

Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve ilişkili risk faktörleri

Silent myocardial ischemia and related risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

Mehmet Zorlu¹, Ayşen Helvacı¹, Muharrem Kıskaç¹, Servet Yolbaş¹, Cüneyt Ardıç², Mustafa Oran³, Mine Adaş¹

¹Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul; ²Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul; ³Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İstanbul- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.02.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 19.02.2010

ÖZET

Amaç: İskemik kalp hastalığı olmayan Tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda sessiz miyokardiyal iskemisi (SMI) sıklığını araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik hastalardaki kan basıncı, lipid profili, sigara kullanımı, cinsiyet, aile öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ), mikroalbuminüri, duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri ölçülerek, efor testi sonuçları ile ilişkisi araştırıldı. önceden bilinen koroner arter hastalığı bulunmayan, efor veya istirahat dispnesi tanımlamayan, 35-70 yaş arası ve kan basıncı 140/80 mmHg'nin altında olan, 150 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara sessiz miyokard iskemisi sıklığını araştırmak üzere efor testi yapıldı ve test pozitif çıkanlara anjiyografi uygulandı.

Bulgular: Efor testi yapılan hastalardan 20'sinde (%13.3) efor testi sonucunda miyokard iskemisi saptanırken, 130 (%87.7) hastada test sonucu negatif bulundu. Efor testi pozitif olan 20 hastaya iskemiye doğrulamak için koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi sonucunda 13 (%8.6) hastada koroner arter darlığı, 3 (%2) hastada ise kritik olmayan darlık saptandı. Böylece toplam olarak 16 (%10.6) hastada miyokard iskemisi saptandı.

Tip 2 DM'li sessiz iskemi pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, trigliserid, HDL-K, kan basıncı, VKİ ve hsCRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Tip 2 DM'li hastalarda yüksek LDL-K, kötü glisemik kontrol (yüksek HbA1c) ve mikroalbuminürinin bulunması sessiz iskemi açısından anlamlı risk oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, sessiz miyokardiyal iskemi, lipoproteinler, vücut kitle indeksi, elektrokardiyografi

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to investigate the frequency of silent myocardial ischemia (SMI) in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) who do not have ischemic cardiac disease.

Materials and Methods: To examine the relationship between ischemic cardiac disease and related factors such as blood pressure, lipid profile, smoking, gender, family history, body mass index (BMI), microalbuminuria, hsCRP, 150 diabetic patients who have never had any known coronary artery disease, exertional or rest dyspnea and labored breathing, aged between 35 and 70 years were included. Effort testing (treadmill) were performed to examine the existence of SMI.

Results: Effort testing gave positive result for SMI in 20 patients and negative in 130 patients. Coronary angiography was performed in 20 patients with positive effort testing results. The frequency of SMI was found as %13.3 by effort testing. The frequency of SMI (including non-critical patients) was %10.6 (16 patients) by using coronary angiography, which 13(8.6%) had critical and 3(2%) had non-critical coronary stenosis. No significant differences were found in age, gender, diabetic duration, trigliserid, HDL- cholesterol, blood pressure, BMI and hsCRP levels between positive and negative SMI patients with Type 2 DM.

Conclusion: We determined that high LDL-Cholesterol and HbA1c and existence of microalbuminuria indicated significant SMI risk for patients with Type 2 DM.

Key words: Diabetes mellitus, silent myocardial ischemia, lipoproteins, electrocardiography

GİRİŞ

DM insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle oluşan hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

DM önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olup, çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır. Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında diyabetiklerde 2-4 kat daha fazla, morbidite de daha yüksektir. Diyabetli hastalarda ölümlerin %70-80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Göğüs ağrısı, koroner arter hastalığının (KAH) ana semptomudur ve en sık şikayet tipidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, birçok hastanın koroner arterlerde lezyonu olmasına rağmen göğüs ağrılarının olmadığı gösterilmiştir^{1,2}. Tip2 DM'de SMI, ağrısız miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği normal populasyondan daha sık görülmekte ve mortalitesi daha yüksek seyretmektedir. Tip2 DM'nin oluşumunda etkili olan çevresel faktörlerin elimine edilmesi, ateroskleroza neden olan diğer faktörlerden hipertansiyon (HT), hiperlipideminin tedavisi ve diyabette kan şekerinin sıkı kontrolüyle koroner kalp hastalıkları ve diğer aterosklerotik komplikasyonlar büyük ölçüde engellenecektir.

Bu çalışmada amaç: İskemik kalp hastalığı açısından semptom ve öyküsü olmayan Tip 2 diyabetik hastalarda SMI sıklığını araştırmak; diyabetik hastalardaki tansiyon ve lipid profili, sigara kullanımı, cinsiyet, aile öyküsü, VKİ, mikroalbuminüri, hsCRP gibi faktörlerle iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek ve efor testi (treadmill) kullanarak diyabetik hastalardaki SMI'nin tespitidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Daha öncesinde bilinen bir KAH bulunmayan; efor veya istirahat dispnesi, nefes darlığı tanımlamayan, 150 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre DM tanısı konuldu.

ADA kriterleri (2004)³:

1. Diyabet semptomlarının (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan

kilo kaybı) yanı sıra rastgele plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması

2. Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması

3. Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat kan şekeri değerinin 200 mg/dL veya üzerinde bulunması.

Bu üç kriterden herhangi birinin varlığı ADA tarafından DM tanısı için yeterli bulunmuştur.

Hastalar İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçilen 150 diyabetik hasta üzerinde yapıldı. Çalışmamız için etik kurul onayı ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Hastaların 77'si erkek ve 73'ü kadındı; yaşları 37 ile 70 arasındaydı. İstirahat EKG'lerinde iskemi lehine herhangi bir bulgu yoktu. Hastalar; yaş, cinsiyet, VKİ, aile öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon sıklığı, HbA1c, hs CRP, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri, efor testi (treadmill) pozitifliği açısından karşılaştırıldı.

Maksimal semptom sınırlı egzersiz protokolü treadmill Kardiosis cihazı ile Bruce protokolüne göre uygulanmıştır. Egzersiz boyunca 12 EKG lead'i kayıt yaptı ve kan basıncı dinlenmede ve her bir kademe sonunda ölçüldü. Egzersiz testi eğer hasta yaş için beklenen kalp hızının %85'ine erişmiş ise maksimal olarak ya da hasta bu orana erişmemişse submaksimal olarak tanımlanmıştır. Submaksimal test, EKG belirtileri ve/veya iskemi semptomları olmadan teşhise yönelik olarak düşünülmüştür.

Efor testi (treadmill) pozitif olarak saptanan hastalar SMI açısından pozitif olarak değerlendirildi ve hastaların rızası alınarak koroner anjiyografileri yapıldı. Anjiyografide %70 ve üzeri koroner darlık, iskemi oluşturabilecek anlamlı darlık olarak öngörüldü. Hastaların tümüne efor testi (treadmill) yapıldı. 20 hastada efor testi pozitif, 130 hastada ise efor testi negatif bulundu. Efor testi pozitif olan 20 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi sonuçlarına göre hastalara uygun cerrahi veya medikal tedavi yapıldı.

BULGULAR

Toplam hastaların yaş ortalaması 54.2±8.5 yıl idi. Yaş ortalaması sessiz iskemi negatif olan hastalarda 54.1±8.7 yıl, sessiz iskemi pozitif olan hastalarda 55.1±7.1 yıl idi. Anjiyografileri sonucunda dört has-

tada tek damar hastalığı, iki hastada tek damar ve yan dal hastalığı, üç hastada iki damar hastalığı, 4 hastada üç damar hastalığı tespit edildi. Sonuç olarak koroner anjiyografi neticesinde 6 hastaya PTCA + stent, 2 hastaya CABG operasyonu uygulandı. Koroner arter darlığı %30 -60 arasında tespit edilen 5 hastaya yoğun medikal tedavi önerildi. Geri kalan 7 hastanın 3'ünde kritik olmayan darlıklar saptanırken, diğer 4 hastada da normal koroner arterler saptandı ve medikal takip önerildi.

Efor testi sonucu saptanan SMI sıklığı %13.3 iken koroner anjiyografik olarak doğrulanan KAH sıklığı (nonkritik darlıklı hastalar dahil edilirse) %10.6 ve koroner anjiyografide kritik olmayan dar-

lıklı hastalar alınmazsa KAH sıklığını %8.6 olarak tespit ettik. Çalışmamıza göre koroner anjiyografi-deki nonkritik darlıklı hastaları dahil etmediğimizde efor testinin pozitif prediktif değerini %65, nonkritik darlıkları dahil ettiğimizde %80 olarak bulduk.

Diyabetik hastaların, LDL kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, aile anamnezi ve HT ile SMI arasındaki ilişki irdelendi. Kardiyovasküler risk faktörü sayısı ile SMI prevalansı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 2 risk faktörüne sahip hastalarda SMI prevalansı %8.3, üç risk faktörü olanlarda %13.3, dört risk faktörü olanlarda %16.6 ve 5 risk faktörü olanlarda ise %33.3 bulundu.

Tablo 1. Sessiz iskemi bulunan ve bulunmayan grupların karşılaştırılması (Ort±SD) VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

	Sessiz iskemi (-) (n=130)	Sessiz iskemi (+) (n=20)	P
Yaş (yıl)	54.1±8.7	55.1±7.1	0.631
VKİ (kg/m ²)	29.6±4.5	30.4±4.3	0.422
Diyabet süresi (yıl)	5.5±2.5	7.3±4.5	0.092
HDL-K (mg/dl)	46.4±9.9	43.5±12.9	0.247
LDL-K (mg/dl)	122.6±31.0	139.1±33.5	0.030
Trigliserit (mg/dl)	192±81	209±101	0.392
HbA1c (%)	8.0±1.7	9.1±2.2	0.013
hsCRP (mg/dl)	0.35±0.47	0.58±0.50	0.051
Mikroalbuminüri (mg/gün)	52.1±63.4	84.8±86.8	0.044

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı riski normal popülasyonla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca KAH'ın prognozu, diyabetiklerde daha kötüdür ve miyokardiyal iskemi süreci diyabetiklerde kısa ve uzun dönemde daha yüksek ölüm oranına sebep olduğu için daha ciddidir^{4,5}. İlk kardiyak olaydan sonra bile diyabetik hastaların yaklaşık %50'si bir yıl içinde ölmekte ve ölümlerin %50'si daha hastaneye ulaşmadan olmaktadır⁶.

Göğüs ağrısı, koroner arter hastalığının ana semptomudur ve en sık şikayet tipidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, birçok hastanın koroner arterlerde lezyonu olmasına rağmen göğüs ağrılarının olmadığı gösterilmiştir^{7,8}. Göğüs ağrısı olmadan

gelişen miyokardiyal iskemi, SMI olarak tanımlanmaktadır⁹. Diyabetik hastalarda göğüs ağrısının algılanamaması sonucu oluşan sessiz iskeminin, diyabetik kardiyonöropati sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Kardiyonöropati nedeniyle diyabetik hastalarda ağrı eşiği yükselmiştir. Diyabetiklerde otonom nöropati geliştikten sonra, ortalama üç yıl içinde çeşitli komplikasyonlardan %50'nin üzerinde mortalite görülür. Diyabetik kardiyonöropati; miyokardın duyuşal ve motor sinir liflerinde ileti yavaşlaması, sempatik ve parasempatik denervasyonu sonucu oluşur. Diyabetik kardiyonöropatinin göğüs ağrısının algılanmasını engellediği gibi, miyokard iskemisi ve ani kardiyak ölümlere de neden olan bir faktör olduğu tespit edilmiştir¹⁰.

DeLuca ve ark., koroner risk faktörü sayısı arttıkça, SMI prevalansının da yükseldiğini tespit etmişlerdir (0-2, 3-4 ve 5 risk faktörü için sırasıyla %13, %25, %45)¹¹. Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların, LDL kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, aile anamnezi ve HT ile SMI prevalansı arasında risk faktörü sayısı açısından; iki risk faktörüne sahip hastalarda SMI prevalansı %8.3, üç risk faktörü olanlarda %13.3, dört risk faktörü olanlarda %16.6 ve beş risk faktörü olanlarda ise %33.3 bulduk.

Fleg ve ark.¹² 407 sağlıklı asemptomatik gönüllüde SMI'nın prevalans ve prognozunu treadmill egzersiz EKG testini ve egzersiz talyum miyokard sintigrafisini bir arada kullanarak değerlendirmişlerdir. Teste tabi tutulan tüm hastaların %6'sında egzersizin indüklediği SMI mevcuttu. Bu çalışma, egzersizin indüklediği SMI'nin 5. ve 6. dekatlarda %2'den 9. dekada %15'e progressif olarak yükseldiğini de göstermektedir¹². Bizim çalışmamızda ise sessiz iskemi saptanan grupla iskemi saptanmayan grup arasında anlamlı yaş farkı saptanmadı.

Inoguchi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 60 yaşını geçmiş ve 10 yılın üzerinde diyabet öyküsü bulunan hastalarda, artan koroner arter hastalığı riski nedeniyle düzenli takip önerilmektedir¹³. Çalışmamızda efor testi ile SMI saptanan hastalarda diyabet süresi <10 yıl olanlarda SMI sıklığı %11.6 ≥10 yıl olanlarda %30.7 Koroner anjiyografik olarak doğrulanan KAH 'ı bulunan hastalar arasında diyabet süresi <10 yıl olanlarda KAH sıklığı %7.2, ≥10 yıl olanlarda %23.1 olarak bulunmuştur. Sonuç çalışılan hasta sayıları arttırıldığında 10 yıl ve üzeri DM'u olan hastalarda SMI sıklığının artabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Birçok çalışma, diyabetiklerde KAH'nın diyabetin şiddeti ve glisemi kontrolü ile değil de, diyabetin süresi ile ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur^{14,15}.

Ateroskleroz ve diyabet üzerine olan Milan Araştırması, diyabetik erkeklerde daha yüksek KAH seviyesi tespit etmiştir¹⁶. Gökcel ve ark., tip 2 DM'lu asemptomatik %14.1 erkek ve %3.1 kadın hastada anjiyografik olarak önemli koroner arter stenozu saptadılar¹⁷. Yine diğer araştırmalarda KAH'nın erkek cinsiyetinde daha yaygın olduğu görülmüştür^{18,19}. Cinsiyetin erkek olması yalnız başına bir risk faktörü olsa da Sargın ve ark.nın yaptığı çalışmada diyabetik erkek ve kadın hastalar arasında KAH prevalansına bağlı olarak belirgin bir fark-

lılık ortaya çıkmamıştır²⁰. Bizim çalışmamızda SMI görülme prevalansı erkeklerde %14.2 kadınlarda %12.3 olarak bulundu.

MISAD grubu, KAH prevalansı ile erkek ve kadın hastalardaki VKİ'ler arasında olası bir korelasyon üzerinde durmuş; ama belirgin bir farklılık bulamamıştır^{21,22}. Yine anjiyografik olarak doğrulanan KAH saptanan hastalarda erkek ve kadınlar arasında VKİ açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımıza göre de iki grup arasında VKİ arasında anlamlı fark bulunmadı. Sonucumuz MISAD gurubunun sonucuyla benzerdir.

Hemoglobinopatisi olmayan sağlıklı bireylerde HbA1c düzeyi total hemoglobin miktarının %4-6'sı kadardır. Bu değer normal kan glikoz seviyelerinde enzimatik yolla glikolize olmuş hemoglobin miktarıdır. Yüksek kan şekere düzeylerinde ise hemoglobinin nonenzimatik yolla glikolize olması sonucu bu oran artar. Diyabetik bir hastada HbA1c düzeyleri %6.5'in altında ise iyi glisemik kontrolden bahsedilir. Bu oran %6.5-7.5 arasında ise sınırdadır, %7.'in üzerinde ise kötü glisemik kontrol söz konusudur²⁷. Bizim çalışmamızda SMI pozitif ve negatif iki grupta da kötü glisemik kontrol söz konusuydu (SMI pozitif grupta HbA1c 9.13, SMI negatif grupta HbA1c 8.04). Bu bulgu, glisemik kontrolün bozulmasının KAH'ı riskini etkilediğini göstermektedir. Ancak, bizim çalışmamızda efor testi pozitif ve negatif olan hastaların HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında, efor testi pozitif hastalarda HbA1c düzeyleri daha yüksek bulundu ve aradaki fark anlamlı bulundu (p=0.013).

Dünya Sağlık Örgütü'nün metabolik sendrom içine kattığı son bileşen mikroalbuminüridir ve 24 saatlik idrarda 30-300mg arasındaki proteinüri mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Mikroalbuminüri diyabetik olanlarda olmayanlara göre iki katın üzerinde sık görülür³⁰. Bizim çalışmamızda SMI pozitif ve negatif gruplar arasında 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu bağlamda üriner albümin ekskresyonu aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bir risk göstergesidir³².

Diyabetik ve sessiz iskemisi olan hastalardaki hsCRP ile ilişkiyi gösteren literatürde fazla bir kaynak bulunmamaktadır. Kılavuzlarda hsCRP'nin geleneksel risk faktörlerine yardımcı ve pekiştirici olarak kullanımının uygunluğunu desteklemektedir⁴². NHANES çalışması hsCRP değerinin diyabet

ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur³³. Bizim çalışmamızda ise sessiz iskemi pozitif ve negatif grup arasında hsCRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Sessiz iskemi pozitif saptanan grup ile sessiz iskemi negatif saptanan grup yaş, VKİ, diyabet yaşı, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HbA1c, hsCRP, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı (sigara, kolesterol, diyabet, yaş, hipertansiyon, obezite) arttıkça sessiz iskemi oranı artmış bulundu. Tip 2 DM'li sessiz iskemi pozitif ve negatif grup hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, trigliserid, HDL-K, kan basıncı, VKİ ve hsCRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tip 2 DM'li hastalarda yüksek LDL-K, kötü glisemik kontrol ve mikroalbuminürinin bulunması sessiz iskemi açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptandı.

KAYNAKLAR

- Lochen ML. The Tromso study: the prevalence of exercise-induced silent myocardial ischemia and relation the risk factors for coronary heart disease in apparently healthy population. *Eur Heart J* 1992; 13: 728-731.
- Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Rajzer M, Stochmal A. Silent myocardial ischemia in patients with essential arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 309-313
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *By Diabetes Care* 27: 5-10, 2004
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 20:736-744, 1992
- Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 224:31-38, 1988
- Haffner SM. Cor. heart dis. in patients with diabetes. *N Engl J Med* 342:1040-1042, 2000
- Lochen ML. The Tromso study: the prevalence of exercise-induced silent myocardial ischemia and relation the risc factors for coronary heart disease in apparently healthy population. *Eur Heart J* 13:728-731, 1992
- Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Rajzer M, Stochmal A. Silent myocardial ischemia in patients with essential arterial hypertension and non- insulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 13:309-313, 1999
- Cohn PF. Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 109:312-317, 1988
- Detrana R, Gianrossi R, Froclicher U. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: A metaanalysis of 22 years of research. *P.Cardiiovasc Dis* 32:173-206, 1989
- DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose intolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 95(12):1472-4, 2005
- Fleg JL, Gerstenbliyh G, Zonderman AB, et al. Prevalence and prognosis significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 81:428- 436, 1990
- Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, Kawano T, Muraio H, Doi T, Nawata H. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 47:42-45, 2000
- Liebow IM, Hellerstein HK, Miller M. Atherosclerotic heart disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 18:438-447, 1955
- Hambly RI, Sherman L, Mehta J, Aintablian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest* 70:251-7, 1976
- Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD Group) Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 79:134-139, 1997
- Gokcel A, Aydin M, Yalcin F, Yapar AF, Ertorer ME, Ozsahin AK, Muderrisoglu H, Aktas A, Guvener N, Akbaba M. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:176-180, 2003
- Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momose A, Yoshizawa K, Shigematsu S, Ishihara F, Niwa A, Yamada T. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 123:46-53, 1992
- Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*, 22:1396-1400, 1999
- Sargin H, Ozisik M, Ozisik NC, Seven O, Orbay E, Gozu H, Sargin M, Tekce M, Yayla A. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 205:351-355, 2005
- Faglia E, Fabrizio F, Patrizia C, Felice P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 25:2032-2036, 2002
- 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;79:134-9.
- Karam JH. Diabetes Mellitus Perspectives on Therapy: ndocronil Metab. *Clin North Am*, 1992; 21:199-219
- Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. For the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in type 2 diabetes (VA CSDM) Group: Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med*. 157:181-88, 1997
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovasculer and microvasculer complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- Gerstei HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, et al. Microalbuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
- Taskiran M, Rasmussen B, et al. Urinary albumin excretion in hospitalize patients with acute myocardial infarctus. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32: 163-6
- Ford ES. Body mass index, diabetes and C reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1971-7