

제2형 당뇨병환자에서 Thallium-201 심근관류 SPECT에 의해 발견한 무증상 심근허혈의 빈도

울산의대 서울아산병원 내분비내과¹, 심장내과², 핵의학과³

김동우¹ · 정은희¹ · 고은희¹ · 김민선¹ · 박중열¹ · 이승환² · 박성욱² · 류진숙³ · 이기업¹

Frequency of Silent Myocardial Ischemia Detected by Thallium-201 SPECT in Patients with Type 2 Diabetes

Dong Woo Kim¹, Eun Hee Jung¹, Eun Hee Koh¹, Min Seon Kim¹, Joong Yeol Park¹, Seung Whan Lee²
Seong Wook Park², Jin Sook Ryu³, Ki Up Lee¹

¹Department of Endocrinology and Metabolism, ²Department of Cardiology,

³Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Background: Silent myocardial ischemia (SMI) is more common in diabetic patients than among the general population. It is not yet established whether a routine screening test for SMI is necessary, and which screening test would be most useful. The purpose of this study was to estimate the prevalence of SMI detected by Thallium-201 perfusion single photon emission computed tomography (SPECT) in type 2 diabetic patients.

Methods: A total of 173 asymptomatic type 2 diabetic patients were included in the study. Thallium-201 perfusion SPECT was performed to screen for SMI.

Results: Among the 173 patients, abnormal perfusion patterns were found in 11 patients. Coronary angiography was carried out for these patients, and significant coronary artery stenosis was found in ten of them (positive predictive value; 90.9%). There was a significant association between SMI and overt albuminuria (OR = 7.33, 95% CI, 1.825-29.437).

Conclusion: Thallium-201 perfusion SPECT is not sensitive enough to identify SMI, but is accurate in detecting decreased myocardial perfusion. This may be a useful screening tool for detecting SMI in type 2 diabetic patients with impaired renal function. (Korean Diabetes J 33:225-231, 2009)

Key words: Albuminuria, Myocardial ischemia, SPECT, Type 2 diabetes mellitus

서 론

관상동맥질환(coronary artery disease)은 죽상경화증(atherosclerosis)에 의해 발생하는 만성 대혈관 합병증으로 당뇨병환자에 있어서 주요한 사망 원인이다¹⁾. 당뇨병환자에서 관상동맥질환의 발생률은 정상인보다 높으며 예후가 불

량하여 높은 장단기 사망률을 보인다²⁾.

흉통을 동반하지 않은 심근허혈을 무증상 심근허혈(silent myocardial ischemia)이라고 하는데³⁾ 유병률은 9~57%로 다양하게 보고되고 있으며^{4,5)} 당뇨병환자에서 높은 유병률을 나타낸다⁶⁻⁸⁾. 제2형 당뇨병환자에서 이러한 무증상 심근허혈을 조기에 진단하는 것이 환자의 생존율을 향상시키는

접수일자: 2009년 3월 4일, 통과일자: 2009년 5월 27일

교신저자: 이기업, 울산의대 서울아산병원 내분비내과, E-mail: kulee@amc.seoul.kr

데 중요할 것으로 생각되나 조기에 진단을 하여 관상동맥 성형술 등의 중재를 하는 것이 예후를 좋게 할지에 대해서는 논란이 있어³⁾ 선별 검사를 시행하여야 하는지, 한다면 어떤 검사를 시행하여야 하는지는 명확하지 않은 실정이다.

Thallium-201은 K^+ 유사체로써 Na^+/K^+ -pump를 통해 세포막을 통과하여 심근에 섭취되는데 이를 이용한 심근관류 single photon emission computed tomography (SPECT)는 1회 주사로 휴식기와 부하기의 심근관류를 모두 검사할 수 있어 심근허혈을 평가하는데 유용한 검사법이다⁹⁾. 그러나, 제2형 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈의 유병률과 관련하여 아직까지 국내에서는 이에 대한 연구가 부족하고 보고된 연구도 대상 환자 수가 적어¹⁰⁾ 적절한 평가를 하기 어려운 실정이다.

이에 저자들은 제2형 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈의 유병률과 위험 요인을 분석하고 무증상 심근허혈을 진단하기 위한 방법으로 Thallium-201 심근관류 SPECT의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 1월부터 2008년 3월까지 서울아산병원 당뇨병센터에 내원한 35세 이상의 제2형 당뇨병환자 중 임의 선택한 173명을 대상으로 하였다. 관상동맥질환의 과거력이 있는 경우, 전형적인 흉통이 있는 경우, 비전형적이라도 흉통이나 호흡곤란을 동반한 경우는 제외하였고 선별 검사에서 정상 심전도 소견을 보인 환자만을 대상으로 하였다.

2. 신체 계측, 생화학적 검사 및 합병증 검사

각 환자에 대해 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간을 조사하고 신체 검사를 통해 신장, 체중을 측정하고 이를 통해 체질량지수를 계산하였다. 문진과 의무기록 검색을 통해 관상동맥질환의 가족력, 흡연력을 조사하였다. 내원 시 수축기 혈압이 140 mm Hg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mm Hg 이상인 경우, 항고혈압제를 복용 중인 경우 고혈압으로 분류하였다. 혈액 검사를 통해 공복혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다. 당뇨병성 신증의 평가를 위해 8시간 소변을 수집하였고 알부민 배설률을 측정하여 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 을 미세알부민뇨(microalbuminuria), 그 이상을 현성 알부민뇨(overt albuminuria)로 분류하였다. 당뇨병성 망막증의 평가를 위해 안저검사를 시행하였고 필

요한 경우 안과 전문의에게 의뢰하였다.

3. 무증상 심근허혈을 진단하기 위한 선별검사

무증상 심근허혈 진단을 위한 선별검사로 심근관류 SPECT를 시행하였다. Adenosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 부하 후 3 mCi Thallium-201을 정맥 주사하였으며 5~10분 후 부하 영상을 얻고 3시간 후에 지연영상을 얻었다. 2명의 핵의학과 의사가 판독하였고 사전에 환자에 대한 정보는 주어지지 않았다. 이상 소견이 발견된 경우 허혈성 심질환의 확진을 위해 관상동맥조영술을 시행하였고 50% 이상의 협착이 발견된 경우 유의한 협착으로 진단하였다.

4. 통계분석

모든 변수값은 중위수(IQR) 또는 비율(%)로 표시하였다. 두 군 간의 연속변수 비교를 위해 비모수적 통계 분석인 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 두 군 간의 비연속변수 비교를 위해 χ^2 test를 이용하였다. 관상동맥 협착의 발생 위험도는 성별, 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 당화혈색소, 저밀도지단백콜레스테롤, 당뇨병성 망막증 여부, 고혈압, 거대알부민뇨, 흡연력, 관상동맥질환의 가족력을 포함한 모델로 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하였으며 P 값 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

173명 중 Thallium-201 심근관류 SPECT에서 이상이 발견된 환자는 11명(7.4%)이었고 162명(92.6%)은 정상이었다(Fig. 1). 이상이 발견된 환자 11명은 관상동맥조영술을 시행받았고 10명에서 50% 이상의 의미 있는 협착이 발견되었으며 1명은 정상이었다. 10명 중 6명은 일혈관질환(1 vessel disease), 3명은 이혈관질환(2 vessel disease), 1명은 삼혈관질환(3 vessel disease)이었다. 이 10명 중 6명은 내과적 약물 치료를 받았고, 1명은 관상동맥성형술, 3명은 심장동맥우회술을 시행받았다.

관상동맥 협착이 있는 군과 정상군(심근관류 SPECT에서 정상이거나 관상동맥 조영술에서 정상인 환자)의 임상적 특징은 Table 1에 요약하였다. 관상동맥 협착과 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 공복혈당, 식후 2시간 혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 중성지방, 당뇨병성 망막증 여부, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 흡연력, 관상동맥질환의 가족력과는

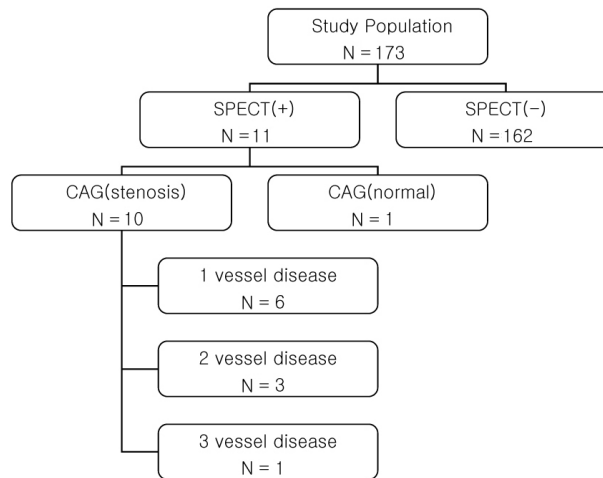


Fig. 1. Proportions of stenosis of coronary artery after coronary angiography in patients performed SPECT. CAG, coronary angiography; SPECT, single photon emission computed tomography.

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

	Total (n = 173)	Patients without CAS (n = 10)	Patients without CAS (n = 163)	P value
Male, n (%)	89 (51.4)	6 (60.0)	83 (50.9)	0.577
Age, years	65.0 (57.0,71.5)	60.5 (56.3,70.0)	65.0 (57.0,72.0)	0.414
Duration of diabetes, years	10.0 (5.0,18.0)	17.0 (7.5,26.3)	10.0 (5.0,17.0)	0.154
BMI, kg/m ²	24.0 (22.0,26.7)	26.0 (22.0,27.9)	24.0 (22.0,26.5)	0.449
Fasting blood glucose, mg/dL	138.0 (110.3,162.5)	125.5 (104.3,175.3)	138.5 (112.5,161.5)	0.496
Post-prandial 2-hour blood glucose, mg/dL	245.0 (191.0,283.0)	238.0 (163.5,339.5)	245.0 (193.0,283.0)	0.910
A1C, %	7.7 (6.6,9.5)	8.1 (7.0,9.4)	7.7 (6.6,9.5)	0.635
Total cholesterol, mg/dL	165.0 (136.5,198.0)	145.5 (129.5,199.0)	166.0 (137.0,199.0)	0.528
LDL-cholesterol, mg/dL	107.5 (85.8,133.0)	97.0 (79.8,156.3)	108.0 (86.0,133.0)	0.882
HDL-cholesterol, mg/dL	46.0 (34.0,56.0)	44.5 (31.8,56.0)	46.0 (34.0,56.5)	0.527
Triglycerides, mg/dL	127.0 (88.0,174.0)	152.5 (89.5,213.0)	127.0 (87.5,172.0)	0.569
Systolic BP, mm Hg	133.0 (121.0,145.5)	128.0 (109.3, 143.5)	133.0 (121.0,146.0)	0.414
Diastolic BP, mm Hg	75.0 (69.5,82.0)	70.5 (66.5,76.0)	76.0 (70.0,82.0)	0.159
Retinopathy, n (%)	65 (37.6)	6 (60)	59 (36.2)	0.131
Nephropathy, n (%)	67 (38.7)	9 (90)	58 (35.6)	0.001*
Microalbuminuria, n (%)	40 (23.1)	4 (40)	36 (22.1)	0.166
Overt albuminuria, n (%)	27 (15.6)	5 (50)	22 (13.5)	0.007*
Smoking habit, n (%)	59 (34.1)	4 (40)	55 (33.7)	0.685
Family history of CAD, n (%)	5 (2.9)	1 (10)	4 (2.5)	0.616
Hypertension, n (%)	82 (47.4)	7 (70)	75 (46.0)	0.140

Data are expressed as median(IQR). * $P < 0.05$ was considered significant. Continuous variables were analyzed by Mann-Whitney U test and categorical variables by χ^2 test. BMI, body mass index; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CAS, coronary artery stenosis; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

유의한 관계가 관찰되지 않았으나 현성 알부민뇨의 유무는 통계적으로 유의한 관계를 나타냈다. 관상동맥 협착의 발생 위험도를 평가하기 위한 로지스틱 회귀분석에서 현성 알부민뇨가 있는 경우 관상동맥 협착의 위험도는 7.33배로 나타

났다(OR = 7.33, 95% CI, 1.825~29.437) (Table 2).

관상동맥조영술을 시행한 11명의 환자 중 10명에서 유의한 관상동맥 협착이 관찰되어 무증상 심근허혈의 유병률은 5.8% (10/173)였고 선별 검사로서 Thallium-201을 이용한

Table 2. Multivariate logistic regression analysis with presence of CAD as a dependent variable

	Odds Ratio	95% CI	P value
Sex, male	1.45	0.39~5.32	0.58
Age	0.98	0.92~1.04	0.45
Duration of diabetes	1.05	0.98~1.12	0.15
BMI	1.06	0.88~1.27	0.57
A1C	1.02	0.74~1.40	0.91
LDL-cholesterol, mg/dL	1.00	0.98~1.02	0.98
Retinopathy	2.64	0.72~9.75	0.14
Overt albuminuria	7.33	1.83~29.44	0.01
Smoking	1.31	0.35~4.83	0.67
Family history of CAD,	4.42	0.45~43.70	0.20
Hypertension	2.74	0.68~10.96	0.16

BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; LDL, low density lipoprotein.

심근관류 SPECT의 양성예측치는 90.9%였다.

고 찰

본 연구 대상군에서 무증상 심근허혈의 유병률은 5.8%였고 선별 검사로서 Thallium-201을 이용한 심근관류 SPECT의 양성예측치는 90.9%였다. 한편 현성 단백뇨가 있는 경우 없는 환자에 비해 심근허혈이 발견되는 경우가 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다.

무증상 심근허혈의 유병률은 당뇨병이 없는 인구집단에서 0.5~4.7% 정도로 보고되고 있는데^{8,11,12)} 당뇨병환자에서는 6.4~57%로 훨씬 높은 유병률을 나타낸다^{5,8,13-15,18,19,30)}. 이러한 차이는 연구 대상자의 임상적 특성, 무증상 허혈의 진단을 위해 사용된 검사 방법, 관상동맥조영술의 시행 여부 등에 기인하는 것으로 생각된다. 무증상 심근허혈의 진단을 위한 선별 검사 방법으로 treadmill을 이용한 운동부하심전도, 심근관류 SPECT, 운동 혹은 약물을 이용한 부하심초음파(stress echocardiography)가 이용되며 최근 computed tomography (CT)와 심장 magnetic resonance imaging (MRI)도 이용되고 있다. 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈의 유병률은 운동부하심전도를 통한 검사에서 12~34%로 보고되었는데^{5,16-19)} treadmill을 이용한 운동부하심전도 검사는 비교적 우수한 양성예측치 및 저렴한 비용 등으로 관상동맥질환을 진단하는데 많이 이용되고 있으며 당뇨병환자에서는 87%의 음성예측치 및 75%의 특이도를 가진다고 보고된 바 있다²⁰⁾. 그러나 베타차단제, nitrate 등 사용하던 약물을 중단해야 하는 경우가 있고 심한 비만, 말초혈관질환, 운동 능력 저하 등이 동반된 경우는 시행하기 어렵다는 단점이 있다.

Thallium 혹은 ^{99m}Tc 표지 sestamibi와 tetrofosmin을 이용

한 SPECT은 심근허혈의 위치, 범위 등 다양한 정보를 제공해 줄 수 있고 adenosine, dipyridamole 등의 약물을 이용한 부하검사의 경우 당뇨병환자에서 80~90%의 민감도와 75~90%의 특이도를 보이는 것으로 알려졌다²⁰⁾. 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈에 대한 SPECT의 양성률은 8.14~33.4%로 다양하게 보고되었는데²¹⁻²⁴⁾ 이들 연구에서 관상동맥조영술을 시행하여 확인한 무증상 심근허혈의 유병률은 7.56~9.6%로²¹⁻²⁴⁾ 양성예측치는 50~92.9%였다²¹⁻²⁴⁾. 본 연구에서 SPECT의 양성률은 7.4%였고 관상동맥조영술을 시행하여 확인한 무증상 심근허혈의 유병률은 5.8%였으며 선별 검사로서 Thallium-201을 이용한 심근관류 SPECT의 양성예측치는 90.9%였다. 본 연구에서 양성예측치와 민감도가 과거 연구에^{21,23,24)} 비해 높게 나온 것은 핵의학 영상 기법 및 해상능이 향상되었기 때문으로 생각된다.

한편 부하심초음파는 무증상 당뇨병환자에서 민감도와 특이도가 각각 81%, 85%로 보고되었으나 최대 부하 효과를 얻기가 어렵다는 단점이 있다²⁵⁾. MDCT (multi-detector CT)를 이용한 비침습적 관상동맥조영술은 SPECT과 비교하여 관상동맥의 해부학적 정보를 더 많이 제공해 줄 수 있는데²⁶⁾ 본 교실에서 무증상의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 시행한 MDCT 검사상 33%에서 유의한 관상동맥 협착이 발견되어 SPECT에 비해 높은 민감도를 보였다(정은희 등, unpublished data). 그러나 MDCT상 의미 있는 관상동맥 협착이 발견되더라도 기능적으로 큰 문제가 없거나 관상동맥조영술을 다시 시행했을 때 협착의 정도가 MDCT로 측정된 협착보다 낮은 경우가 많아 아직 이 방법의 유용성에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 실정이다. 한편 관상동맥에 심한 석회화가 동반되어 있는 경우 관상동맥 협착에 대한 정확한 평가가 어렵고 심박동이 빠른 환자나 부정맥이 있는 환자에서는 좋은 영상을 얻기가 불가능하며³³⁾ 조영제에 의

한 신독성의 위험이 있다. 본 연구에서 현성 알부민뇨가 있는 경우 SPECT에 의해 발견되는 심장허혈이 증가하는 것으로 볼 때 특히 신장 합병증이 있는 당뇨병환자에서 무증상 허혈을 위한 선별 검사로 SPECT를 우선 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 무증상 심근허혈의 빈도가 이전 연구들에 비해 다소 낮게 나타났고^{21-24,27)} 6.4%로 가장 낮은 유병률을 보였던 Milan study⁵⁾보다도 낮게 나타났는데 이에 대해서 몇 가지 요인을 고려해 볼 수 있다. 우선 우리나라에서의 심근허혈의 유병률이 서구에 비해 낮기 때문일 수 있는데³⁴⁾ 이를 평가하기 위해서는 다기관 연구 등 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. 본 논문의 제한 점 중 하나로 SPECT 검사상 정상인 환자에서는 관상동맥조영술을 시행하지 않고 관상동맥 협착이 없다고 가정할 점을 지적할 수 있을 것이다. 실제 임상에서 무증상의 사람에게 관상동맥조영술을 시행하는 것은 현실적으로 어려운 일이나 앞에서 기술한 MDCT 결과로 미루어 볼 때 일부 환자에서 관상동맥 협착이 있을 수 있다. 한편 Milan study⁵⁾에서는 SPECT보다 정확도가 낮은 Thallium scintigraphy로 검사를 시행하였고 관상동맥조영술로 확진하지 않았으므로 실제 유병률은 더 낮았을 가능성이 있다.

본 연구에서 무증상 심근허혈과 현성 알부민뇨 유무 사이에 통계적 유의성이 있었으나 미세알부민뇨와는 유의성이 없어 Milan study와 유사했다⁵⁾. 미세알부민뇨 혹은 단백뇨와 심혈관질환의 연관성은 여러 연구에서 보고된 바 있고^{28,31,32)}, ^{99m}Tc-MIBI를 이용한 국내 연구에서도 단백뇨와의 연관성이 보고된 바 있다¹⁰⁾. 본 연구에서는 SPECT의 임상적 유용성을 보기 위하여 SPECT에 의한 선별 검사를 받고 관상동맥조영술을 받아 관상동맥 협착이 확진된 환자를 SPECT 음성 환자와 비교하였는데, SPECT 양성, 음성에 따라 두 군을 비교하더라도 단백뇨가 관상동맥 협착과 연관된다는 본 논문의 결론과 같은 결론을 유추할 수 있었다(data not shown). 로지스틱 회귀분석에서 현성알부민뇨가 있는 경우 관상동맥 협착의 발생 위험도가 7.33배로 나타났다³⁵⁾므로 현성알부민뇨가 있는 제2형 당뇨병환자의 경우 무증상 심근허혈의 진단을 위해 Thallium-201 심근관류 SPECT가 도움이 될 것으로 생각된다. 한편 다른 연구에서 무증상 심근 허혈과 관련이 있다고 보고된 성별^{5,18,21)}, 나이^{5,28,30)} 등은 본 연구에서는 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났는데 이는 대상 환자 수가 적었기 때문으로 생각된다.

결론적으로 제2형 당뇨병환자에서 관상동맥조영술로 확

인된 무증상 심근허혈은 5.8%였으며 Thallium-201 심근관류 SPECT는 90.9%의 양성 예측치를 보였다. 심근허혈은 현성 알부민뇨 유무와 통계적 연관성을 보여 현성 알부민뇨가 있을 경우 심근허혈의 발생 위험도는 7.33배로 나타났다. 이상의 결과 Thallium-201 심근관류 SPECT는 민감하지는 않으나 관상동맥 협착에 의한 심장 관류의 저하를 잘 대변하는 유용한 검사로 판단된다. 특히 신장 기능 이상을 보이는 제2형 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈에 대한 선별검사로 심근관류 SPECT가 추천될 수 있을 것이다.

요 약

연구배경: 흉통을 동반하지 않은 심근허혈을 무증상 심근허혈이라고 하는데 정상인에 비해 당뇨병환자에서 유병률이 높은 것으로 보고되고 있다. 제2형 당뇨병환자에서 선별 검사를 시행하여야 하는지 혹은 한다면 어떤 검사를 시행하여야 하는지는 명확하지 않은 실정이다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈의 유병률과 위험 요인을 분석하고 무증상 심근허혈을 진단하기 위한 방법으로 Thallium-201 심근관류 SPECT의 유용성을 알아보려고 하였다.

방법: 무증상의 제2형 당뇨병 173명을 대상으로 하여 신체 계측, 생화학적 검사 및 합병증 검사를 시행하였다. 무증상 심근허혈을 진단하기 위한 선별검사로 Thallium-201 심근관류 SPECT를 시행하였다. 이상 소견이 발견된 경우 허혈성 심질환의 확진을 위해 관상동맥조영술을 시행하였고 50% 이상의 협착이 발견된 경우 유의한 협착으로 진단하였다.

결과: 173명 중 Thallium-201 심근관류 SPECT에서 이상이 발견된 환자는 11명(7.4%)이었다. 이상이 발견된 환자 11명 모두에서 관상동맥조영술이 시행되었는데 이 중 10명에서 50% 이상의 의미 있는 협착이 발견되어 무증상 심근허혈의 유병률은 5.8% (10/173)였고 심근관류 SPECT의 양성 예측률은 90.9%였다. 관상동맥협착의 발생 위험도를 평가하기 위한 로지스틱 회귀분석에서 현성 알부민뇨가 있는 경우 관상동맥 협착의 위험도는 7.33배로 나타났다 (OR = 7.33, 95% CI, 1.825~29.437).

결론: 제2형 당뇨병환자에서의 무증상 심근허혈을 진단하는데 있어 심근관류 SPECT는 민감하지는 않으나 관상동맥 협착에 의한 심장 관류의 저하를 잘 대변하는 유용한 검사이다. 특히 신장 기능 이상을 보이는 제2형 당뇨병환자에서 무증상 심근허혈에 대한 선별검사로 심근관류 SPECT를

고려해 볼 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study*. JAMA 241:2035-8, 1979
2. Jacoby RM, Nesto RW: *Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis*. J Am Coll Cardiol 20:736-44, 1992
3. Cohn PF: *Silent myocardial ischemia*. Ann Intern Med 109:312-7, 1988
4. Koistinen MJ: *Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects*. BMJ 301:92-5, 1990
5. 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 79:134-9, 1997
6. Chipkin SR, Frid D, Alpert JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N: *Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus*. Am J Cardiol 59:61-5, 1987
7. Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, Risch M, Dubach P, Friis R: *Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis*. J Am Coll Cardiol 14:1175-80, 1989
8. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H: *Prevalence and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study*. Cardiovasc Res 34:241-7, 1997
9. Kim SM: *Protocols of Myocardial Perfusion SPECT*. Korean J Nucl Med 39:82-6, 2005
10. Kim DK, Park MK, Kang DY: *The efficiency of routine 99mTc-MIBI Myocardial SPECT for detecting silent IHD in type 2 diabetic patient*. J Korean Diabetes Assoc 25:297-306, 2001
11. Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, Antoniucci D, Menghini F, Seccareccia F, Menotti A: *Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project)*. Am J Cardiol 72:1383-8, 1993
12. Lochen ML: *The Tromso study: The prevalence of exercise-induced silent myocardial ischemia and relation to risk factors for coronary heart disease in apparently healthy population*. Eur Heart J 13:728-31, 1992
13. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, Zarich SW, Hill T, Lewis SM, Lane SE: *Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy*. Am Heart J 120:1073-7, 1990
14. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, Cosson E, Lormeau B, Attali JR, Maréchaud R, Estour B, Halimi S: *Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study*. Diabetes Care 28:2722-7, 2005
15. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT: *Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients*. Br Heart J 63:7-11, 1990
16. Ditchburn CJ, Hall JA, de Belder M, Davies A, Kelly W, Bilous R: *Silent myocardial ischaemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non-diabetic patients*. Postgrad Med J 77:395-8, 2001
17. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW: *Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus*. Am J Cardiol 67:1073- 8, 1991
18. 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
19. Hume L, Oakley GD, Boulton AJ, Hardisty C, Ward JD: *Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged*

- diabetic men. Diabetes Care* 9:384-8, 1986
20. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P: *Detection of coronary artery disease in diabetic patients. Diabetologia* 38:726-31, 1995
21. Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V: *Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemic control. Acta Diabetol* 41:38-43, 2004
22. 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* 40:176-80, 2003
23. Cosson E, Guimack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P: *Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? Diabetes Metab* 29:470-6, 2003
24. Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Rasamisoa M, Renard E, Avignon A: *Risk factors for silent myocardial ischemia in high-risk type 1 diabetic patients. Diabetes Care* 27:1745-7, 2004
25. Le Feuvre CL, Barthélémy O, Dubois-Laforgue D, Maunoury Ch, Mogenet A, Baubion N, Metzger JP, Timsit J: *Stress myocardial scintigraphy and dobutamine echocardiography in the detection of coronary disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab* 31:135-42, 2005
26. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ, Wackers FJ: *Different manifestations of coronary artery disease by stress SPECT myocardial perfusion imaging, coronary calcium scoring, and multislice CT coronary angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Nucl Cardiol* 15:503-9, 2008
27. 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* 22:1396-400, 1999
28. Earle KA, Mishra M, Morocutti A, Barnes D, Stephens E, Chambers J, Viberti GC: *Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischaemia in IDDM patients. Diabetologia* 39:854-6, 1996
29. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM: *Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol* 83:27-31, 1999
30. Koistinen MJ, Huikuri HV, Korhonen UR, Linnaluoto MK, Kuusi T, Takkunen JT, Taskinen MR: *Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: relation to common risk factors, lipoproteins, apoproteins and apo E polymorphism. Acta Diabetol* 31:210-4, 1994
31. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes, JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG: *Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. Diabetes* 47:1786-92, 1998
32. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC: *Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. Diabetes* 27:1499-504, 1988
33. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S: *Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation* 107:664-6, 2003
34. Ministry for health, welfare and family affairs: *The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III), 2006 (<http://knhanes.cdc.go.kr/>)*