference was found between diabetic patients and the control group. However, the finding that %IR values were lower both in diabetics compared to controls and in ischemic patients compared to non-ischemic patients is promising for the applicability of quantitative analysis of routine MPS data and its possible contribution to the diagnosis of coronary artery disease.

Key Words: Diabetes Mellitus, Myocardial Perfusion Scintigraphy, Coronary Flow Reserve.

Geliş Tarihi: 18/10/2007

Kabul Tarihi: 12/11/2007

Received: October 18, 2007

Accepted: November 12, 2007

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni diyabete ikincil gelişen vasküler komplikasyonlardır. Diyabetlilerde koroner arter hastalığı (KAH) kontrol gruplarına oranla 2-3 kat daha fazla görülmekte ve hastaların yaklaşık %65'inde ölüm nedenini oluşturmaktadır.¹⁻³ Koroner arterleri normal bulunan diyabetlilerde ise mikrovasküler patolojilere bağlı olarak koroner kan akımı rezervinin normale göre düşük olduğu gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Bu bulgu DM hastalarında KAH'nın daha olumsuz seyretmesi ve diyabetik kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkilendirilmektedir.⁷⁻⁹

DM ile koroner kan akımı rezervi ilişkisi, pozitron emisyon tomografisi kullanılarak mutlak miyokart kan akımı değerlerinin ölçülmesi ve koroner vazodilatasyon kapasitesinin hesaplanması ile incelenmektedir.¹⁰ Ancak yapılan sınırlı sayıda çalışma diyabetli hastalarda KAH'nın araştırılmasında Tc-99m sestamibi miyokart perfüzyon sintigrafisinin (MPS) de koroner akım rezervinin öngörülmesinde kullanılabileceğini göstermiştir.^{4,11} MPS'nin KAH'nın araştırılmasında yaygın olarak kullanılan ve girişimsel olmayan bir tanı yöntemi olması nedeniyle koroner kan akımı rezervinin bu yöntem ile ölçülebilir olması önemlidir. Bu çalışmada bilinen koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda Tc-99m sestamibi MPS ile koroner akım rezervinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta ve Kontrol Grubu

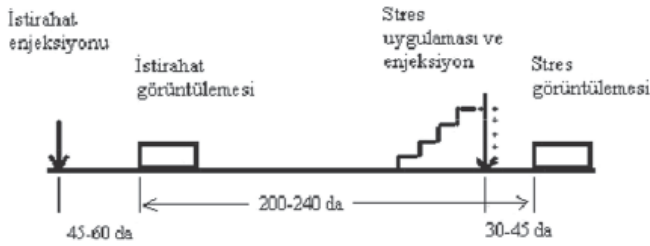
Hasta grubu olarak çalışmaya en az 10 yıldır (10-29 yıl) DM tanısı ile izlenen, hipertansiyonu, sigara kullanımı, bilinen koroner arter hastalığı veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü olmayan 38 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi (BMI) bakımından eşdeğerde, MPS tetkiki için refere edilen, ancak belirtileri ve risk faktörleri ile KAH yönünden düşük risk taşıyan 19 birey ile kontrol grubu oluşturuldu.

Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi

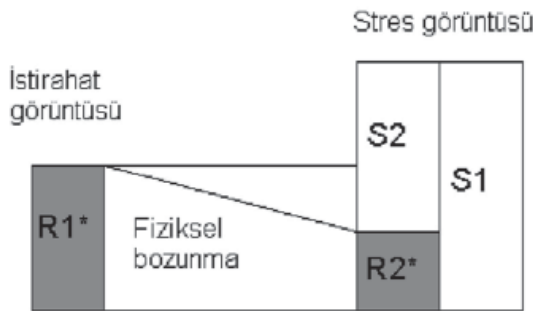
Hastalara MPS görüntülemesi bölümümüzde rutin olarak uygulanan tek gün istirahat-stres Tc-99m-sestamibi protokolüne (Şekil 1) uygun olarak yapıldı. Hastalar tetkik öncesinde en az dört saat aç kaldılar. İstirahat görüntülemesi için hastalara 11 ± 3 mCi Tc-99m-sestamibi intravenöz yoldan enjekte edildi. Tetkikin ikinci aşamasında stres, hastaların efor bandında Bruce protokolüne göre yürütülmesi ile gerçekleştirildi. Egzersizin sonlanmasından bir dakika önce 25 ± 4 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 ile farmakolojik stres uygulanması yapıldı. Hastalara rad-

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



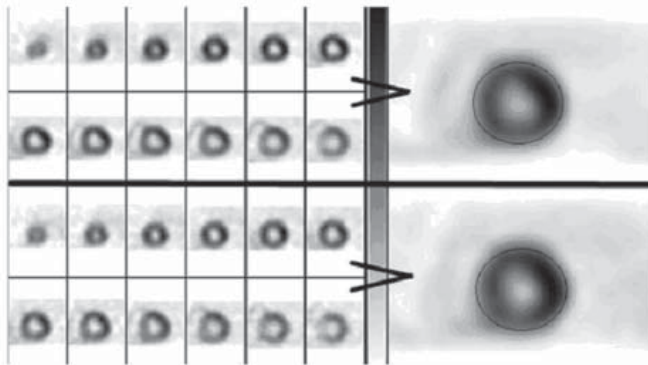
Şekil 1: Tek gün istirahat-stres Tc-99m-sestamibi MPS görüntüleme protokolü.



- 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*

Şekil 2: MPS verilerinin niceliksel analizi. Şekilde egzersiz sırasında miyokart sayımlarında meydana gelen göreceli artışın (%IR), radyofarmasötüğün fiziksel bozunması sonucunda aktivitesinde meydana gelen azalma ve enjekte edilen radyofarmasötik dozları dikkate alınarak nasıl hesaplandığı gösterilmiştir.



Şekil 3: Miyokart sayımlarının ölçülmesi. Kısaca kesitlerinin toplanmasından sonra (üst sıra stres, alt sıra istirahat görüntüdür.), miyokart dairesel bir ilgi alanı içine alınarak miyokart sayımları elde edildi.

yofarmasötüğün enjekte edilmesinden hemen önce ve enjekte edildikten hemen sonra enjektörlerdeki aktivite miktarları (mCi) doz kalibratöründe ölçülerek kaydedildi. MPS görüntülemeleri Optima NX (GE Medical Systems) kamera sisteminde yapıldı. Kaydedilen görüntüler Emory Cardiac Toolbox paket programı kullanılarak işlemlendi

Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi Verilerinin Analizi

Hastaların MPS görüntüleri ham verilerin, kesitsel görüntülerin ve polar haritaların görsel olarak topluca değerlendirilmesi sonrasında raporlandırıldı. Sol ventrikülde miyokart sayımlarında egzersiz sırasında istirahat görüntülemeye oranla meydana gelen artış (%IR) Sasao ve ark. tarafından kullanılan yöntemle, enjektör ve miyokart sayımları kullanılarak hesaplandı (Şekil 2). Bu yöntemde miyokart sayımları, kısa eksen kesitlerinin toplanması ile elde edilen toplu görüntüleme miyokartı içine alan dairesel ilgi alanları çizilerek elde edildi (Şekil 3). Hastalara enjekte edilen dozlar (mCi), enjektörlerin enjeksiyondan hemen önce ve sonra doz kalibratöründe saydırılması ile belirlendi.

İstatistiksel analiz

İncelenen parametrelere ilişkin istatistiksel değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İki grubun ortalama değerleri arasındaki farklılıklar nitel değişkenler için χ^2 testi ve sürekli nicel değişkenler için t-testi kullanılarak incelendi. Elde edilen p değerlerinin 0,05'in altında olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen DM hastaları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi (BMI) özellikleri yönünden anlamlı bir farklılık mevcut değildi (Tablo I). MPS tetkiki DM ve kontrol grubunda ikişer hastaya dobutamin verilerek, diğer 53 olguda yürüme bandında efor uygulaması ile gerçekleştirildi. Tüm hastalarda efor uygulamasında hedeflenen efor düzeyine (>hedeflenen kalp hızının %85'i) ve maksimal farmakolojik stres dozuna (40 μ gr/kg/dakika) herhangi bir komplikasyon meydana gelmeden ulaşıldı.

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. Hiçbir hastada miyokart enfarkti ile uyumlu olabilecek MPS bulgusu gözlenmedi. MPS'de miyokart iskemisi saptanan ve ayrıntılı bir değerlendirme için kardiyoloji 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 kardiyoloji bölümünce izleme alındı. Sol ventrikülde miyokart sayımlarında stres sırasında meydana gelen göreceli artışı temsil eden %IR değerleri, diyabetli grupta kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo I). Miyokart iskemisi saptanan hastaların çıkarılmasından

Tablo 1: Hastalara ilişkin yaş, cinsiyet, BMI özellikleri, MPS bulguları ve %IR değerleri.

	DM (n = 38)	Kontrol (n=19)	p değerleri
Yaş	56 ± 7	54 ± 6	0,16
Erkek	16	10	0,45
Kadın	22	9	
BMI (kg/m2)	27 ± 4	27 ± 3	0,84
Miyokart iskemisi (MPS)	5 (%13)	2 (%10)	0,78
%IR (tüm hastalarda)	33 ± 26	41 ± 24	0,27
%IR (iskemisi olmayanlarda)	24 ± 8	38 ± 27	0,27

BMI: vücut kitle endeksi, MPS: miyokart perfüzyon sintigrafisi, %IR: artış oranı.

sonra, sadece MPS bulgusu normal olarak değerlendirilenlerde yapılan aynı karşılaştırmada da benzer sonuçlar bulundu (Tablo I). Ayrıca tüm grupta miyokart iskemisi saptanan hastalar ile MPS bulgusu normal olanlar arasında %IR değerleri karşılaştırıldı ve miyokart iskemisi olanlarda %IR değerlerinin MPS bulguları normal olanlardan düşük olduğu (sırasıyla 24 ± 8 ve 38 ± 27) gözlemlendi ($p = 0,02$).

TARTIŞMA

Egzersiz veya vazodilatör ajanlara bağlı olarak koroner vasküler yatakta meydana gelen hiperemi, Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanları aracılığıyla, sol ventrikülden elde edilen sayımlar ve enjekte edilen radyoaktivite miktarları kullanılarak MPS ile niceliksel olarak değerlendirilebilmektedir.^{4,11-14} Biz de bu çalışmada, özel bir niceliksel analiz yöntemi kullanılarak, DM tanılı ve bilinen koroner arter hastalığı olmayan bir hasta grubunda Tc-99m sestamibi MPS verilerinden miyokart kan akımı değişikliklerini (%IR) değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmada, hesaplanan %IR değerlerinin diyabetli hastalarda kontrollere oranla düşük olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p = 0,27$). Ayrıca MPS ile gösterilen miyokart iskemisinin obstrüktif koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceği ve %IR değerlerini anlamlı ölçüde etkileyebileceği düşünüldükçe, miyokart iskemisi saptanan 5 hasta dışarıda bırakıldı ve istatistiksel analiz tekrarlandı. Bu karşılaştırma sonucunda da %IR değerlerinin diyabetli hastalarda kontrollere oranla düşük olduğu, ancak yine bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p = 0,27$). Bu iki analizde sonuçların aynı olması, diyabetlilerde ve kontrollerde benzer oranlarda miyokart iskemisi saptanması ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Miyokart iskemisi saptananlarda %IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p = 0,02$) düşük bulunmuş olması ise obstrüktif koroner arter hastalığının koroner akım rezervini belirgin olarak etkilemesine bağlı olarak değerlendirildi. Bu bulgular diyabetli hastalarda yapılmış benzer çalışmaların bulguları ile paralellik göstermektedir.^{4,11}

Bilinen makrovasküler koroner arter hastalığı olmayanlarda bu yöntemle elde edilen sayısal değerlerin koroner damarlarda endotel fonksiyonunu ve kalbin mikrovasküler dolaşımını yansıttığı düşünülmektedir.⁴⁻¹⁰ Bu iki değişkenin diyabete

bağlı kardiyomiyopatinin patofizyolojisinde önemli rolü bulunmaktadır.¹⁵⁻¹⁶ Koroner akım rezervini ölçmek için başvuru olan 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. Ancak ülkemizde henüz bu çalışmalar yapılamamaktadır. PET görüntüleme çalışmalarında, hiperemik kan akımının diyabetlilerde sağlıklı kontrollere oranla %20-30 daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{6,10,17-18} PET ile görüntüleme olanağının yaygın olmaması ve yüksek maliyeti, MPS'nin koroner akım rezervinin ve mikrovasküler dolaşımın değerlendirilmesinde kullanımı çabalarını doğurmuştur.

Bu çalışmada diyabetlilerde %IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrollerden düşük bulunması, ayrıca miyokart iskemisi saptananlarda %IR değerlerinin anlamlı ölçüde düşük olması, rutin MPS görüntülemesine eklenen bu niceliksel analiz yönteminin uygulanabilirliği konusunda ümit vericidir. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemli kısıtlılık hem diyabetli grupta hem de kontrol grubunda tüm hastaların girişimsel koroner anjiyografi ile makrovasküler KAH yönünden değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmaya klinik özelliklerine göre dahil edilen her iki gruptan toplam 5 hastada miyokart iskemisi saptanmış, ancak bu hastaların çıkarılmasından sonra tekrarlanan niceliksel analizde de sonuçlar benzer bulunmuştur. Koroner anjiyografi yapılamadığı için MPS'de iskemi bulgusu vermeyen olası koroner arter darlıklarının %IR değerlerine etkisi bilinmemektedir.

Tc-99m perfüzyon ajanları ile miyokart kan akımının sayısallaştırılmasının ilişkin bir diğer kısıtlılık da tetkikin doğasından kaynaklanmaktadır. MPS ile koroner kan akımını doğrudan ölçmek olanaklı değildir. MPS verilerinin sayısallaştırılmasında yapılan, istirahat koşulları ile hiperemi arasında miyokart sayımlarında meydana gelen göreceli değişimin belirlenmesidir. Miyokart sayımları kısmi hacim etkisi, yumuşak doku atenuasyonu gibi fiziksel ve kalp atım hacmi gibi fizyolojik birçok değişkenden etkilenebilmektedir.¹⁹ Bu nedenle MPS yönteminin koroner akım rezervini göstermede başarısı farklı hasta gruplarında intravasküler Doppler ultrasonografi veya PET görüntüleme ile karşılaştırılarak sınıanmış, ben-

zer bir yöntemle hesaplanan global ve bölgesel %IR değerlerinin KAH tanısında ve vasküler stenozun ciddiyetinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.^{12,14,20}

Çalışmamızda DM hastalarının beşinde (%13) miyokart iskemisi saptadık. Diyabetli hastaların miyokart iskemisi varlığı yönünden değerlendirildiği çalışmalarda, seçilen hasta grubunun özelliklerine bağlı olarak farklı oranlarda (%6 - %26) miyokart iskemisi saptandığı bildirilmektedir.²¹⁻²² KAH'nın genel topluma göre diyabetlilerde daha sık olarak görülmesi, belirtisiz seyredebilmesi ve daha olumsuz bir prognoza sahip olması nedeniyle, 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.^{2,23}

Sonuç olarak; diyabete bağlı olarak gelişen makrovasküler KAH'nın tanısında başvuru Tc-99m sestamibi MPS tetkiki, miyokart kan akımında strese bağlı gelişen hipereminin ve dolayısıyla koroner yatakta mikrovasküler dolaşımın da değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla rutin MPS verilerinin niceliksel olarak analiz edilmeleri faydalı olabilir. Bilinen KAH bulunmayan ve en az 10 yıldır DM tanısı olan hasta grubumuzda uyguladığımız niceliksel değerlendirmenin sonuçları yöntemin uygulanabilirliği yönünden ümit vericidir. Ancak koroner kan akımının niceliksel analizinde MPS tetkikinin doğruluğunun, çeşitli hasta gruplarında eş zamanlı olarak yapılan intravasküler Doppler ultrasonografi veya PET görüntüleme ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yazışma Adresi

Ümit Özgür AKDEMİR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 2026175

uoakdemir@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, et al. Fasting and post-challenge glycemia and cardiovascular disease risk: the framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002; 25:1845-1850.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-1146.
- Wilson PWF. Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001; 30:857-881.
- Storto G, Pellegrino T, Sorrentino AR, et al. Estimation of coronary flow reserve by sestamibi imaging in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries. *J Nucl Cardiol* 2007; 14:194-199.
- Nishino M, Hoshida S, Egami Y, et al. Coronary flow reserve by contrast enhanced transesophageal coronary sinus Doppler measurements can evaluate diabetic microvascular dysfunction. *Circ J* 2006; 70:1415-1420.
- Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998; 47:248-254.
- Goodfellow J. Microvascular heart disease in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 2):S130-133.
- Tsujimoto G. Impaired coronary microvascular function in diabetics. *Ann Nucl Med* 2000; 14:165-172.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548-1551.
- Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, et al. Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000; 41:978-985.
- Sasao H, Nakata T, Tsuchihashi K, et al. 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* 2001; 42:29-42.
- Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, et al. Quantitative assessment of myocardial 99mTc-sestamibi uptake during exercise: usefulness of response rate for assessing severity of coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1998; 62:592-598.
- Sasao H, Nakata T, Hashimoto A, et al. Quantification of limited augmentation of myocardial (99m)Tc-tetrofosmin uptake at exercise in stable coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2001; 22:955-962.
- Taki J, Fujino S, Nakajima K, et al. 99mTc-sestamibi retention characteristics during pharmacologic hyperemia in human myocardium; comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flow wire. *J Nucl Med* 2001; 42:1457-1463.
- Strauer BE, Motz W, Vogt M, et al. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997;46 (Suppl 2):S119-124.
- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25(4):543-567.
- Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80:94-101.
- Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, et al. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1575-1584.
- Da Silva AJ, Tang HR, Wong KH, et al. Absolute Quantification of Regional Myocardial Uptake of 99mTc-Sestamibi with SPECT: Experimental Validation in a Porcine Model. *J Nucl Med* 2001; 42:772-779.
- Buell U, Kaiser HJ, Dupont F, et al. 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* 1990; 16:3-9.
- Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47:37-44.
- Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79:134-139.
- Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1393-1395.