

VALERIU EȘANU<sup>1,2</sup>, INA PALIU<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, LORINA VUDU<sup>3</sup>, VALERIU COBET<sup>4</sup>

## AFECTAREA CARDIACĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Pediatrie,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Endocrinologie,

<sup>4</sup> IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
Catedra de Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

### SUMMARY

#### CARDIAC DISEASE IN DIABETES

**Key words:** diabetes, diabetic cardiomyopathy.

*Introduction.* Diabetes is one of cardiometabolic syndrome, considered as an important cardiovascular risk factor, having a significant impact in cardiovascular morbidity and mortality. *The aim.* Raising awareness of cardiovascular disease in diabetic pathology. *Material and methods.* Analysis of recent bibliographic data aimed at presenting cardiovascular disease in diabetes. *Results.* Studies report cardiovascular impairment at subjects with diabetes. Diabetic cardiomyopathy is a distinct clinical entity and has clinical aspects ranging from asymptomatic to heart failure. Recognized diagnostic modalities are cardiac biomarkers, cardiac imaging and endomyocardial biopsy. There are new therapies that are being developed, in addition to conventional ones, including microRNA estimation and stem cell therapies in its treatment and prevention. *Conclusions.* The prevalence of diabetic cardiomyopathy increases in parallel with the increase of diabetes, respectively, it is necessary to implement prevention and treatment measures, aimed to reduce the risk of morbidity and premature mortality.

### РЕЗЮМЕ

#### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия.

*Введение.* Сахарный диабет представлен кардиометаболическим синдромом, и считается важным фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеет важную роль в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. *Цель работы.* Повышение осведомленности о сердечно-сосудистых заболеваниях при диабетической патологии. *Материал и методы.* Анализ современной научной литературы, описывающей сердечно-сосудистые нарушения при диабете. *Результаты.* Исследования доказывают связь сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Диабетическая кардиомиопатия является клиническим заболеванием с разнообразной клинической картиной: от отсутствия симптоматики до сердечной недостаточности. Признанными диагностическими методами являются биомаркеры сердца, визуализация сердца и эндомикардиальная биопсия. Существуют новые методы лечения, помимо стандартной методики, в том числе с опеределением уровня микроРНК, терапия клеточными штаммами для лечения и профилактики диабетической кардиомиопатии. *Выводы.* Распространенность диабетической кардиомиопатии растёт параллельно с ростом заболеваемости сахарным диабетом, необходимо осуществление профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска заболеваемости и преждевременной смертности.

#### **Introducere.**

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă una din cele mai frecvente afecțiuni endocrino-metabolice, cu o incidență în creștere, devenind și una dintre cele mai răspândite și

costisitoare boli cronice la nivel mondial [7, 36]. În cifre, conform datelor prezentate în Atlasul IDF, ediția a 8-a, 425000000 persoane cu diabet la nivel mondial, dintre care 1000000 persoane cu diabet cu vârsta sub 20 ani,

629000000 persoane cu diabet estimate a fi diagnosticate în 2045 la nivel mondial și 352000000 persoane cu toleranță scăzută la glucoză sunt expuse unui risc ridicat de diabet. Iar în Europa se înregistrează cel mai mare număr de copii cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1) ≈ 286.000, comparativ cu alte regiuni, și una dintre cele mai crescute rate de incidență - 28200 de cazuri noi pe an. În Republica Moldova, în prezent, sunt înregistrați peste 458 de copii cu DZ1, în 2018 primar fiind depistați 80, iar în 2017 - 71 de copii.

De facto, diabetul zaharat este considerat unul din principalii factori de risc cardiovascular, care determină instalarea modificărilor structurale și funcționale, cele mai importante manifestări fiind: ateroscleroza avansată cu manifestările: boala coronariană, accidentul vascular cerebral ischemic, boala arterială periferică și insuficiența cardiacă cu formele disfuncție sistolică și diastolică, reunită sub denumirea de cardiomiopatie diabetică (CMD). CMD este considerată o afectare morfofuncțională miocardică specifică diabetului, ce apare independent de hipertensiunea arterială, ischemia coronariană și patologia valvulară sau congenitală cardiacă, fiind caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofia miocitelor cardiace, având ca rezultat final disfuncția ventriculară stângă, predominant diastolică [8]. În acest concept de cardiomiopatie diabetică, o serie de autori au inclus și leziunile microcirculației intramiocardice, care fac parte din afectarea microangiopată generalizată din DZ (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică) [19].

ții capilare se realizează printr-un proces de fibroză ce se dezvoltă în jurul vasului, dar și din cauza proliferării celulelor endoteliale, acumulării de țesut fibros în peretele vasului care duc la ocluzia acestuia. Se întâlnesc frecvent episoade de vasoconstricție în microcirculația coronariană ca urmare a disfuncției endoteliale și a creșterii sensibilității la catecolamine. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetic chiar în absența stenozelor coronariene semnificative [11].

#### Modificări funcționale cardiace.

Anormalitățile funcționale sunt consecința remodelării structurale miocardice. Disfuncția diastolică a VS reprezintă prima manifestare, care precede dezvoltarea disfuncției sistolice a VS care, de fapt, ulterior determină evoluția CMD [8, 11].

#### Modificări structurale.

Există mai multe modificări structurale ale miocardului la subiecții cu CMD, care condiționează instalarea disfuncției ventriculare stângi, cum sunt creșterea grosimii peretelui VS și a masei VS, independent de obezitate, HTA, sindrom metabolic și alți factori care ar putea, de asemenea, să contribuie la creșterea masei și instalarea hipertrofiei VS [26]. Inițial, este prezentă o perioadă subclinică a acestor anomalii structurale și funcționale (vezi Tabelul 1) care rezultă din hipertrofia ventriculară stângă, fibroză și alterarea relaxării miocardului, considerate de

Tabelul 1. Diagrama de flux de evoluție clinică a CMD

Stadiu	Modificări structurale	Efecte funcționale
Stadiu timpuriu	Afectarea relaxării miocardice	Disfuncție diastolică ușoară (gr.I)
Stadiu avansat	HVS și scăderea complianței VS	Disfuncție diastolică+ sistolică subtilă
Stadiu final	HVS și scăderea complianței VS	Disfuncție diastolică+ sistolică

Notă: CMD - cardiomiopatie diabetică; HVS - hipertrofie ventriculară stângă

#### Modificări vasculare cardiace.

Ischemia miocardică la pacienții diabetic în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor epicardice este explicată prin afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană), o caracteristică a CMD [20]. Microcirculația coronariană prezintă modificări importante, precum îngroșarea membrane bazale, îngustarea focală a diametrului vaselor mici, semne de angiogeneză, reducerea circulației capilare. Reducerea densității

fapt și principalele modificări responsabile de procesele patologice din CMD. Prin urmare, majoritatea subiecților sunt inițial asimptomatici și devin treptat simptomatici cu dezvoltarea IC (inițial cu fracția de ejeție păstrată, ulterior redusă), care din punct de vedere clinic poate prezenta mai multe forme de prezentare.

De asemenea, a fost propusă și o clasificare pentru a defini progresia din punct de vedere clinic a CMD (vezi Tabelul 2) [24].

Tabelul 2. Clasificarea propusă pentru CMD

Stadiu	Fenotip clinic
Stadiul I	Disfuncție diastolică cu FE păstrată <sup>a</sup>
Stadiul II	Combinare disfuncție sistolică + diastolică
Stadiul III	Disfuncție sistolică și diastolică cu patologii microvasculare/ateroscleroză coronariană fără boală coronariană obstructivă
Stadiul IV	Ischemie/infarct miocardic, cu instalarea IC

Notă: <sup>a</sup> exclude hipertensiunea arterială, ischemia coronariană și patologia valvulară sau congenitală cardiacă; FE - fracția de ejeție; IC - insuficiență cardiacă

### Mecanisme fiziopatologice ale CMD.

Fiziopatologia CMD este multifactorială și include căi metabolice complexe, ce implică apariția unor modificări patologice diferite de cele generate de hipertensiune arterială, ischemie etc., fiind rezumate în tabelul 3 [26].

### Metode de diagnostic al CMD

**Biomarkeri cardiaci.** Un spectru larg de biomarkeri cardiovasculari sunt descriși la subiecții cu DZ, dintre care peptida natriuretică de tip B, troponinele cardiace și metaloproteinazele matriceale (MMPs), modificările nivelurilor cărora pot sugera disfuncții structurale și funcționale miocardice. S-a constatat că valori crescute de peptida natriuretică de tip B prezintă o corelație pozitivă cu disfuncția VS, iar la persoanele cu DZ, în perioada asimptomatică, ea poate fi utilizată pentru screeningul disfuncției subclinice VS [26].

Troponinele cardiace (T, N și I) sunt eliberate în circulație în cazul leziunii miocardului de origine inflamatorie sau ischemică, fiind înregistrate nivele serice peste cele pragal admisibile și la pacienții cu DZ de tip 2 netratat, indiferent de factorii de risc tradiționali pentru patologia cardiovasculară. Cu toate acestea, rolul troponinelor nu este clar, fiind necesare studii suplimentare pentru a argumenta utilitatea lor ca biomarkeri pentru diagnosticul timpuriu al leziunii miocardice subclinice în CMD.

Metaloproteinazele matriceale (MMPs) sunt enzime implicate în metabolismul matricei extracelulare. Niveluri elevate, în special ale metaloproteinazelor matriceale-9 și valori reduse ale inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor matriceale sunt înregistrate în fibroza miocardică, însă rolul predictiv al acestor biomarkeri la subiecții cu BCV și DZ încă nu este stabilit, date fiind dovezile limitate [23].

**Tabelul 3. Rezumatul diferitelor procese metabolice implicate în fiziopatologia CMD**

Mecanisme patologice	Calea fiziopatologică	Modificări structurale	Efecte funcționale
<b>Dereglaarea homeostaziei Ca<sup>++</sup></b>	Pierdere de Ca <sup>++</sup> din RE, mediată de receptorii Ryanodine (RyR) Reducerea eliminării de Ca <sup>++</sup> din sarcolemă Tranzitul de Ca <sup>++</sup> prelungit	Eliberarea mitocondrială a proteinelor toxice Citotoxicitate miocardică	Timpul de relaxare diastolică întârziat Rigiditate miocardică Relaxare deteriorată
<b>Tulburări de metabolism al acizilor grași</b>	Creșterea lipolizei sistemice Pierderea flexibilității metabolice Utilizarea crescută a acizilor grași liberi	Steatoză cardiacă Lipotoxicitate Apoptoza miocitelor	Consum crescut de O <sub>2</sub> Remodelare cardiacă patologică Disfuncție sistolică
<b>Hiperglicemie</b>	Activarea căilor protein-kinazei C (PKC) Producția de radicali liberi	Necroză miocardică Calcificare distrofică	Fibroza miocardică HVS Disfuncție diastolică
<b>Fibroza miocardică</b>	Transformarea factorului de creștere β1 Metaloproteinazele matricei extracelulare Actina din musculatura netedă	Fibroza interstițială HVS Îngroșarea membrane bazale capilare	Disfuncție diastolică Disfuncție sistolică
<b>Prođuși avansați de glicozilare (AGE) Mecanisme speciale receptor mediate (RAGE)</b>	Calea Janus-kinazelor (Jaks) Activarea căii MAP-kinazei (Mitogen-activated protein kinase)	Reorganizarea matricei extracelulare Scăderea complianței miocardice Fibroza miocardică	Timpul de relaxare izovolumetrică prelungit Diametrul ventricular stâng diastolic crescut
<b>Specii reactive ale oxigenului</b>	Diacilglicerol Protein kinaza-C Calea NPADH oxidazei	Leziune miocardică determinată de SO Deteriorare mitocondrială Fibroza cardiacă	Rigiditatea miocardului Disfuncție diastolică
<b>Inflamație</b>	Activarea factorului nuclear de transcripție NFκβ Activarea factorului de necroză tumorală-α Activarea Interleukinei-6	Inducerea unui status inflamator cronic cu leziune miocardică inflamatorie	Disfuncție sistolică
<b>Neuropatie autonomă cardiacă</b>	Stare hiperadrenergică Creșterea activității beta-receptorilor și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron	Fibroza interstițială	Disfuncție diastolică
<b>Deregări ale homeostaziei componentei proteice</b>	Disfuncționalitatea sistemului de proteazom ubiquitină	Toxicitate proteică Afectarea celulelor miocardice	Remodelare patologică a cordului
<b>Disfuncție microvasculară</b>	Suprareglarea expresiei factorului de creștere al endoteliului vascular	Fibroza capilarelor	Rezerva miocardică funcțională redusă

### Imagistica cardiacă

**Ecocardiografie Doppler.** Este considerată o metodă standard de diagnostic în CMD, care implică detectarea modificărilor structurale (ex.: îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior al VS) și funcționale ale VS (disfuncție diastolică/sistolice), precum și excluderea altor patologii cardiovasculare, ce ar putea fi cauza potențială a CMD la un subiect cu DZ [26].

Disfuncția diastolică se manifestă inițial prin perturbarea relaxării VS, caracterizată la examinare Doppler, prin reducerea umplerii diastolice precoce (unda E), prelungirea umplerii atriale (unda A), cu un raport E/A < 1, prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică și creșterea timpului de decelerare. Ulterior, se constată o „pseudonormalizare” a umplerii diastolice (raport E/A > 1), datorată asocierii la defectul inițial de relaxare ventriculară a creșterii presiunii de umplere VS, ca urmare a intensificării modificărilor structurale miocardice. Concomitent cu creșterea rigidității peretelui VS, crește și contractilitatea atrului stâng, pentru a permite umplerea ventriculului mai puțin compliant, ceea ce determină creșterea amplitudinii și duratei undei A pulmonare (înregistrare Doppler), în timp ce unda A mitrală scade. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare constituie un fenomen patologic, care nu poate fi diferențiat de aspectul normal prin măsurare Doppler standard a vitezei fluxului transmitral, fiind necesare înregistrarea fluxului pulmonar și aprecierea fluxului transmitral după manevra Valsalva, care scade presarcina, demascând anomalii de relaxare ventriculară. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare reprezintă o etapă intermediară spre stadiul de umplere restrictivă, care se manifestă prin creșterea pronunțată a presiunii de umplere a VS, ca urmare a accentuării rigidității și hipertrofiei ventriculare, cu asocierea disfuncției sistolice VS, evidențiată prin scăderea FEVS și evoluție spre IC congestivă [8].

Deși ecocardiografia Doppler este considerată ca o primordială modalitate de evaluare a pacienților cu DZ, ea are limitări, iar utilizarea Dopplerului tisular miocardic îmbunătățește precizia diagnosticului [26].

**Ecocardiografia în modul M.** Se apreciază disfuncția diastolică și presiunile de umplere a VS, doar că tahicardia și cavitățile dilatate pot fi totuși factori ce îi limitează aplicabilitatea.

**Imagistica Doppler tisular.** Dopplerul tisular permite evaluarea funcției cardiace sistolice globale, prin măsurarea vitezei (vitezei) la nivelul inelului valvulelor mitrale și tricuspide, precum și a funcției diastolice, prin măsurarea vitezei E' (viteza maximă diastolică precoce) și A' (viteza tardivă prin contracția atrială) la nivelul inelului mitral, respectiv tricuspidian [26].

Pornind de la legătura strânsă demonstrată între evenimentele sistolice și cele diastolice, s-a sugerat că obiectivizarea prezenței disfuncției sistolice longitudinal tradusă prin reducerea deplasării sistolice longitudinale a inelului mitral (MAPSE), reducerea vitezei sistolice longitudinale a inelului mitral evaluată prin tehnica

Doppler tisular (s'), poate reprezenta un argument pentru prezența disfuncției diastolice în cazul pacienților cu funcție diastolică incertă [27].

Este utilizat pentru a detecta disfuncția diastolică legată de DZ și creșterea presiunii de umplere a VS la subiecții cu funcție sistolică normală. La persoanele cu un raport E/A normal (pseudonormalizarea umplerii ventriculare, ecocardiografie Doppler), Dopplerul tisular este considerat o metodă de apreciere de încredere a disfuncției diastolice. Raportul E/E' constituie un marker de evaluare a creșterii presiunii de umplere a VS, indicând o corelație pozitivă cu nivelele serice de hemoglobină glicată (HbA1C) și controlul glicemic la pacienții cu disfuncție diastolică [33].

Într-un studiu realizat de Boyer și colab., în 46% cazuri subiecții cu DZ au fost diagnosticați cu disfuncție diastolică prin ecocardiografie Doppler, iar procentul acestora a crescut până la 74% la utilizarea Dopplerului tisular [6]. Volumul atrial stâng indexat este, de asemenea, asociat independent cu gradul de disfuncție diastolică [37]. Într-un alt studiu, realizat de Bonito și colab., jumătate dintre pacienții cu funcție diastolică normală la ecocardiografia Doppler standard au prezentat modificări ale vitezei fluxului transmitral sugestive pentru o disfuncție diastolică [4].

Imagistica Doppler tisular, chiar dacă este considerată una dintre cele mai promițătoare tehnici imagistice, totuși, măsurările vitezei tisulare sunt susceptibile la apariția unor artefacte, care poate determina prezentarea eronată a valorilor parametrilor apreciați [12].

**Ecocardiografia „speckle tracking”.** Este o tehnică ecografică nouă, independentă de unghiul de măsurare, folosită pentru aprecierea funcției complete și complexe a cordului, respectiv a vitezelor de contracție și relaxare, a deplasării, a deformării în cele trei planuri – longitudinal, radial, circumferențial, precum și a mișcării de torsiune a VS. Această metodă se bazează pe urmărirea mișcării fiecărui speckle în timp, obținându-se date despre deplasarea locală a segmentelor de miocard din care derivă parametrii de mecanică miocardică, ca deplasarea, viteza, strainul și strain rate-ul, rotația apicală și bazală. Avantajul acestei tehnici este independența de unghiul de insonanță, ce poate măsura mișcarea pe orice direcție în planul imaginii, spre deosebire de Dopplerul tisular, respective poate fi folosită pentru a cuantifica funcția regională a VS în toate planurile, precum și pentru o cuantizare precisă a rotației sau torsiunii VS [15].

Reducerea valorilor atât ale strainului longitudinal, cât și a celui circumferențial ale VS este înregistrată încă din primele săptămâni după debutul DZ (subiecți asimptotici cu FEVS normală), iar detectarea timpurie a acestor modificări subtile permite ca clinicienii să prevină progresia ulterioară a CMD, fiind utilă și pentru a stratifica riscul la pacienții asimptotici cu DZ [32].

**Imagistica prin rezonanța magnetică cardiacă.** Extensia matricei extracelulare și fibroza interstițială sunt unele dintre modificările importante ce se instalează la paci-

enții cu CMD, iar RMN are o atribuție superioară altor modalități imagistice în identificarea cicatricelor cardiace sau a amplexului fibrozei locale.

Una dintre cele mai utilizate tehnici este imagistica prin rezonanță magnetică utilizând substanțe de contrast, cum ar fi gadoliniul - priza tardivă de contrast (*LGE*), cunoscută și sub numele de priză de contrast miocardică tardivă, tehnică care detectează regiuni focale de fibroză și infarct miocardic. Se bazează pe principiul conform căruia substanțele de contrast intravenos pe bază de gadoliniu au spălare mai lentă și un volum de distribuție crescut în miocardul fibrotic și necrotic, astfel, aceste zone apar mai în hipersemnal (albe), comparativ cu miocardul normal, pe imagini [14].

Studiile recente demonstrează rolul definitoriu al *LGE* în evaluarea fibrozei miocardice în scop de prognostic la subiecții cu CMD, fără nici o dovadă de *BCV* preexistentă, având în vedere faptul că s-a constatat că persoanele care prezintă cicatrice miocardice oculte au un risc înalt de evenimente viitoare cardiovasculare și pot beneficia de un management terapeutic corect [18].

*Cartografierea T1* este o altă tehnică RMN utilizată în prezent pentru evaluarea CMD, ce măsoară direct variația proprietăților intrinseci ale țesutului miocardic, facilitând identificarea patologiei miocardice cu caracter global, cum ar fi fibroza miocardică difuză, care deseori poate fi observată la pacienții cu CMD [10]. De asemenea, poate fi utilizată la stabilirea extinderii volumului extracelular, care s-a dovedit a prezenta o corelație semnificativă cu alterarea funcției diastolice a VS [31].

*Imagistica nucleară.* Ventriculografia cardiacă este un test imagistic utilizat pentru a efectua măsurători așa ca fracția de ejecție, debitul cardiac și morfologia/anomaliile de kinetic ale miocardului ventricular. Există două tipuri de ventriculografie, în funcție de substanța de contrast folosită - iodată sau radionuclide (de obicei tehniciu 99m), cea de a doua fiind și cea mai des folosită în prezent. Radionuclidul are proprietatea de a circula prin camerele cardiace, permite studiul funcției de pompă, iar în imagistica miocardică de perfuzie, radionuclidul este preluat de către celulele miocardice, făcând prezența sa corelabilă cu perfuzia miocardică sau viabilitatea celulelor. Sasso și colab., evaluând efectele insulinorezistenței asupra funcției VS, au descoperit că deficiența metabolică joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției VS în CMD [30].

*Tomografie computerizată cu emisie de fotoni individuali.* Asigură evaluarea simultană a funcției VS și a perfuziei miocardice (radiofarmaceuticul se fixează la nivelul miocitelor proporțional cu fluxul sangvin coronarian), dar și viabilitatea miocardului. Cu toate acestea, până în prezent, nu există studii care să definească care pacienți cu DZ au indicații clinice pentru această investigație (modele umane/experimentale) [30].

*Tomografie cu emisie de pozitroni.* Spre deosebire de TC cu emisie de fotoni individuali, poate estima fluxul de sânge a miocarului și estima rezerva coronariană. Pacienții cu CMD prezintă adesea o afectare simptomatică a

microcirculației coronariene care se observă în spectrul diferitelor grade de rezistență la insulină și care poate fi evaluată prin această metodă [22].

Un studiu recent a demonstrat că schimbările metabolice din miocard exprimate prin creșterea oxidării acizilor grași sunt asociate cu disfuncția concomitentă a VS atât in vitro, cât și in vivo (pe animale) [38]. Pe când la pacienții asimptomatici cu DZ, metoda imagistică descrisă nu a prezentat nicio relație directă între disfuncția diastolică și parametrii metabolici, chiar și la înregistrarea unei creșteri a metabolismului acizilor grași în miocard. Dezavantajul TC este prețul mare, fiind o investigație mai scumpă decât tehnicile imagistice clasice.

*Rolul biopsiei endomiocardice.* Mai multe modificări patologice au fost demonstrate la examinarea mostrelor recoltate de la subiecții cu DZ cu funcția VS afectată, indiferent de prezența sau absența HTA. Fibroza interstițială și hipertrofia miocitelor sunt înregistrate în stadiul incipient al CMD, cu funcția sistolică păstrată, iar când leziunile miocardului progresează, ca rezultat al apoptozei, depunerii matricei extracelulare și remodelării fibrotice, are loc instalarea simultană a IC [26].

#### Metode de tratament

*Terapii convenționale utilizate:* inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II / blocanți ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei, beta-blocanți, antagoniști ai aldosteronului (antialdosteronice), agenților anticlicemici - terapii bazate pe incretine (analogii de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), inhibitori de DDP-4 (dipeptidil peptidase-4), metformina, tiozolidindionele, sulfonilureicele, inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [26].

*Noile terapii recunoscute:* antioxidanții, coenzima 10 (CoQ 10), inhibitor al fosfotiosid-kinazei gamma (PI3K $\gamma$ ), inhibitor seric de protează derivat din țesutul adipos (Vaspin), acizii grași cu lanț mediu din alimente, terapie cu celule stem.

*Rolul antioxidanților.* Stresul oxidativ indus de hiperglicemie este un factor de risc major în dezvoltarea disfuncției miocardice în CMD. În numeroase studii a fost evaluat rolul antioxidanților, inclusiv a vitaminei E, metalotioneina, peroxidaza sintetică de glutatation și multiple alte abordări antioxidante, a căror eficacitate a fost studiată pe modele animale cu DZ, dovedindu-și efectele cardioprotectoare, evocând în același timp și utilitatea suplimentării cu vitamina E în fazele incipiente ale DZ de tip 1 pentru profilaxia cardiomiopatiei și IC ulterioare [1].

Cu toate acestea, majoritatea studiilor clinice randomizate controlate cu placebo nu au reușit să demonstreze o adevărată eficacitate a terapiei cu vitamina E la pacienții cu DZ, care prezintă risc cardiovascular. Cauze posibile ale acestui fapt ar putea fi considerate eșecul în evaluarea biomarkerilor de stres oxidativ și lipsa ulterioară a adaptării dozei de antioxidanți pentru a realiza o suprimare adecvată a nivelului de biomarkeri, în raport cu doza de antioxidanți [13]. Sunt necesare studii ulterioare pentru

a aborda aceste aspecte și a dezvolta noi strategii de tratament.

*Coenzima 10 (CoQ 10) (studii pe animale).* Recent, suplimentarea CoQ 10 și-a dovedit eficacitatea în reducerea stresului oxidativ la șoarecii ce prezintă DZ, determinată la trei luni de la inducerea diabetului, remodelarea cardiacă s-a redus semnificativ la cei care au administrat CoQ 10 [9]. Necesitatea suplimentării CoQ 10 ca terapie adjuvantă a fost susținută de studii recente multiple eterogene mici și de un multicentru randomizat relativ mare. S-a confirmat faptul că tratamentul pe termen lung cu CoQ 10 ca terapie adjuvantă al pacienților cu IC cronică a redus evenimentele adverse majore de BCV, micșorând rata de morbiditate și mortalitate premature. Efecte adverse semnificative nu au fost înregistrate, cu toate acestea, sunt necesare cercetări adiționale pentru a fortifica dovezile utilizării pe scară largă și pentru a confirma siguranța acestui medicament [25].

*Inhibitorul fosfositosid-kinazei gamma (PI3Kg).* A fost evaluat pe animale și s-a demonstrat faptul că deține un rol-cheie în apariția disfuncției cardiace în prezența diabetului. Inhibarea farmacologică a PI3Kg poate preveni disfuncția cardiacă, dar dezavantajul este că prezintă un debut foarte lent și o durată îndelungată până la instalarea efectelor pozitive. Sunt necesare studii pentru a determina eficacitatea și validarea utilizării lor în tratamentul CMD umane [21].

*Rolul MicroARN.* MicroARN este un acid ribonucleic scurt, necodifiant, ce modifică expresia genică prin reglarea stabilității ARNm sau a translației în timpul diferitelor etape ale bolii. Se presupune că microARN modificat este implicat în patogeniza CMD. Simularea modularii sau a inhibării expresiei microARN la animalele de laborator, a demonstrat inversarea modificărilor histologice și funcționale în cazul cardiomiopatiei. De aceea se consideră că această metodă are potențial de a ameliora evoluția CMD. Astfel, terapia bazată pe microARN prezintă valoare pe viitor la pacienții cu DZ cu patologie cardiacă. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a înțelege mai bine legătura între microARN și expresia genică [29].

*Inhibitor seric de protează derivat din țesutul adipos (Vaspin).* Vaspin este o adipokină care poate preveni lezarea miocardică prin inhibarea apoptozei cauzată de implicarea căilor TNF-alfa, care inhibă autofagia în miocitele cardiace și promovează apoptoza la pacienții cu CMD. Prin inhibarea acestor căi, acest nou agent poate reduce semnificativ acest proces patologic, care joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției contractile [16].

*Rolul acizilor grași cu lanț mediu din alimente.* Un mic studiu dublu-orb, randomizat, cu o durată de 2 săptămâni a raportat că dieta cu acizi grași cu lanț mediu poate fi benefică pentru funcția cardiacă la pacienții cu DZ de tip 2, dar fără un efect asupra structurii miocardului sau a depunerii lipidelor în miocard, fiind totuși necesare studii mai mari pentru validarea utilității acestora [2].

*Terapia cu celule stem.* Celulele stem cardiace sunt ce-

lulele progenitoare care au capacitatea de a se diferenția în miocite cardiace. Pacienții cu CDM prezintă pierderi progresive de miocite cardiace, datorate diferitor mecanisme de leziune și incapacității de a le înlocui din cauza potențialului de regenerare scăzut. Celulele stem pot fi utilizate pentru a înlocui acele miocite pierdute, de asemenea, ele pot fi utilizate la pacienții cu CMD cu disfuncții microvasculare. Având capacitatea de a diferenția celulele endoteliale și de a promova neovascularizarea, utilizarea celulelor stem este promițătoare pentru tratamentul CMD [3]. Vom menționa că rolul lor benefic a fost demonstrat doar în cazul studiilor pe animale, prin urmare, sunt necesare studii suplimentare care să evalueze rolul acestei terapii unice la om.

### Perspective clinice ale CMD

*Date epidemiologice.* Există dovezi epidemiologice conform cărora diabetul este frecvent depistat la pacienții cu IC. De fapt, cea mai frecventă complicație cardiovasculară la pacienții cu DZ este IC, iar în studiile pe IC, pacienții cu această patologie reprezintă deseori majoritatea subiecților de studiu. Cardiomiopatia nu apare doar la pacienții cu DZ, ci mai degrabă la cei cu pre-diabet cu sindrom metabolic, care au nivel înalt de markeri inflamatori și microalbuminurie, fiind asociată cu o incidență crescută a IC. Printre pacienții cu DZ și IC se atestă o rată a mortalității înaltă, în comparație cu subiecții fără diabet, prezentând și spitalizări recurente de IC. O creștere de 1% a nivelului de HbA1c mărește riscul de a dezvolta IC cu 15% la pacienții cu și fără DZ cunoscut. Rezultă că riscul independent de a dezvolta IC al pacienților cu DZ, fiind mediat într-o oarecare măsură de un control metabolic deficitar [26].

Prevalența disfuncției VS subclinice la pacienții cu diabet variază în funcție de durata sa, de nivelele serice ale HbA1C și de tehnicile utilizate pentru evaluarea disfuncției diastolice. Acest lucru este demonstrat de prevalența relativă scăzută a disfuncției diastolice în studiile mai vechi, comparativ cu cele recente, care au utilizat tehnici de imagistică ecocardiografică mai avansate.

*Factori de risc.* Cei trei factori majori de risc pentru dezvoltarea CMD recunoscuți sunt hiperglicemia, hiperinsulinemia și rezistența la insulină. De exemplu, în registrul național suedez, analiza a 20985 de pacienți cu diabet, riscul pentru dezvoltarea IC a fost de 3,98 la subiecții cu HbA1c $\geq$ 10,5%, comparativ cu grupul de referință (HbA1c<6,5%), chiar și după ajustarea pentru vârstă, sex, durata bolii, factori de risc cardiovascular și alte comorbidități [5].

Fiziopatologia CMD relevă că pacienții cu nivele serice înalte de HbA1c acumulează o cantitate crescută de produse avansate de glicare care contribuie la fibroza miocardică. Prin urmare, gradul disfuncției diastolice este direct proporțional cu nivelul de HbA1c în studiul Strong Heart. În mod similar, într-o altă cercetare, pacienții cu HbA1c>7,5% au avut o prevalență mai mare a disfuncției diastolice decât subiecții cu HbA1c<7,5%. Reducerea ni-

velelor de HbA1c micșorează și riscul de instalare al IC, riscul căreia crește în continuare odată cu vârsta și durata diabetului [34].

Cercetarea acestor factori facilitează stabilirea diagnosticului timpuriu al disfuncției VS subclinice la pacienții cu DZ.

**Screening pentru CMD.** Majoritatea pacienților cu CMD prezintă o disfuncție asimptomatică ventriculară (stângă) în stadiile inițiale, rămânând nedignosticați și netratați în stadiul A al insuficienței cardiace. Identificarea acestora în stadia incipientă facilitează identificarea celor cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor, necesitând inițierea producerii de teste de screening.

BNP-ul este considerat un test de screening simplu, rapid și rentabil. Cu toate acestea, multiple studii nu au reușit să demonstreze că poate furniza informații suficiente de sensibile pentru a identifica disfuncția subclinică, fiind considerat un test de selecție suboptimal pentru a detecta disfuncția preclinică a VS sau HVS. În mod similar, proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate nu a fost găsită a fi o metodă eficientă de screening, nici ca unic marker, nici în combinație cu BNP pentru a identifica în cardiomiopatia diabetică disfuncția subclinică a VS [17].

Microalbuminuria poate fi utilizată ca marker al fibrozei difuze și al disfuncției diastolice, așa cum se prezintă într-un studiu recent, în care s-a demonstrat că volumul extracelular care cuantifică fibroza miocardică este mai mare la pacienții cu DZ, comparativ cu lotul de control și chiar mai mare la subiecții care sunt testați pozitivi pentru microalbuminurie. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele studiului Strong Heart, în care s-a arătat că gradul de disfuncție diastolică este proporțional cu nivelul de microalbuminurie, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, sex, indicele de masă corporală, valoarea tensiunii arteriale sistolice, durata diabetului, HVS și prezența BCV [35].

Cel mai sensibil test, însă, continuă să fie ecocardiografia Doppler, după cum demonstrează majoritatea studiilor, doar că utilizarea de rutină nu este rentabilă în acest scenariu. Prin urmare, evaluarea factorilor de risc individuali devine foarte importantă în practica clinică, în special la nivel primar și anume pacienții cu antecedente compatibile, cum ar fi un control glicemic slab (HbA1C > 9), diabet dependent de insulină, durata mai mare a DZ (> 5 ani) și alți factori de risc pentru BCV, cum ar fi HTA și hiperlipidemia, trebuie evaluați pentru screening prin ecocardiografie [28].

### Concluzii.

CMD este o entitate clinic recunoscută, fiind considerată și o cauză importantă de dezvoltare a insuficienței cardiace la nivel mondial. Fiziopatologia este complexă și, în ciuda progreselor, nu sunt încă bine înțelese unele aspecte, fiind ținte pentru studiile viitoare, iar efectele clinice sunt evoluția de la disfuncția diastolică asimptomatică la disfuncție sistolică și IC. Pentru a stopa această evoluție naturală a bolii, screeningul și diagnosticul precoce sunt extrem de importante. Nu există un singur biomarker sau

test de screening definitiv, iar evaluarea factorilor de risc, istoricul bolii și examenul fizic sunt utile pentru luarea deciziilor privind screeningul CMD. Există noi terapii în curs de dezvoltare, inclusiv microARN și terapii cu celule stem, în tratamentul și prevenirea CMD. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida mecanismele implicate în evoluția bolii și pentru a elabora noi terapii mai eficiente sub aspectul reducerii riscului de dezvoltare a CMD.

### Bibliografie

1. Athandavarayan R, Giridharan V, Watanabe K, Konishi T. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: role of antioxidants. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. 2011 Oct 1; 9(4):225–30. Disponibil la: <https://doi.org/10.2174/187152511798120877> [accesat la 27.02.2020].
2. Airhart S, Cade WT, Jiang H, Coggan AR, Racette SB, Korenblat K, et al. A diet rich in medium-chain fatty acids improves systolic function and alters the lipidomic profile in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016 Feb;101(2):504–512. Disponibil la: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3292> [accesat la 28.02.2020].
3. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 29(11):1650–1655. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/stem.745> [accesat la 28.02.2020].
4. Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabetic Medicine*, 2005 Dec 1;22(12):1720–1725. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01685.x> [accesat la 26.02.2020].
5. Bounias I, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svenson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *The Lancet*, 2011;378:140–146. Disponibil la: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60471-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60471-6) [accesat la 26.02.2020].
6. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 2004 Apr 1;93(7):870–875. Disponibil la: [doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.026](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.026) [accesat la 27.02.2020].
7. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018;138:271–81. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023> [accesat la 26.02.2020].

8. David L. Cardiomiopatia diabetică. 2012;12În: *Curierul Medical*. Chişinău, 2012, 6(330)ISSN 1875-0666. Categoria B[accesat la 26.02.2020].
9. De Blasio MJ, Huynh K, Qin C, et al. Therapeutic targeting of oxidative stress with coenzyme Q10 counteracts exaggerated diabetic cardiomyopathy in a mouse model of diabetes with diminished PI3K (p110 $\alpha$ ) signaling. *Free Radical Biology and Medicine* 2015 Oct 1;87:137-147. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.028>[accesat la 26.02.2020].
10. Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by postcontrast t1 mapping correlates with left ventricular stiffness. *Journal of the American College Cardiology*, 2014;63:1112-1118. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.084> [accesat la 27.02.2020].
11. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):137–88. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>[accesat la 27.02.2020].
12. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *Journal Cardiovascular Magnetic Resonance* 15, 51 (2013). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-51>[accesat la 27.02.2020].
13. Heinecke JW. Is the emperor wearing clothes? Clinical trials of vitamin E and the LDL oxidation hypothesis. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology* 2001 Aug 1;21(8):1261-1264. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/hq0801.095084>[accesat la 27.02.2020].
14. [www.cdn.ymaws.com](http://www.cdn.ymaws.com)
15. [www.cardiportal.ro](http://www.cardiportal.ro)
16. Ke X, Hao Y, Li B, Zou J, Li X, Wei C, et al. Vaspin Prevents Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Apoptosis in Cardiomyocytes by Promoting Autophagy, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: May 2018 - Volume 71 - Issue 5 - p 257-267. Disponibil la: doi: 10.1097/FJC.0000000000000562[accesat la 27.02.2020].
17. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-LaRocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *European journal of heart failure*, 2010 Sep;12(9):951-957. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq110>[accesat la 25.02.2020].
18. Kwong RY. „Incidence and Prognostic Implication of Unrecognized Myocardial Scar Characterized by Cardiac Magnetic Resonance in Diabetic Patients without Clinical Evidence of Myocardial Infarction” *Circulation* 118.10 (2008): 1011–1020. PMC. Web. 16 May 2018. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003>[accesat la 25.02.2020].
19. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019;105(4):337–45. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310342>[accesat la 28.02.2020].
20. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes*. 2015 Oct;6(13):1246-1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246[accesat la 28.02.2020].
21. Maffei A, Cifelli G, Carnevale R, Iacobucci R, Pallante F, Fardella V, et al. PI3K $\gamma$  inhibition protects against diabetic cardiomyopathy in mice. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2017;70:16-24. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.04.034>[accesat la 28.02.2020].
22. Marsh SA, Powell PC, Agarwal A, Dell’Italia LJ, Chatham JC. Cardiovascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats: role of hydronephrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2007;293:H292-H298. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01362.2006>[accesat la 28.02.2020].
23. McEvoy JW, Lazo M, Chen Y, Shen L, Nambi V, Hoogeveen RC, et al. Patterns and determinants of temporal change in high-sensitivity cardiac troponin-T: the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *International journal of cardiology*, 2015;187:651-657. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.436> [accesat la 27.02.2020].
24. Mizamtsidi M, Paschou SA, Grapsa J, Vryonidou A. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? *European journal of clinical investigation*, 2016 Nov;46(11):947-953. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/eci.12673>[accesat la 28.02.2020].
25. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*. 2014 Dec 1; 2(6):641–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>[accesat la 27.02.2020].
26. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic cardiomyopathy-A comprehensive updated review. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003>[accesat la 27.02.2020].
27. Nagueh SF 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. *European Journal of Echocardiography*, 2016 Dec;17(12):1321-1360. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfw011>



- doi.org/10.1093/ejehoccard/jep007 [accesat la 27.02.2020].
28. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 2018 Feb;8(1):47. Disponibil la: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.03> [accesat la 27.02.2020].
  29. Rodino-Klapac LR. MicroRNA based treatment of cardiomyopathy: not all dystrophies are created equal. *JAHA* 2013. 2:e000384. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000384> [accesat la 26.02.2020].
  30. Sasso FC, Rambaldi PF, Carbonara O, Nasti R, Torella M, Rotondo A, et al. Perspectives of nuclear diagnostic imaging in diabetic cardiomyopathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2010 Mar 1;20(3):208-216. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.08.013> [accesat la 26.02.2020].
  31. Shang Y, Zhang X, Leng W, et al. Assessment of diabetic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance T1 mapping: correlation with left-ventricular diastolic dysfunction and diabetic duration. *Journal of diabetes research*, 2017;2017. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2017/9584278> [accesat la 28.02.2020].
  32. Shepherd DL, Nichols CE, Crostona TL, McLaughlin SL, Petronec AB, Lewisa SE, et al. Early cardiac dysfunction in the type 1 diabetic heart using speckle-tracking based strain imaging. *Cardiac and Mitochondrial Dysfunction during Diabetes Mellitus: Examination of Mitochondrial Import Mechanisms*, 2016;90:74-83. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.001> [accesat la 28.02.2020].
  33. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, et al. Relation of hemoglobin A1C to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *American Journal of Cardiology*, 2003 Jun 15;91(12):1514-15. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00414-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00414-4) [accesat la 28.02.2020].
  34. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412. Disponibil la: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405> [accesat la 28.02.2020].
  35. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc* 2017 Jul 1;6(7), e005539. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005539> [accesat la 28.02.2020].
  36. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes research and clinical practice*, 2014;103(2):206-17. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007> [accesat la 27.02.2020].
  37. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*, 2002 Dec 15;90(12):1284-1289. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02864-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02864-3) [accesat la 27.02.2020].
  38. Van den Brom CE, Huisman MC, Vlasblom R, Boontje NM, Duijst S, Lubberink M., et al. Altered myocardial substrate metabolism is associated with myocardial dysfunction in early diabetic cardiomyopathy in rats: studies using positron emission tomography. *Cardiovascular diabetology*, 2009 Dec;8(1):39. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-39> [accesat la 27.02.2020].