



Zastosowanie metod medycyny nuklearnej w diabetologii

Robert Uliński¹, Magdalena Data¹, Agnieszka Jarzębowska¹, Monika Górską², Michał Kocemba¹, Marek Chojnowski², Maria Teresa Płazińska², Leszek Królicki²

¹ Studenckie Koło Naukowe, Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny Banacha 1a, 02-097 Warszawa

² Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 507 183 742, e mail: m.d.gorska@gmail.com

Wprowadzenie

Cukrzyca jest chorobą wieloukładową, charakteryzującą się niedoborem insuliny lub opornością tkanek na działanie insuliny, które prowadzą do stanów hiperglikemii. W przebiegu długotrwałej cukrzycy dochodzi do upośledzenia licznych funkcji organizmu oraz uszkodzenia narządów na skutek mikro- i makroangiopatii. Proces ten ma charakter postępujący i wieloletni. Patologiczne zmiany na poziomie mikroskopowym zaczynają się kilka miesięcy lub nawet kilka lat przed kliniczną manifestacją choroby. W tym okresie diagnostyka tego typu zaburzeń przy użyciu klasycznych metod obrazowania jest niezwykle trudna, a czasem niemożliwa. Metody radioizotopowe, obrazując procesy zachodzące na poziomie komórkowym, pozwalają na bardzo wczesną diagnostykę procesów chorobowych występujących w przebiegu cukrzycy.

Zastosowanie scyntygrafii nerek u pacjentów chorych na cukrzycę

Nerki w przebiegu cukrzycy mogą ulegać uszkodzeniu we wczesnym etapie choroby. Nefropatia cukrzycowa jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn schyłkowej, przewlekłej niewydolności nerek (ESRD- *end-stage renal disease*) w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że odpowiada za ok. 40% nowych przypadków ESRD, a także coraz częściej prowadzi do konieczności wprowadzenia leczenia nerkozastępczego lub przeszczepienia narządu. Występowanie nefropatii cukrzycowej związane jest również ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z przyczyn sercowo-naczyniowych [1].

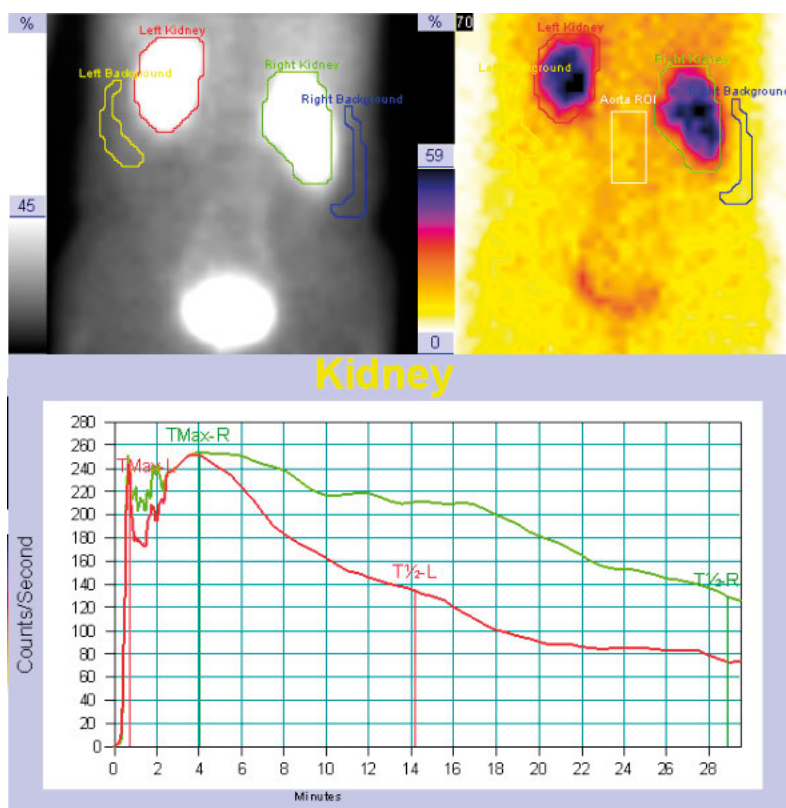
Zmiany strukturalne zachodzące w nerkach są charakterystyczne i dotyczą zarówno kanalików, jak i kłębuszków. Obejmują m.in. rozplam mezangium, uszkodzenie podocytów oraz pogrubienie warstwy podstawnej kłębuszków nerkowych i ich sklerotyzację. Zmiany te pojawiają się stosunkowo wcześnie, z tego powodu zalecane jest regularne wykonywanie badań przesiewowych, które mają na celu ich szybkie wykrycie oraz wprowadzenie skutecznego leczenia zapobiegającego dalszej progresji choroby [2].

Metody radioizotopowe są dodatkowymi badaniami wykorzystanymi w celu oceny funkcji nerek u pacjentów chorych na cukrzycę. W zależności od użytego radiofarmaceutyku, dostarczają specyficznych informacji dotyczących sprawności określonych struktur nefronu, takich jak kłębuszki czy kanaliki nerkowe, a także informacji o globalnym funkcjonowaniu narządu.

Istnieje wiele radioznaczników, które mogą być zastosowane do oceny czynności oraz anatomii nerek. Pod względem mechanizmu działania w nefronie można podzielić je na trzy główne grupy.

Radiofarmaceutyki filtrowane przez kłębuszki nerkowe

^{99m}Tc-DTPA (kwas pentetynowy; kwas di-etyleno-triamino-penta-octowy) jest całkowicie filtrowany przez kłębuszki nerkowe. Jest jedynym rutynowo dostępnym radiofarmaceutykiem, który może zostać wykorzystany do pomiaru przesączania kłębuszkowego (Rys. 1).



Rys. 1 Scyntygrafia dynamiczna nerek z użyciem ^{99m}Tc -DTPA. Krzywa renograficzna nerki prawej o wydłużonej fazie wydalniczej

Źródło: Materiały własne Zakładu Medycyny Nuklearnej WUM.

Radiofarmaceutyki stosowane do oceny sekrecji kanalikowej

^{99m}Tc -MAG3 (merkaptoglicyna) jest związkiem usuwanym z osocza przez transporter anionowy-1 zlokalizowany w błonie podstawno-bocznej komórek kanalik bliższego nefronu. Początkowo znacznik kumuluje się w komórkach, a następnie transportowany jest do światła kanalika. Klirens ^{99m}Tc -MAG3 jest ściśle skorelowany z efektywnym przepływem krwi przez nerki, dzięki czemu może być wykorzystany do oceny ich funkcji wydalniczej.

Zarówno ^{99m}Tc -DTPA, jak i ^{99m}Tc -MAG3 wykorzystywane są jako znaczniki podczas dynamicznej scyntygrafii nerek. Pozwala ona na kompleksową ocenę stanu ukrwienia narządu, jego funkcji oraz szybkości odpływu moczu z układu kielichowo-miedniczkowego. Podczas badania obserwuje się napływ znacznika do naczyń nerkowych, jego przechodzenie przez miąższ oraz odpływ przez drogi moczowe. Funkcja każdej nerki rozpatrywana jest oddzielnie, co umożliwia ocenę żywotności narządu oraz podjęcie decyzji o dalszym leczeniu.

Radiofarmaceutyki do oceny czynności kory nerki

^{99m}Tc -DMSA (kwas 2,3-dimerkaptobursztynowy) tworzy kompleks z α 1-mikroglobuliną, który kumuluje się w komórkach

kanalików bliższych nefronów. Około 10-15% dawki radiofarmaceutyku przechodzi do wnętrza komórek kanalików i nie podlega wydzieleniu z moczem. Dzięki tej właściwości ^{99m}Tc -DMSA znajduje zastosowanie w statycznej scyntygrafii nerek, która pozwala na uzyskanie obrazów o zadowalającej rozdzielczości i dokładną ocenę czynnego miąższu warstwy korowej nerki. U pacjentów chorych na cukrzycę obserwuje się m.in. obustronne powiększenie nerek oraz uszkodzenie ich kory [3, 4, 5].

W diabetologii metody radioizotopowe znajdują zastosowanie w ocenie stopnia zaawansowania nefropatii cukrzycowej, szczególnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 [6, 7].

Obecnie w praktyce klinicznej stopień zaawansowania nefropatii ocenia się głównie na podstawie pomiaru wydalania albuminy wraz z moczem (AER – *albumin excretion rate*), przy czym złotym standardem jest pomiar wykonany w próbce moczu ze zbiórki 24-godzinnej lub zbiórki nocnej. Ocena stopnia uszkodzenia nerek wymaga również oszacowania wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR), którą standardowo oblicza się na podstawie pomiaru stężenia kreatyniny, wykorzystując wzór MDRD [8].

Wykorzystanie metod medycyny nuklearnej pozwala na wcześniejsze wykrycie zmian zachodzących w nerkach. Do oceny funkcji kanalików nerkowych wykorzystuje się ^{99m}Tc -DMSA. U pacjentów z cukrzycą znacznik gromadzi się nadmiernie w komórkach kanalików spowodowana jest m.in. przerostem nerek, występującym w cukrzycy i może zostać wykryta w bardzo wczesnej fazie choroby, m.in. u pacjentów z normoalbuminurią. We wczesnym stadium nefropatii, u pacjentów z normoalbuminurią oraz mikroalbuminurią, obserwuje się podwyższony GFR mierzony przy wykorzystaniu ^{99m}Tc -DTPA. Wzrost wartości przesączu kłębuszkowego spowodowany jest rozszerzeniem naczyń nerkowych oraz wzrostem perfuzji nerek, które indukowane są przez zmiany neurohormonalne zachodzące w cukrzycy (m.in. zwiększona produkcja prostaglandyn i innych czynników wazodylatacyjnych, zmniejszona aktywność układu RAA, zmniejszona odpowiedź na angiotensynę II oraz noradrenalinę). Wykorzystanie metod radioizotopowych pozwala także na bardziej precyzyjną ocenę GFR, ponieważ klirens ^{99m}Tc -DTPA, w przeciwieństwie do klirensu kreatyniny, nie zależy od innych czynników, takich jak masa mięśniowa czy stan odżywienia.

W późniejszych stadiach choroby wartości zarówno ^{99m}Tc -DTPA, jak i ^{99m}Tc -DMSA są obniżone (pacjenci z mikro- i makroalbuminurią). Dzięki tej korelacji możemy postawić wniosek, że w cukrzycy dochodzi jednocześnie do uszkodzenia kłębuszków oraz kanalików nerkowych [6, 7].



Zastosowanie scyntyigrafii żołądka w gastroparezie cukrzycowej

W przewodzie pokarmowym efektem długotrwałej cukrzycy może być gastropareza, czyli powstające w wyniku neuropatii autonomicznej opóźnienie opróżniania żołądka przy nieobecnej przeszkodzie mechanicznej. Do objawów gastroparezy należą nudności, wymioty, pełność poposiłkowa, wczesne uczucie sytości, wzdęcie i ból w nadbrzuszu. W konsekwencji może dojść do utraty kontroli glikemii [9]. Złotym standardem w badaniach opróżniania żołądka jest scyntygrafia ze standaryzowanym posiłkiem znaczonego radioaktywnym technetem (^{99m}Tc). Rejestracja intensywności promieniowania przy użyciu gamma kamery jest prowadzona po 1, 2 i 4 godzinach po spożyciu nisko tłuszczowego posiłku zawierającego technet [10]. Badanie to wykazuje bardzo wysoką czułość – 93% oraz wystarczającą swoistość – 76% [11]. Przed badaniem pacjent powinien pozostawać na czczo co najmniej 12 godzin. Należy odstawić na 48 godzin przed badaniem wszystkie leki opóźniające opróżnianie żołądka, takie jak: leki antycholinergiczne, trójcykliczne antydepresanty, narkotyczne leki przeciwbólowe, sympatykomimetyki oraz przyspieszające opróżnianie żołądka: metoklopramid, cisapryd, domperidon oraz erytromycynę [12]. Szybkie zmiany w poziomie glukozy we krwi wpływają zarówno na prędkość opróżniania żołądka, jak i nasilają objawy gastroparezy. Hiperglikemia spowalnia opróżnianie żołądka, natomiast hipoglikemia przyspiesza [13]. W związku z tym pacjent powinien być w normoglikemii podczas badania. Pacjenci z cukrzycą powinni zmierzyć poziom glukozy na czczo przed zjedzeniem posiłku testowego. Poziom glukozy na czczo nie powinien przekraczać wartości 275 mg/dL. Po spożyciu posiłku testowego należy przyjąć insulinę, aby zapobiec hiperglikemii podczas badania [10]. W badaniu przeprowadzonym na grupie 123 pacjentów ustalono górne granice procentowej zawartości treści żołądka na 90% po 1 godzinie, 60% po 2 godzinach. Zaleganie większej ilości pokarmu może sugerować spowolnienie pasażu. O spowolnionym opróżnianiu żołądka możemy mówić, gdy po 4 godzinach zaleganie treści w żołądku jest powyżej 10%. W tym samym badaniu autorzy zauważyli, iż opróżnianie żołądka jest na początku szybsze u mężczyzn, jednak po 4 godzinach wyniki są podobne u obu płci. Ponadto jest również szybsze u osób starszych oraz niezależne od masy ciała [14]. Inne badania wskazują, że zakres normy opróżniania żołądka u kobiet po 4 h może sięgać nawet 20% [15]. Badanie scyntygraficzne pozwala nie tylko na określenie całkowitego opróżniania żołądka, ale także na analizę dystrybucji wewnątrzżołądkowej testowego posiłku, tak aby określić osobno funkcję części proksymalnej, jak i dystalnej-przedodźwiernikowej. Jest to szczególnie istotnie w wyjaśnianiu objawów dyspeptycznych w przypadku pacjentów, u których wartości całkowitego opróżniania żołądka mieszczą się w granicach normy [10].

Zastosowanie SPECT w obrazowaniu perfuzji serca u pacjentów chorych na cukrzycę

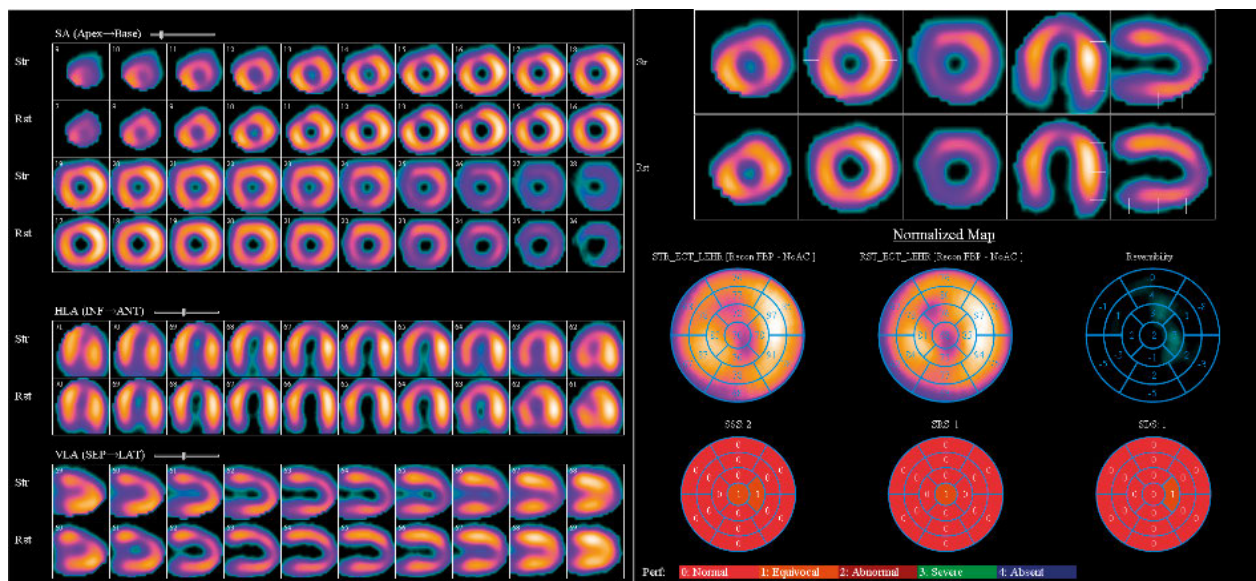
Cukrzyca typu II stanowi dawno poznany czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [16]. Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest natomiast główną przyczyną śmiertelności w populacji diabetyków. Wczesne rozpoznanie ChNS u pacjentów nieprezentujących do tej pory objawów ze strony układu krążenia może znacznie zwiększyć przeżywalność. Istotnym problemem w diagnostyce ChNS w przebiegu cukrzycy jest neuropatia czuciowa, z powodu której część pacjentów nie odczuwa typowych dolegliwości stenokardialnych. Z tego powodu w tej grupie chorych bardzo ważne są badania przesiewowe. Techniki medycyny nuklearnej wydają w tym kontekście się atrakcyjną alternatywą dla inwazyjnych badań koronarograficznych.

Metodą stosowaną do obrazowania perfuzji mięśnia sercowego jest MPI SPECT (*Myocardial Perfusion SPECT Imaging*) z użyciem izonitrylu metoksyizobutyloвого (MIBI) znakowanego technetem – 99 m. Protokół wykorzystywany do diagnostyki serca przewiduje wykonanie dwóch badań. Pierwsze – badanie spoczynkowe polega na obrazowaniu mięśnia w spoczynku. Kolejne badanie przeprowadzane jest w wysiłku. Może być to standardowa próba wysiłkowa lub obciążenie farmakologiczne (przy użyciu dipirydamolu, adenozyliny lub regadenozonu) [16, 17, 18]. Prawidłowy wynik scyntyigrafii perfuzyjnej w większości przypadków wyklucza chorobę niedokrwienną serca. Obecność defektów perfuzji zarówno w badaniu wysiłkowym, jak i spoczynkowym świadczy o obecności trwałego niedokrwienia (np. blizny pozawałowej). Defekt perfuzji w badaniu wysiłkowym, który zmniejsza się lub całkowicie normalizuje się w badaniu spoczynkowym, świadczy o odwracalnym niedokrwieniu, które potencjalnie może być leczone metodami interwencji wewnętrzznacyniowych (Rys. 2).

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego SPECT można wykonać również wraz z bramkowaniem EKG (gated SPECT). Metoda ta polega na uruchomieniu rejestracji sekwencji obrazów po wystąpieniu załamka R w zapisie EKG. Zaletą tego wariantu jest możliwość zmierzenia frakcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca [18].

Podczas oceny perfuzji mięśnia sercowego w badaniu SPECT wykazano, że cechy choroby niedokrwiennej serca (ChNS) są obecne u znacznej części badanych chorych na cukrzycę [16, 19]. Ponadto, jak wykazało badanie DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*), jeden na pięciu bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu II, w wieku 50-75 lat, rozwija bezobjawową chorobę niedokrwienną serca [17]. Silnymi czynnikami ryzyka ChNS jest także palenie papierosów, czas trwania cukrzycy i poziom cholesterolu HDL.

Badanie SPECT jest istotnym badaniem przesiewowym u pacjentów z cukrzycą, ponieważ w przebiegu neuropatii czuciowej typowe dolegliwości bólowe mogą nie występować.



Rys. 2 Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego z użyciem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Trwały ubytek perfuzji o małym stopniu nasilenia w rzucie koniuszka i segmentów przykoniuszkowych serca
 Źródło: Materiały własne Zakładu Medycyny Nuklearnej WUM.

Zastosowanie SPECT w obrazowaniu naczyń krwionośnych ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów chorych na cukrzycę

Pacjenci cierpiący na cukrzycę są w większym stopniu narażeni na upośledzenie funkcji poznawczych i demencję. Cukrzyca typu I predysponuje do obniżenia sprawności umysłowej w stopniu łagodnym do umiarkowanego, podczas gdy zdolność uczenia się i pamięć są relatywnie zachowane. U pacjentów z cukrzycą typu II osłabienie funkcji poznawczych może być bardziej zaznaczone, w szczególności dotycząc pamięć werbalną i zdolność przetwarzania informacji [20].

Patogeneza zmian w OUN u pacjentów z cukrzycą nie jest wciąż do końca poznana. Wydaje się, że przyczyną mogą być zmiany w krążeniu mózgowym (CBF – cerebral blood flow), bezpośredni wpływ insuliny na tkankę mózgową, przewlekła hiperlikemia i powtarzające się epizody hipoglikemii [20].

Powikłania typu makroangiopatii są typowe dla cukrzycy typu II, podczas gdy zmiany o typie mikroangiopatii występują zarówno w cukrzycy typu I, jak i cukrzycy typu II. Do obrazowania perfuzji mózgowiej rekomendowaną metodą jest SPECT (*Single-photon emission computed tomography*) po dożylnym podaniu Technetu-99m HMPAO (heksametylopropylenoaminoosym) [21]. Dla lepszej oceny perfuzji mózgowiej można wykonać dwa skany. Pierwszy – podstawowy, po podaniu Tc-99m HMPAO. Drugi po podaniu acetazolamidu oraz Tc-99m HMPAO (post-ACZ SPECT). Wcześniejsze podanie acetazolamidu pozwala na uwidocznienie rezerwy w krążeniu mózgowym (CVR-cerebrovascular reserve) [22].

Zastosowania medycyny nuklearnej w diagnostyce stopy cukrzycowej

Stopa cukrzycowa jest jednym z częstszych powikłań u pacjentów cierpiących na cukrzycę. Wystąpi statystycznie u 10-15% chorych, a u 20% z nich doprowadzi do amputacji.

W diagnostyce stopy cukrzycowej wykorzystuje się badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne, RTG, posiew krwi, posiew z rany. Mimo to różnicowanie zakażenia wyłącznie tkanek miękkich z bakteryjnym zapaleniem kości w przebiegu stopy cukrzycowej nastręcza wiele trudności. RTG kości kończyn dolnych wykrywa patologie dopiero po ok. 2 tygodniach od rozpoczęcia zapalenia kości, gdy gęstość kości spadnie o 35-50% w stosunku do zdrowej tkanki kostnej. Biopsja tkanki kostnej połączona z badaniem histopatologicznym i mikrobiologicznym wydaje się być złotym standardem, jednak jest to badanie inwazyjne i ryzyko pobrania fragmentu kości nieobjętego stanem zapalnym jest dość duże. Z tego powodu zaczęto wykorzystywać metody medycyny nuklearnej, żeby lepiej zróżnicować, często wymagające operacji i grożące amputacją kończyny dolnej zapalenie kości, od zapalenia tkanek miękkich [23].

Najpopularniejsze metody medycyny nuklearnej wykorzystywane w diagnostyce stopy cukrzycowej przedstawiono poniżej.

Trójfazowa scyntygrafia kości z użyciem radiofarmaceutyków osteotropowych jest jedną z najszerzej dostępnych metod. Zwykle używa się soli technetowej metyleno-di-fosonianu ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), który jest wbudowywany do minerału kostnego w obszarach o patologicznie nasilonym metabolizmie kości. W pierwszej fazie badania, kilkadziesiąt sekund po podaniu radiofarmaceutyku do krążenia ocenia się unaczynienie badanej okolicy, w drugiej fazie po upływie kilku minut obrazuje się perfuzję tkanek miękkich. Faza trzecia po upływie kilku godzin



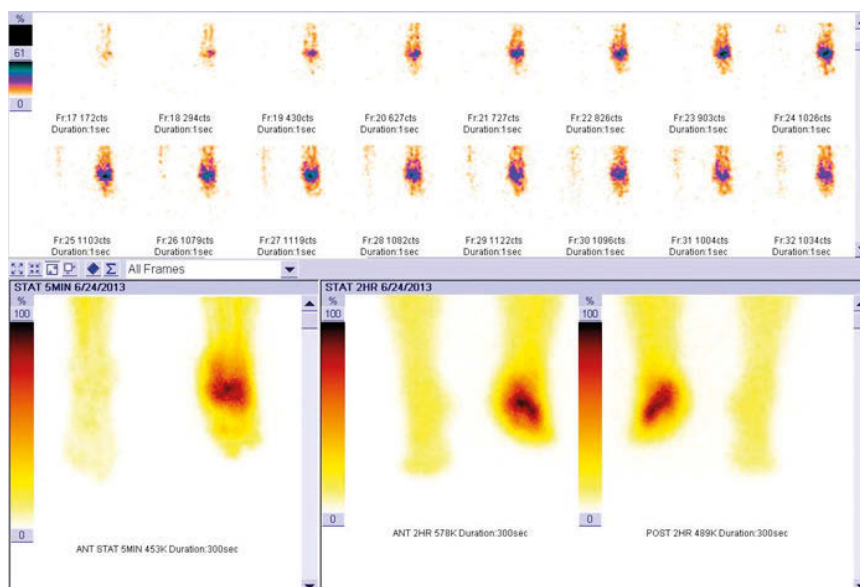
wskazuje intensywność przemiany kostnej oraz uwidacznia gromadzenie się MDP w miejscach zapalenia. Czulość badania określana jest na 81% [24]. Badanie ujemne we wszystkich trzech fazach wyklucza obecność stanu zapalnego. Dodatnia pierwsza i druga faza z prawidłową fazą kostną wskazują na zapalenie tkanek miękkich bez zajęcia kości. W przypadku badania, gdzie wszystkie trzy fazy są dodatnie, występuje zapalenie tkanek miękkich i kości (Rys. 3). Scyntygrafia kości jest badaniem o wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej, jednak w przypadku dodatniego wyniku, jego swoistość jest niska – nie pozwala rozpoznać przyczyny procesu chorobowego, tzn. nie różnicuje zapalenia aseptycznego od infekcji bakteryjnej.

W celu bardziej swoistego diagnozowania zakażenia wykorzystywana jest scyntygrafia z leukocytami znakowanymi bezpośrednio ^{99m}Tc -heksametylopropylenoaminoksymem (^{99m}Tc -HMPAO) [25]. Znakowane leukocyty zwykle nie gromadzą się w zdrowej tkance kostnej ani w aseptycznym zapaleniu, jak w artropatii Charcota, dlatego metoda ta ma znacznie wyższą swoistość niż trójfazowa scyntygrafia kości. Czulość i swoistość leukocytów znakowanych ^{99m}Tc -HMPAO ocenia się na 91%, 92% [25].

Innym rozwiązaniem jest pośrednie znakowanie leukocytów *in vivo* za pomocą antygranulocytarnych przeciwciał monoklonalnych. Najpopularniejszym przeciwciałem jest sulesomab przeciwko antygenowi NCA-90 (Non-specific Cross-reacting Antigen 90) na powierzchni granulocytów, które licznie gromadzą się w miejscach aktywnego zakażenia. Zaletą sulesomabu jest to, że jest mało immunogenny i nie przyczynia się do powstawania przeciwciał ludzkich przeciwko przeciwciałom mysim [26, 27]. Czulość i swoistość jest porównywalna z klasycznym badaniem ze znakowanymi leukocytami, wadę stanowi dużo wyższa cena.

W badaniach klinicznych wykorzystywane są liczne eksperymentalne znaczniki, takie jak: ubikwicydyna, laktoferryna,

alfa- i beta-defensyny, kompleks streptawidyna-biotyna, a także znakowane antybiotyki, m.in. ciprofloksacyna i ceftriakson (Rys. 4).



Rys. 3 Scyntygrafia trójfazowa kości stóp z ^{99m}Tc -MDP. Zwiększony napływ i gromadzenie znacznika we wszystkich trzech fazach w rzucie śródstopia stopy lewej – zapalenie kości i tkanek miękkich

Źródło: Materiały własne Zakładu Medycyny Nuklearnej WUM.



Rys. 4 Badanie techniką SPECT/CT z ^{99m}Tc -ciprofloksacyną. Owrzodzenie podeszwy stopy prawej w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Widoczne intensywne gromadzenie znacznika w okolicy tkanek miękkich owrzodzenia oraz w przylegających kościach stępu – obraz sugerujący zakażenie kości

Źródło: Materiały własne Zakładu Medycyny Nuklearnej WUM.

Podsumowanie

Badania radioizotopowe znajdują szerokie zastosowanie wśród pacjentów chorych na cukrzycę. Wczesne rozpoznanie rozwijającej się patologii jest kluczowe w zwiększeniu przeżywalności chorych oraz istotnie wpływa na poprawę jakości życia. Metody medycyny nuklearnej znacząco ułatwiają podjęcie decyzji terapeutycznych, pozwalają na wczesne wprowadzenie odpowiedniego leczenia i prewencję progresji choroby. W bardziej zaawansowanych przypadkach umożliwiają wnikliwą ocenę i monitorowanie funkcji narządów.

Literatura

1. A.D. Deshpande, M. Harris-Hayes, M. Schootman: *Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications*, 2008, 1254-1264.
2. L. Gnudi, R.J. Coward, D.A. Long: *Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms*, 2016, 820-830.
3. A.T. Taylor: *Radionuclides in Nephrourology, Part 1: Radiopharmaceuticals, Quality Control, and Quantitative Indices*, J Nucl Med., 2014, 608-615.
4. A. Taylor Jr., J.V. Nally: *Clinical Applications of Renal Scintigraphy*, AJR, 1995, 31-41.
5. I. Frieske, M.J. Surma, A. Rogozińska-Zawiślak, A. Szadkowska, M. Gadzicki, J. Bodalski, J. Kuśmierk: *Parametric clearance kidney scintigrams; diagnostic potential in diabetes*, Nuclear Medicine Review, 2007 16-20.
6. M. Rajić, S. Ilić, M. Vljaković, S. Antić, L. Velicković, V. Stefanović: *Radionuclide Staging of Renal Function in Type 1 Diabetes Mellitus*, 2009, 685-691.
7. S.L. Beatović, E.D. Jakšić, R.S. Han: *Measurement of renal function by calculation of fractional uptake of technetium-99m dimer-captosuccinic acid*, 2004, 49-52.
8. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: *Zalecenia kliniczne*

- dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna*, 3, Supplement A, 2014, A32-A34.
9. A.A. Lee, W.L. Hasler: *Diabetes and the Stomach; Curr Treat Options Gastro*, 15, 2017, 441-459, DOI 10.1007/s11938-017-0146-y.
 10. T.L. Abell, M. Camilleri, K. Donohoe, W.L. Hasler, H.C. Lin, A.H. Maurer, R.W. McCallum, T. Nowak, M.L. Nusynowitz, H.P. Parkman, P. Shreve, L.A. Szarka, W.J. Snape Jr., H.A. Ziesman: *Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine*, Journal of Nuclear Medicine Technology, 36(1), 2008.
 11. M. Camilleri, A.R. Zinsmeister, M.P. Greydanus, M.L. Brown, M. Proano: *Towards a Less Costly but Accurate Test of Gastric Emptying and Small Bowel Transit*, Digestive Diseases and Sciences, 36(5), 1991, 609-615.
 12. M. Camilleri, W.L. Hasler, H.P. Parkman, E.M. Quigley, E. Soffer: *Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory*, Gastroenterology, 115(3), 1998, 747-762.
 13. M. Horowitz, D. O'Donovan, K.L. Jones, C. Feinle, C.K. Rayner, M. Samsom: *Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment*, Diabet Med., 19(3), 2002, 177-194.
 14. G. Tougas, E.Y. Eaker, T.L. Abell, H. Abrahamsson, M. Boivin, J. Chen, M.P. Hocking, E.M.M. Quigley, K.L. Koch, A.Z. Tokayer, V. Stanghellini, Y. Chen, J.D. Huizinga, G.V. Heller, N. Filipchuk, R.W. McCallum: *Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values*, American Journal of Gastroenterology, 95, 2000, 1456-1462, doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02076.x.
 15. B.M. Aljarallah: *Management of diabetic gastroparesis*, The Saudi Journal of Gastroenterology, 17(2), 2011, DOI: 10.4103/1319-3767.77237.
 16. I.P. Mitevska, N. Baneva, M. Bosevski, E.S. Kostovska: *Prevalence of risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in diabetic patients screened for silent myocardial ischemia by SPECT myocardial imaging*, Nucl Med Rev Cent East Eur., 20(1), 2017, 3-9.
 17. F.J. Wackers, L.H. Young, S.E. Inzucchi, D.A. Chyun, J.A. Davey, E.J. Barrett, R. Taillefer, S.D. Wittlin, G.V. Heller, N. Filipchuk, S. Engel, R.E. Ratner, A.E. Iskandrian: *Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study*, Diabetes Care, 27(8), 2004, 1954-1961.
 18. A.N. Korkmaz, B. Caliskan, F. Erdem: *Evaluation of Diastolic Function in Patients with Normal Perfusion and Type 2 Diabetes Mellitus with Gated Single-photon Emission Computed Tomography*, World J Nucl Med., 16(3), 2017, 206-211.
 19. N. Rajagopalan, T.D. Miller, D.O. Hodge et al.; *Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging*, J Am Coll Cardiol., 45(1), 2005, 43-49.
 20. B. van Harten, F.-E. de Leeuw, H.C. Weinstein, P. Scheltens, G.J. Biessels: *Brain Imaging in Patients With Diabetes*, Diabetes Care, 29(11), 2006, 2539-2548.
 21. M. Kapar, G. Paragh, A. Erdei, Eva. Csongradi, E. Varga, I. Garai, L. Szabados, L. Galuska, J. Varga: *Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients*, J Nucl Med., 50, 2009, 1993-1998.
 22. J.F. Jiménez-Bonilla, R. Quirce, A. Hernández, N.K. Vallina, C. Guede, I. Banzo, J.A. Amado, J.M. Carril: *Assessment of cerebral perfusion and cerebrovascular reserve in insulin-dependent diabetic patients without central neurological symptoms by means of 99mTc-HMPAO SPET with acetazolamide*, European Journal of Nuclear Medicine, 28(11), 2001, 1647-1655.
 23. P. Grigoropoulou, I. Eleftheriadou, E.B. Jude, N. Tentolouris: *Diabetic Foot Infections: an Update in Diagnosis and Management*, 2017, <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0831-1>.
 24. M.T. Dinh, C.L. Abad, N. Safdar: *Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis*, 2017, <https://doi.org/10.1086/590011>.
 25. C. Lauri, M. Tamminga, A.W.J.M. Glaudemans, L.E. Juárez Orozco, P.A. Erba, P.C. Jutte, R.H.J.A. Slart: *Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: A systematic review and meta-analysis comparing mri, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET*, Diabetes Care, 40(8), 2017, 1111-1120, <https://doi.org/10.2337/dc17-0532>.
 26. C.J. Palestro: *In Vivo Leukocyte Labelin: The Quest Continues*, The Journal of Nuclear Medicine, 48(3), 2007, 332-335.
 27. M. Steinling, L. Sulesomab: *Comparison between Leukoscan® (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot*, Diabetes Metab, 31(2), 2005, 125-133.

reklama

KONTROLA DAWEK

http://dawki.ifj.edu.pl

copyright © LADIS

LABORATORIUM DOZYMETRII INDYWIDUALNEJ I ŚRODOWISKOWEJ
ul. Radzikowskiego 152 tel.: 12 662 84 57
31-342 Kraków fax: 12 662 81 58
e-mail: ladis@ifj.edu.pl