

# Pacienti s DM1T a vysokým KV-rizikom vykazujú patologické hodnoty T1-času a zvýšené percento extracelulárneho objemu myokardu na MRI srdca

## Patients with T1D and high CV risk show pathological T1 time values and an increased percentage of extracellular myocardial volume on cardiac MRI

Peter Novodvorský<sup>1,2</sup>, Michal Dubský<sup>1</sup>, Natália Marhefková<sup>1</sup>, Theodor Adla<sup>3</sup>, Robert Roland<sup>4</sup>, Michal Pazderník<sup>4</sup>, Martin Haluzík<sup>1,5</sup>, Pankaj Garg<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

<sup>3</sup>Pracoviště zobrazovacích metod (PZM) IKEM, Praha

<sup>4</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>5</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>6</sup>Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom

### Súhrn

**Úvod:** Difúzna fibróza myokardu je negatívnym kardiovaskulárnym (KV) prognostickým markerom. Práca zaoberajúca sa MRI srdca u diabetikov sa doposiaľ uskutočnili na pacientoch s diabetom 2. typu (DM2T) alebo na zmiešaných populáciách pacientov s diabetom 1. (DM1T) a 2. typu. V prezentovanej práci sme využili pokroky v zobrazovacích technikách MRI srdca a uskutočnili sme detailnú charakterizáciu tkaniva myokardu ľavej srdcovej komory u pacientov s DM1T a vysokým KV-rizikom. **Metodika:** Uskutočnili sme kvantitatívne natívne T1-mapovanie (T1) a kalkuláciu frakcie extracelulárneho objemu (ECV) v celom objeme myokardu ľavej srdcovej komory pomocou MRI-scannera 1.5T Avanto Fit MRI System (Siemens) u pacientov s DM1T s vysokým KV-rizikom – definované ako kalciové skóre > 400, a/alebo prítomnosť ≥ 2 aterosklerotických plátov v karotických artériách, ale bez anamnézy KV-ochorenia (KVO) alebo srdcového zlyhávania. Následne sme vypočítali percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory, v ktorom boli zistené T1-relaxačné časy a ECV nad fyziologické hodnoty (pre T1 > 1 100 ms a pre ECV > 28 %). **Výsledky:** Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 12 pacientov s DM1T (8/12, 66,7 % žien) s priemerným (SD) vekom 65 (2) rokov, priemernou dĺžkou trvania diabetu 36 (12) rokov, HbA<sub>1c</sub> 7,5 (0,9) % a priemernou ejekčnou frakciou ľavej komory 66 (7) %. Priemerný (SD) [rozsah] natívny T1-relaxačný čas bol 1 060 (41) [996–1138] ms a priemerné percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory s hodnotou T1-relaxačného času > 1 100 ms bolo 27 (11) [14–47] %. Priemerný (SD) [rozsah] ECV bol 28,6 (3,5) [23–33] % a priemerné percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory s hodnotou ECV > 28 % bolo 47 (21) [7–78] %. **Záver:** Prezentovaná práca je prvou prácou svojho druhu, ktorá analyzovala T1-relaxačné časy a ECV na celom objeme myokardu ľavej srdcovej komory u pacientov s DM1T a vysokým KV-rizikom. V tejto populácii sme detekovali veľké oblasti myokardu s abnormálne vysokými hodnotami T1-relaxačných časov a ECV, ktoré indikujú zvýšenú prítomnosť fibrózy myokardu u týchto pacientov. Význam našich zistení pre klinickú prax a prognózu pacientov s DM1T bude potrebné overiť ďalšími štúdiami na väčších súboroch pacientov.

**Kľúčové slová:** diabetes 1. typu – diabetická kardiomyopatia – frakcia extracelulárneho objemu (ECV) – MRI srdca

## Summary

**Introduction:** Diffuse myocardial fibrosis is a negative CV prognostic marker. We employed advanced cardiac MRI (CMR) techniques for detailed left ventricular myocardial tissue characterisation people with type 1 diabetes (PwT1D) and high CV risk. **Methods:** Quantitative native T1 mapping (T1) and extracellular volume fraction (ECV) calculation of the whole left ventricular myocardial volume (LVMV) was done (1.5T Avanto Fit, Siemens) in PwT1D and high CV risk (CAC score > 400 and/or presence of  $\geq 2$  atherosclerotic plaques in the carotids) but without clinical diagnosis of CVD or heart failure. Percentage of LVMV above the normal values for T1 (> 1100 ms) and ECV (> 28 %) was calculated. **Results:** Twelve PwT1D (8/12 women) with mean (SD) [range] age 65 (2) [60–67] years, diabetes duration 36 (12) [16–56] years, HbA<sub>1c</sub> 7.5 (0.9) [6.0–8.8] %, LV EF 66 (7) [54–77] % were analysed. Mean (SD) [range] native T1 time was 1 060 (41) [996–1138] ms and the % of LVMV >1100 ms was 27 (11) [14–47] %. Mean (SD) [range] ECV was 28.6 (3.5) [23–33] % and the % of LVMV >28 % was 47 (21) [7–78] %. **Conclusion:** This is the first CMR study which has applied threshold values to native T1 and ECV data for the whole LVMV in PwT1D. We demonstrate large myocardial areas which are above the normal values. Clinical implications of our findings will require further evaluation on larger populations.

**Keywords:** cardiac MRI – diabetic cardiomyopathy – extracellular volume fraction (ECV) – type 1 diabetes

✉ MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | noop@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručené do redakcie | Received 7. 9. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 12. 10. 2025

## Úvod

V manažmente ochorenia diabetes mellitus 1. typu (DM1T) boli v poslednom období dosiahnuté výrazné pokroky [1], ktoré viedli k redukcii mortality a výraznému zvýšeniu priemernej dĺžky života u ľudí s týmto ochorením [2,3]. Napriek týmto pokrokom majú ľudia s DM1T stále prítomné zvýšené riziko rozvoja mikrovaskulárnych komplikácií a vykazujú zvýšenú kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu [4–6]. Celkové KV-riziko je u ľudí s DM1T 2- až 3-násobne zvýšené u mužov a 3- až 5-násobne zvýšené u žien [4]. Celková prevalencia KV-ochorenia (KVO) pri DM1T je uvádzaná 9 % u mužov a 10 % u žien [5]. Diabetes je nezávislým rizikovým faktorom pre vznik srdcového zlyhávania (SZ) a toto riziko zostáva zvýšené aj po adjustácii pre ischemickú chorobu srdca (ICHS), artériovú hypertenziu ako aj iné známe rizikové faktory, čo ukázali viaceré veľké epidemiologické štúdie ako Framingham Study [7], United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [8] alebo Cardiovascular Health Study [9]. KVO je primárnou príčinou mortality u ľudí s DM1T a relatívne riziko KV-mortality je prinajmenšom rovnaké, ak nie vyššie ako pri diabete 2. typu (DM2T), ktorý vo všeobecnosti postihuje staršiu populáciu s častokrát prítomnými viacerými KV-rizikovými faktormi [6]. Redukcia KV-rizika pri DM1T tak predstavuje jednu z hlavných výziev v manažmente tohoto chronického ochorenia postihujúceho celosvetovo desiatky miliónov ľudí.

Koncept diabetickej kardiomyopatie (Diabetic Cardiomyopathy – DCM) ako klinickej jednotky stále zostáva do určitej miery kontroverzným napriek pomer-

ne rozsiahlemu bazálnemu a klinickému výskumu v tejto oblasti [10]. V súčasnosti je DCM definovaná ako prítomnosť abnormálnej funkcie alebo štruktúry myokardu pri absencii ICHS, artériovej hypertenzie alebo výraznej chlopňovej vady [10]. Klinické známky DCM často zahŕňajú hypertrofiu myokardu a diastolic-kú dysfunkciu, ktorá môže viesť ku SZ so zachovalou ejekčnou frakciou (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF) [11]. Doteraz bola DCM skúmaná takmer výlučne DM2T, len veľmi málo prác sa zaoberalo touto problematikou u pacientov s DM1T [12].

Pomer extracelulárneho objemu tkaniva k jeho celkovému objemu (ExtraCellular Volume fraction – ECV), je parametrom tkanív a orgánov, ktorý sa môže meniť pri viacerých patologických stavoch ako napr. hypertrofia, hyperplázia, strata extracelulárneho priestoru, alebo naopak pri jeho expanzii. Expanzia extracelulárneho priestoru je väčšinou dôsledkom zvýšenej prítomnosti vody (edému) alebo zvýšenej fokálnej alebo difúznej depozície kolagénu vedúcej k fibróze tkaniva [13] alebo depozícii amyloidu [14]. Tieto poruchy štruktúry v konečnom dôsledku vedú k poruche funkcie postihnutého tkaniva alebo orgánu. Kvantifikácia ECV tak môže priniesť prognostické informácie ohľadom orgánovej funkcie a tiež aj určovať terapiu. Zmeny v ECV-myokardu sa dajú pozorovať pri viacerých kardiálnych patológiách vrátane akútneho a chronického infarktu myokardu, myokarditídy, kardiomyopatii, amyloidózy ako aj iných klinických jednotkách [15]. Expanzia extracelulárnej matrix vedie ku zvýšenej tuhosti myokardu

a ventrikulárnej dysfunkcii [16] a je asociovaná so zvýšeným rizikom kardiálnych arytmií a mortality [17–19].

Priemerné (Standard Deviation – SD) hodnoty ECV u zdravých ľudí sú uvádzané ako  $25,3 \pm 3,5$  % a sú vyššie u žien ako u mužov ( $27,3 \pm 2,9$  % vs  $23,3 \pm 2,9$  %;  $p < 0,001$ ) [20]. Ľudia s DM2T bez prítomného KVO mali vyššie mediánové hodnoty ECV v porovnaní s jedincami bez diabetu: 30,2 % (IQR 26,9–32,7) vs 28,1 % (IQR 25,9–31,0);  $p < 0,001$ ) [19]. Zvýšená hodnota ECV je za pomerne krátku dobu (medián 1,3; IQR 0,8–1,9) roka signifikantne asociovaná so zvýšenou mortalitou a rizikom hospitalizácie pre SZ. U ľudí s DM2T je toto riziko pre každý nárast ECV o 3 % vyjadrené pomerom rizík (hazard ratio – HR) 1,52; 95% CI 1,21–1,89 a u ľudí bez diabetu je toto riziko podobné: HR 1,46 (95% CI 1,25–1,71) [19].

Až donedávna bolo možné stanovovať ECV a rozsah prítomnosti tkanivovej fibrózy v orgánoch len pomocou invazívnej biopsie. Minimálne invazívne multiparametrické MRI srdca, ktoré zahŕňa neskoré gadolíniové zosilnenie (Late Gadolinium Enhancement – LGE) a posúdenie difúznej fibrózy pomocou mapovania ECV dokáže veľmi presne posúdiť vlastnosti myokardu a niekedy dokonca určiť aj etiológiu prítomných patologických zmien [15]. Táto technika, spolu s tzv. T1-mappingom, teda určením hodnôt T1-relaxačného času tkaniva, predstavuje priamy spôsob zisťovania ECV myokardu a robí z MRI srdca ideálny prostriedok pre presnú a neinvazívnu detekciu a kvantifikáciu fibrózy myokardu [21].

V našom projekte sme sa z týchto dôvodov rozhodli využiť pokroky v zobrazovacích technikách MRI srdca a uskutočnili sme detailnú charakterizáciu tkaniva myokardu ľavej srdcovej komory u pacientov s DM1T a vysokým KV-rizikom.

## Metodika

Do našej analýzy sme zaradili pacientov s DM1T (vek  $\geq 30$  rokov, dĺžka trvania diabetu minimálne 10 rokov) s vysokým KV-rizikom (Centrum Diabetologie, Institut klinické a experimentálnej medicíny – IKEM, Praha). Vysoké KV-riziko bolo definované nasledovne: kalciové skóre (CAC)  $> 400$  a/alebo prítomnosť  $\geq 2$  aterosklerotických plátov v karotických artériách) a bez anamnézy KVO alebo SZ. Ultrazvukové vyšetrenie karotických artérií bolo uskutočnené na zariadení Philips Affiniti 70G. Aterosklerotický plát bol definovaný ako hrúbka  $\geq 1,5$  mm meraná od rozhrania media-adventitia ku rozhraniu intima-lumen. CAC sa určovalo pomocou počítačovej tomografie (Naeotom Alpha; Siemens Healthineers, Nemecko) a bolo evaluované pomocou softvéru CaScoring, Syngo.Via VB60, Siemens Healthineers, Nemecko. Celkové CAC sa vypočítalo pomocou Agatstonovej metódy. U pacientov spĺňajúcich hore

uvedené kritériá sme uskutočnili kvantitatívne natívne T1-mapovanie a kalkuláciu frakcie extracelulárneho objemu (ECV) v celom objeme myokardu ľavej srdcovej komory pomocou MRI-scannera 1.5T Avanto Fit MRI System, Siemens, Nemecko. Následne sme

**Tab. 1 | Základné charakteristiky populácie. Dáta sú uvedené ako počet pacientov (n) a ich percentuálne vyjadrenie alebo ako priemer  $\pm$  štandardná odchýlka (SD)**

ženy, n (%)	8/12 (66,7 %)
vek (roky)	65 (2)
dĺžka trvania diabetu (roky)	36 (12)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 (4,1)
systolický krvný tlak (mm Hg)	141 (10)
diastolický krvný tlak (mm Hg)	77(11)
HbA <sub>1c</sub>	
(%)	7,5 (0,9)
mmol/mol	58 (10)
CGM-charakteristiky (%)	
Time In Range (3,9-10,0 mmol/l)	68 (17)
Time Above Range (> 10 mmol/l)	26 (16)
Time Below Range (< 3,9 mmol/l)	6 (4)
% CV	35,5 (8,4)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,33 (0,58)
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	73 (11)
inzulínová pumpa n (%)	7/12 (58,3 %)
prandiálny inzulín n (%)	
faster aspart	6/12 (50,0 %)
aspart	4/12 (33,3 %)
lispro	2/12 (16,7 %)
bazálny inzulín n (%)	
glargín U300	3/5 (60 %)
glargín U100	2/5 (40 %)
celková denná dávka inzulínu (IU)	50 (25)
QTc (ms)	436 (17)
diabetická retinopatia n (%)	
bez retinopatie	2/12 (16,7 %)
neproliferatívna	6/12 (50,0 %)
proliferatívna	4/12 (33,3 %)
diabetická neuropatia n (%)	11/12 (91,7 %)
diabetická nefropatia n (%)	0 (0%)

vypočítali percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory, v ktorom boli zistené T1-relaxačné časy a ECV nad fyziologické hodnoty (pre T1 > 1 100 ms a pre ECV > 28 %). CGM dáta sme analyzovali zo štandardných AGP-reportov v dĺžke trvania 14 alebo 28 dní.

### Výsledky

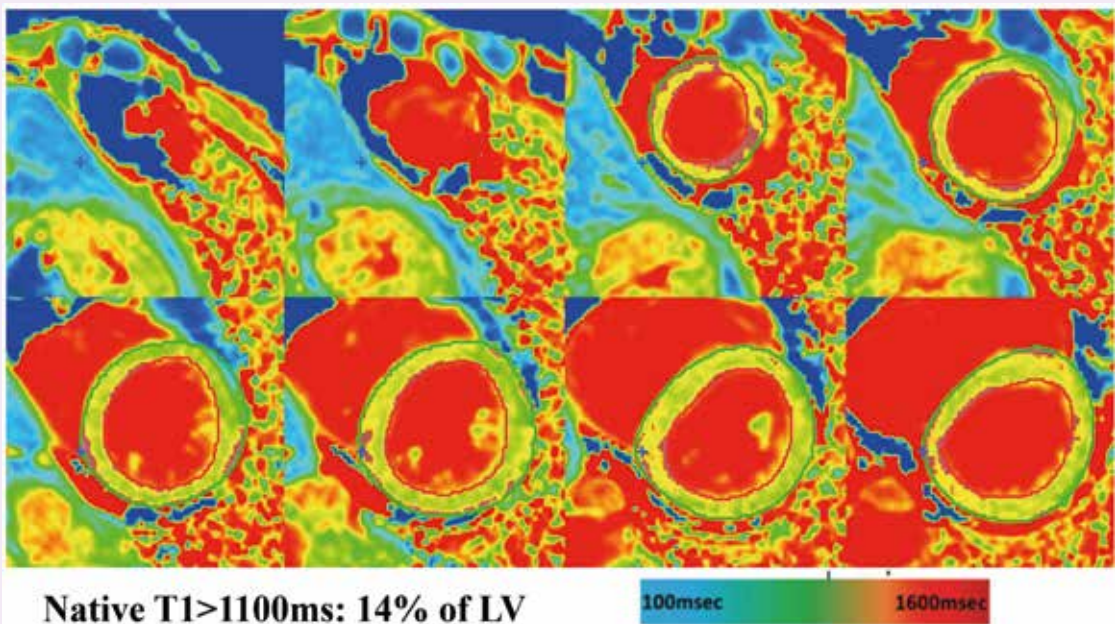
Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 12 ľudí s DM1T (8/12, 66,7 % žien) s priemerným (SD) vekom 65 (2) rokov, priemernou dĺžkou trvania diabetu 36 (12) rokov, HbA<sub>1c</sub> 7,5 (0,9) % a priemernou ejekčnou frakciou ľavej

**Tab. 2 | Individuálne MRI-charakteristiky**

účastník	pohlavie	vek (roky)	trvanie DM1T (roky)	HbA <sub>1c</sub> (%)	LV EF (%)	T1-čas (ms)	% T1-času > 1 100 ms	ECV (%)	% ECV > 28 %
#1	Ž	65	47	6,0	69	1 096,1	47,0	27	46
#2	Ž	65	35	8,7	64	1 073,0	30,7	33	70
#3	M	67	46	6,9	54	1 051,0	22,0	24	17
#4	Ž	65	41	8,1	62	1 074,0	18,0	31	56
#5	Ž	65	56	7,5	60	1 107,0	41,0	31	43
#6	M	65	36	6,5	68	1 016,0	28,0	27	48
#7	Ž	65	16	7,1	64	1 030,0	14,0	29,3	51
#8	M	62	30	7,7	64	1 047,0	18,0	28	53
#9	Ž	65	38	7,0	63	1 064,0	35,0	33	78
#10	Ž	66	22	7,1	77	1 138,0	38,0	23	7
#11	M	60	45	8,5	77	996,0	18,0	27	46
#12	Ž	64	21	8,8	67	1 026,0	16,0	33	70

DM1T – diabetes mellitus 1. typu LV EF – ejekčná frakcia ľavej komory ECV – extracellular volume fraction

**Obr. 1 | MRI-scan účastníka #7, natívne T1-mapovanie ľavej komory. Rezy v krátkej ose (short axis) od apexu (vľavo hore) smerom k báze ľavej komory (vpravo dolu)**



komory (EFLK) 66 (7) %. Vstupné charakteristiky nášho súboru sú uvedené v **tab. 1**. Priemerný (SD) [rozsah] natívny T1-relaxačný čas bol 1 060 (41) [996–1138] ms a priemerné percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory s hodnotou T1-relaxačného času > 1 100 ms bolo 27 (11) [14–47] %. Priemerný (SD) [rozsah] ECV bol 28,6 (3,5) [23–33] % a priemerné percento objemu myokardu ľavej srdcovej komory s hodnotou ECV > 28 % bolo 47 (21) [7–78] %. Individuálne charakteristiky pacientov vrátane ich glykemickej kompenzácie ( $HbA_{1c}$ ), dĺžky trvania diabetu, EFLK, hodnôt T1-relaxačného času a ECV ako aj percenta objemu myokardu LK, ktoré vykazovali vyššie ako hraničné hodnoty pre T1-čas (> 1 100 ms) a ECV (> 28 %) sú uvedené v **tab. 2**. Ukážka MRI srdca pacienta #7 (65-ročná žena s dĺžkou trvania DM1T 16 rokov a  $HbA_{1c}$  7,1 %) je na **obr. 1** (T1 mapping) a na **obr. 2** (ECV).

## Záver

Prezentovaná práca je prvou prácou svojho druhu, ktorá analyzovala T1-relaxačné časy a ECV na celom objeme myokardu ľavej srdcovej komory u pacientov s DM1T a prítomným vysokým KV-rizikom. V tejto populácii sme detekovali veľké oblasti myokardu s abnormálne vysokými hodnotami T1-relaxačných časov a ECV, ktoré indikujú zvýšenú prítomnosť myokardiálnej fibrózy. Význam našich zistení pre klinickú prax a KV-prognózu ľudí s DM1T bude potrebné v budú-

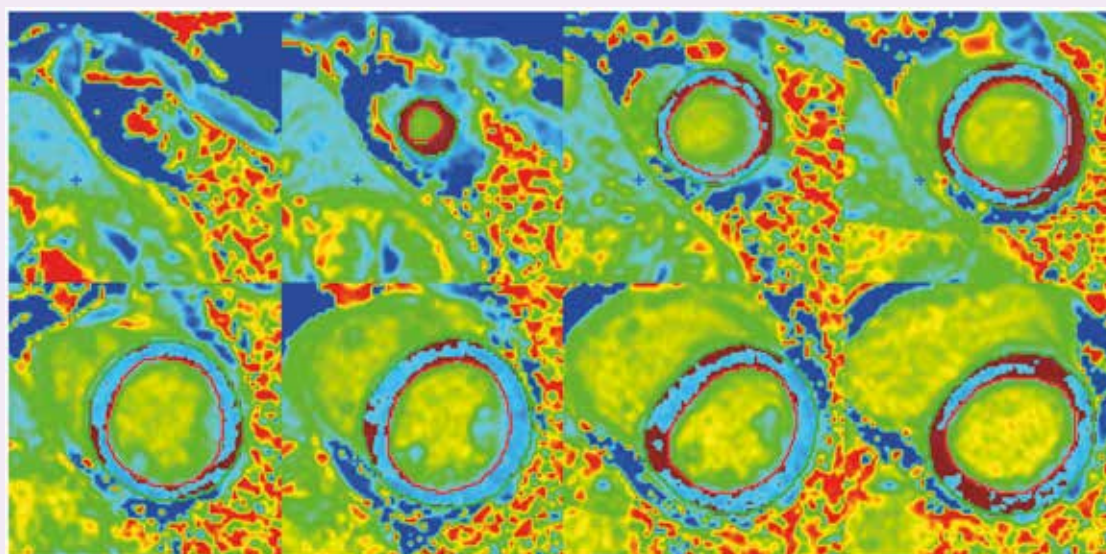
nosti overiť ďalšími štúdiami na väčších súboroch pacientov.

*Táto práca bola financovaná z projektu CarDia (Programme EXCELES, Project No. LX22NPO5104) – Funded by the EU- Next Generation EU Grant: G7301.*

## Literatúra

1. Iqbal A, Novodvorský P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J* 2018; 42(1): 3–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.3>>. Erratum in: *Diabetes Metab J* 2018; 42(2): 177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.2.177>>.
2. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS et al. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965–1999. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 823–827. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.5.823>>.
3. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK et al. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* 2012; 61(11): 2987–2992. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db11-1625>>.
4. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-156>>.
5. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19(7): 689–697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.19.7.689>>.
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(6): 760–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1116-6>>.
7. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;

**Obr. 2 | MRI-scan účastníka #7, stanovenie ECV ľavej komory.** Rezy v krátkej ose (short axis) od apexu (vľavo hore) smerom k báze ľavej komory (vpravo dolu)



**ECV > 28%: 51% of LV**

0% 100%

34(1): 29–34. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)>.

8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>>.

9. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628–1637. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00582-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00582-9)>.

10. Aneja A, Tang WH, Bansilal S et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008; 121(9): 748–757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.046>>.

11. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015; 36(27): 1718–1727. 1727a-1727c. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>>.

12. Holscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): 2136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17122136>>.

13. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214(2): 199–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/path.2277>>.

14. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 223–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131243>>.

15. Haaf P, Garg P, Messroghli DR et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18(1): 89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>>.

16. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83(6): 1849–1865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.83.6.1849>>.

17. Tamarappoo BK, John BT, Reinier K et al. Vulnerable myocardial interstitium in patients with isolated left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death: a postmortem histological evaluation. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(3): e001511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.001511>>.

18. Wong TC, Piehler KM, Meier CG et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation* 2012; 126(10): 1206–1216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409>>.

19. Wong TC, Piehler KM, Kang IA et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J* 2014; 35(10): 657–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv193>>.

20. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012; 98(19): 1436–1441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302346>>.

21. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(1): 18–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.159>>.