



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Cardiomyopathie du diabétique, dépistage et épidémiologie

Diabetic cardiomyopathy, its screening and its epidemiology

A. Cohen^{1,*}, D. Angoulvant²

¹Hôpital Saint-Antoine, Paris

²Service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours & EA4245-T2I, Loire Valley Cardiovascular Collaboration, université de Tours, 37000 Tours, France

MOTS CLÉS

Cardiopathie diabétique ;
Insuffisance cardiaque ;
Physiopathologie ;
Outils diagnostic ;
Biomarqueurs ;
Stratégie thérapeutique ;
Inhibiteurs SGLT2

Résumé

Les modifications structurelles et fonctionnelles qui contribuent à l'apparition de complications cardiovasculaires dans le diabète de type 2 sont discutées dans cette revue de la littérature. En l'absence de facteur de risque cardiovasculaire traditionnel, le diabète confère un doublement du risque de développer une insuffisance cardiaque (IC). Les mécanismes physiopathologiques qui contribuent au développement d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 et dans l'apparition d'une cardiomyopathie diabétique, définie comme une dysfonction diastolique précoce, et une IC clinique plus tardive en l'absence d'une HTA, d'une maladie coronaire ou d'une dyslipidémie sont décrits. De tels patients sont exposés à un surrisque de développer des complications cardiovasculaires, en particulier l'IC, cause majeure d'excès de morbi-mortalité. Malgré un regain d'intérêt dans ce domaine, la prévalence et les déterminants de la cardiomyopathie diabétique demeurent incertains. Cela peut être dû en partie à l'absence d'outil diagnostique de certitude, qu'il s'agisse de biomarqueurs ou de marqueurs échographiques morphologiques. Des modifications de la géométrie ventriculaire gauche, les stigmates de dysfonction diastolique précoce et d'anomalie de la déformation myocardique et l'apparition plus tardive de signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche ont été rapportés à des degrés et des cinétiques évolutives variables. Cette compréhension limitée à ce jour de la physiopathologie du cœur diabétique a également contribué à limiter les progrès thérapeutiques spécifiques. Il apparaît qu'un contrôle strict de la glycémie ne réduit pas de façon constante les événements cardiovasculaires. Il y a cependant des arguments pour indiquer une possible réversibilité de tout ou partie de la dysfonction cardiaque avec la correction des facteurs de risque et la modification du mode de vie, en particulier l'activité physique soutenue, aérobie ainsi que la perte soutenue de poids. L'inhibition du cotransport 2 sodium-glucose réduit les concentrations d'hémoglobine A1C,

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : ariel.cohen@sat.aphp.fr (A. Cohen).

le poids, la pression artérielle, la distribution de l'adiposité viscérale et le stress oxydatif chez les diabétiques de type 2. Cette classe de médicaments, les inhibiteurs SGLT2, apparaît comme un traitement hypoglycémiant qui réduit les événements cardiovasculaires comme l'ont montré les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et plus récemment l'étude DECLARE-TIMI 58. Ces trois études ainsi que leur méta-analyse ont suggéré un effet bénéfique de cette classe de médicaments dans la prévention des événements cardiovasculaires et de l'apparition d'une IC chez ces patients diabétiques. Une réduction relative et significative de la mortalité cardiovasculaire ainsi que du taux d'hospitalisation pour IC a été rapportée. Des études mécanistiques, ainsi que des essais cliniques chez des patients insuffisants cardiaques et diabétiques pourraient contribuer à mieux préciser le lien entre diabète de type 2 et fonction myocardique, et donc à prévenir le risque d'IC.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Diabetic
cardiomyopathy;
Heart failure;
Pathophysiology;
Diagnostic tools;
Biomarkers;
Therapeutic strategy;
SGLT2 inhibitors

Summary

The structural and functional modifications that contribute to the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes (T2D) are examined and discussed. Even in the absence of traditional risk factors, diabetes still confers up to a twofold increased risk of developing HF. The pathophysiological mechanisms that contribute to the development of cardiovascular disease in T2D and the so-called diabetic cardiomyopathy which is defined in its early stages by diastolic relaxation abnormalities and later by clinical heart failure in the absence of dyslipidaemia, hypertension and coronary artery disease, are described. Such patients are at an elevated risk of developing cardiovascular disease, with heart failure (HF), a leading cause of morbidity and mortality. Despite a wealth of research interest, the prevalence and determinants of diabetic cardiomyopathy remain uncertain. This might be due in part to the lack of definite diagnostic tools, either biomarkers of cardiac morphology-derived imaging markers. Changes in LV geometry, early diastolic dysfunction and later LV systolic dysfunction have been reported but to various extent and evolution. This limited understanding of the pathophysiology of diabetic heart disease has also hindered development of effective treatments. Tight blood-glucose has not convincingly been shown to reduce outcomes in T2D. There is, however, emerging evidence that the metabolic abnormalities can be reversed through weight loss and lifestyle modifications. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 reduces HbA1c levels, blood pressure, weight, visceral adiposity and oxidative stress in individuals with type 2 diabetes. SGLT2 inhibitors have emerged as glucose-lowering therapies showing improved cardiovascular outcomes in T2D. EMPA-REG-OUTCOME, CANVAS and the DECLARE-TIMI 58, and their meta-analysis, suggest a potential role for SGLT2 inhibitors in the prevention of cardiovascular events and HF development in patients with T2D. A relative risk reduction in cardiovascular mortality and hospitalization for HF in patients with T2D at risk of CVD was established as well as reduced rates of hospitalization for HF.

Further mechanistic studies and in T2D patients with heart failure are warranted to explore the link between T2D and myocardial function and thus to prevent heart failure.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Introduction

La résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et l'hyperinsulinémie contribuent au développement d'une forme spécifique de cardiomyopathie, indépendante de la maladie coronaire et de l'hypertension artérielle (HTA). Cette cardiomyopathie qui peut potentiellement s'intriquer avec la cardiomyopathie ischémique conséquence de l'athérosclérose coronaire a été décrite en 1972 par S. Rubler (sur une série d'autopsies chez quatre patients diabétiques avec néphropathie ne présentant ni coronaropathie, ni HTA, ni valvulopathie) [1].

La cardiomyopathie diabétique ainsi nommée est une cause majeure de morbi-mortalité dans les pays développés et sa prévalence est croissante, parallèlement à l'augmentation de l'incidence de l'obésité et du diabète de type 2. Il semblerait que le genre féminin soit particulièrement susceptible au développement de cette complication métabolique. La cardiomyopathie diabétique observée au cours de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie résulte de mécanismes complexes associant une altération du signal myocardique insulinaire, une dysfonction mitochondriale, un stress accru du réticulum endoplasmique (RE), une altération de

l'homéostasie calcique, une anomalie de la microcirculation coronaire, une activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone et des réponses immuno-inflammatoires inadaptées. Ces modifications physiopathologiques aboutissent à un stress oxydatif, à une fibrose, à une hypertrophie myocytaire, et à une dysfonction cardiaque, d'abord diastolique puis plus tardivement systolique. La connaissance des mécanismes physiopathologiques et des marqueurs de la cardiopathie diabétique constitue un enjeu majeur pour la communauté médicale car il n'existe actuellement pas de prise en charge spécifique ayant montré un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients diabétiques.

Mécanismes physiopathologiques

Plusieurs facteurs ont été mis en avant pour expliquer la pathogénie de la cardiomyopathie diabétique, faisant intervenir des anomalies métaboliques cardiaques, des anomalies des signaux cellulaires, une dysfonction du système nerveux autonome, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une inflammation, un stress oxydatif et une réponse immune inadaptée (figure 1).

Anomalies métaboliques systémiques

Les anomalies du substrat myocardique et du métabolisme énergétique seraient des contributeurs importants dans la

genèse de la cardiomyopathie diabétique et de ses conséquences [2]. Dans les conditions physiologiques, le myocarde peut utiliser les acides gras et le glucose comme substrat énergétique. La réduction de captation de glucose, conséquence de la résistance à l'insuline systémique et cardiaque, facilite l'utilisation des acides gras libres comme substrat dans le diabète de type 2 conduisant à une réduction de l'efficacité cardiaque [3]. L'accumulation en excès des acides gras dans le myocarde et la lipotoxicité associée altèrent le signal insulinaire et réduisent l'autophagie physiologique aboutissant à des modifications morphologiques et structurales ainsi qu'à une altération de la performance myocardique. Les acides gras augmentent la consommation en oxygène du myocarde nécessaire à la production d'ATP et stimulent le découplage des mitochondries, ce qui entraîne une diminution de la production d'ATP pouvant aboutir à une altération de la fonction des fibres myocardiques en réponse à un stimulus (couplage électromécanique). Dans ces conditions la fonction diastolique est la première impactée. Ces anomalies métaboliques sont bien sûr exacerbées en cas d'ischémie myocardique surajoutée, situation dans laquelle la transition métabolique de la bêta-oxydation des acides gras vers la glycolyse est activée [4].

L'hyperglycémie chronique aboutit à une altération structurale et fonctionnelle cardiaque au travers de la production des radicaux libres (ROS) et donc à une altération de l'ADN, à une inhibition de la Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (G3PDH) et à la formation de produits terminaux avancés de la glycation [5].

L'association à une augmentation de la synthèse lipidique dans les hépatocytes et à une augmentation de la

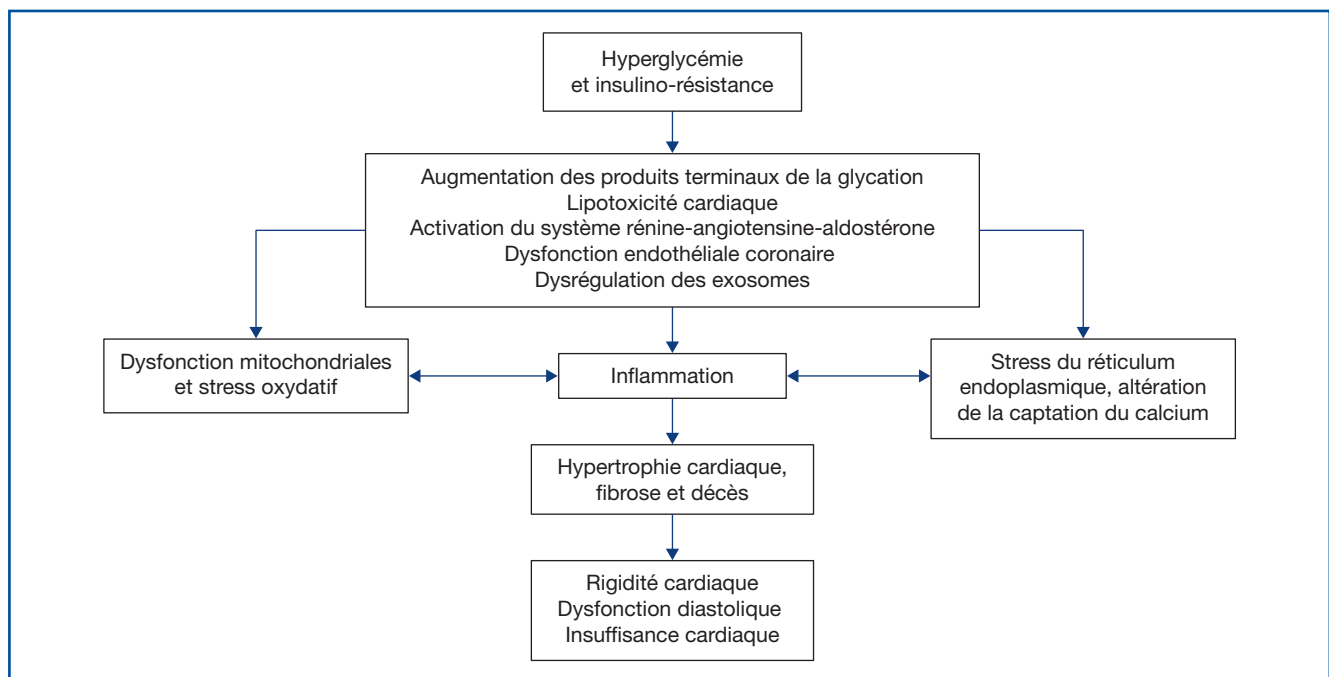


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique.

L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline induisent une augmentation des produits terminaux de la glycation (AGEs), à une lipotoxicité cardiaque, à une activation du système rénine-angiotensine, à une dysfonction endothéliale coronaire et à une dysrégulation des exosomes qui aboutissent à une dysfonction mitochondriale du stress oxydatif, du stress du RE et à l'altération de l'homéostasie calcique. Ces anomalies sont à l'origine d'une hypertrophie cardiaque, d'une fibrose, d'une mort cellulaire, d'une rigidité myocardique aboutissant à une dysfonction diastolique et finalement à une IC.

lipolyse aboutit à une augmentation de la concentration des acides gras libres et des triglycérides chez des patients ayant une insulino-résistance et/ou un diabète de type 2. L'accumulation des lipides (lipotoxicité) peut altérer directement le métabolisme myocytaire et sa contractilité ; il peut également favoriser l'apoptose des cardiomyocytes au travers d'une augmentation de la production de radicaux libres et d'un stress accru du RE [5].

Anomalies des composants cellulaires

La glycation des protéines (fixation non enzymatique de glucose sur les protéines) qui est une conséquence de l'hyperglycémie chronique joue un rôle important. Cette glycation peut entraîner des modifications structurales et fonctionnelles des protéines. Elle est, de plus, à l'origine de la formation de produits terminaux de glycation avancée (*Advanced Glycation End-Products* [AGE]) qui peuvent activer les réponses inflammatoires via notamment leur fixation au récepteur RAGE [6]. Les anomalies métaboliques décrites concernent la dysfonction mitochondriale, le stress du RE et l'altération du métabolisme du calcium aboutissant à la cardiomyopathie diabétique [7]. En présence de radicaux libres produits par les mitochondries, les protéines, l'ADN et les composantes membranaires lipidiques sont altérés aboutissant à une accumulation de la fibrose médiée par les radicaux libres et favorisant la dysfonction diastolique. Leur production en excès exerce des effets délétères sur le RE en altérant le métabolisme des protéines et d'autres modifications post-translacionnelles au sein du RE [8].

Le stress oxydatif du RE peut induire des anomalies du métabolisme du calcium. La captation en excès du calcium par les mitochondries conduit à une surcharge calcique à l'origine d'une augmentation de la perméabilité mitochondriale susceptible d'entraîner la mort cellulaire.

L'excès de radicaux libres et le stress du RE sont également à l'origine d'une altération des mécanismes d'autophagie. Il s'agit de mécanismes endogènes de dégradation des protéines qui contribuent à l'homéostasie cellulaire. L'altération de l'autophagie peut contribuer au développement d'une dysfonction cardiaque chez les individus ayant une insulino-résistance ou un syndrome métabolique cardiorénal au travers notamment d'un signal dépendant de *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle [9].

Altération de la microcirculation coronaire

L'atteinte de la microcirculation coronaire est fréquemment observée chez les patients ayant une insulino-résistance, un diabète de type 2 et une cardiomyopathie diabétique [7]. La dysfonction microvasculaire est à l'origine d'une ischémie myocardique qui favorise la dysfonction cardiaque et les complications cliniques. Cette altération est médiée entre autres par un déséquilibre en substances vasodilatatrices et vaso-actives associant notamment une réduction de la concentration de NO et une augmentation

de l'endothéline 1 [10,11]. Dans les conditions d'une résistance ou d'une réduction de la sensibilité à l'insuline, il est observé une réduction de la production de NO et une augmentation de sa dégradation. Ainsi, l'augmentation de calcium intracellulaire dans les cellules musculaires lisses et de la sensibilité au calcium augmente la vasoréactivité coronaire (vasoconstriction) en cas de réduction du taux d'insuline. D'ailleurs, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont à l'origine d'une réduction de la compliance vasculaire, intéressant les petits vaisseaux mais également la macrocirculation [12]. Le terme « cardio-angiosclérose » par analogie avec la néphro-angiosclérose décrit assez bien ce phénomène. Elle a été bien décrite dans les années 1980 par des études en microscopie électroniques qui montraient des lésions focales des microvaisseaux du myocarde marquées par un épaississement de la membrane basale confinant à l'occlusion, une raréfaction microvasculaire et une dysfonction endothéliale. L'augmentation de la concentration plasmatique d'insuline, caractéristique de l'hyperinsulinémie, augmente la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en phénotype ostéoblaste-like et pourrait donc contribuer à l'augmentation de la rigidité vasculaire. L'augmentation des concentrations d'insuline peut également contribuer à favoriser la rigidité vasculaire en augmentant l'activité de la phosphatase alcaline, l'expression de l'ostéo-calcalcine et la formation de nodules minéralisés dans les cellules musculaires lisses. Ainsi, l'altération de la fonction endothéliale et des cellules musculaires lisses est associée à une augmentation du risque de développer des lésions coronaires associées à la cardiomyopathie diabétique [13].

Activation neuro-humorale inappropriée

Un lien entre les états d'activation du système nerveux autonome et le développement de la cardiomyopathie diabétique a été suggéré [14]. L'activation du système nerveux sympathique augmente l'expression bêta-adrénergique et les signaux en rapport, favorisant l'hypertrophie myocytaire, la fibrose interstitielle et contribuant à réduire la fonction contractile ventriculaire gauche et à une accentuation de l'apoptose myocytaire. L'activation du système nerveux parasympathique est réduite, de même que la densité des récepteurs muscariniques [14]. Leur composition est altérée, ainsi que l'activité de l'acétylcholine estérase, qui est d'ailleurs réduite dans l'IC. La stimulation directe ou indirecte du nerf vague pourrait avoir des effets bénéfiques directs sur le remodelage cardiaque [15].

L'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine en fonction de l'état de la résistance à l'insuline ou de l'hyperinsulinémie a des conséquences importantes dans différentes situations cliniques, dont la maladie coronaire et l'IC. Une augmentation de l'activation de l'angiotensine I et des récepteurs minéralo-corticoïdes peut favoriser la résistance à l'insuline. Ainsi, l'interaction d'une insulino-résistance avec l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone contribuerait à la fibrose cardiaque et donc à la dysfonction diastolique, qui caractérise les stades précoces de la cardiomyopathie diabétique [11].

Réponse immuno-inflammatoire inadaptée

La cardiomyopathie diabétique est également favorisée par une réponse pro-inflammatoire inadaptée impliquant le système immunitaire inné (polynucléaires neutrophiles, mastocytes, cellules dendritiques, macrophages et polynucléaires éosinophiles) [16]. L'activation des cellules T-Helper pro-inflammatoires et la polarisation des macrophages en phénotype classique M1 ou alternatif M2 sont souvent décrites dans l'obésité ou en cas de résistance à l'insuline [16]. L'augmentation des acides gras libres et de tissu viscéral adipeux favorise l'expression des cytokines inflammatoires systémiques et cardiovasculaires. Les macrophages M1 favorisent la réponse pro-inflammatoire tandis que le phénotype M2 est à l'origine d'une réponse anti-inflammatoire dans l'obésité et dans les états de résistance à l'insuline. Les macrophages M1 sécrètent les cytokines inflammatoires qui réduisent les signaux insuliniques systémiques et cardiaques et favorisent le développement de la cardiomyopathie diabétique. Les macrophages M2 sécrètent l'interleukine 10 ainsi que les récepteurs 1 du mannose, qui réduisent le développement de l'hypertrophie des cardiomyocytes ainsi que la fibrose cardiaque [17].

Une autre population de cellules immunes, lymphocytes T-Helper, a été identifiée chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie diabétique. Un rapport CD8/CD4 pour les cellules T-Helper élevées est décrit dans la graisse adipeuse dans différentes situations expérimentales [17]. Une augmentation des lymphocytes T de type 1 a été également rapportée en cas d'insulino-résistance puisque la population de cellules T-Helper est réduite d'au moins 50 % [18].

Ces cellules peuvent d'ailleurs être différenciées en fonction de l'expression de leur profil cytokine au décours d'une activation [19]. Une augmentation de la sécrétion de cytokine pro-inflammatoire, de chémokine et de facteurs de croissance par les lymphocytes T-Helper conduit à une augmentation de la fibrose cardiaque et à une altération de la relaxation ventriculaire gauche. Cependant, les cellules T régulatrices atténuent fréquemment les effets pro-inflammatoires des cellules T-Helper dans le myocarde. Il apparaît donc que les réponses immunes systémiques et l'inflammation peuvent aboutir à des modifications structurales myocardiques ainsi que du métabolisme qui peuvent conduire à une dysfonction diastolique ventriculaire gauche [16].

Mécanismes moléculaires mis en jeu dans le développement de la cardiomyopathie diabétique

Plusieurs voies de signalisation et leurs protéines contribuent au développement de la cardiomyopathie diabétique. Il est intéressant de les connaître car elles constituent de potentielles cibles thérapeutiques.

Le cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2) uniquement observé dans le tubule rénal proximal a une expression augmentée chez les patients diabétiques et contribue à la réabsorption du glucose et à l'hyperglycémie. Son inhibition favorise la natriurèse, la diminution de la volémie et la baisse de la pression artérielle susceptibles de diminuer

l'impact de la cardiomyopathie diabétique et de la dysfonction cardiaque. Elle augmente également la transition métabolique cellulaire du glucose vers la bêta-oxydation des acides gras favorisant la production de corps cétoniques qui sont des substrats énergétiques particulièrement efficaces pour les cardiomyocytes [20]. Leurs effets cliniques sont détaillés plus loin dans cette revue. La voie de signalisation des protéines kinases activées (AMPK) est également déficiente chez les patients diabétiques et son activation pourrait améliorer les performances énergétiques des cardiomyocytes en faisant ainsi une cible potentielle pour prévenir le développement de la cardiomyopathie diabétique [21]. Les voies de signalisation impliquant les différentes isoformes des récepteurs activées par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) sont très impliquées dans le métabolisme cardiaque. Leurs rôles sont complexes mais il a récemment été suggéré que l'activation de PPAR- γ pourrait être bénéfique dans le maintien du métabolisme glucido-lipidique et de la fonction cardiaque [22]. La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle réversible des protéines qui est augmentée dans le diabète. Elle a des conséquences sur le fonctionnement des mitochondries favorisant la dysfonction cardiaque. La surexpression de la O-GlcNAcase permet de restaurer le métabolisme calcique des cardiomyocytes et la fonction cardiaque dans des modèles expérimentaux [23]. L'activation de la voie de la protéine kinase C (PKC), des MAP kinases de type JNK et du facteur de transcription NF- κ B contribuent au développement du phénotype de cardiopathie diabétique *via* des effets sur le métabolisme énergétique et les réponses inflammatoires [20]. De nombreux micro-ARN ont été identifiés comme potentiels marqueurs ou médiateurs de la cardiopathie diabétique mais les perspectives thérapeutiques semblent encore lointaines (figures 2 et 3).

Progression de la cardiomyopathie diabétique

Le remplissage ventriculaire gauche est au repos essentiellement passif. Il contribue pour 90 % au remplissage ventriculaire gauche, avant la contraction de l'oreillette donc la contribution est moindre (10 % chez le sujet normal) [24]. Les anomalies du remplissage diastolique ont été décrites dans l'obésité et dans le diabète de type 2. Elles sont caractérisées par des altérations métaboliques structurales conduisant progressivement à une réduction de la compliance ventriculaire gauche et à une altération de la phase de remplissage passive du ventricule gauche (VG) [25]. Pendant cette évolution de la maladie, une compensation peut être observée par une augmentation active du remplissage ventriculaire gauche contemporain de la systole atriale [26]. La progression de la cardiomyopathie diabétique peut donc être caractérisée par trois stades physiopathologiques différents (tableau 1).

Stade précoce

Dans la phase précoce de la cardiomyopathie diabétique, les anomalies métaboliques, insulino-résistance et hyperglycémie ne sont pas accompagnées par des modifications significatives

Une **dysfonction endothéliale** est décrite intéressant la microcirculation coronaire à l'origine d'un remodelage ventriculaire gauche et d'un certain degré de dysfonction myocardique au travers d'une réduction du NO myocardique, de la biodisponibilité du NO myocardique et de l'activité de la protéine kinase G. Cela aboutit à une hypertrophie myocardique, à une réduction de la compliance des cardiomyocytes, avec augmentation des forces passives et est à l'origine d'une fibrose interstitielle réactionnelle.

La dysfonction endothéliale microcirculatoire coronaire est une conséquence de l'hyperglycémie et de la lipotoxicité et du dépôt des produits terminaux de la glycation avancée. La raréfaction microvasculaire contribue également à une réduction de la biodisponibilité du NO et à une hyperinsulinémie, et donc à une hypertrophie des cardiomyocytes.

L'hyperglycémie et la lipotoxicité augmentent le taux de protéine kinase C dans les fibroblastes et augmentent les dépôts de collagène interstitiels.

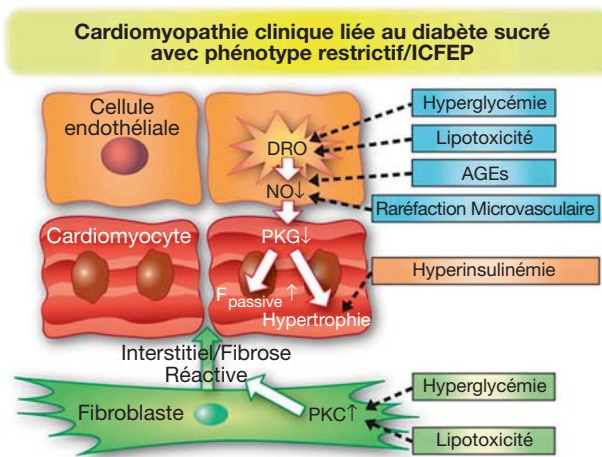


Figure 2. Phénotype cardiomyopathie diabétique avec profil restrictif/insuffisance cardiaque à FEVG préservée [27].

Dans la cardiomyopathie diabétique avec dilatation cavitaire et/ou insuffisance cardiaque liée à une réduction de la FEVG, la mort cellulaire conduit à un remodelage VG et à une dysfonction cardiaque. La mort cellulaire des cardiomyocytes est la conséquence du stress oxydatif dans le compartiment cardiomyocytaire, car l'hypoxie tissulaire induit une raréfaction microcirculatoire, la présence de cellules inflammatoires liées à l'auto-immunité, le dépôt de produits terminaux de la glycation avancée et possiblement de l'hyperglycémie et de la lipotoxicité.

Du fait de la mort cellulaire des cardiomyocytes, il est observé une fibrose extensive de remplacement qui est renforcée par un taux élevé de protéine kinase C dans les fibroblastes, du fait de l'hyperglycémie et de la lipotoxicité.

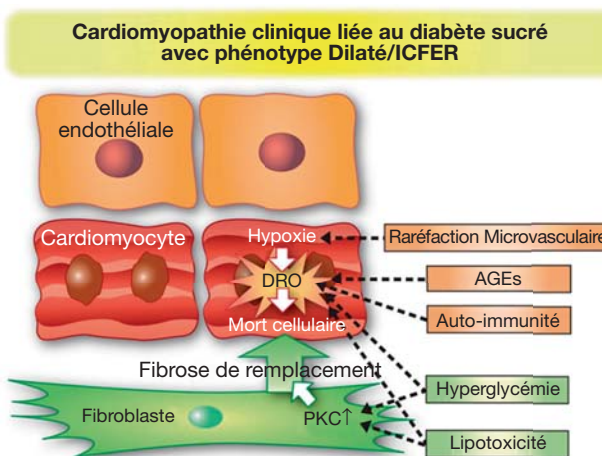


Figure 3. Cardiomyopathie diabétique avec phénotype, dilatation VG/insuffisance cardiaque à FEVG réduite [27].

Tableau 1. Progression de la cardiomyopathie diabétique [20].			
Stade	Évènements physiopathologiques	Modifications structurales et morphologiques	Performance fonctionnelle
Précoce	Hyperglycémie, downregulation de la GLUT4, augmentation de la concentration des acides gras libres, résistance à l'insuline, altération de l'homéostasie calcique ; activation du système nerveux sympathique.	Très faible. Modification physiologique des myocytes. Masse VG et épaisseur pariétale normales.	Peu ou pas de dysfonction diastolique ventriculaire gauche.
Avancé	Atteinte des cardiomyocytes et mort cellulaire ; fibrose ; activation du système rénine-angiotensine ; réponse inflammatoire inadaptée.	Augmentation de la masse VG, de l'épaisseur pariétale et de la taille des cavités.	Altération de la fonction diastolique VG et altération modérée inconstante de la FEVG.
Tardive	Fibrose myocardique ; anomalie de la microcirculation coronaire ; activation importante neuro-humorale ; réponse inflammatoire.	Augmentation significative de la masse VG, de l'épaisseur pariétale et de la taille des cavités.	Altération des fonctions systolique et diastolique VG.

VG : ventricule gauche.

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

de la structure myocardique et de la fonction ventriculaire gauche. Cependant, l'altération de la relaxation myocardique peut être détectée en échocardiographie ou en IRM par l'altération de certains indices, réduction des vitesses myocardiques annulaires, altération des index de performance myocardique et allongement de la phase de relaxation isovolumique. La cardiomyopathie diabétique est initialement caractérisée par une augmentation de la rigidité myocardique et une altération de la relaxation, associée à une réduction du remplissage protodiastolique et une augmentation de la composante atriale du remplissage ventriculaire gauche. Une altération de la sensibilité à l'insuline est également à l'origine d'une altération de la réserve coronaire myocardique, qui peut être détectée également en IRM [28].

Stade avancé

À un stade plus avancé de la cardiomyopathie diabétique, des modifications cellulaires sont décrites. Elles associent altération de l'autophagie des cellules qui se trouvent ainsi engagées dans un processus d'apoptose et/ou de nécrose, stress oxydatif, et réponses immuno-inflammatoires inadaptées qui contribuent à augmenter la fibrose cardiaque, et donc à altérer initialement la fonction diastolique. À un temps plus tardif au cours de l'évolution, la fonction systolique ventriculaire gauche est également altérée de façon modérée [28].

Stade tardif

Au stade tardif de la cardiomyopathie diabétique, des modifications métaboliques neuro-humorales et l'apparition d'une fibrose myocardique contribuent à altérer la microcirculation

coronaire, ainsi que les fonctions diastolique et systolique ventriculaires gauches. Cette altération du signal insulinaire myocardique conduit à une réduction de l'activation de la NO synthase endothéliale et à une réduction des concentrations de NO circulant [22]. La réduction du NO est accentuée par une augmentation du stress oxydatif qui augmente le catabolisme de cette molécule. L'augmentation des radicaux libres de l'O₂ et de l'inflammation, parallèlement à la réduction de NO disponible, aboutit à des dépôts de collagène interstitiels [29].

Ainsi, les anomalies structurales décrites dans la cardiomyopathie diabétique incluent une nécrose des cardiomyocytes, une altération progressive des fibres musculaires, une formation de collagène dans le tissu conjonctif, une fibrose interstitielle et/ou périvasculaire, une hypertrophie, un épaississement-sclérose des parois des cellules lisses musculaires vasculaires coronaires, un épaississement de la membrane basale, une sclérose artériolaire hyaline et des microanévrismes capillaires.

La cardiomyopathie diabétique est asymptomatique dans les phases initiales de son évolution. La manifestation la plus précoce est l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche et une réduction de la compliance caractérisée par une altération du remplissage protodiastolique, une augmentation de la composante atriale du remplissage ventriculaire gauche et un allongement de la relaxation isovolumique [22]. La dilatation ventriculaire gauche et l'apparition de signes congestifs apparaissent plus tardivement avec l'apparition de la dysfonction systolique VG [22]. La Cardiovascular Health Study a montré au sein d'une cohorte de 5 201 hommes et femmes que l'épaisseur pariétale ventriculaire gauche était significativement plus élevée chez les diabétiques et que cette modification était associée aux signes d'altération de fonctions systolique et diastolique ventriculaires gauches [30] (figure 4).

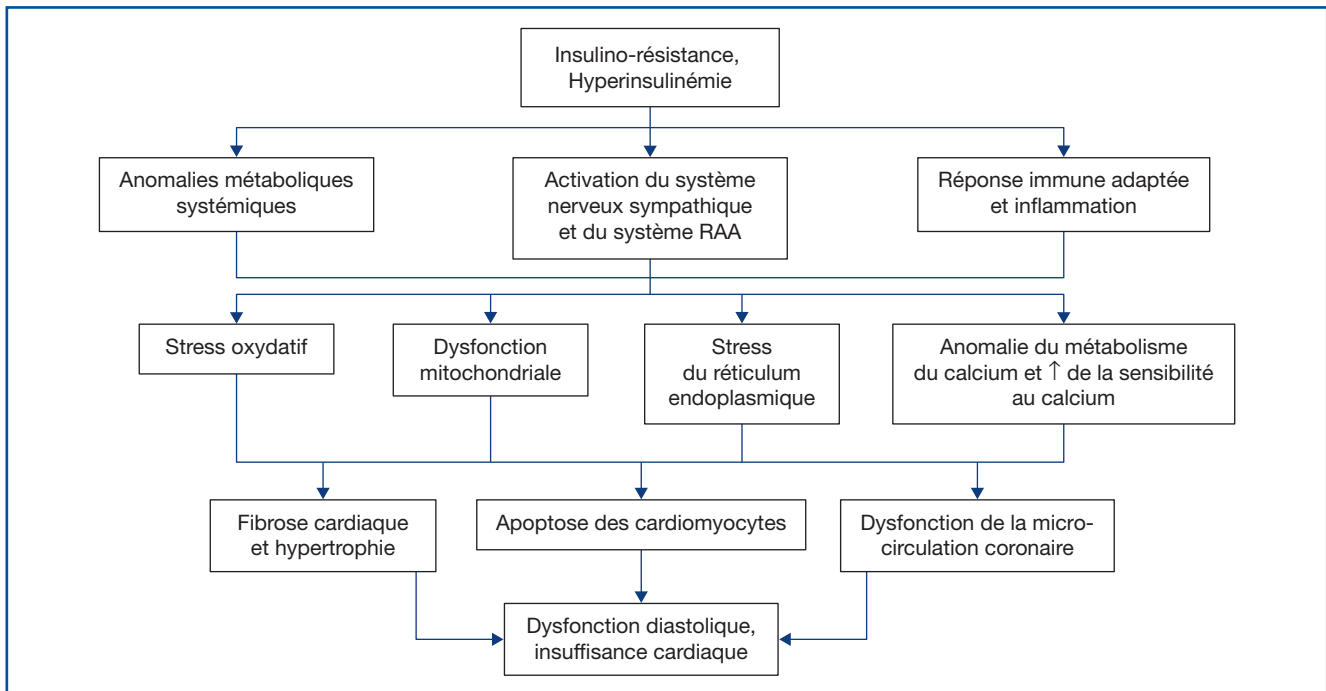


Figure 4. Développement et progression de la cardiomyopathie diabétique.

Aspects épidémiologiques et cliniques de la cardiomyopathie diabétique

Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque liée au diabète

La prévalence de l'IC chez les diabétiques varie entre 19 et 26 % [31]. L'étude Framingham a montré que l'incidence de l'IC augmentait dans les deux genres masculin et féminin et que cette association était indépendante de l'obésité, de l'HTA, de la dyslipidémie et de la maladie coronaire [32]. L'incidence de l'IC est plus élevée chez les diabétiques (39 %) comparativement aux patients non diabétiques (23 %) avec un RR de 1,3, de développement d'une IC après 43 mois de suivi [33]. D'autres études (Cardiovascular Health Study, Strong Heart study, MultiEthnic Study of Atherosclerosis) ont montré des modifications de la géométrie ventriculaire gauche avec des augmentations significatives de masse ventriculaire gauche, d'épaisseur de paroi et de la prévalence de la dysfonction systolo-diastolique chez ces patients diabétiques [34,35]. Dans le diabète de type 1, chaque augmentation de 1 % de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 30 % du risque d'IC [36], tandis que dans le diabète de type 2, chaque augmentation de l'hémoglobine glyquée de 1,2 % est associée à une augmentation de ce risque de 8 %, indépendamment d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, le tabac, l'HTA, la dyslipidémie et la maladie coronaire [37]. Ces deux études suggèrent qu'une augmentation graduelle de la glycémie est un puissant promoteur de l'IC chez les diabétiques.

La dysfonction VG infraclinique est à l'origine d'une altération du pronostic à long terme. Le travail de D. J. Holland a évalué une cohorte prospective comprenant 230 diabétiques de type 2 asymptomatiques avec mesure du

strain longitudinal global (SLG) lors de l'examen initial et un suivi jusqu'à 10 ans [38]. Ces patients avaient une FEVG ≥ 50 %, et pas d'argument en faveur d'une coronaropathie à l'inclusion. Lors de l'examen initial, 45 % des sujets inclus dans la cohorte avaient une altération du SLG. Pendant un suivi médian de $7,4 \pm 2,6$ ans, avec des extrêmes de 0,6 à 9,7 ans, 68 patients, soit 30 %, ont atteint le critère de jugement prédéfini, mortalité toutes causes et hospitalisation. Le SLG était associé de façon indépendante au critère de jugement principal, HR = 1,10, $p = 0,04$, de même que la pression artérielle systolique, HR = 1,02, $p < 0,001$ et le niveau d'hémoglobine glyquée (HR = 1,28, $p = 0,011$). Les patients ayant une dysfonction VG infraclinique à l'admission ont de façon significative un taux d'évènement cardiovasculaire plus élevé.

Facteurs de risque de la cardiomyopathie diabétique

L'hyperglycémie, l'insulino-résistance et l'altération du signal métabolique à l'insuline sont les 3 anomalies majeures décrites dans le diabète et sont impliquées dans la pathogénie de la cardiomyopathie diabétique (figures 1, 2 et 3).

Dans une étude prospective de patients insuffisants cardiaques, ayant inclus 1 811 patients diabétiques et 2 182 non diabétiques, le niveau de glycémie entre 110 et 140, 140 à 200 et ≥ 200 mg/dL est associé à une augmentation de la mortalité de respectivement 9 %, 16 % et 53 % comparativement à une glycémie à l'admission < 110 mg/dL chez des patients non diabétiques [22]. Une relation linéaire entre le taux de glycémie et la mortalité à long terme a été décrite dans l'IC sans antécédent de diagnostic clinique de diabète dans cette même étude. Cependant, le taux de mortalité

n'a été observé que pour les taux de glycémie > 200 mg/dL. Dans l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), une réduction de 1 % de l'hémoglobine glyquée est associée à une réduction de 16 % du risque d'apparition d'IC suggérant qu'une relation existe entre le contrôle à long terme de la glycémie et le risque d'IC [37]. Après un suivi de 4 ans, dans une étude ayant inclus 6 814 sujets n'ayant pas de coronaropathie, une augmentation des indices biologiques de syndrome métabolique augmente le risque d'IC incidente puisque deux tiers de ces patients ont développé une IC à FEVG préservée [39]. Une augmentation de la consommation de carbohydrates alimentaires, en particulier le fructose, peut également contribuer au développement d'une cardiomyopathie diabétique [20].

Un lien a été établi entre obésité, consommation de carbohydrates et réduction de l'exercice physique dans l'augmentation de la prévalence du diabète et de la dysfonction cardiaque liée à celui-ci. Les modifications du mode de vie, exercice en aérobic, réduction pondérale sont des éléments importants dans la prévention de la cardiomyopathie diabétique. Le contrôle de la glycémie réduit la prévalence de la cardiomyopathie diabétique ainsi que l'incidence des affections cardiovasculaires. Une normalisation de la glycémie sous insuline réduit l'hypertrophie des cardiomyocytes, le contenu en collagène, la dysfonction diastolique et le risque de la progression vers une cardiomyopathie diabétique dans un modèle expérimental [40].

Diagnostic de la cardiomyopathie diabétique

Échocardiographie Doppler

Modification de la géométrie ventriculaire gauche

L'hypertrophie ventriculaire gauche est prévalente dans la cardiomyopathie diabétique asymptomatique mais le rôle associé de l'HTA, de l'athérosclérose, de l'obésité, des anomalies du profil lipidique rendent complexe l'établissement d'un lien d'imputabilité [41]. Il a en effet été montré que le diabète de type 2 était associé de façon indépendante avec une augmentation de la masse ventriculaire gauche, surtout dans le contexte d'une insulino-résistance, et d'une adiposité viscérale [42]. La metformine, sensibilisateur à l'action de l'insuline est associée à une diminution de la masse VG chez des diabétiques hypertendus, et la prescription prolongée de metformine est associée à un effet plus marqué sur la masse ventriculaire gauche [43]. Des études plus récentes ont montré une association entre le diabète de type 2, la masse ventriculaire gauche et le remodelage ventriculaire gauche en l'absence d'HTA et d'athérosclérose. Dans l'étude *Northern* Manhattan Study (NOMAS), le diabète augmente le risque d'HVG d'un facteur 1,5 indépendamment des covariables [44]. Al-Daydamony et al. ont montré que des patients normotendus ayant un syndrome métabolique avaient une masse VG accrue et une prévalence de l'HVG significativement plus élevée que des témoins sains [41]. Cependant dans l'étude [42], le diabète est associé à une

augmentation de la masse VG uniquement chez la femme, ce qui est en contradiction avec ce qui a été observé dans la Cardiovascular Health Study [30].

De fait, la prévalence de l'HVG échographique chez les sujets porteurs d'un diabète de type 2 est dépendante de la méthode d'indexation de la masse VG. L'indexation à la surface corporelle ou la taille élevée à la puissance 1,7, ou à la taille élevée à la puissance 2,7 conduit à des résultats quelque peu différents. E. K Chowdhury a proposé que l'HVG, indexée à la surface corporelle avec des valeurs seuils à 115 g/m² chez l'homme et 95 g/m² chez la femme serait associée à une meilleure valeur prédictive de survenue des événements cardiovasculaires tant à court terme qu'à long terme [45]. L'échocardiographie bidimensionnelle semble plus précise pour la description de la géométrie VG avec cependant une faible concordance décrite en comparaison de l'IRM ; la présence d'une HVG en IRM, technique de référence, est deux fois plus fréquente que lors d'un examen échographique au sein de la même population [46]. L'échocardiographie tridimensionnelle semble corriger au moins en partie cette discordance entre les deux méthodes échographiques de détermination de la masse VG mais suppose une qualité d'imagerie échographique et une optimisation de celle-ci. Le remodelage concentrique VG représente une modification structurale précoce de la structure myocardique associée à une anomalie fonctionnelle et énergétique [47]. L'hypertrophie myocytaire représente une augmentation de la taille des cardiomyocytes mais également du volume extracellulaire, reflet du dépôt de collagène, de la fibrose et qui peut être lié au pronostic [48,49]. L'hypertrophie myocytaire peut être également attribuée à l'HTA, à l'hyperinsulinémie liée à l'insulino-résistance, associée à une augmentation de la post-charge VG.

L'hétérogénéité des patients diabétiques a été soulignée dans un travail récent de L. Ernande [50]. Trois profils ont été décrits : un premier groupe présentant une dysfonction systolo-diastolique modérée, essentiellement de genre masculin, associé à un bon pronostic ; un groupe 2, obèses et hypertendus avec dysfonction diastolique VG, essentiellement de genre féminin et un groupe 3 avec HVG, dysfonction systolique, essentiellement de genre masculin, le pronostic des groupes 2 et 3 étant significativement moins favorable que le groupe 1.

Fonction diastolique ventriculaire gauche

Tant le diabète que l'intolérance au glucose ont une influence négative sur le remplissage diastolique VG, et de telles anomalies sont décrites de façon fréquente, indépendamment de tout retentissement sur la fonction VG. La dysfonction diastolique est associée de façon significative à la durée du diabète, à la qualité du contrôle de la glycémie, aux concentrations d'acide gras circulant et au type de traitement hypoglycémiant oral [51]. Cependant, la caractérisation de la fonction diastolique est complexe, et peu de données sont disponibles concernant la prévalence de l'atteinte de la fonction diastolique VG dans ce contexte d'anomalies métaboliques et s'appuyant sur les recommandations les plus récentes [52]. L'augmentation du volume de

l'oreillette gauche est un marqueur de l'élévation chronique des pressions de remplissage VG. En effet, la dilatation de l'OG, indépendamment de la fibrillation atriale (FA), est un marqueur de la dysfonction diastolique et de l'élévation des pressions de remplissage VG. Cependant, l'OG ne semble pas répondre aux mêmes contraintes de remodelage que les autres cavités cardiaques [53].

De plus, des indices fonctionnels apportent des informations pronostiques supplémentaires non seulement pour le suivi mais également sur le risque d'apparition d'une FA au cours de l'évolution [54]. D'autres indices de la fonction atriale gauche sont accessibles en échocardiographie Doppler, le flux veineux pulmonaire, le flux transmitral ainsi que le flux transmitral en Doppler tissulaire, contribuant à mieux détecter l'altération de la diastole ventriculaire gauche dans ce contexte [55,56] (tableau 2).

Apport de l'analyse de déformation (*strain*) des cavités gauches

Ventricule gauche

Les fonctions diastolique puis systolique peuvent être altérées dans le diabète de type 2 et la détermination de la FEVG peut être insuffisante pour mettre en évidence des modifications mineures de la fonction VG. La détection précoce de la cardiomyopathie diabétique pourrait être ainsi plus accessible à l'imagerie de déformation myocardique (*strain*) qui mesure la déformation d'un segment myocardique normalisé sur la longueur initiale de ce segment myocardique ainsi que le *strain rate* (taux de variation de

la déformation myocardique). Ces paramètres peuvent être mesurés dans les différentes dimensions de l'espace, radial, circonférentiel et longitudinal et, de fait, le *strain* longitudinal semble apporter les informations les plus robustes. Actuellement, la technique du *speckle* ou étude des empreintes acoustiques ultrasonores est la méthode de référence qui permet de déterminer les paramètres de déformation ventriculaire gauche et ce, de façon indépendante de l'angle d'incidence du tir Doppler. Les études préliminaires ont montré que la prévalence de l'anomalie du SLG $\geq -18\%$ variait de 37 à 54 % [57,58]. L'altération des strains radial et circonférentiel permettrait de détecter une dysfonction contractile VG précoce dans des modèles murins. Les études épidémiologiques chez des patients porteurs d'un diabète non compliqué ont montré l'altération des fonctions longitudinales VG, avec préservation des fonctions circonférentielle et radiale [59,60].

L'imagerie 3D du *strain* permettrait de corriger en partie certains artefacts en rapport avec les mouvements pariétaux et cette technique connaît quelques limites dans la détermination des paramètres quantitatifs de *strain* et de *strain rate* [61].

Oreillette gauche

Des données récentes sur l'anomalie du *strain* de l'OG ont été rapportées, en rapport avec des anomalies du remplissage VG et de la contraction, à la condition de trigger la courbe de *strain* sur l'onde électrocardiographique R. Une alternative est de trigger le calcul du *strain* sur l'onde P, ce qui permet une détermination directe de la contraction atriale. Il semble en effet que le diabète puisse être à

Tableau 2. Critères diagnostiques de la cardiomyopathie dilatée en fonction du phénotype.

Paramètres	Cardiomyopathie diabétique (phénotype restrictif/IC-FEp)	Cardiomyopathie diabétique (phénotype dilaté/ICrEF)
Diabète	Oui	Oui
Cardiopathie	Exclusion coronaropathie, valvulopathie ou cardiopathie congénitale	Exclusion coronaropathie, valvulopathie ou cardiopathie congénitale
Cardiopathie hypertensive	Exclusion de l'HTA (PAD < 90 mmHg)	Exclusion de l'HTA (PAD < 90 mmHg)
Cardiopathie infiltrative diagnostiquée par une biopsie endomyocardique	Exclure une cardiopathie infiltrative par BEM	Exclusion d'une myocardite virale par BEM
FEVG	FEVG > 50 %	FEVG < 50 %
DTDVG indexé	VTDVGi < 97 mL/m ²	VTDVGi > 97 mL/m ²
Pression de remplissage VG	E/e' > 15 E/e' entre 8-15 + volume OG indexé > 40 mL/m ² E/e' entre 8-15 + BNP > 200 pg/mL E/e' entre 8-15 + FA E/e' entre 8-15 + HVG (MVGi chez la femme > 122 g/m ² ; MVGi chez l'homme > 149 g/m ²)	

l'origine d'une atriopathie, caractérisée par des anomalies de la fonction mécanique de l'OG, alors même que les volumes sont préservés ainsi que les indices conventionnels de fonction de l'OG et ce, indépendamment d'autres facteurs échographiques [56]. Ainsi, les anomalies du *strain* OG associées à une élévation des pressions de remplissage du VG et une altération de la capacité fonctionnelle constituent des prédicteurs indépendants du risque d'évènement cardiovasculaire [62]. Il faut cependant retenir que la caractérisation de la fonction de l'OG reste un problème lié à la complexité de relations entre les fonctions auriculaire et ventriculaire gauches et ce, indépendamment de la méthode utilisée [63].

Ainsi le diabète de type 2 est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, et le rôle de certaines interventions pharmacologiques, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, contribue à la cardioprotection indépendamment des méthodes d'imagerie. Cependant, de nombreuses substances destinées à améliorer le contrôle glycémique peuvent être également cardioprotectrices. Il n'y a cependant pas d'approche de stratification du risque permettant d'incorporer les différentes approches décrites, *strain* OG en particulier, reflétant les variations du signal importantes, observées dans les séries de la littérature ayant rapporté des valeurs normales de *strain* OG. Parmi les facteurs cardioprotecteurs, la spironolactone pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'amélioration des paramètres de la fonction diastolique VG.

Un SLG anormal est associé au développement d'une insuffisance cardiaque et à une surmortalité, de même que le développement d'un remodelage VG [64]. Une réduction du *strain* VG est un marqueur de la réduction de la contractilité, les mécanismes sous-jacents incluent l'altération du signal insulinaire, la perte de cellules contractiles liée à l'apoptose et à la nécrose et le stress du RE [5]. L'altération du *strain* longitudinal est associée au remodelage ventriculaire gauche chez les diabétiques de type 2 asymptomatiques. L. Ernande a étudié 172 patients sans cardiopathie associée ayant bénéficié d'une échocardiographie complète avec détermination des paramètres de géométrie et de fonction VG, et une mesure en *speckle tracking* du *strain* longitudinal global à l'état basal et 3 ans plus tard [64]. Parmi les 172 patients inclus initialement, 154 ont été contrôlés à 3 ans. À l'état basal, le patient ayant l'altération la plus marquée du SLG avait des volumes téléstistoliques VG significativement plus élevés ainsi qu'une épaisseur pariétale relative plus élevée comparativement aux témoins. À 3 ans, alors que l'épaisseur pariétale relative reste stable dans les 2 groupes, le volume VG diminue de façon significative chez les patients ayant un SLG normal mais non chez les patients ayant une altération du SLG. L'analyse multivariée montre que l'altération du SLG est associée de façon indépendante au volume téléstistolique ventriculaire et à l'épaisseur pariétale relative mesurée à l'état basal ainsi que les variations de volume télédiastolique et téléstistolique VG à 3 ans. Il semble donc que chez les diabétiques de type 2, une altération du SLG soit associée avec des épaisseurs pariétales relatives et des volumes VG plus élevés et que l'absence de diminution du volume VG lors de l'évolution pourrait être un signe précoce de remodelage VG.

Place des biomarqueurs dans le diagnostic de la cardiomyopathie diabétique

L'utilisation du dosage des biomarqueurs pour l'identification de la dysfonction VG en population est controversée [65]. En effet, le relargage des peptides natriurétiques en réponse à une augmentation de la contrainte pariétale transmurale est peu fréquent dans le contexte de la dysfonction asymptomatique en présence d'un VG de taille normale et ce, malgré un certain degré d'HVG. L'obésité est associée à des taux circulants moindres de peptides natriurétiques que ceux attendus dans le contexte de l'IC et cela peut contribuer à altérer la sensibilité de ce dosage. Cependant, le dosage du peptide natriurétique a été proposé dans ce contexte afin de détecter la dysfonction diastolique modérée à moyenne. D'autres biomarqueurs ont été proposés, incluant en particulier les micro-ARN et les métabolites du glucose détectés dans les érythrocytes circulants [66].

Prévention de la cardiomyopathie diabétique et de ses conséquences

Mode de vie

La perte de poids, l'activité physique régulière, la limitation de consommation de graisse peuvent contribuer à diminuer les anomalies métaboliques en particulier la réduction de la résistance tissulaire systémique à l'insuline, en augmentant les signaux insulinaires post-récepteurs ainsi que le transport de glucose médié par l'insuline. Les interventions multifactorielles telles que le régime nutritif alimentaire, l'exercice physique et les modifications de mode de vie améliorent de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, indice de masse corporelle et hémoglobine glyquée chez les patients à risque ou avec un diabète de type 2. Il a été montré qu'une restriction calorique au long cours chez des patients obèses ou diabétiques diminuait le contenu myocardique en triglycérides et contribuait à améliorer la dysfonction diastolique ventriculaire gauche. Au décours d'un programme d'exercice physique, une intervention sur le mode de vie prévient la progression de la dysfonction ventriculaire gauche diastolique et augmente la FEVG de 2 à 5 % chez des patients obèses et chez ceux ayant un diabète de type 2.

Une étude récente, Look AHEAD, *Action for Help in Diabetes*, a montré qu'une intervention intensive sur le mode de vie dans le diabète de type 2 était associée à une réduction de 20 % de l'insuffisance cardiaque, mais cette différence n'était pas significative [67].

Stress oxydatif mitochondrial

L'importance du stress oxydatif dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique est connue, caractérisée par un excès de production myocardique de radicaux libres des antioxydants ouvrant ainsi une perspective de prévention de la cardiomyopathie diabétique. Le coenzyme Q10 pourrait

contribuer à améliorer la fonction cardiaque chez les patients diabétiques en IC.

Glycémie et fonction cardiaque

Contrôle de la glycémie et fonction cardiaque

Le contrôle glycémique attesté par la mesure de l'hémoglobine A_{1c} est associé au risque d'IC : augmentation de 8 % de l'incidence de l'IC par augmentation de 1 % du taux d'hémoglobine A_{1c} et réduction de 16 % pour chaque réduction de 1 % du taux d'HbA_{1c} [68].

Au long cours, avec un suivi de 30 ans, l'étude *Diabetes Controls and Complication Trial* (DCCT/EDIC) a montré qu'un traitement intensif était associé avec une réduction de 30 % de l'incidence des événements cardiovasculaires et en particulier de l'IC [69]. Une relation a été rapportée dans une étude écossaise entre le taux d'hémoglobine A_{1c} et le risque d'IC, au sein d'une population de 8 683 patients ayant un diabète de type 2 dont 701 ont présenté une IC lors d'un suivi de 5,5 ans [70].

L'impact de l'optimisation du contrôle de la glycémie sur la fonction cardiaque chez les patients de type 2 a été évalué par M. Leung [71]. Ce travail a évalué 105 diabétiques de type 2 d'âge moyen 54 ± 10 ans, dont le contrôle glycémique était imparfait et qui ont donc bénéficié d'une approche complémentaire afin d'optimiser le contrôle du diabète, de la pression artérielle et des taux de cholestérol avec un objectif de réévaluation à 12 mois. À l'état basal, des patients avaient une altération de la fonction systolique VG avec un SLG à $-14,9 \pm 3,2$ %, ainsi que de la fonction diastolique ($E' 6,2 \pm 1,7$ cm/s). À 12 mois, l'hémoglobine glyquée diminue de façon significative, de $10,3 \pm 2,4$ % à $8,3 \pm 2,0$ % et cette réduction est associée avec une amélioration significative du SLG VG de 21 % et de l'onde E' septal de 24 %. Cette amélioration a été observée d'autant plus que le niveau finalement atteint d'hémoglobine glyquée était bas. Ainsi, les patients ayant une hémoglobine glyquée < 7 % avaient l'amélioration du SLG la plus significative. Les 15 patients dont l'hémoglobine glyquée s'est altérée lors du suivi de 12 mois ont une réduction du SLG. Les patients ayant amélioré leur hémoglobine glyquée ≥ 1 % ont une amélioration plus marquée de l'onde E' comparativement à ceux qui ne répondaient pas à cette évolution métabolique (32 vs 8 % : $p = 0,003$). Enfin, le SLG à l'état basal, la réduction de l'indice de masse corporelle, le traitement par metformine sont des prédicteurs indépendants et additifs de l'amélioration du SLG.

Hypoglycémiantes oraux récents et fonction cardiaque

La *glucose-like peptide 1* (GLP 1) stimule la sécrétion d'insuline, améliore la vasodilatation médiée par le NO et stimule l'utilisation de glucose par le myocarde. Les inhibiteurs dipeptidyl peptidase 4 (IDPP 4) peuvent prévenir l'hypertrophie cardiaque et la dysfonction diastolique par inhibition du stress oxydatif et de la fibrose dans des

modèles expérimentaux de souris obèses et résistantes à l'insuline.

Le liraglutide et le semaglutide, agonistes GLP 1, réduisent le risque d'événement cardiovasculaire et d'IC chez des patients diabétiques à haut risque [72]. Cependant, la revue des études publiées à ce jour ne montre pas de bénéfice sur l'infarctus du myocarde (IDM), l'AVC, l'hospitalisation pour angor instable et les hospitalisations pour IC [73].

La méta-analyse des inhibiteurs SGLT2 a inclus 34 322 patients, dont 60,2 % avaient une maladie cardiovasculaire athéromateuse documentée, avec 3 342 événements cardiovasculaires majeurs, 2 028 décès cardiovasculaires ou hospitalisations pour IC et 766 événements rénaux [74]. Cette revue systématique avec méta-analyse des 3 études randomisées, contre placebo, a testé les inhibiteurs SGLT2 chez des diabétiques de type 2, avec évaluation des événements cardiovasculaires. Les inhibiteurs SGLT2 réduisent le risque d'événement cardiovasculaire de 11 % (HR = 0,89 ; IC 95 % : 0,83-0,96 ; $p = 0,014$). Ce bénéfice n'est observé que chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse avérée (HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,80-0,93), mais ce bénéfice n'est pas observé en son absence (HR = 1 ; IC 95 % : 0,87-1,16 ; $p = 0,0501$). Les inhibiteurs SGLT 2 réduisent le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC de 23 % (HR = 0,77 ; IC 95 % : 0,71-0,84 ; $p < 0,0001$), avec un bénéfice similaire que les patients aient ou non une maladie cardiovasculaire avérée, et qu'il y ait (HR = 0,71 ; IC 95 % : 0,61-0,84) ou non (HR = 0,79 ; IC 95 % : 0,71-0,88) un antécédent d'IC. Cette méta-analyse a montré également la réduction du risque de progression de l'insuffisance rénale de 45 % (HR = 0,55 ; IC 95 % : 0,48-0,64 ; $p < 0,0001$), avec un bénéfice similaire qu'il y ait ou non un antécédent de maladie athéroscléreuse avérée. À noter l'influence de la fonction rénale sur le critère de jugement IC. La réduction du risque d'IC est de 40 % (HR = 0,60 ; IC 95 % : 0,47-0,77) lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 60 mL/mn/m² et de 31 % (HR = 0,69 ; IC 95 % : 0,57-0,83) lorsque le DGF est < 90 mL/mn/m² ; en revanche, la différence n'est pas significative lorsque le DFG est ≥ 90 mL/mn/m² (HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,68-1,13). Cette méta-analyse confirme que les inhibiteurs SGLT2 ont une efficacité sur le critère de jugement hospitalisation pour IC et progression de l'insuffisance rénale, indépendamment de l'antécédent de maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse ou d'IC.

La méta-analyse de S. L. Zheng a rassemblé toutes les études disponibles avec les différentes classes d'hypoglycémiantes oraux récemment développées, inhibiteurs SGLT2, agonistes GLP 1 (GLP 1) et IDPP 4 [75]. Cette méta-analyse en réseau a inclus 236 études, 176 310 patients, et a montré que les inhibiteurs SGLT2 (HR = 0,80 ; IC 95 % : 0,71-0,89) et les antagonistes GLP 1 (HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,80-0,94) étaient associés à une réduction significative de la mortalité toutes causes comparativement au groupe témoin. Les inhibiteurs SGLT2 sont associés à un taux de mortalité moindre que les IDPP 4 (HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,96). Les IDPP 4 ne sont pas associés à une réduction de la mortalité toutes causes (HR = 1,02 ; IC 95 % : 0,94-1,11), comparativement aux témoins. Les inhibiteurs SGLT2 réduisent la mortalité cardiovasculaire comparativement au groupe témoin (HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,77-0,94). Enfin,

les inhibiteurs SGLT2 sont associés à un taux moindre d'IC, considérée comme un événement cardiovasculaire (HR = 0,62 ; IC 95 % : 0,54-0,72) ; il en est de même pour ce qui concerne le taux d'IDM, également réduit de façon significative par rapport aux témoins (HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,97). Les agonistes GLP-1 sont associés à un taux accru d'évènement cardiovasculaire conduisant à un arrêt prématuré du traitement, comparativement aux inhibiteurs SGLT2, (HR = 1,80 ; IC 95 % : 1,44-2,25). Il en est de même lorsque l'on compare les agonistes GLP1 aux inhibiteurs DPP4, (HR = 1,93 ; IC 95 % : 1,59-2,53). Cette méta-analyse en réseau montre que les inhibiteurs SGLT2 et les agonistes GLP1 réduisent la mortalité de façon plus marquée que les inhibiteurs DPP4 ou le placebo. L'utilisation d'IDPP 4 n'est pas associée à un taux de mortalité moindre comparativement au placebo ou à l'absence de traitement.

L'empagliflozine, inhibiteur SGLT2, qui réduit l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques contribue à améliorer le contrôle tensionnel, réduire le poids, le tissu adipeux viscéral, l'hyperinsulinémie, la rigidité artérielle, la protéinurie, le taux circulant d'acide urique et le stress oxydatif. L'étude EMPA-REG OUTCOME a montré qu'un traitement par un inhibiteur SGLT2 réduisait le risque d'évènement cardiovasculaire, IDM non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et mortalité cardiovasculaire au sein d'une population de 7 020 patients diabétiques [76].

Des données complémentaires récentes ont précisé le profil de risque des patients diabétiques inclus dans les études DECLARE-TIMI 58 et CANVAS.

Les patients diabétiques ayant un antécédent d'IDM sont à plus haut risque d'évènements cardiovasculaires et de survenue de critère composite, décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC. Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, en cas d'antécédent d'IDM (3 684 sur les 17 160 patients inclus), la dapagliflozine réduit le risque relatif d'évènement cardiovasculaire majeur de 16 % (HR = 0,84 ; IC 95 % : 0,70-0,99 ; $p = 0,039$) alors qu'il n'y avait pas d'effet chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'IDM [77].

Ce même essai clinique, DECLARE-TIMI 58, a réévalué le bénéfice clinique sur les critères de jugement en fonction des antécédents d'IC et du niveau de fraction d'éjection VG (FEVG altérée si $< 45\%$) lorsqu'elle était disponible à l'état basal [78]. La dapagliflozine réduit le critère de jugement, décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC, plus fréquemment chez les patients ayant une IC à FEVG altérée (HR = 0,62 ; IC 95 % : 0,45-0,86) comparativement aux patients n'ayant pas d'IC à FEVG altérée (HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,76-1,02 ; p d'interaction 0,0046). La réduction de l'hospitalisation pour IC par la dapagliflozine est équivalente quel que soit le niveau de FEVG (FEVG $< 45\%$, HR = 0,64 ; IC 95 % : 0,43-0,95) ; FEVG $\geq 45\%$, HR = 0,76 ; IC 95 % : 0,62-0,92). Enfin, la dapagliflozine réduit la mortalité toutes causes chez les seuls patients ayant une IC à FEVG altérée (HR = 0,59 ; IC 95 % : 0,40-0,88).

Ces résultats ont été confirmés avec la canagliflozine dans l'essai clinique CANVAS [79]. La caractérisation en fonction du niveau de FEVG (préservée si FEVG $\geq 50\%$) a été réalisée de façon rétrospective à partir de la revue des dossiers médicaux. Parmi les 10 142 patients inclus dans le programme CANVAS, 1 461 (14,4 %) avaient un antécédent

d'IC à l'état basal. La canagliflozine réduit le critère de jugement décès ou hospitalisation pour IC comparativement au placebo (globalement, HR = 0,70 ; IC 95 % ; CI : 0,55-0,89, FEVG $< 50\%$, 0,69 ; IC 95 % : 0,48-1,00).

L'étude dans le monde réel CVD-REAL a montré au sein d'une population de 154 528 patients sous inhibiteurs SGLT2 appariés sur des témoins, que le taux d'hospitalisation pour IC était réduit de façon significative chez des patients sous inhibiteurs SGLT2 (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,51-0,73 ; $p < 0,001$) [80]. Le taux de mortalité était réduit de 51 % (HR = 0,49 ; IC 95 % : 0,41-0,57 ; $p < 0,001$).

Parmi les différentes hypothèses explicatives avancées, l'amélioration des conditions de remplissage au travers d'une réduction de la précharge et de la postcharge ventriculaire gauche, la réduction du stress pariétal ventriculaire gauche et l'amélioration de l'énergétique myocardique ont été avancées. Les inhibiteurs SGLT2 pourraient favoriser le remodelage cardiaque reverse, réduire la tension pariétale ventriculaire gauche. Le diabète peut donc affecter de façon délétère la pompe ventriculaire gauche (risque d'IC), les vaisseaux (athérosclérose), et le filtre assuré par le rein.

Conclusion

Les mécanismes qui contribuent au développement d'une maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 et dans l'apparition d'une cardiomyopathie diabétique, définie comme une dysfonction diastolique précoce, et une insuffisance cardiaque clinique plus tardive en l'absence d'une HTA, d'une maladie coronaire ou d'une dyslipidémie sont mal connus. La physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique demeure complexe et un contrôle strict de la glycémie ne réduit pas de façon constante les évènements cardiovasculaires. L'inhibition du cotransport 2 sodium-glucose constitue un traitement hypoglycémiant qui réduit les évènements cardiovasculaires comme l'ont montré les trois études disponibles. Leur effet est bénéfique dans la prévention des évènements cardiovasculaires et de l'apparition d'une IC chez ces patients diabétiques. Les recommandations internationales émanant des sociétés savantes ont entériné leur place dans l'arsenal thérapeutique du patient diabétique de type 2. Il reste à espérer que les patients diabétiques français pourront également en bénéficier dans un délai raisonnable.

Liens d'intérêts

D. Angoulvant : Le Pr Angoulvant déclare avoir reçu des honoraires pour missions d'expertise et/ou de communication de la part d'AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer, Novartis, Pfizer, Amgen, Sanofi, Servier.

Le Pr Ariel Cohen déclare avoir reçu des fonds de recherche de ARS, Boehringer Ingelheim, Novartis, RESICARD ainsi que des honoraires de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Références

- [1] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
- [2] Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012;8:609-17.
- [3] Battiprolu PK, Camila Lopez-Crisosto, Zhao V. Wang, et al. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart. *Life Sci* 2013;92:609-615.
- [4] Kota SK, Kota SK, Jammula S, et al. Effect of diabetes on alteration of metabolism in cardiac myocytes: therapeutic implications. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1155-60.
- [5] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014;57:660-671.
- [6] Jud P, Sourij H. Therapeutic options to reduce advanced glycation end products in patients with diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:54-63.
- [7] Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2014;19:25-33.
- [8] Dhalla NS, Liu X, Panagia V, et al. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res* 1998;40:239-47.
- [9] Jia G, Sowers JR. Autophagy: a housekeeper in cardiometabolic health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:219-24.
- [10] Widyantoro B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition. *Circulation* 2010;121:2407-18.
- [11] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
- [12] Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, et al. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. *J Diabetes Complications* 2009;23:273-82.
- [13] Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2011;34:749-51.
- [14] Iyngkaran P, Anavekar N, Majoni W, et al. The role and management of sympathetic overactivity in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:290-8.
- [15] Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 2008;118:863-71.
- [16] McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015;116:1022-33.
- [17] Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res* 2015;116:354-67.
- [18] Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:709-16.
- [19] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006;12:178-80.
- [20] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018;122:624-38.
- [21] Abdel Malik R, Zippel N, Frömer T, et al. AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ in neutrophils regulates vascular repair via hypoxia-inducible factor-1 α and a network of proteins affecting metabolism and apoptosis. *Circ Res* 2017;120:99.
- [22] Jia G, Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:144-53.
- [23] Hu Y, Bzike D, Suarez J, et al. Adenovirus-mediated overexpression of O-GlcNAcase improves contractile function in the diabetic heart. *Circ Res* 2005;96:1006-13.
- [24] Erdei T, Aakhus S, Marino P, Paulus WJ, Smiseth OA, Fraser AG. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing. *Heart* 2015;101:1355-60.
- [25] Dori G, Rudman M, Lichtenstein O, et al. Ejection fraction in patients with heart failure and preserved ejection fraction is greater than that in controls – a mechanism facilitating left ventricular filling and maximizing cardiac output. *Med Hypotheses* 2012;79:384-7.
- [26] Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:218-25.
- [27] Seferović P-M, Paulus W-J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-27.
- [28] Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, et al. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:339-51.
- [29] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018;61:21-8.
- [30] Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;133:36-43.
- [31] Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, et al. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail* 2014;20:304-9.
- [32] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
- [33] Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999;115(3):867-8.
- [34] Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
- [35] Bertoni AG, Goff DC Jr., D'Agostino RB Jr., et al. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006;29:588-94.
- [36] Lind M, Bounias I, Olsson M, et al. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011;378:140-6.
- [37] 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;321:405-12.
- [38] Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015;101:1061-6.
- [39] Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775-83.
- [40] Tate M, Deo M, Cao AH, et al. Insulin replacement limits progression of diabetic cardiomyopathy in the low-dose

- streptozotocin-induced diabetic rat. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:423-33.
- [41] Al-Daydamony MM, El-Tahlawi M. What Is the Effect of Metabolic Syndrome without Hypertension on Left Ventricular Hypertrophy? *Echocardiography* 2016;33:1284-9.
 - [42] Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
 - [43] Mohan M, McSwiggan S, Baig F, et al. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovasc Ther* 2015;33:1-8.
 - [44] Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008;101:1787-91.
 - [45] Chowdhury EK, Jennings GL, Dewar E, et al. Predictive Performance of Echocardiographic Parameters for Cardiovascular Events Among Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2016;29:821-31.
 - [46] Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, et al. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: Results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J Endocrinol Investig* 2010;33:103-8.
 - [47] Levelt E, Mahmod M, Piechnik SK, et al. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016;65:44-52.
 - [48] Jellis C, Wright J, Kennedy D, et al. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:693-702.
 - [49] 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;35:657-64.
 - [50] Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1704-16.
 - [51] Von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia* 2010;53:1033-45.
 - [52] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
 - [53] Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, et al. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1428-33.
 - [54] Kosmala W, Saito M, Kaye G, et al.; Protect-Pace Investigators. Incremental value of left atrial structural and functional characteristics for prediction of atrial fibrillation in patients receiving cardiac pacing. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(4):002942.
 - [55] Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K, et al. Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiogram* 2009;26:262-71.
 - [56] Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:898-908.
 - [57] Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:37.
 - [58] Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1268-75.
 - [59] Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:1398-401.
 - [60] Li RJ, Yang J, Yang Y, et al. Speckle tracking echocardiography in the diagnosis of early left ventricular systolic dysfunction in type II diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:141.
 - [61] Voigt JU, Pedrizzetti GP, Marwick TH, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-93.
 - [62] Yuda S, Muranaka A, Miura T. Clinical implications of left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr* 2016;14:104-12.
 - [63] Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493-505.
 - [64] Ernande L, Bergerot C, Girerd N, et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:479-88.
 - [65] Abhayaratna WP, Marwick TH, Becker NG, et al. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2006;152:941-8.
 - [66] Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863:2070-7.
 - [67] Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
 - [68] Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:2042018819834869.
 - [69] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016;39:686-93.
 - [70] Parry HM, Deshmukh H, Levin D, et al. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail* 2015;8:236-42.
 - [71] Leung M, Wong VW, Hudson M, et al. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003643.
 - [72] Marso SP, Bain ST, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
 - [73] Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019;45:110-21.
 - [74] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
 - [75] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91.
 - [76] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2015;373:2117-28.
 - [77] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Prior

- Myocardial Infarction: A Sub-analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. *Circulation* 2019;139:2516-27.
- [78] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
- [79] Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes: Results from the CANVAS Program. *Circulation* 2019;139:2591-3.
- [80] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59.