

Význam kombinace změn fibrinogenu, mikro/makroalbuminurie a ateromatózy v karotickém řečišti pro posouzení rizika abnormálního nálezu zátěžového SPECT myokardu u asymptomatických diabetiků 2. typu

V. Zamrazil jr, S. Pálová, D. Holá

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Souhrn: Cíl: Zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu (SPECT) je využívána při detekci němé ischemie u asymptomatických diabetiků 2. typu. V tomto sdělení uvádíme, které kombinace změn jednodušších vyšetření predikují výsledek zátěžového SPECT myokardu. Metodika: Vybrali jsme parametry (fibrinogen, mikro/makroalbuminurie, aterom v karotickém řečišti), které byly nejvíce asociovány s výsledkem zátěžového SPECT myokardu. Provedli jsme a zhodnotili kombinace jednotlivých parametrů z hlediska predikce výsledku zátěžového SPECT myokardu. Výsledky: Soubor tvořilo 121 diabetiků 2. typu bez patologických změn na EKG a s normální systolickou funkcí levé srdeční komory. Z celkového počtu mělo 31 (26 %) pacientů nález abnormálního a 90 (74 %) hraničního nebo normálního zátěžového SPECT myokardu. Kombinace nálezu ateromu a fibrinogenu v horním tercilu byla zjištěna u 20 vyšetřených. Z toho u 15 (75 %) byl výsledek zátěžového SPECT abnormální. Vzájemné kombinace nepřítomnosti ateromu, mikro/makroalbuminurie a fibrinogenu ve středním nebo spodním tercilu byly přítomny téměř u poloviny vyšetřených diabetiků. V 93–96 % případů byla taková kombinace spojena s nálezem hraničního nebo normálního zátěžového SPECT myokardu. Závěr: Mikro/makroalbuminurie, fibrinogen a sonograficky zjištěný aterom v karotickém řečišti jsou významně asociovány s výsledkem zátěžového SPECT myokardu u asymptomatických diabetiků. Kombinací změn těchto parametrů je možné uvedenou skupinu diabetiků 2. typu dále stratifikovat, což umožňuje racionální indikaci zátěžového vyšetření.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – fibrinogen – mikroalbuminurie – sonografie karotických tepen – predikce ischemické choroby srdeční

The meaning of the combination of fibrinogen, micro/macroalbuminuria and atheromatosis in the carotid bloodstream for the evaluation of the abnormal finding of the stress myocardial SPECT in the asymptomatic 2nd type diabetic patients

Summary: Objectives: Stress perfusion myocardial scintigraphy (SPECT) is useful in silent ischemia detection in the group of the asymptomatic type 2. diabetic patients. In our paper we present the combinations of the parameters predictive for stress myocardial SPECT result. Methods: We selected parameters (fibrinogen, micro/macroalbuminuria, atheroma in carotid artery bed) that were significantly associated with stress myocardial SPECT result. We analyzed the combinations of these parameters change and evaluated their significance for stress myocardial SPECT result prediction. Results: We evaluated 121 type 2. diabetic patients without pathological ECG changes and with normal left ventricle ejection fraction. Thirty one (26 %) had abnormal and 90 (74 %) equivocal or normal stress myocardial SPECT result. The combination of atheroma presence in carotid bed and fibrinogen in upper tertile was found in 20 patients. Fifteen of them (75 %) had the abnormal SPECT result. The combinations of the atheroma absence, negative micro/macroalbuminuria and fibrinogen in the middle or lower tertile were present almost in the half of all the examined diabetic patients. Such combinations were connected with normal or equivocal SPECT result in 93–96 % cases. Conclusion: Micro/macroalbuminuria, fibrinogen and atheroma in carotid bed found by sonography are significantly associated with stress myocardial SPECT result. Combinations of these parameters changes lead to the further stratification that enables the rationale approach in the stress examination indication.

Key words: type 2 diabetes mellitus – fibrinogen – microalbuminuria – carotis artery sonography – coronary artery disease prediction

Úvod

Nemocní s diabetes mellitus 2. typu mají významně zvýšenou kardiovaskulární mortalitu a morbiditu ve srovnání s nediabetickou populací. Ve skupině diabetiků se poměrně často setkáváme s nemocnými, u kterých ischemická choroba srdeční probíhá asymptomaticky [1]. Včasné rozpoznání koronární choroby u těchto nemocných je velmi důležité, protože kardiovaskulární prognóza je u nich stejně závažná jako u symptomatických diabetiků [2]. Pro stanovení diagnózy ischemické choroby srdeční u asymptomatických jedinců jsou využívány zátěžové testy. Využití zátěžového EKG je limitováno především polymorbiditou diabetiků, u kterých se často setkáváme s tím, že výsledek testu je nehodnotitelný [3]. Zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu (SPECT) po fyzické případně farmakologické zátěži představuje v současné době spolehlivý test při detekci ischemické choroby srdeční i u diabetiků. I ve sledování na našem pracovišti jsme zjistili, že abnormální výsledek zátěžového SPECT myokardu má velmi dobrou senzitivitu i specifitu pro detekci závažné koronární stenózy zjištěné při selektivní koronarografii [4]. Na druhou stranu jde o test poměrně náročný, kdy je nutné provést 2 vyšetření (v klidu a po zátěži). Podle našich výsledků dříve publikovaných jsme zjistili, že abnormální výsledek zátěžového SPECT myokardu se vyskytuje u jedné čtvrtiny asymptomatických diabetiků 2. typu bez současných EKG patologických změn. Proto je pochopitelná snaha zlepšit stratifikaci rizika přítomnosti abnormálního zátěžového SPECT myokardu pomocí jednodušších vyšetření. V předchozích studiích jsme ukázali, že významnou asociaci s abnormálním výsledkem zátěžového SPECT nacházíme s plazmatickou hladinou fibrinogenu [5], s přítomností mikro/makroalbuminurie [5,6] a sonografickým průkazem ateromu v karotickém řečišti [6].

V tomto sdělení se věnujeme tomu, jak současná přítomnost nebo absence uvedených změn souvisí s výsledkem zátěžového SPECT myokardu a diskutujeme vhodnost jejich použití v klinické praxi.

Soubor nemocných a metodika

Soubor nemocných tvořili asymptomatictí diabetici 2. typu s přítomností nejméně 2 dalších rizikových faktorů: hypertenze, dyslipidemie, kouření, pozitivní rodinná anamnéza a mikro/makroalbuminurie, bez patologických změn na EKG. Podrobně je soubor popsán v předchozích sděleních [4,5,6].

Zátěžový SPECT myokardu

Perfuzní scintigrafie myokardu byla provedena dvoudenním protokolem zátěž – klid za použití ^{99m}Tc -SESTAMBI (zátěž 7,5 MBq/kg, klid 10 MBq/kg). U většiny pacientů byla provedena fyzická zátěž na bicyklovém ergometru.

V případě nedostatečného vzestupu tepové frekvence při fyzické zátěži (dosazení tepové frekvence odpovídající 85 % maximální aerobní kapacity dle věku a pohlaví) jsme provedli vyšetření po farmakologické zátěži, kdy byl u vyšetřovaného proveden SPECT po podání dipyridamolu, který byl podáván v dávce 0,56 mg na 1 kg hmotnosti pomalou intravenózní injekcí po dobu 4 minut.

Vyhodnocení bylo provedeno zkušeným specialistou z oboru nukleární medicíny. Základem je 20segmentový model levé komory srdeční, kde akumulace radiofarmaka (RF) v jednotlivých segmentech je hodnocena dle následující škály:

- 0 – normální
- 1 – malé snížení
- 2 – střední snížení
- 3 – velké snížení
- 4 – nepřítomnost vychytávání radiofarmaka.

Na podkladě zhodnocení vyšetření po zátěži a v klidu byl perfuzní SPECT hodnocen podle následujících kritérií:

1. Normální nález – všechny segmenty mají normální distribuci radiofarmaka (stupeň 0).
2. Pravděpodobně normální nález – lehké trvalé perfuzní defekty v několika segmentech (malé snížení hromadění RF = stupeň 1, kdy nebyla nalezena změna v klidu ve srovnání s vyšetřením po zátěži).
3. Hraniční nález – lehké reverzibilní perfuzní defekty ve více segmentech (malé snížení hromadění RF po zátěži = stupeň 1, které není přítomno při vyšetření v klidu) a (nebo) jeden střední perfuzní defekt (stupeň 2) v jednom segmentu.
4. Pravděpodobně abnormální nález – střední perfuzní defekt (stupeň 2) ve dvou segmentech.
5. Abnormální nález – střední perfuzní defekt ve 3 a více segmentech, závažný perfuzní defekt (stupeň 3) nebo úplný defekt (stupeň 4) v jednom a více segmentech.

Mikro/makroalbuminurie

Sběr moči na mikro/makroalbuminurii byl proveden v nočních hodinách v klidových podmínkách (po dobu 12 hodin). Množství moči bylo změřeno na ambulanci a vzorek zaslán do laboratoře. Vyšetření bylo provedeno 2krát. Výsledek byl považován za pozitivní v případě, že u obou měření bylo vylučování albuminu větší než 20 $\mu\text{g}/\text{min}$. V případě, že hodnota jednoho sběru přesahovala 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ a druhý byl nižší, byl proveden třetí sběr, na jehož podkladě byl vyšetřovaný zařazen buď do skupiny s pozitivní nebo negativní mikroalbuminurií. Pro měření stanovení mikroalbuminurie byla použita imunochemická turbidimetrická metoda – výrobce Bayer Diagnostic Division (Tarrytown, USA). V případě, že albuminurie přesahovala 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, označili jsme ji jako makroalbuminurii.

Fibrinogen

Hladina fibrinogenu byla stanovena pomocí Claussovy techniky, při které je zředěná plazma sražena silným

trombinovým roztokem. Vyšetření bylo prováděno pomocí automatického koagulometru firmy Sysmex.

Aterom v karotickém řečišti

Sonografické vyšetření karotid jsme prováděli na přístroji ATL 9HDI při užití lineární 7,5 MHz sondy. Všechna vyšetření byla provedena jedním zkušeným specialistou, který neznal výsledky zátěžového SPECT myokardu.

Přítomnost a velikost ateromů jsme zjišťovali v celém průběhu karotid. Pro hodnocení jsme vybrali největší aterom a manuálně jej změřili.

Za významný aterom jsme považovali echogenní strukturu lokalizovanou směrem do lumen tepny, jejíž velikost přesahovala o více než 50 % intimomediální tloušťku přilehlé nezměněné části tepny.

Statistické zhodnocení

Jednotlivé posuzované parametry a jejich kombinace byly vyjádřeny četnostmi, které byly poté zhodnoceny χ^2 testem.

Nemocní byly rozděleny podle přítomnosti nebo absence mikro/makroalbuminurie do 2 skupin, stejně jako podle přítomnosti nebo absence významného ateromu v karotickém řečišti. Hodnota fibrinogenu 3,5 g/l byla použita na rozdělení souboru na 2 skupiny. Ve skupině 40 vyšetřených (horní tercil) nemocných byla hodnota fibrinogenu $\geq 3,5$ g/l, u 81 ostatních pod 3,5 g/l.

Výsledky

Ze souboru 126 diabetiků 2. typu vyšetřených zátěžovým SPECT myokardu jsme vyloučili 5, u kterých byla nalezena porucha systolické funkce levé srdeční komory.

Soubor, který jsme hodnotili, zahrnoval celkem 121 diabetiků 2. typu, 74 mužů a 47 žen, průměrného věku $60,2 \pm 6,7$ let.

Abnormální zátěžový SPECT myokardu byl zjištěn u 31 diabetiků, hraniční nebo normální u 90. Mikroalbuminurie byla zjištěna u 45 vyšetře-

Tab. 1. Rozdělení výsledku zátěžového SPECT myokardu podle hodnoty fibrinogenu.

	Abnormální SPECT	Hraniční nebo normální SPECT
(n = 121)	(n = 31)	(n = 90)
fibrinogen $\geq 3,5$ g/l (n = 40)	21 (53 %)	19 (47 %)
fibrinogen $< 3,5$ g/l (n = 81)	10 (12 %)	71 (88 %)

Tab. 2. Rozdělení výsledku zátěžového SPECT podle nálezu mikro/makroalbuminurie.

	Abnormální SPECT	Hraniční nebo normální SPECT
(n = 121)	(n = 31)	(n = 90)
albuminurie + (n = 45)	19 (42 %)	26 (58 %)
albuminurie - (n = 76)	12 (16 %)	64 (84 %)

albuminurie + pozitivní náleze mikro/makroalbuminurie
albuminurie - negativní náleze

Tab. 3. Rozdělení výsledku zátěžového SPECT podle přítomnosti nebo absence ateromu v karotickém řečišti.

	Abnormální SPECT	Hraniční nebo normální SPECT
(n = 121)	(n = 31)	(n = 90)
aterom + (n = 42)	23 (55 %)	19 (45 %)
aterom - (n = 79)	8 (10 %)	71 (90 %)

aterom + náleze významného ateromu v karotickém řečišti
aterom - nepřítomnost nálezu ateromu

ných, významný aterom v karotickém řečišti u 42 vyšetřených.

V tab. 1 jsou uvedené četnosti nálezu abnormálního a hraničního nebo normálního výsledku zátěžového SPECT myokardu podle hodnoty plazmatického fibrinogenu. Rozdíl v uvedených četnostech je statisticky významný ($p < 0,01$).

V tab. 2 jsou uvedeny četnosti nálezu abnormálního a hraničního nebo normálního výsledku zátěžového SPECT myokardu podle přítomnosti nebo absence mikro/makroalbuminurie. Rozdíl v četnostech je statisticky významný ($p < 0,01$).

V tab. 3 jsou uvedeny četnosti nálezu abnormálního a hraničního nebo

normálního výsledku zátěžového SPECT myokardu podle přítomnosti nebo absence ateromu v karotickém řečišti. Rozdíl v četnostech je statisticky významný.

V tab. 4 jsou uvedeny četnosti nálezu hraničního nebo normálního zátěžového SPECT myokardu při kombinování nepřítomnosti mikro/makroalbuminurie, absence ateromu v karotickém řečišti a hladiny fibrinogenu $< 3,5$ g/l. Jak je zřejmé z tabulky, uvedené kombinace předpovídají hraniční nebo negativní výsledek zátěžového SPECT myokardu vždy ve více než 90 %.

V tab. 5 jsou uvedeny četnosti abnormálního nálezu zátěžového

Tab. 4. Kombinované nálezy, které byly spojeny s hraničním nebo normálním výsledkem zátěžového SPECT myokardu.

	Hraniční nebo normální SPECT (n = 90)	Vyjádření v procentech
aterom –, fibrinogen < 3,5 g/l (n = 61)	57	93 %
aterom –, albuminurie – (n = 54)	52	96 %
albuminurie –, fibrinogen < 3,5 g/l (n = 55)	51	93 %
kombinace všech 3 nálezů (n = 45)	43	96 %

Tab. 5. Kombinované nálezy, které byly spojeny s abnormálním výsledkem zátěžového SPECT myokardu.

	Abnormální SPECT (n = 90)	Vyjádření v procentech
aterom +, fibrinogen ≥ 3,5 g/l (n = 20)	15	75 %
aterom +, albuminurie + (n = 19)	12	63 %
albuminurie +, fibrinogen ≥ 3,5 g/l (n = 18)	12	67 %
kombinace všech 3 nálezů (n = 10)	8	80 %

SPECT myokardu. Z tabulky vyplývá, že nejvýběžnější je kombinace plazmatické hladiny fibrinogenu ≥ 3,5 g/l a ateromu v karotickém řečišti, která je spojena s nálezem abnormálního zátěžového SPECT myokardu u 75 % diabetiků s tímto nálezem.

Diskuse

Prevalence němé ischemie u diabetiků kolísá ve studiích podle toho, jak jsou definována vstupní a vylučovací kritéria [7,8,9,10,11,12]. Asymptomatická forma ischemické choroby srdeční může být zjištěna po natočení klidového EKG, kde mohou být přítomné jednoznačné ischemické změny [3]. Nález regionálních poruch kinetiky při echokardiografickém vyšetření představuje další významný nález při detekci ischemické choroby srdeční [3]. U ostatních asymptomatických jedinců se při diagnostice významné koronární choroby využívají zátěžové testy.

V našem souboru představovalo patologické EKG vylučovací kritérium. Do studie jsme zařadili podle doporučení ACC (American College

of Cardiology) a ADA (American Diabetes Association) diabetiky 2. typu se současnou přítomností alespoň 2 dalších rizik: hypertenze, dyslipidemie, kouření, rodinná anamnéza a mikro/makroalbuminurie [13].

Zátěžový SPECT myokardu představuje test, který má velmi dobrou senzitivitu i specifitu při detekci významné koronární choroby i u diabetické populace [10,11,12]. V předchozích sděleních z našeho pracoviště jsme ukázali, že u jedné čtvrtiny diabetiků v našem souboru byl zjištěn abnormální SPECT [4]. U více než 80 % nemocných s abnormálním nálezem SPECT myokardu jsme našli při selektivní koronarografii významnou koronární stenózu, na jejímž podkladě byla indikována invazivní léčba [4]. Hraniční výsledek zátěžového SPECT myokardu nebyl významně asociován s nálezem významné koronární stenózy [4].

Abnormální výsledek zátěžového SPECT myokardu je tedy velmi užitečný při detekci nemocných vhodných k chirurgické nebo katetrizační léčbě ve skupině asymptomatických diabetiků 2. typu. Jde však o vyšetře-

ní poměrně náročné pro pacienta, ale i po stránce ekonomické. Z tohoto důvodu se v literatuře hledají jednoduché parametry, které významně souvisí z výsledkem zátěžového SPECT myokardu, a tak mohou pomoci ve zpřesnění indikace pro toto vyšetření u diabetické populace.

V našem souboru byla u všech nemocných vyšetřena současně se SPECT myokardu řada parametrů: lačná glykemie, HbA_{1c}, C-peptid, trvání doby diabetu, posouzení typ léčby, hladina některých biochemických parametrů, jako je hladina plazmatického fibrinogenu, hsCRP, homocystein, kyselina močová, sonografické vyšetření karotické tepny, postischemická dilatace arteria brachialis a transtorakální echokardiografické vyšetření. O výsledcích a asociacích jednotlivých parametrů při analýze metodou regresní analýzy poměrných šancí je pojednáno v předchozích publikacích [5,6].

V tomto sdělení jsme si vybrali 3 parametry, které nejvíce souvisely s abnormálním výsledkem zátěžového SPECT myokardu u našich nemocných – plazmatickou hladinu fibrinogenu, přítomnost mikro/makroalbuminurie a nález ateromu v karotickém řečišti při sonografickém vyšetření. Vyloučili jsme všechny nemocné s poruchou systolické funkce levé komory zjištěné na echokardiografickém vyšetření.

Mikro/makroalbuminurie představuje důležitý indikátor při posuzování kardiovaskulární prognózy u diabetiků. Výsledky studií ukazují, že jde o nezávislý faktor jak celkové, tak kardiovaskulární mortality u diabetiků [14,15].

Fibrinogen představuje zánětlivý faktor. V poslední době se objevily práce, které svědčí o významné asociaci mezi hladinou fibrinogenu a nálezem významné stenózy na koronárních tepnách u diabetiků [16,17]. Rovněž jsou pozoruhodné zprávy o asociaci mezi fibrinogenem a rozsahem aterosklerotických změn v karotické tepně [18].

Přítomnost aterosklerotických plátů v karotickém řečišti podle literárních odkazů koreluje s přítomností a s rozsahem postižení koronárního řečiště, ale i přítomností diabetes mellitus a dalších rizikových faktorů [19,20].

Z našich výsledků je zřejmé, že největší výpovědní hodnotu má zjištění přítomnosti nebo absence ateromu v karotickém řečišti. Z kombinovaných nálezů abnormální SPECT myokardu nejlépe předpovídá nález ateromu v karotickém řečišti s hodnotou fibrinogenu v horním tercilu vyšetřených diabetiků.

Naproti tomu nález nepřítomnosti ateromu je natolik prediktivní, že jeho kombinace s hodnotou fibrinogenu v dolních 2 tercilech vyšetřených diabetiků nebo s absencí mikro/ makroalbuminurie přináší v předpovědi výsledku zátěžového SPECT myokardu jen mírné zlepšení.

Domníváme se, že naše výsledky jsou poměrně zajímavé a mohou pomoci při rozhodování, jak postupovat při stanovení diagnózy a prognózy diabetika 2. typu.

Nálezy, jejichž kombinace je spojena s vysokou pravděpodobností abnormálního výsledku zátěžového SPECT myokardu, představují asi 1/6 všech vyšetřených. Vzhledem k tomu, že přítomnost významné koronární stenózy a současně němé ischemie je prediktivní pro budoucí akutní koronární syndrom, se domníváme, že Tito diabetici by měli být přímo zasláni na invazivní vyšetření pomocí selektivní koronarografie.

Naopak diabetiky s kombinací nálezu, při kterých je vysoká pravděpodobnost (více než 90 %) hraničního nebo normálního zátěžového SPECT myokardu je nevhodné na toto vyšetření indikovat. Přitom se jedná o celou polovinu nemocných zařazených do našeho sledování.

Naše závěry vyplývají se studie 121 diabetiků, u kterých byly přítomny další rizikové faktory dle doporučení ACC a ADA. Považujeme za

potřebné posoudit naše výsledky na větším souboru nemocných a zároveň posoudit jejich platnost i pro diabetiky, kteří ACC a ADA kritéria nesplňují.

Literatura

1. Webster MW, Scott RR. What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): 23–28.
2. Nesto R. Angina and exertional myocardial ischaemia in diabetic and nondiabetic patients. Assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 170–175.
3. Charvát J, Kolbel F, Michalová K et al. Asymptomatic ischemická choroba srdeční u nemocných s diabetes mellitus. *DMEV* 2004; 7: 109–116.
4. Charvát J, Michalová K, Táborská K et al. Comparison of the exercise ECG and stress myocardial SPECT in detection of the significant coronary artery disease in the asymptomatic patients with diabetes mellitus type 2. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105: 56–61.
5. Charvát J, Michalová K, Táborská K et al. Vztah kompenzace diabetu, přítomnosti albuminurie a některých biochemických parametrů k výsledku zátěžového SPECT – u myokardu u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Vnitř Lék* 2004; 50: 894–900.
6. Charvát J, Michalová K, Táborská K et al. Vztah echokardiografického vyšetření a sonografie karotické tepny k výsledku zátěžového SPECT myokardu u asymptomatických nemocných s diabetes mellitus 2. typu. *Cor Vasa* 2004; 46: 371–378.
7. Faglia E, Favale F, Calia P et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-years follow-up report from Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; 25: 2032–2036.
8. Paramo JA, Orbe J, Belouqui O et al. Prothrombin fragment 1+2 is associated with carotid-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 1085–1089.
9. Hachamovitch R, Berman S, Kiat H et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. Incremental prognostic value and use for stratification. *Circulation* 1996; 93: 905–914.
10. De Lorenzo A, Lima RS, Siquiera-Filha AG et al. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99 sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography

in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827–832.

11. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: Who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396–1400.

12. Bacci S, Villela M, Villela A et al. Screening of silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic factors: applicability and accuracy of the exercise test. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 649–654.

13. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551–1559.

14. Cosson E, Attali J, Valensi P. Markers for silent myocardial ischemia in diabetes. Are they helpful? *Diabetes Metab* 2005; 31: 47–54.

15. Rutter MK, McComb JM, Brady S et al. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 83: 27–31.

16. Piot C, Fontbonne A, Sultan A et al. Inflammatory parameters are independent predictors of severe epicardial coronary stenosis in asymptomatic diabetic patients with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 545–546.

17. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 120–127.

18. Paramo JA, Belouqui O, Roncal C et al. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Haematologica* 2004; 89: 1226–1231.

19. Nossen JM, Vierzigmann T, Lang E. Calcified plaques of extracranial carotid arteries and left ventricular geometry as predictors of coronary artery disease. *Med Klin* 2003; 98: 72–78.

20. Boucher B, Ceresier A, Bouchou K et al. Silent myocardial ischemia in type 2 diabetes. Predictive value of intima-media thickness. *Presse Med* 2002; 31: 218–222.

MUDr. Václav Zamrazil jr.

www.lfmotol.cz

e-mail: vaclav.zamrazil@lfmotol.cuni.cz

Doručeno do redakce: 19. 10. 2005

Přijato po recenzi: 21. 11. 2005