

CARDIOMIOPATIA DIABETICĂ, FACTOR STRUCTURAL ARITMOGEN, IMPLICAȚII CLINICE

DIABETIC CARDIOMIOPATHY, STRUCTURAL FACTOR AND CLINICAL IMPLICATIONS

Anamaria Raluca Badea^{1,2}

¹Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină, Brașov, Romania

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Romania

Autor corespondent: Anamaria Raluca Badea, email ralucabadea2@yahoo.ro

Abstract

Introduction. Diabetic cardiomyopathy is a distinct condition in diabetes and is independent of atherosclerotic coronary disease, having as an effect over time the onset of heart failure.

Objective/Aims: This paper aims to analyze, based on the existing data in the specialized literature, the main myocardial structural changes in the diabetic patients as well as the specific electrophysiological changes and their clinical impact

Materials and Methods: The study is based on articles published in MEDLINE/PubMed and Google Scholar.

Results. Discussion. It has been shown that even from the pre-diabetic stage there is cardiometabolic damage followed by myocardial hypertrophy and progression to heart failure. However, in the early stage of diabetes, myocardial damage is discrete. As the metabolic disease progresses, the myocardial structural damage becomes irreversible

Conclusion: The active self-monitoring of glycemic values as well as the imaging evaluation by cardiac ultrasonography of all patients with metabolic syndrome even in the presence of normal glycemic values, in order to initiate the early initiation of specific antidiabetic therapy in order to prevent the occurrence of cardiovascular complications specific to this metabolic pathology

Rezumat

Introducere: Cardiomiopatia diabetică este o afecțiune distinctă în diabetul zaharat și este independentă de boala coronariană aterosclerotică, având ca efect în timp, instalarea insuficienței cardiace.

Obiectiv principal al studiului: Această lucrare își propune să analizeze pe baza datelor existente în literatura de specialitate principalele modificări structurale miocardice la pacientul diabetic precum și a modificărilor electrofiziologice specifice și impactul clinic al acestora.

Material și metodă: Bazele de date MEDLINE/PubMed au fost folosite pentru identificarea celor mai relevante lucrări despre modificări structurale miocardice, electrofiziologia cardiacă specifică la pacientul diabetic.

Rezultate. Discuții. S-a demonstrat că încă din stadiul pre-diabetic există afectare cardiometabolică urmată de hipertrofia miocardică și progresia către insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, în stadiul incipient al diabetului, afectarea miocardică este discretă. Pe măsură ce boala metabolică progresează deteriorarea structurală miocardică devine ireversibilă.

Concluzii: Automonitorizarea activă a valorilor glicemice precum și evaluarea imagistică prin ultrasonografie cardiacă a pacienților cu sindrom metabolic chiar în prezența valorilor glicemice normale este utilă în vederea inițierii precoce a terapiei specifice antidiabetice în scopul prevenirii apariției complicațiilor cardiovasculare specifice acestei patologii metabolice.

Key-words: *diabetes, diabetic cardiomyopathy, oxidative stress, ventricular hypertrophy, heart failure*

Cuvinte cheie: *diabet, cardiomiopatie diabetică, hipertrofie ventriculară, insuficiență cardiacă.*

Introducere

Cardiomiopatia diabetică este caracterizată de modificările ce afectează colagenul miocardic atât la nivel structural cât și în privința distribuției interfibrilare, valorile glicemice crescute favorizând formarea colagenului de tip I și III proces care duce la constituirea

fibrozei miocardice. (Bertoni AG, et al., 2006)

Tulburările metabolice cronice specifice diabetului reprezentate de insulinorezistență, hiperinsulinemie și hiperglicemia cronică sunt factori favorizanți ai instalării microangiopatiei diabetice cu scăderea rezervei de flux coronarian și favorizarea fibrozei interstițiale, acest

fenomen având ca și consecință apariția atât a cardiomiocitelor disfuncționale atrofice cât și hipertrofice. (Aneja A, et al., 2008)

Modificările electrofiziologice apărute în contextul afectării metabolice cronice precum și alterarea structurală a miocardului pacientului diabetic în relație cu fenotipul clinic au ca și consecință instalarea disfuncției diastolice și/sau sistolice.

Obiectiv principal al studiului.

Principalul obiectiv al studiului este legat de analiza modificărilor structurale miocardice la pacientul diabetic precum și a modificărilor electrofiziologice specifice și impactul clinic al acestora

Material și metodă.

Studiul se bazează pe analiza literaturii de specialitate din bazele de date MEDLINE/PubMed, unde au fost identificate cele mai relevante lucrări despre modificările structurale miocardice, electrofiziologia cardiacă specifică la pacientul diabetic.

Rezultate.

Remodelarea matricei extracelulare

Colagenul de la nivel miocardic suferă modificări atât structurale cât și de disponere intramiocardică, printr-o distribuție interfibrilară. (Factor SM, et al., 1980) Patogeneza acestor acumulări de colagen este parțial cunoscută dar este cert faptul că ele contribuie în mare măsură la instalarea aritmiilor. (Paolillo S, et al., 2019) Studii efectuate pe modele canine au analizat subiecții cu diabet indus experimental și manifest clinic, aceștia prezentau coronare fără leziuni aterosclerotice și de asemenea la obstrucția experimentală a fluxului, colateralele prezentau flux păstrat și foarte important, aveau celulele miocardice indemne. În această situație, hiperexcitabilitatea miocardică a fost explicată prin acumulările de colagen la nivel subendocardic, cu dispersia perioadelor refractare care facilitează instalarea aritmiilor prin mecanism de reintrare, după cum concluzionează investigatorii (Liu J, et al., 2003)

Fibroza interstițială și perivasculară, este o caracteristică histopatologică a cardiomiopatiei diabetice iar gradul fibrozei este corelat cu cardiomegalia. (Van Hoeven KH et al., 1998) În afara creșterii depozitelor de colagen, distribuția interfibrilară a acestuia, este accentuată de prezența

diabetului, conducând la reducerea complianței ventriculare. (Liu J, et al., 2003) Remodelarea matricei extracelulare reprezentată de acumularea de colagen la nivelul miocardului diabetic, se poate datora atât reducerii degradării sale cât și glicozilării reziduurilor de lizină de la nivelul colagenului dar și sintezei sale crescute. (Verzijl N, et al., 2000)

Sinteza crescută de colagen ventricular este efectul glicozilării p53, care determină o creștere a sintezei de angiotensină II ce are efecte dependente de doza asupra sintezei colagenului. (Van Hoeven KH et al., 1998) Tulburările cronice metabolice caracteristice diabetului, reprezentate de hiperglicemia cronică, insulino-rezistență și de hiperinsulinemie, au ca efect alterarea endotelinei 1 și a receptorilor săi. (Hotta H, et al., 2010) Aceste tulburări metabolice conduc de asemenea la scăderea factorului de creștere insulin-like I și la creșterea producției de factor β 1 transforming. (Hotta H, et al., 2010) Toate aceste fenomene conduc în final la promovarea activității angiotensinei II, cu creșterea secundară a conținutului de colagen la nivel ventricular. (Lapolla A, et al., 2007)

Hiperglicemia cronică promovează formarea de colagen de tip I și III la nivel miocardic, constituindu-se astfel fibroza interstițială. (Schannwell CM, et al., 2002) De asemenea statusul hiperglicemic are ca efect creșterea stresului oxidativ care la rândul său determină acumularea factorilor profibrogenici cu apariția fibrozei interstițiale, afectare cheie în diabet. Stresul oxidativ crește expresia receptorilor pentru produșii de glicare avansată conducând la activarea NF-kB ceea ce are ca efect un switch al expresiei genei de la α -MHC izoformă la β -MHC izoformă, alterând astfel contractilitatea miocardică. (Goldin A, et al., 2006) Hipertrofia cardiomiocitelor în cardiomiopatia diabetică este menționată în studiile recente dar contribuția sa la hipertrofia ventriculară nu este pe deplin lămurită în prezent.

Fragmente bioptice de miocard uman recoltate în timpul intervenției de bypass coronarian, au indicat o creștere a ariei de secțiune a cardiomiocitelor și a gradului fibrozei interstițiale la pacienții diabetici comparativ cu cei nedietici. (Fisher JP, et al., 2007) Studiarea fragmentelor bioptice de miocard uman realizată

de Yarom (Yarom R, et al., 1992) și Kawaguchi (Kawaguchi M, et al., 1997) a demonstrat că diametrul median al cardiomiocitelor nu a fost semnificativ mai mare ca și consecință a prezenței izolate a diabetului. În cardiomiopatia diabetică sunt prezente atât cardiomiocite hipertrofiate, cât și cardiomiocite atrofile. Creșterea ariei de secțiune a cardiomiocitelor cu sau fără fibroză interstițială, a fost demonstrată în studii pe animale cu diabet indus experimental, atât de tip I cât și de tip II, dar o reducere semnificativă în aria de secțiune a fost demonstrată în diabetul de tip I pe modelul de șoarece Akita. (Basu R, et al., 2009) Se presupune că dereglarea metabolică de lungă durată și modificarea microcirculației în contextul diabetului zaharat, induc diferite grade de hipertrofie și atrofile cardiomiocitară. Afectarea metabolică are ca și consecință, pierderea de cardiomiocite în funcție de durata bolii și /sau a comorbidităților asociate, cum ar fi hipertensiunea arterială. (Fisher JP, et al., 2007) Deși nu este inclusă în definiție, susceptibilitatea crescută pentru leziuni ischemice și de reperfuție poate fi un element important al cardiomiopatiei diabetice. (Marso SP, et al., 2007) Două studii clinice recente, demonstrează că după reperfuție, zona de miocard infarctat, a fost mai mare la 30-80% dintre pacienții diabetici în comparativ cu cei nedietici. Diferența a fost constatată chiar în condițiile restabilirii fluxului coronarian prin PTCA la ambele grupuri (Heather LC, et al., 2022)

Afectarea microvasculară în cardiomiopatia diabetică

Diverse studii au evidențiat că la pacienții cu stenoze coronariene difuze dar fără stenoze focale semnificative, afectarea difuză are ca și consecință o reducere importantă și permanentă a presiunii la nivelul arterelor coronare epicardice, aceasta reprezentând echivalentul funcțional de stenoză. La pacienții diabetici, rezerva de flux coronarian este scăzută chiar în absența stenzelor coronariene semnificative. (Heckbert SR, et al., 2006)

Prin studierea fragmentelor bioptice de miocard uman s-au evidențiat modificările microangiopate reprezentate de: îngroșarea membranei bazale, îngroșarea mediei arteriolare și fibroza perivasculară. (Aneja A, et al., 2008) Vizualizarea 3D a morfologiei microvaselor

miocardice a oferit posibilitatea evidențierii microanevrismelor, a spasmelor microvasculare și a evidențiat deformarea în spirală a microvaselor, atât la nivelul miocardului pacienților cu diabet de tip I, cât și de tip II. (Aneja A, et al., 2008) De asemenea densitatea microvaselor este afectată la nivelul miocardului diabetic. Yoo et al a demonstrat că expresia VEGF (factorul endotelial de creștere) la nivelul miocardic este inhibată în prezența diabetului zaharat, acest fenomen fiind strâns legat de reducerea densității capilare, a apoptozei celulelor endoteliale și a apariției fibrozei miocardice interstițiale. (Heckbert SR, et al., 2006)

Biopsiile endomiocardice au demonstrat că nivelele VEGF și ARNm sunt reduse la pacienții diabetici, sunt reduse în ariile ischemiate și rămân nemodificate în ariile non-ischemiate. (Sasso FC, et al., 2005) Din moment ce insulina induce expresia VEGF pe calea PI3k-Akt, alterarea acestui semnal poate fi responsabilă de fenomenul de down-regulation al expresiei VEGF, la nivelul miocardului diabetic. (Chou E, et al., 2002)

Reducerea rezervei coronariene de flux a fost demonstrată atât în studiile clinice cât și în cele experimentale. (Mizuno R, et al. 2010) La pacienții diabetici rezerva de flux coronarian este invers corelată cu indexul relaxării ventriculare stângi. (Vinereanu D, et al., 2003) Activarea la nivel endotelial a receptorilor pentru producții de glicare avansată, are ca efect inhibarea producerii de NO și conduce la stimularea expresiei moleculelor de adeziune celulară VCAM, ICAM. (Chou E, et al., 2002)

Modificările electrofiziologice specifice în diabetul zaharat

Prezența diabetului modifică semnificativ potențialul de acțiune și sensibilitatea pentru Ca a elementelor contractile ale cardiomiocitelor. (Bugger H, et al., 2010) Prelungirea potențialului de acțiune și re-ducerea curentului de Ca sunt constant observate la nivelul cardiomiocitelor în contextul diabetului zaharat înainte de instalarea disfuncției ventriculare stângi. (Yaras N, et al., 2007)

Ca și în cazul prelungirii potențialului de acțiune, reducerea efluxului de K a fost demonstrată în majoritatea studiilor pe animale. (Lacombe VA, et al., 2007) Reducerea expresiei canalelor de Ca de tip L a fost o altă anomalie, de asemenea

evidențiată în unele studii pe animale. (Howarth FC, et al., 2011) Prelungirea potențialului de acțiune este un mecanism compensator pentru prezervarea influxului de Ca în cardiomiocitele care prezintă reducerea expresiei canalelor de Ca de tip L. Un studiu efectuat de Sah et al sugerează că fenomenul de down-regulation a curentului Ito are ca efect activarea calcineurinei și acumularea citosolică a calciului, care conduc la fibroza interstițială și la disfuncția miocardică contractilă. (Sah R, et al., 2002)

Fenomenul de down-regulation a expresiei Kv4.2 (una din subunitățile α ale canalelor de K voltaj dependente) stă la baza reducerii curentului Ito la nivelul miocardului diabetic. Mecanismul de down-regulation al Kv4.2 rămâne neclar, dar inactivarea piruvat dehidrogenazei și activarea PPAR α sunt două mecanisme posibil implicate în acest fenomen. (Savic D, et al., 2021) Reducerea curentului calcic la nivelul cardiomiocitelor pacienților diabetici, este teoretic asociată scăderii ratei de eliminare a Ca din citosol și/sau a scăderii afinității toponinei C pentru Ca. (Sah R, et al., 2002) Studii recente au demonstrat constant de asemenea o scădere a nivelului ATP-azei reticulului endoplasmic (SERCA2a) la nivelul miocardului diabetic. (Farnsworth NL, et al., 2022) Anomaliile metabolismului miocardic în diabetul zaharat determină acumularea unor molecule toxice reprezentate de acilcarnitine cu lanț lung și radicali liberi care alterează funcția proteinelor reglatoare și contractile și duc la scăderea sensibilității pentru Ca a elementelor contractile. (Yaras N, et al., 2005)

Aceste anomalii, alături de shiftul lanțurilor grele de miozină de la v1 la v3, asociate scăderii SERCA2a, au în final ca efect reducerea funcției ventriculare.

Fenotipul clinic

Morfologia ventriculară particulară în cadrul cardiomiopatiei diabetice, a fost studiată în ultimii ani atât prin folosirea tehnologiei bazate pe ultrasunete cât și a rezonanței magnetice. (Aneja A, et al., 2008) Studii folosind ecografia cardiacă transtoracică, au indicat că DZ se asociază cu hipertrofia ventriculară stângă sau cu hipertrofia concentrică în special la femei. (Schannwell CM, et al., 2002) Utilizarea într-un studiu recent a rezonanței magnetice, demonstrează o asociere semnificativă între insulino-

rezistență, hiperglicemie și creșterea masei ventriculului stâng. (Zhang G, et al., 2022)

Studii comparative referitoare la cele două tipuri de diabet au indicat o creștere mai mare a masei ventriculului stâng la pacienții cu DZ tip II, posibil datorită vârstei mai tinere și a incidenței mai reduse a hipertensiunii arteriale la această categorie de pacienți. (Ha JW, et al. 2007)

Un aspect important în studierea cardiomiopatiei diabetice, alături de cel morfologic este și cel care vizează funcția sistolică și diastolică ventriculară stângă. Unul dintre cele mai frecvente aspecte ale ecocardiografiei la pacienții diabetici de tip I și II, asimptomatici, este disfuncția ventriculară stângă cu fracție de ejeție păstrată. (Devereux RB, et al., 2000) Disfuncția diastolică este decelată la pacienții diabetici care nu prezintă hipertrofie ventriculară stângă, aceasta indicând faptul că hipertrofia ventriculară nu este o caracteristică a disfuncției ventriculare stângi induse de diabet. (Schannwell CM, et al., 2002)

Este extrem de dificil de a caracteriza diferențele privind disfuncția ventriculară stângă atâta timp cât vârsta și comorbiditățile diferă semnificativ între cele două tipuri de diabet. Prin utilizarea metodei Doppler tisular, Boyer et al a demonstrat că disfuncția diastolică ventriculară stângă este prezentă la 63% din pacienții diabetici de tip II asimptomatici în timp ce ecografia convențională Doppler cardiacă a indicat o disfuncție diastolică la 46% dintre subiecți. (Boyer JK, et al., 2004) Funcția sistolică ventriculară stângă este de asemenea afectată la pacienții diabetici deși incidența ei este mai mică decât cea a disfuncției diastolice. Într-un studiu recent s-a evidențiat că subiecții diabetici de tip II prezintă o fracție de scurtare mai mică decât cea măsurată la subiecții normoglicemici. (Nesti L, et al., 2023)

Discuții

Prelungirea potențialului de acțiune și reducerea curentului de Ca, prelungirea potențialului de acțiune, reducerea efluxului de K, reducerea expresiei canalelor de Ca de tip L sunt modificările electrofiziologice care coroborate în cardiomiopatia diabetica au ca și consecință instalarea disfuncției diastolice și sistolice.

La nivelul cordului diabetic s-a demonstrat că modificarea expresiei izoenzimelor mio-

zinei și a proteinelor reglatoare, are ca și consecință remodelarea miofibrilară asociată apariției disfuncției diastolice. (Brouwers O, et al., 2013)

În privința fenotipului clinic discrepanța datelor din literatură privind aspectele prezentate mai sus, se datorează parțial faptului că fracția de scurtare este dependentă de încărcarea ventriculară și parțial lipsei relative de sensibilitate a fracției de scurtare în detectarea disfuncției sistolice incipiente. (Vinereanu D, et al., 2003)

Prin urmare măsurarea indicilor cu o mare sensibilitate pentru disfuncția sistolică ventriculară stângă prin Doppler tisular, demonstrează existența subclinică a reducerii funcției sistolice ventriculare stângi la pacienții diabetici.

Concluzii:

Recomandăm automonitorizarea activă a valorilor glicemice precum și evaluarea imagistică prin ultrasonografie cardiacă a pacienților cu sindrom metabolic chiar în prezenta valorilor glicemice normale, în vederea inițierii precoce a terapiei specifice antidiabetice în scopul prevenirii apariției complicațiilor cardiovasculare specifice acestei patologii metabolice.

Bibliografie

- [1] Rubin J, Matushita, K, Coresh J. - Chronic Hyperglycaemia and Subclinical Myocardial Injury. *JACC*. 2012; 59: 484-489.
- [2] 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: 588-594
- [3] Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. - Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008; 121: 748-757
- [4] Factor SM, Okun EM, Minase T - Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med*. 1980; 302: 384-388
- [5] Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, et al. - Diabetic cardiomyopathy: Definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Fail Clin*. 2019 15(3): 341-7. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003
- [6] Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. - Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2000; 275: 39027-39031
- [7] Liu J, Masurekar MR, Vatner DE, et al. - Glycation endproducts cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: 2587-2591
- [8] Van Hoeven KH - Factor SM A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1998; 82: 848-855
- [9] Hotta H, Miura T, Miki T, et al. - Angiotensin II type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardio-protective signaling in diabetic hearts. *Circ Res*. 2010; 106:129-132
- [10] Lapolla A, Piarulli F, Sartore G, et al. - Advanced glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral artery disease. *Diabetes Care*. 2007; 30:670-676
- [11] Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, et al. - Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2002; 98: 33-39
- [12] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. - Advanced glycation end products. Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006; 114: 597-605
- [13] Fisher JP, Junor C, Ahmed A, et al. - The influence of statin therapy on resting sympathetic nerve activity in patients with heart failure. 2007 Experimental Biology Meeting Abstracts.
- [14] Yarom R, Zirkin H, Stammler G, et al. - Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol*. 1992; 166: 265-268
- [15] Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. - A comparison of ultrastructural changes in endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels*. 1997; 12: 267-271
- [16] Basu R, Oudit GY, Wang X, et al. - Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297: 2096-2108
- [17] Marso SP, Miller T, Rutherford BD, et al. - Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol*. 2007; 100: 206-210
- [18] Heather LC, Hafstad AD, Halade GV, et al. - Guidelines on models of diabetic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 323(1): H176-H200. doi: 10.1152/ajpheart.00058.2022. Epub 2022 Jun 3.
- [19] Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. - Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2285-2292
- [20] Kunkemoeller B, Chen K, Lockhart SM, et al. - The transcriptional coregulator CITED2 suppresses expression of IRS-2 and impairs insulin signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021; 321(2): E252-E259. doi: 10.1152/ajpendo.00435.2020. Epub 2021 Jun 21.

- [21] Sasso FC, Torella D, Carbonara O, et al. - Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(5): 827-34. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.007.
- [22] Chou E, Suzuma I, Way KJ, et al. - Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation.* 2002; 105(3): 373-9. doi: 10.1161/hc0302.102143.
- [23] Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, et al. - Exercise induced delayed onset of left ventricular early relaxation in association with coronary microcirculatory dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Card Fail* 2010; 16: 211–217
- [24] Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. - Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci.* 2003; 105: 591–599
- [25] Bugger H, Abel ED - Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res.* 2010; 88: 229–240
- [26] Yaras N, Bilginoglu A, Vassort G, et al. - Restoration of diabetes-induced abnormal local Ca²⁺ release in cardiomyocytes by angiotensin II receptor blockade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: 912–920
- [27] Lacombe VA, Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, et al - Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293: 787–797
- [28] Howarth FC, Qureshi MA, Hassan Z, et al - E Changing pattern of gene expression is associated with ventricular myocyte dysfunction and altered mechanisms of Ca²⁺ signaling in young type 2 Zucker diabetic fatty rat heart. *Exp Physiol.* 2011; 96: 325–337
- [29] Sah R, Oudit GY, Nguyen TT, et al. - PH Inhibition of calcineurin and sarcolemmal Ca²⁺ influx protects cardiac morphology and ventricular function in Kv4.2N transgenic mice. *Circulation.* 2002; 105: 1850–1856
- [30] Savic D, Ball V, Holzner L, et al. - Hyperpolarized magnetic resonance shows that the anti-ischemic drug meldonium leads to increased flux through pyruvate dehydrogenase in vivo resulting in improved post-ischemic function in the diabetic heart. *NMR Biomed.* 2021; 34(4): e4471. doi: 10.1002/nbm.4471. Epub 2021 Jan 17.
- [31] Yan R, Zhang Y, Yang Y, et al. - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gene Knockout Promotes Podocyte Injury in Diabetic Mice. *Biomed Res Int.* 2022; 2022:9018379. doi: 10.1155/2022/9018379. Retraction in: *Biomed Res Int.* 2022 Nov 23; 2022: 9764610.
- [32] Farnsworth NL, Piscopio RA, Schleicher WE, et al. - Modulation of Gap Junction Coupling Within the Islet of Langerhans During the Development of Type 1 Diabetes. *Front Physiol.* 2022; 13: 913611. doi: 10.3389/fphys.2022.913611.
- [33] Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. - Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca²⁺ homeostasis in rat heart. *Diabetes.* 2005; 54: 3082–3088
- [34] Qiu Y, Buffonge S, Ramnath R, et al. - Endothelial glycocalyx is damaged in diabetic cardiomyopathy: angiopoietin 1 restores glycocalyx and improves diastolic function in mice. *Diabetologia.* 2022; 65(5): 879-894. doi: 10.1007/s00125-022-05650-4. Epub 2022 Feb 25.
- [35] Brouwers O, de Vos-Houben JM, Niessen PM, et al. - Mild oxidative damage in the diabetic rat heart is attenuated by glyoxalase-1 overexpression. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(8): 15724-39.
- [36] Zhang G, Shi K, Yan WF, et al. - Effects of diabetes mellitus on left ventricular function and remodeling in hypertensive patients with heart failure with reduced ejection fraction: assessment with 3.0 T MRI feature tracking. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 69. doi: 10.1186/s12933-022-01504-w.
- [37] Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. - Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart.* 2007; 93: 1571–1576
- [38] Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000; 101(19): 2271–6.
- [39] Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. - Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 870–875
- [40] Nesti L, Pugliese NR, Chiriaco M, et al. Epicardial adipose tissue thickness is associated with reduced peak oxygen consumption and systolic reserve in patients with type 2 diabetes and normal heart function. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(1): 177-188. doi: 10.1111/dom.14861. Epub 2022 Sep 27.

Contribuția autorilor: conceptualizare ARB; designul cercetării: ARB; validarea metodologiei: ARB; culegerea datelor: ARB; analiza datelor și / sau interpretarea datelor: ARB; scriere-pregătirea textului inițial ARB; revizuire și editare: ARB

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interese: autoarea nu are conflicte de interese relevante pentru acest articol.