

Physiopathologie de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez le patient diabétique de type 2 : Mise au point

Pathophysiology of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients : update !

T. Bensaada, R. Bali-Tabet Aoul, AM. Tani

Faculté de médecine de Tlemcen, Service de Cardiologie – CHU Tlemcen

RÉSUMÉ

La complexité de la fonction cardiaque repose sur une synergie segmentaire et nécessite un équilibre métabolique fondé sur une grande adaptabilité énergétique. Les anomalies fonctionnelles, en particulier celles affectant la compliance et la relaxation, altèrent le remplissage ventriculaire et définissent ainsi la dysfonction diastolique. Ce phénomène est particulièrement marqué chez le patient diabétique.

Les mécanismes impliqués dans la genèse de la dysfonction diastolique du ventricule gauche (DDVG) chez le patient diabétique de type 2 sont multiples. Les principaux facteurs sont d'origine métabolique, incluant la perte de la capacité d'adaptation du myocarde, la glucotoxicité, l'inflammation chronique infra-clinique accompagnée de fibrose, ainsi que la toxicité lipidique, notamment celle des triglycérides, entraînant une stéatose myocardique. Par ailleurs, les comorbidités fréquemment associées au diabète, telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'obésité, l'hypertension artérielle et les microangiopathies, contribuent à altérer davantage la fonction diastolique.

Mots-clés : Dysfonction diastolique, relaxation, compliance, flexibilité métabolique, glucotoxicité, lipotoxicité, stéatose myocardique, inflammation de bas grade, fibrose, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche.

ABSTRACT

The complexity of cardiac function relies on segmental synergy and requires a balanced metabolic state with high energy adaptability. Functional abnormalities, particularly those affecting compliance and relaxation, impair ventricular filling, thereby defining diastolic dysfunction. This phenomenon is especially pronounced in diabetic patients.

Multiple mechanisms contribute to the development of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in type 2 diabetic patients. The primary factors are metabolic in nature, including the loss of myocardial adaptive capacity, glucotoxicity, chronic subclinical inflammation associated with fibrosis, and lipid toxicity, particularly due to triglycerides, leading to myocardial steatosis. Additionally, comorbidities frequently associated with diabetes, such as left ventricular hypertrophy, obesity, arterial hypertension, and microangiopathies, play a significant role in further deteriorating diastolic function.

Key words: Diastolic dysfunction, relaxation, compliance, metabolic flexibility, glucotoxicity, lipotoxicity, myocardial steatosis, low-grade inflammation, fibrosis, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy.

INTRODUCTION

Physiologiquement, le cœur présente une grande flexibilité métabolique, c'est-à-dire une capacité à utiliser les substrats disponibles selon leur abondance, et cela afin de préserver sa fonction contractile essentielle. En condition de jeûne, 60 à 90 % de l'énergie du cœur proviennent de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (AG), à l'origine de la production d'adénosine triphosphate (ATP), une molécule hautement énergétique permettant d'assurer la contraction cardiaque⁽¹⁾.

En état postprandial, lorsque les niveaux sanguins de glucose et d'insuline s'élèvent, un changement métabolique se produit : l'insuline induit dans le cardiomyocyte la translocation du récepteur du glucose GLUT4 ainsi que l'activation de la 6-phosphofructo-2-kinase (PFK-2), favorisant ainsi la captation du glucose et son utilisation pour la glycolyse et la production d'ATP par le cycle de Krebs⁽²⁾.

L'une des caractéristiques de la cardiomyopathie diabétique réside dans la perte de cette flexibilité métabolique, avec une baisse de ses capacités à utili-

ser le glucose et une plus grande dépendance vis-à-vis des AG⁽³⁾. En effet, dans un contexte dans lequel les niveaux d'AG circulants sont élevés, une augmentation de leur internalisation et un dépôt ectopique de lipides au niveau myocardique sont observés chez des patients diabétiques et dans des modèles de souris obèses et diabétiques.

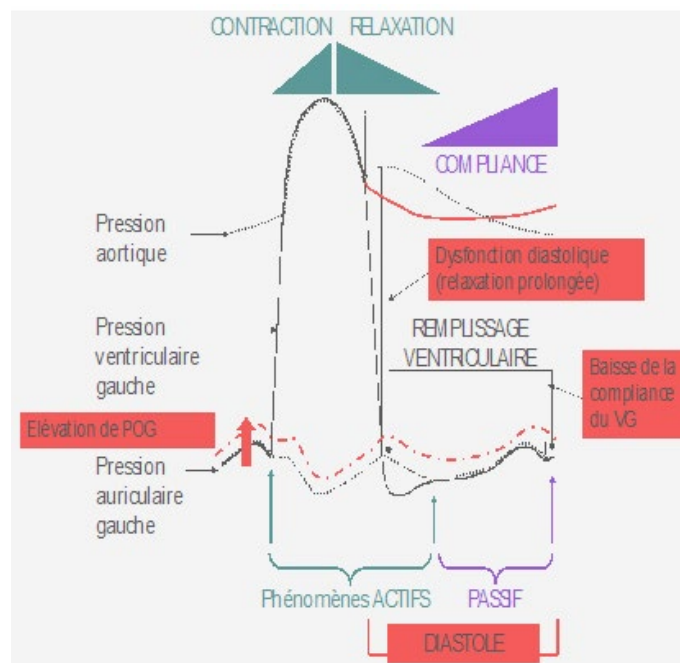
L'accumulation de lipides au niveau myocardique survient lorsqu'il y a inadéquation entre internalisation des AG par les cellules cardiaques et oxydation de ces lipides. L'accumulation d'AG favorise alors la production d'espèces lipidiques réactives (céramides et diacylglycérol) qui contribuent à altérer l'action de l'insuline par des mécanismes de lipotoxicité^{(4) (5)}, elle-même impliquée dans le développement de l'insulino-résistance cardiaque, du stress oxydant et de la dysfonction mitochondriale.

Le métabolisme du glucose est lui aussi fortement altéré dans la cardiomyopathie diabétique. L'hyperglycémie et l'insulino-résistance altèrent la capacité du cœur à utiliser le glucose comme source d'énergie par glycolyse. Elles sont ainsi à l'origine d'une surcharge en glucose qui contribue à la dysfonction cardiaque : c'est le phénomène de glucotoxicité⁽⁶⁾.

Selon la série de Diamand et al⁽⁷⁾, un taux de glycémie à jeun élevé avait une relation statistiquement significative avec la présence d'une dysfonction diastolique.

Par ailleurs, le débat reste en cours concernant les critères de DDVG et les seuils à utiliser pour les paramètres échocardiographiques. De plus, la physiopathologie exacte sous-jacente à la DDVG et à l'HFpEF n'a pas encore été élucidée.^{(8), (9)} Il a été bien reconnu que l'HFpEF survient généralement chez les patients présentant des comorbidités, notamment le diabète de type 2, ce qui est conforme aux conclusions de cette revue montrant taux de prévalence très élevés de LVDD chez les patients diabétiques de type 2.^{(10), (11), (12), (13)}

Figure n° 1 : Représentation schématique résumant les différentes phases de la diastole ventriculaire gauche et ses anomalies principales⁽¹⁴⁾.



I. RÔLE CENTRAL DE LA GLUCOTOXICITÉ CARDIAQUE : ⁽¹⁵⁾

Les mécanismes de médiation de la dysfonction diastolique induite par le diabète restent inconnus, empêchant le développement d'une thérapie cardiaque spécifique. Des preuves anecdotiques suggèrent que le glycogène s'accumule dans le myocarde diabétique malgré une altération de l'absorption du glucose. Cela peut être lié à une perturbation de l'autophagie spécifique au glycogène - la « glycophagie », qui implique le recrutement de glycogène sur une protéine Atg8, GABARAP1, sur la membrane de l'autophagosome. ⁽¹⁶⁾ Plusieurs éléments, qui laissent supposer que la glucotoxicité joue un rôle majeur dans le développement des anomalies cardiaques associées au diabète, semblent exister. Une étude clinique récente montre ainsi que, chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque, ceux dont le contrôle glycémique est meilleur présentent un taux de mortalité plus faible ⁽¹⁷⁾. En utilisant des biopsies cardiaques de patients atteints de DT2 et/ou obèses, il a pu être montré que les anomalies fonctionnelles des fibres cardiaques étaient plus corrélées avec le taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée, reflétant l'histoire proche de la glycémie) qu'avec l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR pour homeostasis model assessment of insuline resistance), ou l'indice de masse corporelle (IMC), suggérant que l'hyperglycémie est un élément clé dans le développement de la cardiomyopathie ⁽¹⁸⁾.

Le glucose peut altérer directement les propriétés des cardiomyocytes, notamment en diminuant la formation de myofibrilles, en particulier ceux de la chaîne lourde de myosine et de l'isoforme alpha de l'actine cardiaque ⁽¹⁹⁾. De plus, des concentrations élevées de glucose sont à l'origine d'un stress cellulaire, par l'activation de la voie de signalisation mTOR (mammalian target of rapamycin) ⁽²⁰⁾ pouvant conduire à une augmentation de l'apoptose des cellules cardiaques ⁽²¹⁾.

Trois voies majeures impliquées dans les effets toxiques du glucose au niveau cardiaque existent (Figure 07). En effet, la surcharge en glucose facilite :

- (1) les phénomènes de glycation, altérant le fonctionnement des protéines cardiaques participant à la signalisation calcique, et donc à la relaxation myocardique ^{(22) (23)} ;
- (2) la formation de radicaux libres de l'oxygène, contribuant au stress oxydatif : par la voie des pentoses phosphates, le glucose-6-P est à l'origine de la production de substrats de la NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxydase, un complexe enzymatique multiprotéique et cytosolique, capable de produire des espèces réactives de l'oxygène ⁽²⁴⁾ ;
- (3) au niveau cardiaque, cette surcharge entraîne une activation chronique de la voie des hexosamines.

Cette voie permet, à partir du glucose, de synthétiser des molécules d'UDP-GlcNAc (uridine diphosphate-N-acétylglucosamine) qui seront liées aux protéines de manière covalente. La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle physiologique. Elle est impliquée dans différentes voies de signalisation et modifie l'activité des protéines ciblées. Au contraire de la glycation, il s'agit d'une réaction enzymatique conduisant à l'addition d'une molécule de N-acétylglucosamine (GlcNAc) sur le groupement hydroxyle d'une sérine ou d'une thréonine d'une protéine ⁽²⁵⁾. L'activation chronique de cette voie a été impliquée dans le développement des anomalies cardiaques associées au diabète. La O-GlcNAcylation participe en effet à l'altération de la contractilité cardiaque ⁽²⁶⁾, de la signalisation calcique ⁽²⁷⁾ ainsi qu'à la diminution de la consommation en oxygène ⁽²⁸⁾.

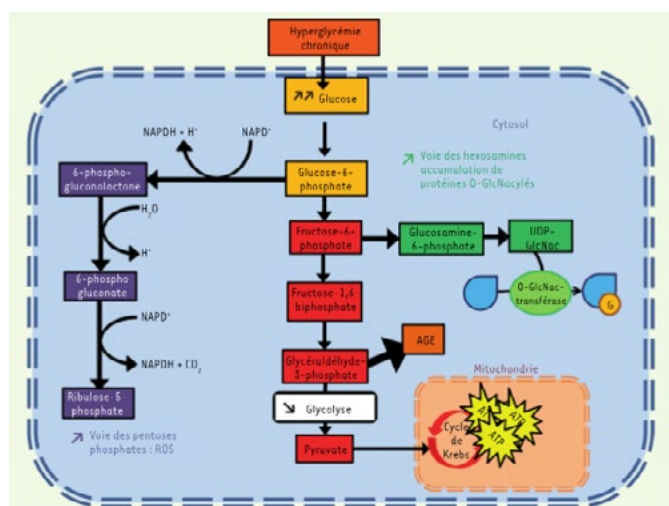


Figure n° 2 : Mécanismes de la glucotoxicité au niveau cellulaire cardiaque. Au cours du diabète, il y a une diminution de l'internalisation du glucose par la cellule, mais aussi une diminution de la glycolyse. Il en résulte une activation chronique de la voie des hexosamines avec une augmentation de la O-GlcNAcylation des protéines pouvant altérer la signalisation calcique et la contractilité cardiaque et une activation de la voie des pentoses phosphates créant des radicaux libres. ROS : espèces réactives de l'oxygène ; AGE : produits avancés de glycation ; ATP : adénosine triphosphate ; NADP+ : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme oxydée ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite ; (G) : groupement N-acétylglucosamine ⁽¹⁵⁾

II. RÔLE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE :

Nombreux travaux se sont intéressés aux comorbidités souvent associées à la dysfonction diastolique et leur éventuelle implication dans son développement. Nous pouvons en citer l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), le surpoids et la néphropathie chronique ; qui sont souvent amplifiés dans le cas du diabète sucré type 2.

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie ^{(29), (30)}. La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses ^{(31), (32)}. Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normotendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale ⁽³³⁾.

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc ^{(34), (35)}.

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie ⁽³⁶⁾.

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie ^{(37) (38)}. La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses ^{(39) (40)}. Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normotendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale.

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc ^{(41) (42)}.

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie ⁽⁴³⁾.

III. L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE (HVG) :

Ces différents mécanismes, dont certains restent hypothétiques, expliquent globalement de quelle façon la dysfonction diastolique peut s'installer, par le développement d'une hypertrophie myocardique à l'origine de la diminution de la compliance ventriculaire.

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), est l'anomalie morphologique la plus fréquente ⁽⁴⁴⁾, cliniquement silencieuse au stade précoce mais pouvant se compliquer à long terme aussi bien par une diminution de la compliance ventriculaire gauche (dysfonction diastolique), que par une perturbation de la

contractilité myocardique (dysfonction systolique), voire d'une insuffisance cardiaque. Par conséquent, c'est un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiaque⁽⁴⁵⁾

L'HVG représente une réponse d'adaptation à une augmentation du travail cardiaque résultant d'une surcharge de volume ou de pression.⁽⁴⁷⁾ Chez l'insuffisant rénal chronique, la surcharge de volume peut résulter de la présence d'une fistule artério-veineuse, d'une rétention hydro-sodée ou d'une anémie⁽⁴⁸⁾ alors que la surcharge pressive peut résulter d'une hypertension artérielle⁽⁴⁹⁾.

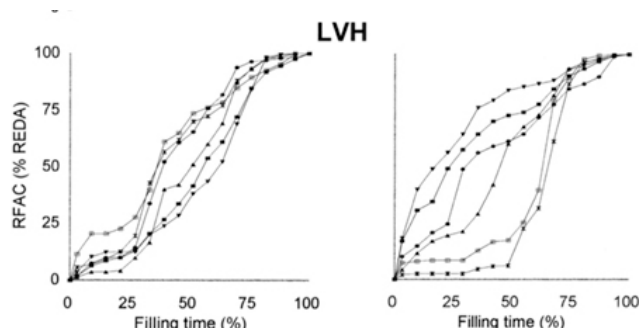


Figure n° 3 : Impact de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur le remplissage du VG. (46)

A plus long terme, cette réponse d'adaptation qui peut être initialement réversible, peut conduire à la mort du myocyte avec fibrose (stade irréversible)⁽⁵⁰⁾. Cette fibrose myocardique peut également être aggravée par les toxines urémiques, les carences vitaminiques et l'hyperparathyroïdie qui sont des facteurs spécifiques du patient urémique⁽⁵¹⁾

Il est important de souligner que la régression écho-cardiographique de l'HVG est possible au début, avant le stade de fibrose, ce qui réduirait la probabilité d'une insuffisance cardiaque et diminuerait le risque de mortalité.⁽⁵²⁾

IV. LES MICRO-ANGIOPATHIES :

Il existe une atteinte de la fonction diastolique bien avant le stade des manifestations cliniques. L'interaction avec la neuropathie autonome reste une nouvelle fois difficile à évaluer et certains auteurs ont mis en évidence une altération de la fraction d'éjection chez les diabétiques avec neuropathie autonome.⁽⁵³⁾ De nombreux facteurs ont été incriminés dans le développement de cette cardiomyopathie diabétique : anomalies de la microcirculation, dysfonction du système nerveux autonome, augmentation de la rigidité ventriculaire gauche associée à un épaississement périvasculaire des membranes basales et à une accumulation interstitielle de collagène et de glycoprotéines, modifications des organites intracellulaires contrôlant les mouvements calciques.⁽⁵⁴⁾

IV.1. La néphropathie chronique :

La pathologie cardiovasculaire prédominante chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique est une cardiomyopathie urémique, terme utilisé pour décrire des modifications structurales et fonctionnelles du cœur qui surviennent en association avec l'IRC.

De telles modifications incluent une augmentation de la masse ventriculaire gauche. Cette augmentation s'accompagne fréquemment d'anomalies vasculaires à type d'artériosclérose, de rigidité et de calcifications artérielles.⁽⁵⁵⁾

IV.2. La neuropathie diabétique :

Souvent intriquée avec l'HVG, elle se présente sous forme d'une neuropathie autonome cardiaque (NAC).

Les données de la littérature plaident de plus en plus en faveur de son rôle dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique^{(56), (57)}.

V. Perte de l'élasticité et augmentation de la rigidité du myocarde :

Outre des troubles de la relaxation précoce, la dysfonction diastolique se caractérise par une altération de la diastole tardive avec une perte d'élasticité et une élévation de la rigidité myocardique et donc une élévation des pressions de remplissage du ventricule. Le retour à une longueur de repos des sarcomères, à la suite de la fixation de l'ATP au niveau des myofilaments, est entraîné par la plus grosse protéine connue : la titine. Elle représente près de 10 % de la masse des myofibrilles⁽⁵⁸⁾

VI. L'OBÉSITÉ :

L'obésité s'associe à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire essentiellement par l'intermédiaire de sa forte association avec une hypertension artérielle (HTA) et à des anomalies endocrinométaboliques. Cependant, un effet indépendant de l'obésité sur le risque cardiovasculaire a été mis en évidence grâce à l'étude Framingham⁽⁵⁹⁾. Il a été démontré que l'obésité constitue un facteur indépendant de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Une surcharge pondérale supérieure à 30 % du poids idéal double le risque d'insuffisance cardiaque dans les deux sexes.

L'obésité favorise l'apparition d'une insuffisance cardiaque par trois mécanismes :

- 1) l'augmentation de la précharge ventriculaire, entraînée par les conséquences hémodynamiques de l'obésité ;
- 2) l'augmentation de la post-charge ventriculaire, secondaire à l'association fréquente à une hypertension artérielle ;
- 3) l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, en cas de maladie coronaire engendrée par les facteurs de risque d'athérosclérose, dyslipidémies, anomalies de la glycorégulation, hypertension artérielle, qui sont aggravés par l'obésité elle-même.

La « cardiomyopathie de l'obèse » se manifeste principalement par une dysfonction diastolique et un remodelage ventriculaire gauche. La dysfonction ventriculaire gauche systolique de l'obèse dépend non seulement du degré de surcharge pondérale, mais également de l'ancienneté de l'obésité. L'association d'une hypertension artérielle à l'obésité entraîne une augmentation simultanée de la pré- et de la post-charge du ventricule gauche. Cette action synergique qui accroît le travail cardiaque favorise l'apparition d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. L'épidémie d'obésité pourrait bien conduire dans les années qui viennent à aggraver la prévalence et l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans de nombreux pays.⁽⁶⁰⁾

Chez les hommes, un IMC plus élevé était indépendamment associé aux deux sous-types d'IC (HR : 1,34 ; IC à 95 % : 1,18 à 1,52 ; p < 0,0001 pour l'HFpEF ; et HR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,14 à 1,35 ; p < 0,0001 pour l'HfREF). En revanche, chez les femmes, l'IMC était associé à une HFpEF mais pas à une HfREF (HR : 1,38 pour ; IC à 95 % : 1,24 à 1,54 ; p < 0,0001 pour HFpEF vs HR : 1,09 ; IC à 95 % : 0,96 à 1,24 ; p = 0,18 pour HfREF p pour différence 0,01)⁽⁶¹⁾.

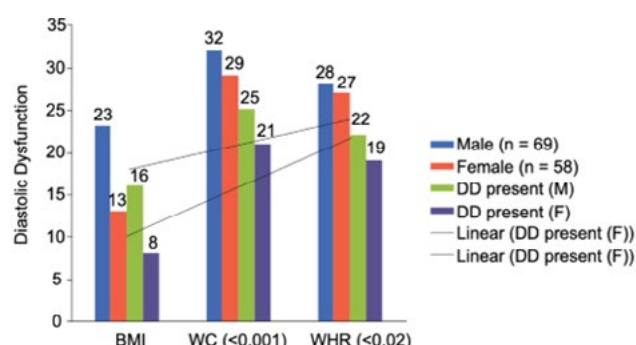


Figure n° 4 : Relation entre DDVG et indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. (62)

WC : waist circumference ou tour de taille ; WHR : waist-hip ratio ou rapport taille sur hanche.

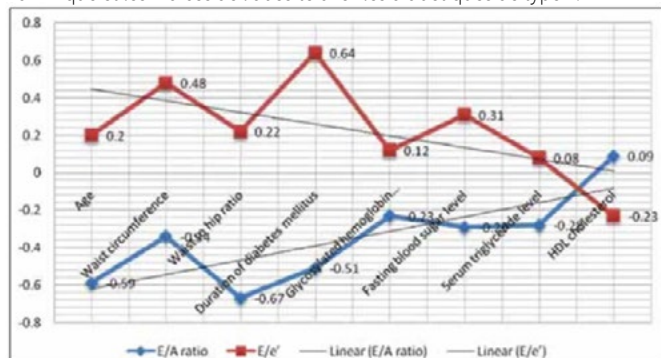
Les sujets avec un tour de taille élevé et un rapport taille sur hanche élevé avaient une dysfonction diastolique statistiquement significative.

Predictor	Outcome	Men		Women		Sex* Covariate
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	
BMI	Incident HFpEF	1.34 (1.18-1.52)	<0.0001	1.38* (1.24-1.54)	<0.0001	0.37
	Incident HfREF	1.24 (1.14-1.35)	<0.0001	1.09 (0.96-1.24)	0.18	0.03
WC	Incident HFpEF	1.31 (1.16-1.49)	<0.0001	1.35* (1.20-1.51)	<0.0001	0.42
	Incident HfREF	1.23 (1.13-1.33)	<0.0001	1.11 (0.96-1.27)	0.15	0.09
WHR	Incident HFpEF	1.17 (1.11-1.24)	<0.0001	1.17 (1.06-1.30)	0.003	0.42
	Incident HfREF	1.13 (1.06-1.20)	0.0003	1.07 (0.94-1.21)	0.32	0.40
HOMA-IR	Incident HFpEF	1.24* (1.02-1.51)	0.03	1.17 (0.98-1.39)	0.08	0.65
	Incident HfREF	1.02 (0.89-1.17)	0.78	0.88 (0.71-1.11)	0.29	0.44
Log-TG	Incident HFpEF	0.88 (0.75-1.04)	0.14	1.08 (0.94-1.26)	0.29	0.23
	Incident HfREF	0.98 (0.87-1.09)	0.68	1.08 (0.92-1.26)	0.34	0.18
HDL	Incident HFpEF	0.93 (0.83-1.05)	0.26	0.93 (0.84-1.04)	0.21	0.83
	Incident HfREF	0.88 (0.81-0.97)	0.01	0.87 (0.76-1.00)	0.05	0.91
Fasting glucose	Incident HFpEF	1.10 (0.97-1.20)	0.12	1.17 (1.08-1.26)	<0.0001	0.14
	Incident HfREF	1.07 (0.98-1.17)	0.12	1.08 (0.92-1.26)	0.36	0.15
SBP	Incident HFpEF	1.18 (1.06-1.32)	0.003	1.21 (1.09-1.35)	0.001	0.49
	Incident HfREF	1.13 (1.04-1.23)	0.006	1.28 (1.14-1.44)	<0.0001	0.048

*p value for difference <0.05 using Lunn-McNeil method to compare HR for HFpEF vs. HfREF. HRs are reported as 1-SD increase in continuous predictor. HOMA-IR, triglycerides, and TG/HDL ratio were log-transformed. The multivariable model was adjusted for age, SBP (except SBP analysis), hypertension treatment, diabetes, smoking, prevalent myocardial infarction, total cholesterol, HDL (except TG/HDL analysis), left bundle branch block, or left ventricular hypertrophy. HOMA-IR analyses excluded participants with diabetes.

Tableau n° 1 : Association des paramètres relatifs à l'obésité et les sous-types de l'insuffisance cardiaque chez les deux sexes selon Nazir Zanjani for the JACC 2018 ⁽⁶¹⁾.

Figure n° 5 : Corrélation des paramètres de la DDVG avec le profil biochimique et les indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. ⁽⁶²⁾



Dans l'étude de Patil VC et al ⁽⁶²⁾, le tour de taille était négativement corrélé au rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le rapport taille sur hanche était corrélé négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le taux sérique de triglycérides était corrélé négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Les taux de cholestérol HDL sérique étaient négativement corrélés avec le rapport E/e' ; et, positivement avec le rapport E/A.

VII. DYSLIPIDÉMIE :

L'accumulation des triglycérides et des lipides estérifiés jouerait un rôle central, en induisant cette insulino-résistance et en majorant le stress oxydatif par la production de radicaux superoxydes cytotoxiques ⁽⁶³⁾. Ces mécanismes altèrent la contractilité cellulaire myocardique et peuvent même conduire à une apoptose cellulaire ;

Une mortalité prématurée et une dysfonction diastolique exacerbée (augmentation de 70 % de E/e', $p < 0,05$) étaient présentes chez les rats femelles avec diabète et HFpEF par rapport aux rats mâles du même profil. La fibrose était inchangée chez les deux sexes. L'analyse protéomique a révélé une régulation à la baisse des processus mitochondriaux chez les hommes et les femmes, ainsi qu'une régulation à la baisse du transport et du traitement des lipides chez les femmes HFpEF avec diabète uniquement. Par conséquent, l'accumulation de lipides était plus marquée chez les femmes diabétiques HFpEF (125 %, $p < 0,05$) par rapport aux hommes diabétiques HFpEF. Une corrélation positive entre l'accumulation de lipides cardiomyocytaires et le dysfonctionnement diastolique n'a été observée que dans les cœurs féminins HFpEF ($r = 0,72$, $p < 0,05$), établissant un lien entre les lipides intracellulaires et la dysfonction diastolique. ⁽⁶⁴⁾

D'autres études ont démontré que l'accumulation des triglycérides dans le tissu myocardique, appelée aussi stéatose myocardique, serait un facteur de détérioration de la fonction diastolique. ⁽⁶⁵⁾

VIII. MALADIE HÉPATIQUE STÉATOSIQUE ASSOCIÉE À UN DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE (MASLD) :

Anciennement appelée stéato-hépatite non-alcoolique (NASH), La MASLD, dont la stéatose hépatique constitue l'anomalie primaire, est associée à une surcharge graisseuse au niveau du myocarde. La stéatose hépatique est associée à la présence d'altérations de la perfusion myocardique en population générale, et à une dysfonction diastolique chez des patients diabétiques avec fonction systolique préservée ⁽⁶⁶⁾. Une association entre la stéatose cardiaque et la dysfonction diastolique a été rapportée dans le DT2. De plus, des données antérieures similaires ont été observées chez des enfants avec NASH (pour la plupart avec obésité) qui présentaient une dysfonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie par comparaison à un groupe contrôle sans NASH, indépendamment des facteurs de risque CV conventionnels ⁽⁶⁷⁾.

Ces observations sont intéressantes, car les altérations myocardiques sont notées chez ces adolescents bien avant la survenue d'une fibrose hépatique, et ne peuvent donc pas être la conséquence de modifications hémodynamiques intra-hépatiques. Enfin, il a été montré que la présence d'une stéatose hépatique est prédictive chez les sujets DT2 d'un risque augmenté de fibril-

lation atriale. ⁽⁶⁸⁾

Les patients atteints de DT2 présentant des marqueurs de fibrose hépatique liée au MASLD présentent une FE inférieure et présentent des indicateurs de dysfonctionnement diastolique et d'hypertrophie cardiaque. De plus, l'indice de masse du ventricule gauche et le diamètre auriculaire gauche. ⁽⁶⁹⁾

IX. RÔLE DU TISSU FIBREUX MYOCARDIQUE :

Les patients atteints de HFNEF ont montré une teneur accrue en collagène myocardique de type I, une réticulation accrue du collagène et une expression de LOX, qui étaient associées à des paramètres Doppler tissulaires diastoliques altérés ⁽⁷⁰⁾.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale (HFNEF) présentent une quantité accrue de collagène, colorée par le rouge Sirius, et une expression accrue du collagène de type I et de la lysyl-oxydase par rapport au témoin ⁽⁷⁰⁾.

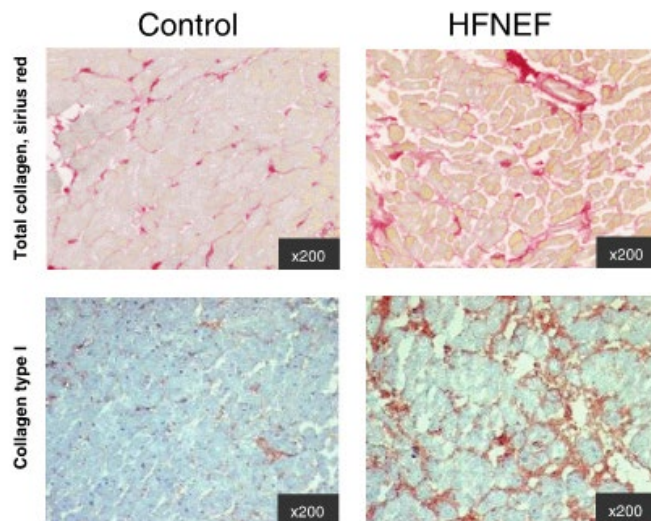


Figure n° 6 : Coloration histologique représentative des biopsies endomyocardiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale HFNEF (Heart Failure with Normal Ejection Fraction) ⁽⁷⁰⁾.

X. MÉCANISMES BIOCHIMIQUES ET CELLULAIRES ⁽⁷¹⁾:

La multiplicité des explications mécanistiques rend malaisée la compréhension des phénomènes à l'origine de la dysfonction ventriculaire. Les acteurs incriminés ne s'excluent d'ailleurs pas entre eux ^{(72), (73)} :

X.1. L'hyperinsulinémie :

Conséquence de l'insulino-résistance, elle pourrait entraîner une hypertrophie des cardiomyocytes et le développement de la matrice extra-cellulaire à l'origine de l'hypertrophie myocardique ⁽⁷⁴⁾ ;

X.2. Les propriétés vasomotrices des petites artères du myocarde :

Elles peuvent être diminuées par la dysfonction endothéliale, très fréquente et très précoce au cours du diabète ;

X.3. Les qualités structurales des protéines :

sont susceptibles d'être altérées par l'accumulation des produits de la glycation. Une anomalie de la synthèse et une dégradation accélérée des protéines assurant la contractilité des cellules myocardiques ont également été mises en évidence chez l'animal ;

X.4. L'inflammation de bas grade :

Marquée par une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou de l'interleukine-6 (IL-6), l'inflammation peut également jouer un rôle, puisqu'elle est associée de façon indépendante à l'incidence de l'insuffisance cardiaque et ce, dès le stade du « prédiabète » ^{(75), (76)} ;

Les complications à long terme du diabète semblent aussi portées par un processus inflammatoire. Ceci a été prouvé pour le rôle d'IL-1b dans les complications cardiovasculaires. Les hypothèses initiales précliniques ont été confirmées par l'étude « Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study » (CANTOS) ^{(77), (57)} ;

Cette étude a pour critère principal le nombre des événements cardiovasculaires, sur plus de 10 000 patients, et a montré que l'administration de canakinumab, un anticorps anti-IL-1b, réduit significativement le nombre des évé-

nements cardiovasculaires par rapport au placebo. Une sous-analyse s'est focalisée sur les paramètres métaboliques (78)

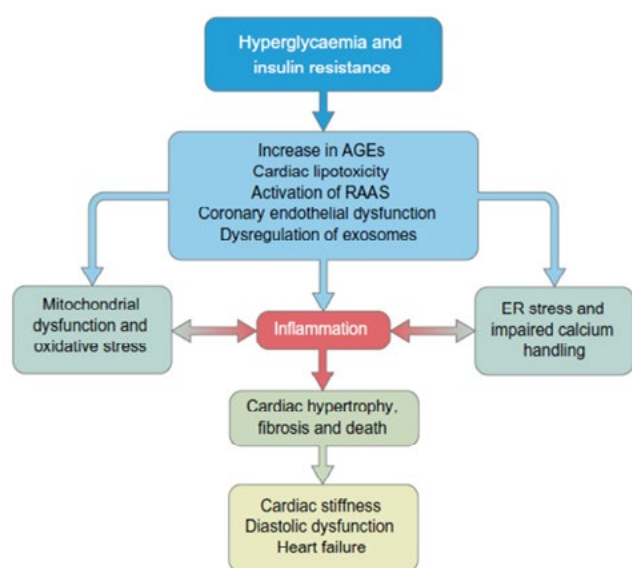


Figure n° 7 : Schéma des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique, selon Jia G et al 2018 dans Diabetologia (79)

Evolution vers l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFep)

L'ICFep est caractérisée par une variété de symptômes plutôt que par une singularité malade. Elle se caractérise par une diversité de manifestations cliniques, et est souvent lié à plusieurs comorbidités avec une physiopathologie systémique affectant plusieurs organes. Même si la dysfonction diastolique est presque toujours présente, l'erreur fréquemment commise est de considérer qu'elle est suffisante pour caractériser entièrement une ICFep. (58)

CONCLUSION

La dysfonction diastolique du ventricule gauche (DDVG) repose sur des mécanismes physiopathologiques complexes et multiples. Parmi eux, les désordres métaboliques jouent un rôle prépondérant, impliquant une altération des capacités adaptatives du myocarde, une glucotoxicité, une fibrose myocardique associée à une inflammation chronique infraclinique, ainsi qu'une toxicité lipidique contribuant à la rigidité ventriculaire. L'impact de ces mécanismes est exacerbé par la présence de comorbidités telles que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité et les microangiopathies, qui agissent en synergie pour accentuer la détérioration de la fonction diastolique. L'évolution de la DDVG se fait de manière progressive et cumulative, rendant son installation insidieuse et souvent asymptomatique pendant une longue période, ce qui retarde sa détection et sa prise en charge. Une meilleure compréhension de ces mécanismes et une prise en charge précoce des facteurs de risque pourraient permettre de ralentir la progression de la DDVG et d'améliorer le pronostic des patients.

RÉFÉRENCES

- GD. *Physiol Rev*, 2005. 85 : 1093-129.
- Insulin signalling in the heart. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, et al. *Cardiovasc Res*, 2008. 79 : 238-48.
- Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. *Circulation*, 2002. 105 : 1861-70.
- Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. 32 : 2068-76.
- Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. *Biochim Biophys Acta*, 2016. 1861 : 1555-68.
- Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. Kolwicz SC, Tian R. *Cardiovasc Res*, 2011. 90 : 194-201.
- Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2003 Jul. 16;42(2):328-35.
- Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. WJ., Seferovic PM and Paulus. *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718-1727, 1727a-1727c.
- A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. C, Paulus WJ and Tschope. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263-271.
- Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. *s.l. : Eur J Heart Fail*, 2016. 18: 242-252.

- Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. WJ., Seferovic PM and Paulus. *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718-1727, 1727a-1727c.
- A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. C, Paulus WJ and Tschope. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263-271.
- The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Selma Bouthoorn, Gideon B Valstar, Aisha Gohar, Hester M den Ruijter, Hans B Reitsma, Arno W Hoes and Frans H Rutten and Consortium, on behalf of the RECONNECT and Queen of Hearts. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2018. Vol. 15(6) 477-493.
- Fonction diastolique et pressions de remplissage du ventricule gauche. Vignon, P. *s.l. : DIU TUSAR - CIC 1435 - CHU Limoges*, 2017.
- Au cœur de la cardiomyopathie diabétique. Les souris lipodystrophiques SKO comme modèle d'étude de la glucotoxicité. Alexandre Lugat, Michael Joubert, Bertrand Cariou, Xavier Prieur. *medecine / science*, 2018. 34 : 563-70.
- Diabetes-induced diastolic dysfunction is associated with myocardial glycogen accumulation and disrupted autophagy signalling. U. Varma, C.L. Curl, J.V. Janssens, K.M. Mellor, L.M. Delbridge. *s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018. 05,083.
- Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, et al. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18 : 94-102.
- Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al. *Circulation*, 2014. 130 : 554-64.
- High glucose alters cardiomyocyte contacts and inhibits myofibrillar formation. Dyntar D, Sergeev P, Klisic J, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91 : 1961-7.
- Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart. Sen S, Kundu BK, Wu HC, et al. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2013. 2 : e004796.
- Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. Cai L, Li W, Wang G, et al. *Diabetes*, 2002. 51 : 1938-48.
- Reactive carbonul species and their roles in sarcoplasmic reticulum Ca2+ cycling defect in the diabetic heart. Tian C, Alomar F, Moore CJ, et al. *Heart Fail Rev*, 2014. 19 : 101-12.
- Dyssynchronous (non-uniform) Ca2+ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42 : 234-46.
- My Sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy. Brahma MK, Pepin ME, Wende AR. *Diabetes Metab J*, 2017. 41 : 1-9.
- O-GlcNAcylation and cardiovascular disease. Wright JN, Collins HE, Wende AR, et al. *Biochem Soc Trans*, 2017. 45 : 545-53.
- O-linked GlcNAc modification of cardiac myofibrillar proteins: A novel regulator of myocardial contractile function. Ramirez-Correa GA, Jin W, Wang Z, et al. *Circ Res*, 2008. 103 : 1354-8.
- Dyssynchronous (non-uniform) Ca2+ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42 : 234-46.
- Increased enzymatic O-GlcNAcylation of mitochondrial proteins impairs mitochondrial function in cardiac myocytes exposed to high glucose. Hu Y, Suarez J, Fricovsky E, et al. *J Biol Chem*, 2009. 284 : 547-55.
- Bello VD, Talini E, Dell'omo G, Giannini C, Delle Donne MG, Canale ML et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. 2010. *Am J Hypertens*. 23(4): 405-12.
- Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al. Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. 2009. *Am J Hypertens*. 22: 437- 43.
- Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography. 2009. *Clin Exp Hypertens*. 31: 400-14.
- Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. 2010. *Eur J Heart Fail*. 12(5): 451- 61.
- Bendiab-Soufi, N Taleb. EVALUATION DE LA FONCTION LONGITUDINALE PAR LE 2D STRAIN DANS LA DETECTION PRECOCE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE CHEZ L'HYPERTENDU. Tlemcen : Université Aboubekr Belkaid, 2017-2018.
- Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. 2009. *J Am Soc Echocardiogr*. 22: 732-8.
- Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. 2008. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 5: 715-24.
- Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v. 2006. *Am J Hypertens*. 9: 927- 36.
- Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. BelloVD, TaliniE, Dell'omoG, GianniniC, DelleDonneMG, CanaleML, et al. *Am J Hypertens*, 2010. 23(4): 405-12.
- Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al. *s.l. : Am J Hypertens*, 2009. 22: 437- 43.
- Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography. Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. *s.l. : Clin Exp Hypertens*, 2009. 31: 400-14.
- Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. *s.l. : Eur J Heart Fail*, 2010. 12(5): 451- 61.
- Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. AcarG, AkcayA, SokmenA, OzkayaM, GulerE, SokmenG, et al. *s.l. : J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22: 732-8.
- Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. *s.l. : Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. 5: 715-24.
- Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. *s.l. : Am J Hypertens*, 2006. 9: 927- 36.
- Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. *s.l. : Kidney Int*, 1995. 47, 186-192.
- Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. *s.l. : Kidney Int*, 1989. 32 : 286-290.
- Quantitative Evaluation of Global and Regional Left Ventricular Diastolic Function With Color Kinesis. Philippe Vignon, Victor Mor-Avi, Lynn Weinert, Rick Koch, Kirk T. Spencer, and Roberto M. Lang. *s.l. : Circulation*, 1998. 97:1053-1061.
- Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. G, London. *s.l. : Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16, 3-6.

48. Left ventricular mass index increases in early renal disease, Impact of decline in haemoglobin. Levin A, Thompson CR, Jatal E. s.l. : Am J Kidney Dis, 1999. 34, 125-134.
49. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. Tucker B, Fabbian F, Giles M et al. s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1997. 12, 724-728.
50. Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients. Mall G, Huther W, Schneider J et al. s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1990. 5, 39-44.
51. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. Rostand SG, Drucke TB. s.l. : Kidney Int, 1999. 56, 383-392.
52. La cardioprotection : une composante essentielle du traitement de l'I.R.C dès le stade pré-dialytique. P Jungers, Z.Oualim, T.Nguyen-Khoa, Z.Massyet et G. London. s.l. : Néphrologie, 2003, Vol. vol 24 n° 22. P : 79-88.
53. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. Zola B., Kahn J.K., Juni J.E., Vinik A.L. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1986. 63 : 208-14.
54. The diabetic heart : metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Rodrigues B., McNeill J.H. s.l. : Cardiovasc Res, 1992. 26 : 913-22.
55. L Kara, R Grari, M Benmansour. Insuffisance cardiaque diastolique chez l'insuffisant rénal chronique. s.l. : Néphrologie & Thérapeutique, 2019. 07.249.
56. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Vasc Health Risk Manag, 2010. 6:883-903.
57. L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète de type 2 et de ses complications. Donath, Marc Y. Med Mal Metab, 2021. 15: 661-668.
58. De la dysfonction diastolique à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : quels mécanismes physiopathologiques ? M. Monmirel, J. Fauconnier. s.l. : Archives des maladies du coeur et des vaisseaux pratique, 2024, Vols. Volume 2024, Issue 327,.
59. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, Kanazawa A, Hirose T, awamori R, Watada H. Diabetes Care, 2012. 35:178-80.
60. Obésité et insuffisance cardiaque. Jérôme Roncalli, Atul Pathak, Michel Galinier. s.l. : John Libbey Eurotext, 2007. 10.1684.
61. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. Nazir Savji, Wouter C. Meijers, Traci M. Bartz, MS and al. JACC: HEART FAILURE, 2018. VOL. 6, NO. 8.
62. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. s.l. : J Cardiovasc Dis Res, 2011. 2:213-22.
63. Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2. LH, Opie. Lancet, 2011. 378:103-4.
64. HFpEF with diabetic comorbidity is linked to cardiac lipid accumulation with severe diastolic dysfunction in female but not male hearts. Antonia Raaijmakers, Claire Curl, Johannes Janssens, Upasna Varma, Stephen Harrap, Kate Weeks, Kimberley Mellor, James Bellc, Lea Delbridge. s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2022. 08.156.
65. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. McGavock JM, Lingway I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R et al. s.l. : Circulation, 2007. 116:1170-5.
66. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. s.l. : PLoS One, 2015. 10:e0135329.
67. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, et al. s.l. : Hepatology, 2014. 59:461-70.
68. Bonnet, F. La NASH augmente-t-elle le risque cardiovasculaire ? Décembre 2017, Vols. 11 - N°8.
69. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated fibrosis and cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes. Cernea S, Onişor D, Roiban AL, Benedek T, Rat N. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated fib. Cernea S, Onişor D, Roiban AL, Benedek T, Rat N. s.l. : World J Cardiol, 2024. 16(10): 580-594.
70. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate With the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction. Mario Kasner, Dirk Westermann, Begonia Lopez, Regina Gaub, Felicitas Escher, Uwe Kühl, Heinz-Peter Schultheiss, Carsten Tschöpe. Journal of the American College of Cardiology, 2011. 977-85.
71. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. B. Bauduceau, L. Bordier, X. Chanudet. Médecine des maladies Métaboliques, 2011. Vol. 5 - N°6.
72. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. Poornima IG, Parikh P, Shannon. Circ Res, 2006. 98:596-605.
73. Diabetic cardiomyopathy revisited. Boudina S, Abel ED. Circulation, 2007. 115:3213-23.
74. Diabetic cardiomyopathy : a metabolic perspective. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, et al. Am J Cardiol, 2004. 93(Suppl.8A):13A- 16A.
75. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. J Am Coll Cardiol, 2008. 51:1775-83.
76. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. Garcia C, Fève B, Ferré P, et al. Diabetes Metab, 2010. 36:327-38.
77. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. Ridker PM, Everitt BM, Thuren T, et al., CANTOS Trial Group. N Engl J Med, 2017. 377:1119-31.
78. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. Everitt BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. J Am Coll Cardiol, 2018. 71:2392-401.
79. Diabetic cardiomyopathy : a hyperglycaemia and insulin resistance induced heart disease. Jia G, Whalley-Connell A, Sowers JR. s.l. : Diabetologia, 2018 Jan. 61(1):21-28.
80. Hypertension artérielle : nouvelles recommandations. Jean-Michel Pochet, Alexandre Persu. Louvain Med, 2019. 139 (5): 274-278.
81. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control. SPRINT, The. New Engl J Med, 2015. 373 :2103-2116.
82. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosell EA, Azizi M, Burnier M et al. J Hypertens, 2018. 36 : 1953-2041.