



HAL
open science

Effet de mesures hygiéno-diététiques reposant sur l'exercice physique couplé à une diète alimentaire sur la fonction régionale myocardique droite et gauche dans le syndrome métabolique

Juan Serrano Ferrer

► **To cite this version:**

Juan Serrano Ferrer. Effet de mesures hygiéno-diététiques reposant sur l'exercice physique couplé à une diète alimentaire sur la fonction régionale myocardique droite et gauche dans le syndrome métabolique. Pharmacologie. Université d'Avignon, 2016. Français. NNT : 2016AVIG0712 . tel-01398073

HAL Id: tel-01398073

<https://theses.hal.science/tel-01398073>

Submitted on 16 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ D'AVIGNON
ET DES PAYS DE VAUCLUSE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE



THÈSE

En vue de l'obtention du grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'AVIGNON ET DES PAYS DE VAUCLUSE

Spécialité : Physiologie

Effet de mesures hygiéno-diététiques reposant sur l'exercice physique couplé à une diète alimentaire sur la fonction régionale myocardique droite et gauche dans le syndrome métabolique.

Soutenue le 07 avril 2016

par **Juan Serrano Ferrer**

École doctorale AGROSCIENCES ET SCIENCES

M. François Carré	Professeur des universités, Université de Rennes	Rapporteur
M. Guilhem Du Cailar	Praticien-Hospitalier HDR, Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Monique Bernard	DR-CNRS, Université d'Aix-Marseille	Examinatrice
Mme Marijana Tadic	Professeur des Universités, Université de Belgrade	Examinatrice
Mme Agnès Vinet	Professeur des Universités, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse	Examinatrice
M. Philippe Obert	Professeur des Universités, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse	Directeur de thèse

Résumé

Le syndrome métabolique (SM) est une entité clinique caractérisée par le regroupement d'un ensemble de facteurs de risque, dont l'accumulation contribue à un accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Sa prévalence n'a cessé de croître au cours de ces dernières décennies au niveau de la population mondiale, en lien notamment avec des changements du style de vie incluant une plus grande sédentarité et une alimentation riche en graisses. Le SM est classiquement associé à un remodelage et à des anomalies diastoliques qui concernent le cœur gauche ; et des travaux récents ayant eu recours à l'imagerie de déformation témoignent également d'une dysfonction régionale systolique précoce. Le cœur droit est très peu documenté et pour l'ensemble de la pompe cardiaque les mécanismes explicatifs des atteintes fonctionnelles restent largement inexpliqués. Nos connaissances quant à l'impact de mesures hygiéno-diététiques sur la fonction myocardique régionale, gauche comme droite, sont également très pauvres. Ainsi, les objectifs majeurs du présent travail sont d'évaluer dans le SM l'effet d'une intervention reposant sur une diète alimentaire couplée à un programme d'activités physiques sur la fonction myocardique régionale ventriculaire droite et gauche, et d'étudier les inter-relations, à l'inclusion et en réponse aux modifications du style de vie, entre les principaux facteurs du SM et la fonction myocardique régionale. La population est composée de 100 sujets SM asymptomatiques répartis aléatoirement en 3 groupes selon la modalité d'exercice physique (dominante « résistance » ou « endurance à intensité élevée, mixte à intensité modérée), la restriction calorique (de 500 à 700 kcal/j) étant commune à tous les patients. Un groupe témoin (n=40) apparié en âge et sexe est également étudié. Le recours à l'échographique transthoracique en mode « speckle tracking imaging » permet l'évaluation des déformations longitudinales myocardiques du ventricule gauche (VG) et de la paroi libre du ventricule droit (VD). Nos résultats confirment les anomalies régionales diastoliques et systoliques VG mais démontrent pour la première fois qu'elles concernent également le cœur droit. Notre programme interventionnel réduit la prévalence du SM et de ses facteurs individuels, et améliore significativement la fonction régionale VG et VD, tant systolique que diastolique. Le tissu adipeux viscéral, et en particulier le tissu adipeux épicaudique, l'inflammation systémique, impliquant à la fois les adipocytokines pro- (PAI-1, TNF- α) et anti-inflammatoires (adiponectine) et l'hyperglycémie chronique, facteurs impactés par le SM et améliorés en réponse à l'intervention, apparaissent comme des contributeurs indépendants importants de la dysfonction régionale droite et gauche. Le rôle du tissu adipeux épicaudique semble central, potentiellement via des effets autocrines et paracrines, ce tissu devrait ainsi constituer une cible thérapeutique future d'intérêt majeur dans le traitement des maladies cardiométaboliques.

Mots clés : Syndrome métabolique, Tissu adipeux épicaudique, Inflammation, Dysfonction myocardique, Exercice, Nutrition.

Abstract

The metabolic syndrome (MetS) is a clinical entity which is characterized by the combination of a set of risk factors, the accumulation of which contributes to a high risk of cardiovascular disease. Its prevalence has grown steadily during the past decades, principally as a result of poor eating habits and sedentary lifestyle. The SM is classically associated with cardiac remodeling and diastolic abnormalities involving the left heart; and recent studies using cardiac imaging deformation also reflect a regional early systolic dysfunction. The right heart is poorly documented and for both right and left heart underlying mechanisms of functional impairments remain largely unknown. Our knowledge about the impact of lifestyle changes on left and right myocardial function are also very poor. Thus, the main objectives of this thesis were to evaluate in MetS patients the effect of lifestyle intervention based on food diet with exercise training on right and left ventricular regional myocardial function, and to study the relationships, at baseline and in response to changes in lifestyle, among the main factors of MetS and regional myocardial function. The population consisted of 100 asymptomatic MetS male and female randomly divided into 3 groups according to exercise modality (dominant high-intensity "resistance" or "endurance", or mixed of moderate intensity), caloric restriction (500 to 700 kcal / d) being common to all patients. A control group (n = 40) matched by age and sex was also evaluated. The use of transthoracic ultrasound in the "speckle tracking imaging" mode allowed the assessment of longitudinal myocardial deformations of the left ventricle (LV) and the free wall of the right ventricle (RV). Our results confirmed the regional LV diastolic and systolic abnormalities previously described in the literature but demonstrated for the first time they also concern the right heart. Our interventional program reduced MetS prevalence and its individual factors, and significantly improved both systolic and diastolic LV and RV regional dysfunction. Visceral adipose tissue, especially epicardial adipose tissue, systemic inflammation, involving both pro- (PAI-1, TNF- α) and anti-inflammatory (adiponectin) adipocytokines as well as chronic hyperglycemia, all factors affected by MetS and significantly improved in response to the intervention, appeared as significant independent contributors of the right and left regional dysfunction. The role of the epicardial adipose tissue seems central, potentially via autocrine and paracrine effects, and this tissue should thus be considered as future therapeutic target of major interest in the treatment of cardiometabolic diseases.

Key words: Metabolic syndrome, epicardial adipose tissue, inflammation, myocardial dysfunction, Exercise, Nutrition.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE ET OBJECTIVES	1
ETAT DE L'ART	7
1. Le syndrome métabolique	8
1.1. Définition et facteur de risque cardiovasculaire	8
1.2. Épidémiologie	14
2. Adaptations morphologiques et fonctionnelles cardiaques dans le syndrome métabolique	16
2.1. Adaptations morphologiques.	17
2.1.1. Variables d'intérêt.	18
2.1.2. Remodelage cardiaque gauche et droit dans le syndrome métabolique.	20
2.1.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique au remodelage cardiaque.	22
2.1.4. Effet sur l'hypertrophie cardiaque du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type 2 et/ou d'une hypertension artérielle systémique.	31
2.2. Adaptations de la fonction globale ventriculaire.	34
2.2.1. Variables d'intérêt.	34
2.2.2. Fonction globale ventriculaire gauche dans le syndrome métabolique	39
2.2.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction globale ventriculaire gauche	41
2.2.4. Fonction globale ventriculaire droite dans le syndrome métabolique	45
2.2.5. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction globale ventriculaire droite	46
2.2.6. Effet sur la fonction globale diastolique ventriculaire gauche et droite du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type II et/ou d'une hypertension artérielle systémique	48
2.3. Adaptations de la fonction régionale myocardique ventriculaire.	52
2.3.1. Variables d'intérêt.	52
2.3.2. Fonction régionale ventriculaire gauche dans le syndrome métabolique.	62

2.3.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction régionale myocardique ventriculaire gauche	66
2.3.4. Fonction régionale myocardique ventriculaire droite dans le syndrome métabolique	72
2.3.5. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction régionale myocardique ventriculaire droite	74
2.3.6. Effet sur la fonction régionale myocardique diastolique ventriculaire gauche et droite du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type II et/ou d'une hypertension artérielle systémique	77
2.4. Tissu adipeux, inflammation et fonction cardiaque dans le syndrome métabolique.	82
2.4.1. Tissu adipeux.	82
2.4.2. Inflammation médiée par le tissu adipeux.	86
2.4.3. Graisse ectopique et fonction cardiaques.	88
2.5. Programmes Interventionnels.	97
2.5.1. Effets de l'exercice physique et/ou d'une diète alimentaire sur la prévalence du syndrome métabolique et ses facteurs individuels, la composition corporelle et l'inflammation métabolique.	97
2.5.2. Effets de l'exercice physique et/ou d'une diète alimentaire sur la morphologie et la fonction cardiaques dans les pathologies métaboliques	105
MATERIEL ET METHODES	122
1. Cadre générale et population d'étude	123
2. Programme interventionnel	129
2.1. Le programme d'activités physiques.	129
2.2. Régime alimentaire.	131
2.3. Observance et suivi.	131
3. Bilans cliniques et test d'aptitude physique	132
4. Composition corporelle et bilans biologiques	134
5. Bilans échocardiographiques	135
5.1. Acquisition de l'imagerie.	135
5.2. Examen échocardiographique standard	135
5.2.1. Bilan morphologique	135
5.2.2. Examen de la fonction cardiaque globale..	137

5.3. Examen en mode Doppler tissulaire.	141
5.4. Examen par imagerie de déformation.	142
5.5. Tissu adipeux épocardique.	146
5.6. Méthodes statistiques	147
RESULTATS	149
Etude n°1	150
Etude n°2	5
DISCUSSION	191
CONCLUSION	210
BIBLIOGRAPHIE	214

Liste des abréviations

CRP_{us} : Protéine C réactive ultra-sensible

DMT2 : diabète type 2

DXA : absorptiométrie à rayons X en double énergie

E/A : rapport de l'onde E et A

E/At : rapport de l'onde Et et At

E/e_m : ratio entre onde E et E_m

E/e^{tri} : ratio entre onde E et E^{tri}

ECG : électrocardiogramme

E_m : vitesse maximale de l'onde protodiastolique à l'anneau mitral par TDI

E^{tri} : vitesse maximale de l'onde protodiastolique à l'anneau tricuspide sur la paroi libre du VD par TDI

FR : fraction de raccourcissement

HDL : lipoprotéines de haute densité

HOMA-IR : Homeostasis model assessment of insulin resistance

HTA : hypertension artérielle systémique

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : résonance magnétique

LDL : lipoprotéines de basse densité

LVM : masse ventriculaire gauche

LVMi : masse ventriculaire gauche indexée

OD : oreillette droite, atrium droit

OG : oreillette gauche, atrium gauche

Onde A : vitesse maximale du flux de remplissage actif du VG

Onde At : vitesse maximale du flux de remplissage actif du VD

Onde E : vitesse maximale du flux protodiastolique du VG

Onde Et : vitesse maximale du flux protodiastolique du VD

PAI-1 : l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène

Pro-BNP : peptide cérébral natriurétique

SM : syndrome métabolique

STI: Speckle tracking Imaging

TAE: tissu adipeux épicaordique

TAPSE : taux d'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide

TAV : tissu adipeux viscéral

TDI : Doppler tissulaire

TG : triglycérides

TM : mode Temps-Mouvement

TRIV : temps de relaxation isovolumique

TT : tour de taille

VD : Ventricule droit

VG : ventricule gauche

VO₂ max : Consommation d'oxygène maximale

VVI : vector velocity imaging

Introduction générale et objectives.

Problématique et objectifs.

Le syndrome métabolique (SM), autrement appelé dans le passé « le quatuor de la mort », « le syndrome de la résistance à l'insuline », ou encore « le syndrome X » est une entité clinique qui, après bien des recherches et débats au sein de la communauté scientifique, autour notamment de sa définition, peut être aujourd'hui caractérisée par le regroupement d'un ensemble de facteurs de risque, associant une obésité centrale, une hypertension artérielle systémique (HTA), des anomalies de la régulation du glucose et une dyslipidémie avec réduction des lipoprotéines de haute densité et augmentation (HDL) des triglycérides (TG) (Eckel et al 2005). L'accumulation de ces facteurs concourt au développement d'un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire (Choi et al 2007, Bahia et al 2006).

La prévalence du SM n'a pas cessé de croître au cours de ces dernières décennies au niveau mondial, constituant un véritable problème de santé publique et un poids économique pour les systèmes de santé. Cette augmentation n'est pas l'apanage des nations industrialisées occidentales puisqu'elle concerne aussi les pays en voie de développement (Misra et Khurana 2008). En Amérique du nord et en Europe, on estime qu'au moins un quart de la population adulte présente ce syndrome ; en France ce serait environ 22% de cette même population qui serait touchée (Vernay et al 2013, Grundy 2008, Guiza et al 2007, Eschwège et al 2005, Dallongeville et al 2005). La prévalence du SM est fortement dépendante de l'âge et risque de progresser dans les années à venir avec l'allongement de l'espérance de vie (Misra et Khurana 2008). Le SM évolue à l'échelle planétaire proportionnellement au développement de l'obésité et du style de vie sédentaire (Zimmet et al 2005). De nombreuses études cliniques démontrent que les divers éléments le caractérisant constituent des facteurs de risque prédisposant au développement d'une maladie cardiovasculaire et au diabète de type 2 (DMT2) (Eckel et al 2005). Il est aujourd'hui bien établi que leur regroupement au sein d'une même entité clinique est associé un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires que la somme de chaque facteur isolé (Crendal et al 2013, Tadic et al 2012, Montillo et al 2010, Mahmud et al 2009, Gong et al 2009, Azevedo et al 2006).

De multiples travaux scientifiques ont été conduits ces deux dernières décennies afin de caractériser les effets du SM sur la morphologie et la fonction cardiaques, cette littérature étant largement consacrée au cœur gauche (Mahmud et al 2009, Gong et al 2009, De las Fuentes et al 2007, Wong et al 2005). Si l'imagerie par résonance magnétique (IRM) apporte des informations précieuses, la rareté des équipements disponibles à des fins de recherche, son caractère onéreux et chronophage associé à certaines limites méthodologiques (fréquence de résolution notamment) font que peu de travaux utilisant cette technologie sont aujourd'hui référencés, la très grande majorité des études reposant sur l'échocardiographie. Quelle que soit la méthode utilisée, une hypertrophie ventriculaire et une dilation auriculaire gauches (OG) associées à des troubles fonctionnels diastoliques (anomalie du remplissage) sont habituellement rapportés (Tadic et al 2012, Ivanovic et al 2011, Mahmud et al 2009, De las Fuentes et al 2007). Les résultats fonctionnels issus notamment de l'examen échocardiographique reposent toutefois sur des indices globaux qui présentent l'inconvénient majeur d'être largement influencés par les conditions de charge et la question d'une atteinte de la fonction régionale myocardique infra-clinique dans le SM reste posée. Les progrès techniques en matière d'imagerie cardiaque ont conduit à l'avènement récent d'une technologie d'analyse et de quantification du déplacement des parois myocardiques, le « Speckle tracking Imaging » (STI), qui apporte un éclairage nouveau sur la fonction régionale myocardique aussi bien systolique que diastolique (Dandel et al 2009, Sengupta et al 2006, Amundsen et al 2006). Des résultats expérimentaux chez l'animal, obtenus dans des conditions de charge et de stimulation adrénergique variables, ont permis de démontrer que les paramètres fonctionnels issus du mode STI (déformations et taux de déformation notamment) constituaient d'excellents indices des propriétés intrinsèques de contractilité/relaxation myocardiques (Ferferieva et al 2011, Kim et al 2009, Wang et al 2008, Weidemann et al 2002), leur conférant un intérêt certain dans le diagnostic physiopathologique. L'intérêt clinique majeur du STI réside d'une part dans sa capacité à révéler des dysfonctions infra-cliniques à un stade précoce de la pathologie, alors même que certains indices plus globaux et conventionnels peuvent apparaître normaux, et d'autre part dans sa

sensibilité à un programme interventionnel (Buckberg et al 2011, Mor-Avi et al 2011, Sengupta et al 2007). Peu d'études ayant eu recours à cette technologie chez des patients présentant un SM sont actuellement référencées. Les quelques travaux disponibles concernent essentiellement le ventricule gauche (VG) et font état d'une atteinte de la fonction régionale longitudinale diastolique mais également systolique (Tadic et al 2014, Crendal et al 2013, Gong et al 2009). **Les mécanismes à l'origine de ces anomalies fonctionnelles restent toutefois à ce jour largement non identifiés.**

Au-delà des anomalies métaboliques et tensionnelles précédemment décrites, le SM est également caractérisé par un état inflammatoire systémique de bas bruit mais chronique, ayant majoritairement pour origine le tissu adipeux viscéral (TAV) (Emanuela et al 2012, Choi et al 2007, Eckel et al 2005). Il est aujourd'hui suggéré par une partie de la communauté scientifique que cette inflammation chronique pourrait jouer un rôle central dans les atteintes cardiovasculaires associées aux maladies métaboliques (Klötting et al 2014, Zambon et al 2009, Faber et al 2009). Le tissu adipeux épigastrique (TAE) est normalement localisé le long des larges artères coronaires ainsi qu'au niveau des sillons auriculo-ventriculaire, interventriculaire et sur la paroi libre du ventricule droit (VD). Une augmentation de son volume est classiquement rapportée dans l'obésité abdominale accompagnant le SM, avec extension à l'ensemble de la surface ventriculaire et ce de façon proportionnelle au nombre de facteurs du syndrome (Akbas et al 2014, Nyman et al 2013), et est clairement associée à l'athérosclérose coronaire (Mohar et al 2014). En raison de l'absence de fascia avec le myocarde sous-jacent et la vasculature coronaire, autorisant toute communication directe, et parce qu'il est en condition pathologique la source de production d'importantes cytokines pro-inflammatoires (Van de voorde et al 2013) et d'un relargage massif d'acides gras libres pouvant saturer la β -oxydation mitochondriale, ce tissu apparaît comme un candidat pertinent de la dysfonction myocardique. Un lien entre adiposité cardiaque et fonction cardiaque globale, en particulier diastolique, est aujourd'hui établi par divers travaux cliniques chez des patients porteurs de pathologies cardiométaboliques (Park et al 2014, Nyman et al 2013, Izzo 2011) mais à **notre connaissance aucune étude sur le VG n'est disponible concernant d'éventuelles**

associations avec la fonction myocardique. La seule étude qui examine le lien entre l'adiposité épicaudique et la fonction cardiaque porte sur le VD (Gökdeniz et al 2015). Un problème majeur inhérent à ces études est l'analyse de la seule fonction diastolique globale et le fait que **leur caractère transversal ne permet pas d'établir un lien de causalité.**

La prise en charge thérapeutique du SM est aujourd'hui multifactorielle. Si les traitements médicamenteux sont à considérer dès la phase de diagnostic, ils ne peuvent constituer l'unique solution, compte tenu notamment des effets indésirables, des phénomènes d'accoutumance ou encore des coûts pour le système de santé, mais aussi parce qu'ils ne traitent pas le mal à la racine. La mise en place concomitante de mesures hygiéno-diététiques, intégrant au-delà de la diète alimentaire une pratique physique régulière, est recommandée par de nombreuses sociétés savantes (Redon et al 2008, Alberti et al 2005, Grundy et al 2005). Il est aujourd'hui bien établi qu'une modification du style de vie reposant sur l'exercice et la diète réduit la prévalence du SM et de ses facteurs individuels, impacte favorablement la composition corporelle, incluant notamment une réduction du TAV et du TAE (Fenk et al 2015, Pattyn et al 2013, Strasser et al 2013 Stensvold et al 2010, Iacobellis et al 2008). Divers travaux cliniques ou expérimentaux démontrent également une diminution de l'inflammation systémique et locale (Linares-Segovia et al 2013, Balducci et al 2010). A ce jour, paradoxalement, **aucune étude ne s'est intéressée aux effets d'un programme interventionnel couplant exercice et restriction alimentaire sur la fonction myocardique ventriculaire gauche et droite dans le SM.** Si des effets favorables peuvent être escomptés, **l'existence même de relations entre améliorations fonctionnelles et changements des profils inflammatoires et métaboliques ainsi que de la composition corporelle, en particulière du TAV, reste à démontrer.**

Très peu d'études ont testé l'impact de différentes modalités et intensités d'entraînement sur la prévalence du SM, ses facteurs individuels et la composition corporelle. De plus, les quelques études disponibles se sont surtout focalisées sur l'entraînement d'endurance. Des travaux récents centrés sur l'exercice en résistance

apportent toutefois des résultats intéressants. Globalement, il ressort de ces travaux que le programme devrait idéalement combiner exercices d'endurance et de résistance (Dutheil 2013, Patti 2013, Roberts 2013, Strasser 2013, Bateman 2011, Balducci 2010) et qu'au moins une des deux modalités devrait être appliquée à intensité élevée (Dutheil 2013, Roberts 2013, Strasser 2013, Balducci 2010, Cauza 2005, Eriksson 1998). A notre connaissance, **aucune étude ne s'est intéressée aux effets de ces diverses modalités/intensités de pratique sur la fonction myocardique régionale dans le SM.**

En conséquence les objectifs de ce travail sont :

- d'évaluer les effets d'un programme interventionnel couplant diète alimentaire et exercice physique sur la fonction régionale myocardique droite (étude 1) et gauche (étude 2) ;
- d'étudier les relations avant intervention entre fonction myocardique et profils métaboliques, inflammatoires et composition corporelle, avec une attention particulière portée au TAV, et de mesurer les interrelations entre leurs variations consécutives à la modification du style de vie.

Pour des raisons de temps et d'organisation :

- L'étude 1 repose sur un groupe de patients SM ne présentant pas de DMT2, soumis à une diète alimentaire associé à un programme d'entraînement mixte endurance/résistance d'intensité modéré conduit sur 3 mois.
- L'étude 2 repose sur une population de patients SM plus large, répartis de façon aléatoire en 3 groupes d'activités physiques (voir plan expérimental en partie 2.1.) et soumis à la même diète alimentaire, le programme interventionnel étant appliqué sur 6 mois ;

Etat de l'art.

1. Le syndrome métabolique

1.1. Définition et facteur de risque cardiovasculaire.

Le SM est caractérisé par le regroupement de divers facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique, qui associent à une dérégulation des métabolismes glucidique et lipidique, une HTA et une obésité centrale. Ce syndrome est également fréquemment associé à un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire de bas bruit mais chronique (Bahia et al 2006, Grundy et al 2005, Eckel et al 2005). Les divers facteurs qui composent le SM sont interdépendants et partagent des médiateurs communs (Grundy et al 2005, Kahn et al 2005). Décrit dans la première partie du XX^{ème} siècle, la définition et la sémantique du SM n'ont cessé d'évoluer au grès de l'évolution des connaissances. C'est Reaven, en 1988, qui, pour la première fois propose le concept de «*syndrome X*», définit par un ensemble de troubles interdépendants, caractérisés par une intolérance au glucose, une dyslipidémie et une HTA associées à une augmentation du risque de DMT2 et de maladies cardiovasculaires (Reaven 1988). La terminologie usitée pour définir ces anomalies métaboliques interconnectées n'a ensuite pas cessé de changer au fil des années, l'on retrouve pour exemple les concepts de «*quatuor de la mort*», plus tard de «*syndrome de la résistance à l'insuline*» ou encore de «*taille hypertriglycéridémique*» avant d'arriver à la terminologie contemporaine de «*syndrome métabolique*». De nombreux groupes d'experts scientifiques et de sociétés savantes ont œuvré à la caractérisation du SM. Diverses définitions ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'European Group for the study of Insuline Resistance (EGIR), le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), l'American Association for Clinical Endocrinologists (AACE), la Fédération Internationale du Diabète (FID), ou encore l'American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) et sont résumées au **tableau 1**. Les principales différences entre chaque définition reposent sur les paramètres spécifiques métaboliques, de composition corporelle ou de pressions artérielle systémique (PA) pris en compte et leurs valeurs seuils signalant un risque pour la santé.

Composantes	OMS	EGIR	NCEP-ATPIII	AACE	IDF	AHA/NHLBI
Insulinorésistance	Présente	Présente	Absente	Absente	Absente	Absente
HAG (GPJ) ou ATG (GP 2h) mmol/l	≥ 6,1 ≥ 7,8 ou diabète	≥ 6,1 ---	≥ 6,1 ---	≥ 6,1 ≥ 7,8 (pas diabète)	≥ 5,6 ou traitement -----	≥ 5,6 ou traitement -----
Tour de taille (cm)	Absente	≥ 80 (F) 94 (H)	> 88 (F) 102 (H)	Absente	≥ 80 (F) 94 (H)	≥ 88 (F) 102 (H)
RTH	> 0,85 (F) 0,90 (H)	Absente	Absente	Absente	Absente	Absente
IMC (kg/m ²)	> 30	Absente	Absente	≥ 25	Absente	Absente
Pression artérielle (mmHg)	≥ 140/90	≥ 140/90 ou traitement	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85 ou traitement	≥ 130/85 ou traitement
Triglycéridémie (mmol/l)	≥ 1,7	≥ 2,0	≥ 1,7	≥ 1,7	≥ 1,7 ou traitement	≥ 1,7 ou traitement
HDL-cholestérolémie (mmol/l)	< 1,0 (F) 0,9 (H)	< 1,0	< 1,29 (F) 1,04 (H)	< 1,29 (F) 1,04 (H)	< 1,29 (F) 1,04 (H) ou traitement	< 1,1 (F) 0,9 (H) ou traitement
Critères diagnostiques	Insulinorésistance ou HAJ ou ATG PLUS ≥ 2 des critères suivants : 1. Obésité abdominale (RTH et/IMC) 2. Hypertension artérielle 3. Dyslipidémie (augmentation des triglycérides ou diminution du HDL-C) 4. Microalbuminurie	Insulinorésistance ≥ 2 des critères suivants : 1. Obésité abdominale (tour de taille) 2. HAG 3. Hypertension artérielle 4. Dyslipidémie (augmentation des triglycérides ou diminution du HDL-C)	≥ 3 des composantes ci-dessus.	Le diagnostic dépend du jugement clinique, basé sur la présence des facteurs de risque et des manifestations de l'insulinorésistance.	Obésité abdominale (tour de taille) PLUS ≥ 2 des critères ci-dessus. Les seuils du tour de taille pour le diagnostic de l'obésité abdominale sont spécifiques à l'ethnie.	≥ 3 des critères ci-dessus.

L'insulinorésistance est définie comme le quartile supérieur, spécifique au sexe et à l'ethnie, de l'insulinémie à jeun au sein d'une population non diabétique.

HAG : hyperglycémie à jeun. GPJ : glycémie plasmatique à jeun. ATG : anomalie de la tolérance au glucose. GP 2h : glycémie plasmatique 2 h après charge orale en glucose. RTH : rapport du tour de taille sur le tour de hanches. IMC : indice de masse corporelle. HDL-C : HDL-cholestérol. F : femme. H : homme.

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique, d'après Fezeu et al (2010)

En 2009, dans un effort d'unification des critères, les représentants de deux sociétés savantes de renom dans le domaine des pathologies cardiométaboliques, la FDI et l'AHA-NHLBI, se sont réunis. La principale différence entre les définitions originelles de ces deux organisations étant basée sur la mesure de l'obésité centrale, qui se trouvait être une composante obligatoire pour l'IDF et non-obligatoire pour l'AHA-NHLBI, il a été convenu que le périmètre abdominal ne serait plus un critère obligatoire mais resterait un outil important de détection primaire. Les principaux critères issus de cette harmonisation et leurs valeurs seuils sont présentés aux **tableaux 2 et 3**.

CRITERES	JIS 2009 (IDF/AHA/NHLBI)
	3 des 5 critères suivants :
<i>Tour de taille</i>	seuils selon l'éthnie, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-européides et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour les caucasiens.
<i>triglycérides</i>	> 1,5 g/L ou traitement
<i>HDL</i>	hommes : < 0,40 g/L ; femmes : < 0,50 g/L
<i>Tension artérielle</i>	Systolique > 130 mm Hg et/ou diastolique > 85 mm Hg ou traitement
<i>Glycémie à jeun</i>	> 1,0 g/L ou traitement

Tableau 2. Harmonisation de la définition du syndrome métabolique, d'après Alberti et al (2009).

Ethnie-organisation	Périmètre abdominal	
	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
Caucasien (FID)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Etats Unis (AHA/NHLBI)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canada (Health Canada)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asie (FID)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonais (Japanese Obesity Society)	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Chinois (Cooperative Task force)	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Moyen Orient, Méditerranée (FID)	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Ethnies d'Amérique du sud et centrale (FID)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Africains : Afrique subsaharien et oriental (FID)	≥ 90 cm	≥ 80 cm

Tableau 3. Valeurs seuils du périmètre abdominal selon diverses organisations de santé et par ethnies intégrées au JIS, d'après Alberti et al (2009).

Le premier témoignage d'une association entre pathologies cardiovasculaires et métaboliques a été rapporté en 1765 par Jean-Baptiste Morgagni dans son ouvrage "*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata*", dans lequel l'auteur identifie des liens entre l'obésité intra-abdominale, un dérèglement métabolique et l'athérosclérose (Enzi et al 2003). En 1923, un médecin suédois, le Dr. Kylin, décrit la présence concomitante d'une HTA, d'une hyperglycémie et de goutte chez certains de ses patients (Kylin 1923). Un peu plus tard, l'espagnol Gregorio Marañón, en 1927,

présente quelques évidences d'associations entre HTA, troubles du métabolisme du glucose et obésité et propose un traitement de première ligne de cet état qu'il qualifie de « pré-diabétique » basé sur une diète alimentaire couplée à l'exercice physique (Marañón 1927). En 1947, Jean Vague, professeur à l'université de Marseille, rapporte que les altérations métaboliques observées chez les diabétiques de type 2 et la présence simultanée de pathologies cardiovasculaires sont plus dépendantes du type d'obésité (androïde vs gynoïde) que de son degré. Pour aller dans le même sens, en 1982 aux Etats Unis, le Dr. Kissebah démontre l'importance du TAV comme facteur prédictif de l'intolérance au glucose, l'hypertriglycéridémie et l'hyperinsulinémie (Kissebah 1982). De très nombreuses études cliniques ont été réalisées depuis, avec une intensification au cours de ces deux dernières décennies, et confirment de manière consensuelle que le SM constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Les personnes présentant un SM ont un risque trois fois plus élevé de faire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, et deux fois plus susceptibles d'en décéder, que leurs homologues en « bonne santé » (Montillo et al 2010, Dunstan et al 2002, Isomaa et al 2001). Le risque cardiovasculaire existe par ailleurs indépendamment de la présence d'un DMT2 (Montillo et al 2010). Il augmente de plus considérablement en fonction du nombre de critères (Rodriguez-Colon et al 2009, Chen et al 2006), comme en témoigne les données présentées à la **figure 1**.

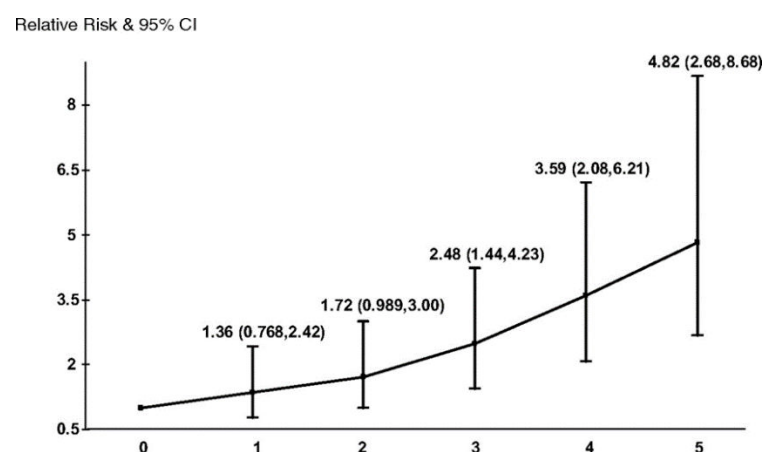


Figure 1. Relation entre le risque relatif d'accidents cardiovasculaires et le nombre de critères du syndrome métabolique, d'après Rodriguez-Colon et al (2009).

Dans l'essai clinique « Bogalusa Heart Study », des autopsies réalisées sur des sujets jeunes, décédés de traumatismes divers, montrent que la progression de l'athérosclérose au niveau de l'aorte et des artères coronaires est en corrélation étroite avec le nombre de facteurs de risque métabolique (Berenson et al 1998). Il convient également de souligner que le risque de développer des anomalies cardiovasculaires est dans le SM supérieur chez la femme (Montillo et al 2010, Gami et al 2007, Galasi et al 2006). Ce phénomène plus marqué dans la période post-ménopause est attribué notamment à une capacité accrue d'accumulation de graisses abdominales (Donato et al 2006), des niveaux de HDL réduits et de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) augmentés (Blake et al 2012). D'autres explications sont proposées chez la femme non-ménopausée, incluant l'usage des contraceptifs hormonaux (Hsia et al 2006, Anderson et al 2004, Manson et al 2003) et la présence plus fréquente d'un syndrome des ovaires polykystiques (Legro 2003) ou encore d'un diabète gestationnel (Carr et al 2006). Le risque cardiovasculaire dans le SM varie également, quel que soit le sexe, en fonction du niveau d'activité physique du sujet. Ce risque est en effet plus élevé chez des patients SM par rapport à leurs homologues non SM au sein des populations très inactives, modérément inactives et modérément actives, comme l'indiquent les résultats de l'étude « EPIC-Norfolk » présentés à la **figure 2** (Broekhuizen et al 2011). Cet accroissement du risque cardiovasculaire n'est en revanche pas retrouvé chez les patients SM très actifs.

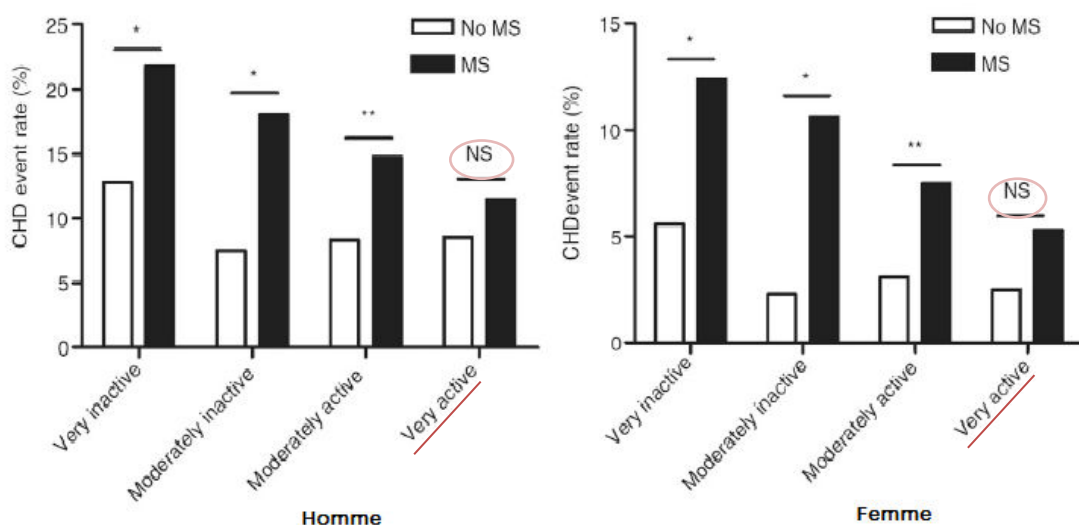


Figure 2. Risque cardiovasculaire dans le syndrome métabolique (MS) selon le niveau d'activité physique, d'après Després et al 2015.

La capacité diagnostique du SM à identifier un risque accru de présenter des atteintes cardiovasculaires apparaît supérieure à celle d'autres indicateurs traditionnels dans certaines occasions. Des suivis de cohortes sur plusieurs années mesurant évènements cardiaques et atteintes coronariennes mettent en effet en évidence la bonne valeur prédictive du SM par rapport au score de Framingham (Khanna et al 2013, Konstantinou et al 2013, Ryu et al 2013, Konstantinou et al 2010, Girman et al 2004). Ce score reconnu pourtant comme un bon indicateur présente certaines limites comme le fait de ne pas prendre en compte l'obésité central ou l'origine ethnique ; il sous-estime par ailleurs le risque cardiovasculaire chez les sujets SM jeunes (Konstantinou et al 2013, Khanna et al 2013, Ryu et al 2013, Girman et al 2004). Le SM est clairement associé, comme le démontre parfaitement l'étude Kuopio (**figure 3**), à un accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire (Lakka et al 2003).

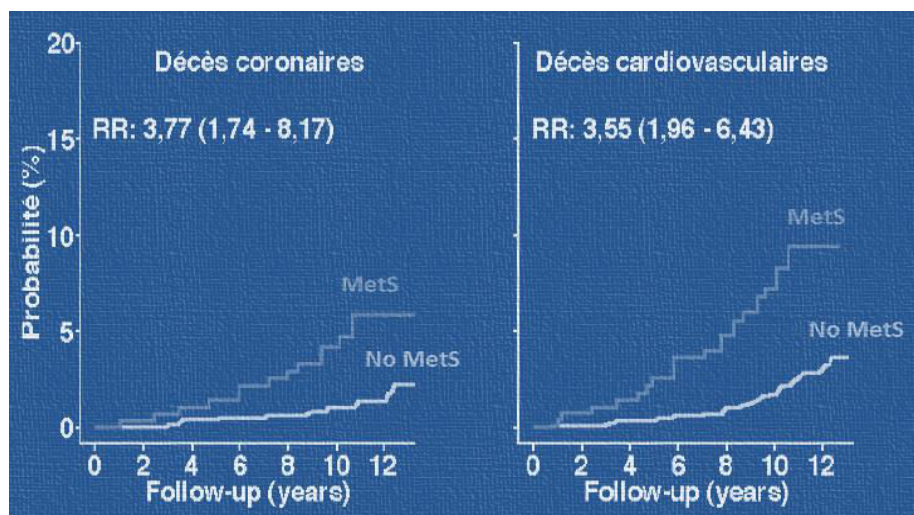


Figure 3. Mortalité cardiovasculaire de l'étude Kuopio, d'après Lakka et al (2002).

Sur une population de 2431 individus suivis pendant 13.5 années, Ford et al (2004) rapporte par ailleurs que la mortalité cardiovasculaire augmente parallèlement aux nombre de critères du SM et ce quel que soit le sexe ou la race. Cette augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire en fonction du nombre de critères est également rapportée par Knuiman et al (2009) sur la base de l'observation de 3041 hommes et femmes suivis pendant 10 années. Si un consensus est établi pour dire que la mortalité

cardiovasculaire liée au SM est augmentée dans les deux sexes (Zambon et al 2009, Dekker et al 2005, Ford et al 2004, Hu et al 2004), il subsiste un débat pour savoir si dans le SM les femmes ont un taux supérieur de mortalité cardiovasculaire par rapport aux hommes Sun et al 2012, Montillo et al 2010, Wang et al 2007, Gami et al 2007, Galassi et al 2006).

1.2. Épidémiologie

La prévalence du SM n'a cessé de croître lors des dernières décennies. L'IDF estime qu'un quart de la population mondiale est à ce jour atteint par cette concomitance de facteurs de risque (Kaur 2014). La proportion moyenne d'individus présentant un SM se situe autour du 30% de la population dans les pays riches et ne cesse de croître dans les pays développés (Misra et Khurana 2008). Cette proportion reste toutefois très variable selon les études et pays du globe, avec une étendue entre 10% et 84% ; les chiffres variant selon la région, l'environnement (urbain ou rural), la population étudiée (sexe et origine ethnique) et la définition utilisée (Kaur 2014). Quelle que soit cette définition, la prévalence est fortement dépendante de l'âge (Vishram et al 2014), ce qui représente aujourd'hui et pour l'avenir un véritable problème de santé publique considérant le vieillissement de la population mondiale (Zimmet et al 2007). En France, la prévalence du SM est nettement inférieure à celle retrouvée en Amérique du nord et globalement plus basse que dans d'autres pays européens. Plusieurs études ont été conduites sur le territoire national et sont répertoriées au [tableau 4](#). La prévalence du SM au sein d'un même sexe varie sensiblement d'une étude à l'autre et selon la définition, pour atteindre en moyenne 22% chez les hommes et 15% chez les femmes (Vernay et al 2013, Grundy 2008, Guize et al 2007, Eschwège et al 2005, Dallongeville et al 2005).

PREVALENCE DU SYNDROME METABOLIQUE EN FRANCE

Références	ETUDES / Période	Age	FID	NCEP-ATPIII
<i>Balkau et al 2007.</i> <i>Balkau et al 2003.</i>	<i>DESIR</i> 1994-1996	30-64	N.P.	H: 16% / F: 9%
<i>Vernay et al 2013.</i>	<i>ENNS</i> 2006-2007	18-74	H: 21% / F:19%	H: 14% / F: 14%
<i>Guiza et al 2007.</i>	<i>IPC Paris</i> 1999-2002	≥40	H: 26% / F:18%	H: 18% / F: 8%
<i>Dallongeville et al 2005</i>	<i>MONICA</i> 1995-1998	30-64	H: 38% / N.P.	H: 23% / F: 21%

Tableau 4. Prévalence du syndrome métabolique en France selon différents études et définitions. H: hommes, F: femmes, N.P. : non reporté

L'entité clinique que représente le SM évolue à l'échelle planétaire proportionnellement au développement d'un mode de vie sédentaire (Zimmet et al 2005, Eckel et al 2005). Des nombreuses études cliniques rapportent en effet des relations entre la prévalence du SM et le niveau de pratique d'activités physiques hebdomadaires (Hahn et al 2009, Ford et al 2005, Zhu et al 2004, Lakka et al 2003, Irwin et al 2002) ou encore la capacité aérobie (Lamonte et al 2005, Jurca et al 2005, Farrell et al 2004, Lakka et al 2003). Cette prévalence du SM est également influencée par l'obésité. Diverses études cliniques révèlent que la présence du SM est plus marquée chez les sujets obèses que dans la population générale et qu'elle augmente avec le degré d'obésité (Alegría et al 2005, Katzmarzyk et al 2005, Park et al 2003). Pour exemple, dans l'étude de Park et al (2003) conduite aux Etats-Unis sur une population de 12 861 adultes, le SM touche 5% des sujets avec un poids normal, 25% de ceux en surpoids et 54% des sujets présentant une obésité. Par ailleurs, cette relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence du SM est observée indépendamment de l'origine ethnique et du sexe (Park et al 2003). Toutefois, environ 10 à 30% des personnes obèses sont cardio-métaboliquement « saines » malgré l'accumulation excessive de graisse corporelle (Ostaptchouk et al 2014, Velho et al 2010, Wildman et al 2008, Arsenault et al 2007). En fait, les dérèglements

métaboliques associés à l'obésité apparaissent davantage liés à la localisation de la masse grasse et à son phénotype qu'à sa quantité. Plusieurs études cliniques montrent ainsi que l'obésité viscérale est plus particulièrement associée à des anomalies métaboliques et à un accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire (Després et al 2015, Arsenault et al 2007, Zhang et al 2007, Kuk et al 2006, Katzmarzyk et al 2005, Janssen et al 2004, Wajchenberg et al 2000, Lean et al 1995).

2. Adaptations morphologiques et fonctionnelles cardiaques dans le syndrome métabolique.

La section suivante développera plus spécifiquement l'état des connaissances actuelles concernant les adaptations morphologiques et fonctionnelles gauches et droites associées au SM, **en l'absence de coronaropathies et autres cardiopathies** ; seront également déclinés les effets spécifiques de l'obésité, du DMT2 et de l'HTA, permettant la prise en compte de leurs effets propres.

Dans la littérature scientifique, les différentes études qui se sont penchées sur le remodelage et la fonction cardiaque dans le SM ont pour la grande majorité eu recours à l'échocardiographie de haute résolution (Lang et al 2015, Mor-avi et al 2011, Rudski et al 2010). Si d'autres techniques d'imagerie médicale, telles que la tomodensitométrie ou encore l'IRM, sont également disponibles, elles présentent néanmoins certains inconvénients, comme par exemple leur accessibilité réduite, l'exposition aux rayons X, l'inéligibilité de certains patients (avec pacemaker, forte obésité), des coûts élevés ou encore la nécessité d'un environnement médical spécifique, ce qui limite leur utilisation notamment dans le cadre de la recherche clinique (Amundsen et al 2009, Schroeder et al 2008). Cette revue de la littérature se limitera donc à cette à l'échocardiographie, une méthode à ce jour bien validée, non-vulnérante, peu coûteuse et qui reste très largement accessible en recherche clinique.

2.1. Adaptations morphologiques.

2.1.1. Variables d'intérêt.

Les principales variables issues de l'examen échocardiographique permettant d'évaluer le remodelage cardiaque et leur méthodologie de mesure sont détaillées à la rubrique *matérielle et méthodes* (5). Pour une meilleure compréhension du présent chapitre, elles sont ici brièvement présentées.

Pour ce qui concerne la littérature scientifique dédiée au SM, ces variables sont représentées pour :

le cœur droit :

- prioritairement par la **surface auriculaire** et secondairement **par les diamètres auriculaires**. La surface est obtenue par planimétrie sur une coupe apicale 4 cavités ; elle est mesurée en télésystole afin d'apprécier la valeur maximale ; une surface normale se situe autour de 14 cm² et le diagnostic de dilatation est posée lorsque cette surface excède 18 cm² (Rudski et al 2010). Chez les patients peu échogène et ou en cas de mauvaise définition du sous endocarde, la mesure des diamètres internes longitudinaux et transverses de l'atrium droit (OD) est recommandée, elle est alors réalisée directement à partir de l'imagerie bidimensionnelle sur la coupe apicale 4 cavités ;

- par les **diamètres internes ventriculaires**, mesurés en incidence 4 cavités en télédiastole directement sur l'imagerie 2D. Le diamètre basal est prioritairement mesuré, suivi d'une évaluation du diamètre médian et de la longueur de l'axe longitudinale, permettant d'objectiver une dilatation ventriculaire droite. Les dimensions normales pour le diamètre basal se situent autour de 33 mm, avec une plage entre 24 et 42 mm et toute valeur supérieure ou égale à 42 mm est en faveur d'une dilatation ventriculaire.

- par **l'épaisseur de la paroi** ventriculaire, mesurée en télédiastole, habituellement sur une coupe parasternale grand axe en mode temps-mouvement pour la paroi antérieure ou directement sur l'image 2D pour la paroi libre, de préférence sur une coupe sous-costale bien qu'il soit aussi possible de l'obtenir sur une coupe apicale ; cette mesure n'est pas systématique car difficile du fait de la faible

épaisseur de la paroi du ventriculaire, comprise en conditions normales entre 2 et 5 mm.

Le cœur gauche :

- par le **diamètre, la surface et le volume auriculaires**, mesurés en télésystole, respectivement en mode temps-mouvement sur une coupe parasternale grand axe, par planimétrie sur une incidence apicale 4 cavités, et pour le volume sur une coupe apicale 4 et 2 cavités selon la méthode de Simpson biplan ou surface/longueur. L'évaluation des dimensions auriculaires gauche est un élément d'appréciation complémentaire de la dysfonction diastolique et en particulier de l'augmentation de pressions de remplissage. Une surface normale est inférieure à 20 cm² et ce indépendamment du sexe ; quant au volume, dont la mesure doit être privilégiée par rapport aux autres indices, il est compris chez le sujet sain entre 22 et 52 ml avec une valeur seuil à 22±6 ml/m² (Lang et al 2005). Toute valeur supérieure à 34 ml/m² est en faveur d'une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche.

- par les **diamètres internes** ainsi que les **épaisseurs pariétales du septum interventriculaire et de la paroi postérieure** du VG télédiastoliques et télésystoliques, mesurés en mode temps-mouvement sur une coupe parasternale grande axe.

Le remodelage ventriculaire gauche est apprécié à partir de la **masse ventriculaire gauche (LVM)**, estimée selon la formule de Devereux (1986), ainsi que de **l'épaisseur pariétale relative**, correspondant au rapport entre diamètre et épaisseur pariétale télédiastoliques. La LVM étant notamment influencée par la taille, le poids et plus globalement la composition corporelle (Simone et al 1992, Devereux et al 1986), les comparaisons de populations ou encore la définition de valeurs seuils permettant d'établir une hypertrophie ventriculaire gauche reposent sur des valeurs indexées, en général soit à la surface corporelle, soit à la taille. L'hypertrophie du VG est généralement diagnostiquée à partir d'une LVMi à la surface corporelle supérieure à 115 g/m² pour les hommes et 95 g/m² pour les femmes (Lang et al 2005). Une indexation à la taille élevée à la puissance 2.7 a également été proposée et semble être plus adaptée dans l'obésité ou le surpoids. Diverses valeurs seuils ont, dans cette configuration, également été proposées pour chaque sexe et sont présentées au **tableau 5**.

Auteurs	Valeurs seuils d'hypertrophie	
	Homme	Femme
Devereux et al 1977	> 51 g/m ^{2.7}	> 49.5 g/m ^{2.7}
Simone et al 1995	> 49.2 g/m ^{2.7}	> 46.7 g/m ^{2.7}
Lang et al 2005	> 48 g/m ^{2.7}	> 44 g/m ^{2.7}

Tableau 5. Valeurs seuils de la masse ventriculaire gauche indexée à la taille (m^{2.7}) permettant de définir une hypertrophie ventriculaire gauche.

Une approche combinée utilisant la masse ventriculaire gauche indexée (LVMi) à la surface corporelle et l'épaisseur pariétale relative permet d'affiner le remodelage du VG en précisant sa **géométrie** (Ganau, 1992). Elle donne lieu à une classification intégrant 4 catégories: géométrie normale, remodelage concentrique, hypertrophie concentrique et hypertrophie excentrique (**figure 4**).

L'appréciation de l'hypertrophie ventriculaire droite est plus difficile à objectiver et repose en générale sur la seule mesure de l'épaisseur de la paroi ventriculaire (Lang et al 2015, Rudski et al 2010, lang et al 2005). Celle-ci se situe normalement entre 2 et 3 mm (Valsangiacomo Buechel et al 2012, Rudski et al 2010, Lang et al 2005,) et, même si aucune norme n'est actuellement clairement établie, toute valeur supérieure ou égale à 5 mm est en faveur d'une hypertrophie droite. A noter qu'un bilan fonctionnel droit est systématiquement recommandé lorsque l'épaisseur de la paroi est supérieure à 5 mm (Rudski et al 2010, Lang et al 2005).

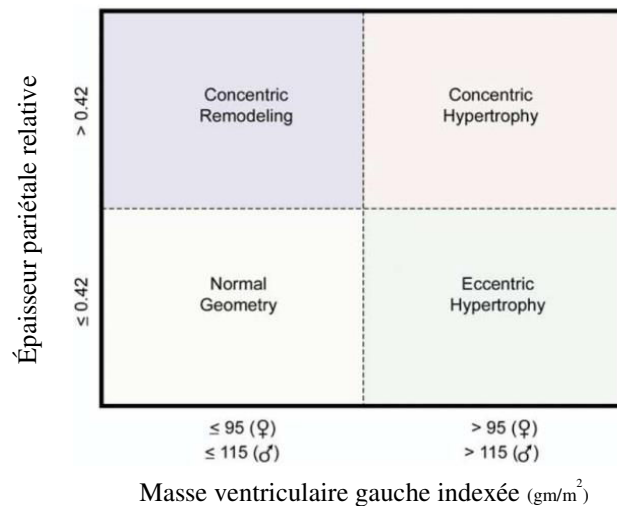


Figure 4. Géométrie ventriculaire gauche. Les sujets avec une masse ventriculaire normale peuvent présenter une géométrie normale (épaisseur relative de la paroi ≤ 0.42) ou un remodelage concentrique (> 0.42). Les sujets avec une masse ventriculaire augmentée peuvent présenter une hypertrophie concentrique (épaisseur relative de la paroi > 0.42) ou excentrique (≤ 0.42). D'après Lang et al (2015).

2.1.2. Remodelage cardiaque gauche et droit dans le syndrome métabolique.

L'impact du SM sur le remodelage ventriculaire gauche a été abondamment étudié. Des études conduites sur d'importantes populations rapportent des différences de morphologie et géométrie du VG entre les patients présentant un SM et les sujets témoins appariés en âge et en sexe (Simone et al 2013, Patel et al 2009, Simone et al 2009, De las Fuentes 2007, Ferrara et al 2007, Burchfield et al 2005, Chinali et al 2004). Le SM est en général associé à une augmentation de la masse du VG, exprimée en valeur absolue (g) ou indexée à la taille ($\text{g.m}^{2.7}$) (Ayalon et al 2014, Nicolini et al 2013 Tadic et al 2012, Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2010). La prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche est ainsi plus élevée dans les populations SM que dans le reste de la population non-pathologique, pour se situer entre 20 et 44% selon les études (Ayalon et al 2014, Simone et al 2009, Simone et al 2013, Ivanovic et al 2010, Nicolini et al 2013, Al Naggar et al 2013, Patel et al 2009, Chinali et al 2004). Mancia et al (2008), sur la base d'un suivi longitudinal pendant 10 ans, estime que le risque de présenter une hypertrophie ventriculaire gauche est 3 fois plus élevé chez les individus

SM par rapport aux sujets sains. Cette majoration de la masse ventriculaire gauche dans le SM est principalement liée à une augmentation de l'épaisseur pariétale (Ertürk et al 2015, Hwang et al 2014, Al Naggar et al 2013, Nicolini et al 2013, Simone et al 2013, Tadic et al 2012, Ferrara et al 2007), l'accroissement des diamètres internes n'étant que minoritairement rapporté (Hwang et al 2014, Crendal et al 2013, Patel et al 2009, Ferrara et al 2007, Chinali et al 2004). En termes de géométrie, l'hypertrophie et le remodelage concentriques du VG sont ainsi les formes les plus habituellement identifiées dans la littérature scientifique chez les patients SM (**figure 5**), la forme prédominante étant toutefois représentée par l'hypertrophie concentrique. Il convient de mentionner que les individus présentant ces types de remodelage ventriculaire gauche ont un surcroît de risque cardiovasculaire par rapport aux sujets avec géométrie normale (Di Tullio et al 2003, Verdecchia et al 1995, Koren et al 1991).

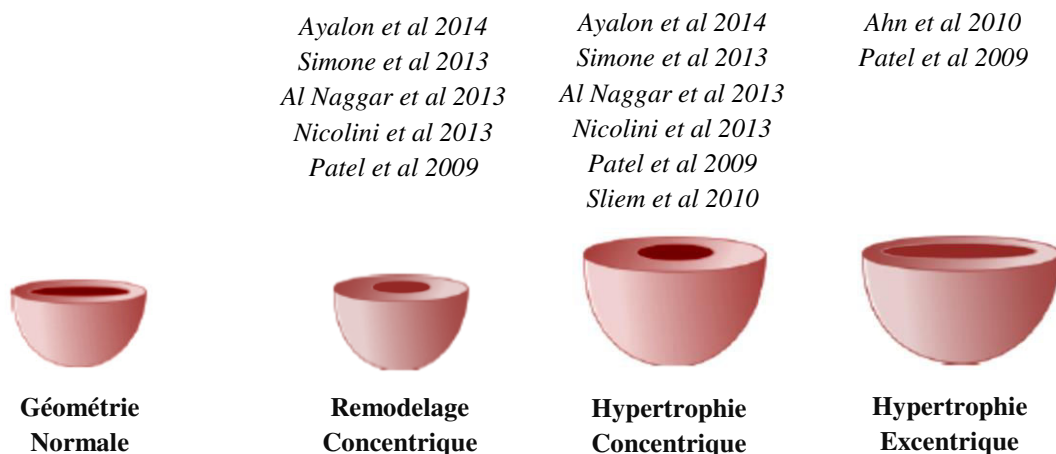


Figure 5. Effets du syndrome métabolique sur la géométrie ventriculaire gauche.

Traditionnellement, le remodelage auriculaire gauche dans les travaux scientifiques consacrés au SM est apprécié à partir du diamètre interne de l'atrium et secondairement de sa surface, mesurés en télédiastole. Dans la très large majorité des études, des augmentations de diamètres et de surfaces sont rapportées chez les patients SM (Ayalon et al 2014, Crendal et al 2013, Tadic et al 2011, Ahn et al 2010, de las Fuentes et al 2007, Ferrara et al 2007, Chinali et al 2004).

A la différence du cœur gauche, les études qui s'intéressent au remodelage du cœur droit dans le SM sont rares. Selon les quelques études disponibles, un élargissement de l'OD est décrit. Le diamètre, le volume télédiastolique, exprimé en valeur absolue ou indexé à la surface corporelle, ou encore la surface auriculaire télédiastolique par planimétrie, sont en effet en général rapportés supérieurs chez les sujets SM comparés à leurs homologues non-pathologiques (Tadic et al 2014, Tadic et al 2011). Le SM apparait également associé à un remodelage ventriculaire droit. Ainsi, l'épaisseur de la paroi libre du ventricule est augmentée (Tadic et al 2014, Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2010), les moyennes se situant selon les études entre 4.6 et 5.1mm contre environ 3.7 et 4.4mm pour les populations contrôles. L'étude de Tadic et al (2011) est la seule à investiguer la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire droite dans le SM, laquelle est rapportée à environ 26% sur un groupe de 265 sujets asymptomatiques. Cette prévalence est très similaire à la prévalence moyenne de l'hypertrophie ventriculaire gauche estimée à partir des études précédemment décrites (i.e. $27\pm 7\%$). Quant aux diamètres internes du VD, ils ne semblent pas être modifiés dans le SM (Tadic et al 2014, Tadic et al 2011).

2.1.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique au remodelage cardiaque.

Le SM est caractérisé par l'association de facteurs de risques cardiovasculaires décrits au chapitre 1.1 et dont chacun peut contribuer individuellement au remodelage cardiaque associé à cette entité clinique. Les adaptations morphologiques cardiaques précédemment décrites, notamment sur le cœur gauche, étant corrélées à l'IMC ou encore à l'obésité abdominale (Apridonidze et al 2011, Ivanovic et al 2010, Ferrara et al 2007), à l'hyperglycémie (Ivanovic et al 2010, Aijaz et al 2008, Ferrara et al 2007) et aux pressions artérielles systémiques (Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2010, Ferrara et al 2007), la contribution individuelle de l'obésité, du DMT2 et de l'HTA, en dehors et au sein de l'entité SM, est sommairement présentée.

L'obésité:

L'obésité est définie comme un excès d'adiposité corporelle et est caractérisée par la croissance disproportionnée des éléments constitutifs de la composition corporelle comprenant le tissu adipeux et la masse maigre. Pour des raisons pratiques, le poids corporel a très longtemps été utilisé comme un indicateur indirect



d'obésité. Reflet très imparfait du niveau d'adiposité corporelle, dans les années quatre-vingt a été introduit le concept d'IMC, représenté par le ratio entre le poids corporel sur la taille corporelle élevée au carré, et des seuils ont été établis chez des femmes et des hommes adultes (**Figure 6**) permettant de définir le surpoids ainsi que l'obésité et ses divers degrés (Roche et al 1981).

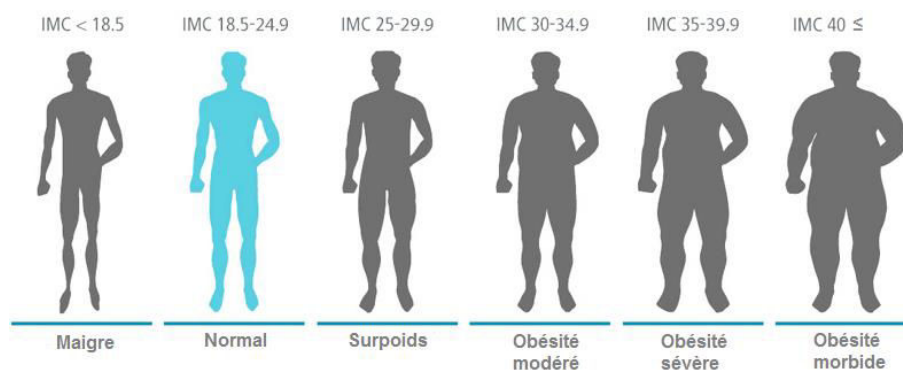


Figure 6. Classification du surpoids, de l'obésité et de ses degrés selon l'indice de masse corporelle (IMC, kg/m^2).

La très grande majorité des travaux de la littérature scientifique rapportent des valeurs de LVM exprimée en valeur absolue significativement plus élevées chez des patients obèses par rapport à des sujets normo-pondérés appariés en âge et en sexe (Lavie et al 2007, Di Bello et al 2006). Ce constat n'est pas systématique pour ce qui concerne la masse ventriculaire indexée aux dimensions corporelles (Abdelaziz, 2014, Saltijeral et al 2011, Iacobellis et al 2002), ceci pouvant toutefois être largement expliqué par la variable d'indexation, des différences intergroupes étant rapportées lorsque cette LVM

est indexée à la taille plutôt qu'à la surface corporelle (Hu et al 2015, Cuspidi et al 2009, Lang et al 2005, De Simone et al 2005, De Simone et al 1992). La **figure 7**, issue d'un travail réalisé par Rosa et al (2002) chez des individus normo-pondérés, en surpoids ou obèses sans HTA, illustre parfaitement ce propos.

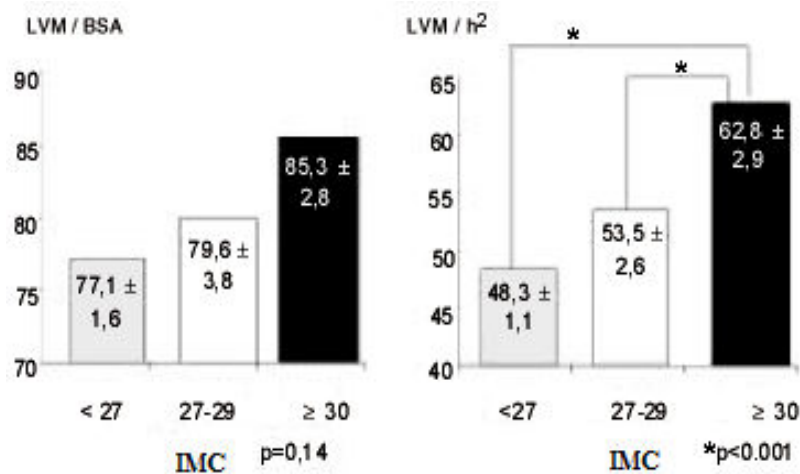


Figure 7. Masse ventriculaire gauche selon l'indice de masse corporelle chez des hommes et femmes adultes normotendus. LVM/BSA (g/m²): masse du ventricule gauche indexée à la surface corporelle, LVM/h² (g/m²): masse du ventricule gauche indexée à la taille. BMI (kg/m²): Indice de masse corporelle (IMC). D'après Rosa et al (2002).

Il n'existe à ce jour pas véritablement de consensus quant au type d'hypertrophie ventriculaire gauche associé à l'obésité, une hypertrophie concentrique étant rapportée pour certaines études (Antonini-Canterin et al 2014, Woodiwiss et al 2008, Lavie et al 2007, Wong et al 2004, Morricone et al 2002) et excentrique pour d'autres (Wierzbowska-Drabik et al 2013, Tumuklu et al 2007, Nakajima et al 1985, Messerli et al 1982); la sévérité de l'obésité ne contribuant vraisemblablement pas à expliquer cette divergence, comme démontré par le travail d'Avellar et al (2007) chez des individus sévèrement obèses (**figure 8**).

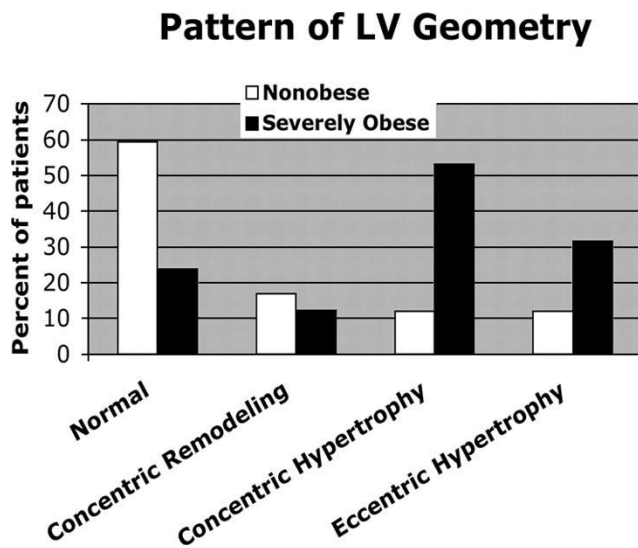


Figure 8. Géométrie cardiaque chez les sujets non obèses (n=59) et sévèrement obèses (n=455). D'après Avelar et al (2007).

Au regard des autres cavités cardiaques, un élargissement auriculaire gauche est également commun dans l'obésité (Movahed et al 2008). Pour exemple, McManus et al (2010) rapportent chez des hommes et femmes obèses une dilatation progressive de l'auricule gauche au cours d'une période de suivi de 16 ans, et ce indépendamment de la PA. Des corrélations étroites sont également observées dans cette même étude entre l'IMC et les dimensions internes de l'auricule gauche. Concernant les adaptations morphologiques droites, très peu de travaux sont disponibles. L'épaisseur de la paroi libre du VD ainsi que les dimensions auriculaires droites par échocardiographie standard (Sokmen et al 2013, Wong et al 2006) ou IRM (Chahal et al 2012) apparaissent majorées chez les sujets obèses et corrélées à l'IMC. Les modifications des diamètres internes du VD sont en revanche plus controversées (Otto et al 2004, Yildirimturk et al 2011, Sokmen et al 2013).

Le diabète de type 2.

Le DMT2 est lié à un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation, conduisant à un taux anormalement élevé de glucose dans le sang. En réponse à cette hyperglycémie chronique, les cellules insulino-sécrétrices du pancréas produisent davantage d'insuline, conduisant progressivement à un phénomène de résistance à l'insuline ou insulino-résistance. Cet accroissement de la

production d'insuline par le pancréas se poursuit et ce jusqu'à ce que ses cellules insulino-sécrétrices ne puissent plus répondre ou finissent par s'épuiser, nécessitant alors de placer le patient sous insulinothérapie. S'il existe deux formes de diabète, le DMT2 est très majoritaire, représentant 90% des patients atteints de diabète (Kim et al 2012).

Le DMT2 est défini par :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

Le DMT2 est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de l'inactivité physique. Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais de plus en plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent (Reinehr 2013).

Les études portant sur le remodelage ventriculaire gauche dans le DMT2 rapportent de manière consensuelle des augmentations de l'épaisseur pariétale relative et de la LVMi (Chillo et al 2012, Bella et al 2001). Les résultats concernant notamment les diamètres internes ventriculaires, et l'atrium gauche (OG) sont plus controversés (Anwa et al 2010, Tadic et al 2014, Hirayama et al 2000, Devereux et al 2000). Ainsi, le DMT2 modifie la géométrie ventriculaire gauche et induit principalement un remodelage concentrique ou une hypertrophie concentrique (Chillo et al 2012, Aigbe et al 2012, Ojji et al 2009, Bella et al 2001). Ces résultats sont observés chez des patients diabétiques normotendus (Chillo et al 2012, Aigbe et al 2012, Anwa et al 2010, Bella et al 2001) comme hypertendus (Anwa et al 2010, Bella et al 2001). La prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les diabétiques de type 2 normotendus varie entre 19% et 53% selon les études (Chillo et al 2012, Santra et al 2011, Anwa et al 2010, Ojji et al 2009, Struthers et Morris 2002, Bella et al 2001). Elle s'accroît avec HTA,

comme l'illustre parfaitement le travail de Bella et al (2001) conduit chez des témoins sains (n=1025), des diabétiques de type 2 (n=642), des hypertendus (n=614) et des diabétiques de type 2 présentant également HTA (n=874) (**Figure 9**). Les adaptations morphologiques gauches apparaissent par ailleurs liées à la durée et à la sévérité du diabète (Katz et al 2015, Santra et al 2011).

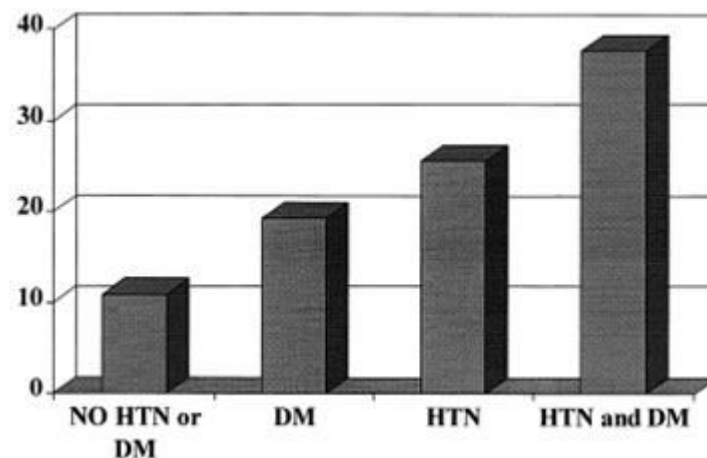


Figure 9. Prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez des témoins sains (NO HTN or DM), des diabétiques de type 2 (DM), des hypertendus (HTN) et des diabétiques de type 2 avec hypertension artérielle systémique (HTN and DM). D'après Bella et al (2001).

Les études portant sur le remodelage droit dans le DMT2 sont rares et font état de similitudes entre des sujets sains et les patients diabétiques concernant les diamètres internes et épaisseurs de la paroi libre du ventricule (Parsaee et al 2012, Abdelaziz et al 2011, Kosmala et al 2007, Karamitsos et al 2007, Kosmala et al 2004). La prévalence de l'hypertrophie droite n'a, à notre connaissance, pas fait l'objet d'études spécifiques. Sur une population de patients diabétiques de type 2, dont 33 sont normo-tendus et 40 hypertendus, comparés à des sujets contrôles, l'épaisseur de la paroi libre du VD est de respectivement 3.7 ± 0.8 , 3.8 ± 1.0 et 3.7 ± 0.7 mm (Kosmala et al 2004), valeurs moyennes donc très proches entre les 3 groupes et loin du seuil actuellement préconisé (e.g. 5mm) afin d'arrêter une hypertrophie ventriculaire droite.

L'hypertension artérielle systémique.

HTA est définie de façon consensuelle si, en absence de prise de médicaments antihypertenseurs et de toute pathologie aiguë, la pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou la PA diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, ces pressions étant obtenues dans le respect de certaines conditions : mesures au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 prises par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois (Amar et al 2012). Une classification a été établie par les sociétés européennes d'HTA et de Cardiologie, permettant d'établir la sévérité de HTA (**tableau 6**). Il apparaît globalement que plus le degré d'HTA est élevé, et plus la morbidité cardiovasculaire est accrue (Lewington et al 2002).

Catégorie	PAS	PAD
Optimale	< 120	et < 80
Normale	120-129	et/ou 80-84
Normale haute	130-139	et/ou 85-89
HTA grade 1	140-159	et/ou 90-99
HTA grade 2	160-179	et/ou 100-109
HTA grade 3	≥ 180	et/ou ≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et < 90

L'HTA systolique isolée doit être classée (1, 2, 3) selon la PAS dans les fourchettes indiquées, pourvu que la PAD soit < 90 mmHg. Les grades 1, 2 et 3 correspondent à une HTA légère, modérée et sévère respectivement. Ces dénominations ne sont plus utilisées pour éviter toute confusion avec la quantification du risque cardiovasculaire global.

Tableau 6. Classification de la sévérité de l'hypertension artérielle systémique (HTA) d'après la Société européenne d'hypertension et la Société européenne de cardiologie. (ESH/ESC European Heart Journal 2013). PAS : pression artérielle systolique. PAD : pression artérielle diastolique.

L'impact de HTA sur le remodelage cardiaque a fait l'objet de très nombreux travaux, dans la mesure où l'hypertrophie ventriculaire gauche est l'une des caractéristiques les plus reconnues de cette pathologie tensionnelle. Les études conduites sur des populations importantes de patients hypertendus révèlent toutefois une grande

variabilité de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche, les extrêmes allant de 10% (Saba et al 2001) à 70% (Mancia et al 2002), ceci étant parfaitement objectivé par la revue de la littérature de Santos et al (2014) présentée à la **figure 10**. Cette hétérogénéité est vraisemblablement expliquée par la présence ou non de pathologies associées (Bella et al 2011), par la durée (notion de *continuum*) ainsi que la sévérité de l'HTA (Santos et al 2014) et par les différents critères utilisés pour arrêter le diagnostic d'hypertrophie (Cuspidi et al 2012). Les formes prédominantes d'hypertrophie apparaissent toutefois être l'hypertrophie excentrique et l'hypertrophie concentrique (Cuspidi et al 2012, Santos et al 2014).

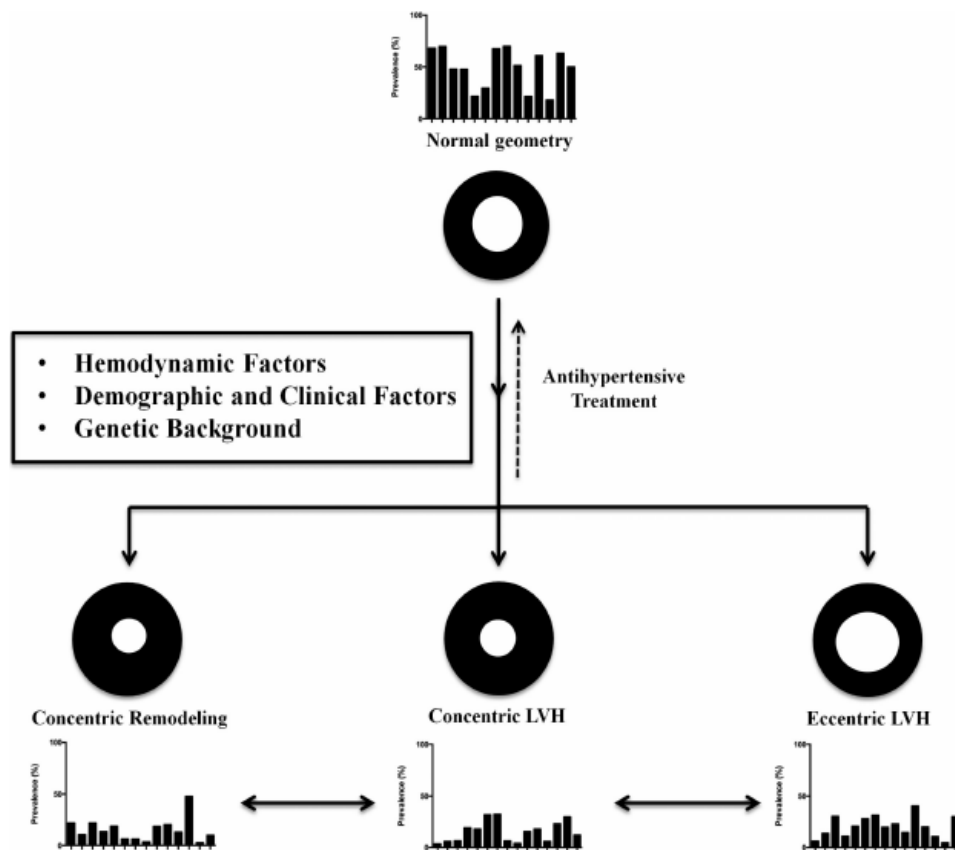


Figure 10. Représentation des différents types de géométrie ventriculaire gauche dans le cadre de l'hypertension artérielle systémique. Chaque barre rapporte la prévalence (%) des différents remodelages au sein d'une même étude, d'après Santos et al (2014).

Une augmentation des dimensions auriculaires gauches est en général rapportée chez les sujets hypertendus (Moreno-Ruiz et al 2015, Cuspidi et al 2013, Akintunde et al 2009, Tumuklu et al 2007), en correspondance avec la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (Cuspidi et al 2013).

Pour ce qui concerne le cœur droit, des valeurs significativement plus importantes de l'épaisseur de la paroi libre du VD sont rapportées chez des sujets hypertendus comparés à des sujets contrôles normotendus, et ce chez des patients ne présentant pas d'HTA artérielle pulmonaire (**tableau 7**).

Reference	Study population (n)		BMI (kg/m ²)	Blood pressure (mm Hg) ^a		RV wall thickness (mm)	
	HT	Control		HT	Systolic	Diastolic	HT
Gottdiener et al.	49	20	–	–	–	7 ± 2	4 ± 1 ^b
Nunez et al.	35	15	–	156 ± 4	96 ± 2	5.9 ± 1.5	3.7 ± 0.8 ^b
Lonati et al.	15	15	–	155 ± 10	99 ± 6	4.6 ± 0.6	3.2 ± 0.3 ^b
Galderisi et al.	20	30	28.6 ± 2.4	149 ± 10	99 ± 7	4.6 ± 0.8	4.0 ± 0.6 ^b
Cuspidi et al.	58	20	–	161 ± 20	101 ± 10	5.1 ± 0.9	3.6 ± 0.8 ^b
Akintunde et al.	100	50	27.6 ± 5.9	159 ± 18	93 ± 13	–	–
Cicala et al.	30	30	27.6 ± 3.0	145 ± 13	97 ± 7	4.8 ± 1.1	3.8 ± 0.8 ^b
Pedrinelli et al.	60	29	25.7 ± 2.1	139 ± 10	87 ± 9	3.8 ± 0.9	3.7 ± 0.7
Akkoç et al.	118	50	30 ± 4.4	174 ± 14	96 ± 10	5.6 ± 0.7	4.4 ± 0.5 ^b
Myśliński et al.	44	40	27.7 ± 3.5	157 ± 17	91 ± 12	3.94	2.8 ^b
Habib et al.	43	42	–	150 ± 21	100 ± 16	8 ± 2	5 ± 1 ^b
Cittadini et al.	41	40	25 ± 4.0	154 ± 20	101 ± 12	7 ± 2	4 ± 2 ^b
Cuspidi et al.	330	–	26.3 ± 3.7	139 ± 14	88 ± 9	5.5 ± 1.0	–
Tumuklu et al.	33	30	27.5 ± 4.5	137 ± 7	87 ± 4	5.5 ± 1.0	4.5 ± 0.6 ^b

Tableau 7. Impact de l'hypertension artérielle systémique (HT) sur l'épaisseur de la paroi libre du ventricule droit. BMI : indice de masse corporelle, RV : ventricule droit, BP : pression artérielle, b : différence entre patients hypertendus vs groupe témoin (p<0.01). Adapté de Tadic et al 2013.

Sur la base d'une valeur seuil de la paroi libre ventriculaire à 5mm, la prévalence de l'hypertrophie droite, varie selon les études entre 17 et 80% (Cuspidi et al 2013). Concernant l'OD, très peu d'études sont actuellement disponibles. Les travaux de Moreno-Ruiz et al (2015) et Pedrinelli et al (2010) n'établissent pas de différences morphologiques entre des populations témoins et des patients hypertendus présentant des degrés divers de pression artérielle systémique.

2.1.4. Effet sur l'hypertrophie cardiaque du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type 2 et/ou d'une hypertension artérielle systémique.

L'impact sur le remodelage cardiaque de l'association de ces principaux facteurs de risque au sein du SM a fait l'objet de divers travaux, lesquels concernent majoritairement le VG et suggèrent des effets synergiques et additifs. En effet, une augmentation progressive de la LVMi à la taille et de l'épaisseur pariétale relative en fonction du nombre de facteurs du SM est rapportée par Patel chez 1203 hommes et femmes âgés entre 24 et 43 ans (Figure 11).

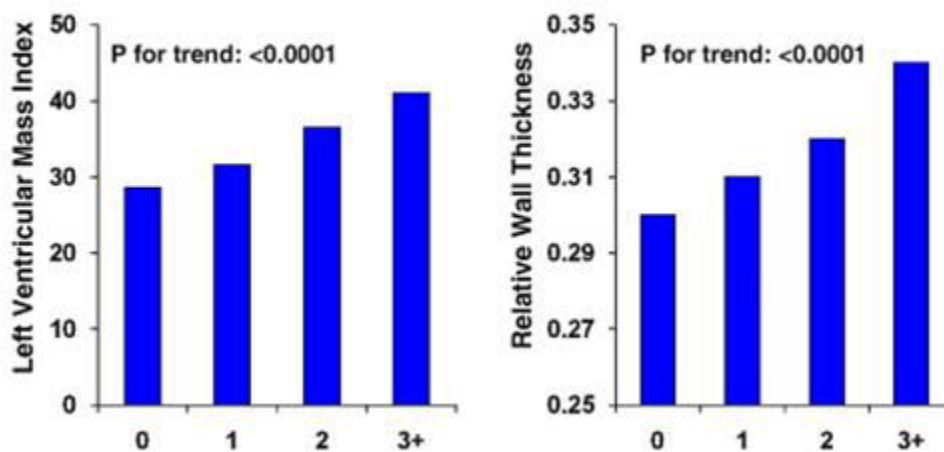


Figure 11. Effets du nombre de facteurs du syndrome métabolique sur le remodelage ventriculaire gauche. Masse ventriculaire gauche indexée à la taille g/m^{2.7} (à gauche) et épaisseur pariétale relative du ventricule gauche (à droite) chez des sujets avec 0 facteurs (n = 253), 1 facteur (n = 236), 2 facteurs (n = 207) et 3 facteurs ou plus (n = 134): the Bogalusa Heart Study, d'après Patel et al (2009).

Ces résultats ne sont pas spécifiques à l'étude de Patel et al (2009) et ne semblent pas spécifiques au VG puisque des observations similaires sont observées d'une part par d'autres auteurs (Apridonidze et al 2011, Tadic 2011, Allebban et al 2010, Mahmud et al 2009, Azevedo et al 2007, De las Fuentes 2007, Burchfiel et al 2005) et peuvent d'autre part être étendus à l'OG (Tadic 2012, Azevedo et al 2007, De las Fuentes 2007), comme présenté à la figure 12.

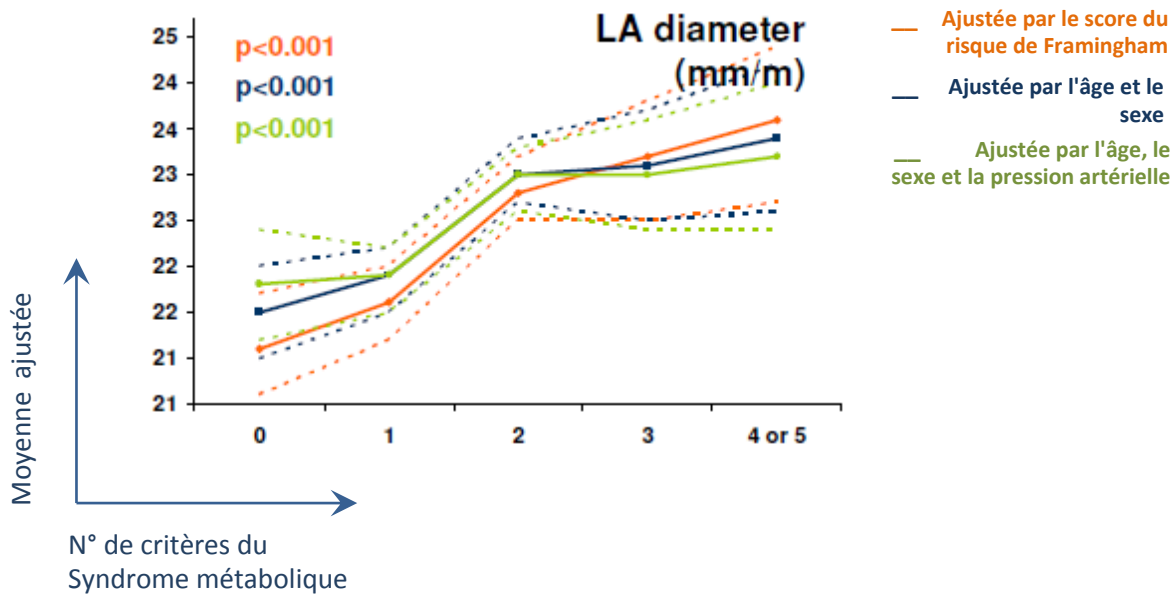


Figure 12. Diamètre interne de l'oreillette gauche (LA) indexée à la taille (mm/m) en fonction du nombre de critère du syndrome métabolique. Les lignes pointillées représentent les bornes de l'intervalle de confiance à 95 %. Adapté d'Azevedo et al (2007).

La présence d'un DMT2 et/ou d'une HTA semblent jouer un rôle majeur sur le remodelage gauche. Sliem et al (2011) ne retrouvent en effet pas de différences d'épaisseurs pariétales absolues ou relatives ou encore de LVMi à la taille entre des sujets contrôles appariés en âge et en sexe et des patients SM non hypertendus et non diabétiques alors que les homologues de ce dernier groupe mais avec un diabète et une HTA présentent des valeurs significativement augmentées. Des résultats similaires sont rapportés par Aijaz et al (2008) chez des hommes uniquement, les femmes avec SM « isolé » présentant dans cette étude des valeurs également supérieures aux témoins (**figure 13**).

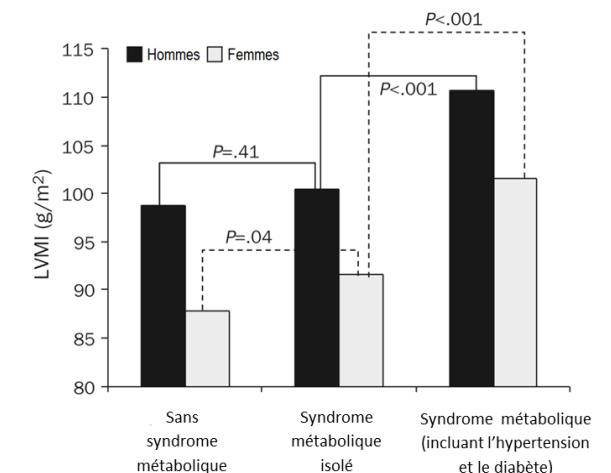


Figure 13. Masse ventriculaire gauche indexée à la surface (LVMI, g/m^2) chez des hommes et femmes sans syndrome métabolique, avec un syndrome métabolique isolé et avec un syndrome métabolique en présence d'une hypertension artérielle et d'un diabète de type 2, d'après Aijaz et al (2008).

Des différences morphologiques, qui touchent aussi bien le VG que droit, sont observées par Paneni et al (2013) entre des témoins sains et un groupe de patients SM sans diabète, le remodelage ventriculaire étant toutefois exacerbé chez les individus SM diabétiques. Le SM en absence d'HTA conduit également à une augmentation de la masse ventriculaire indexée et des épaisseurs pariétales du VG (Al Naggar et al 2015). Cet accroissement de la LVM apparait toutefois plus important chez des hommes et des femmes SM hypertendus en comparaison à des sujets seulement hypertendus, comme illustré à la **figure 14** (Mulè et al 2008).

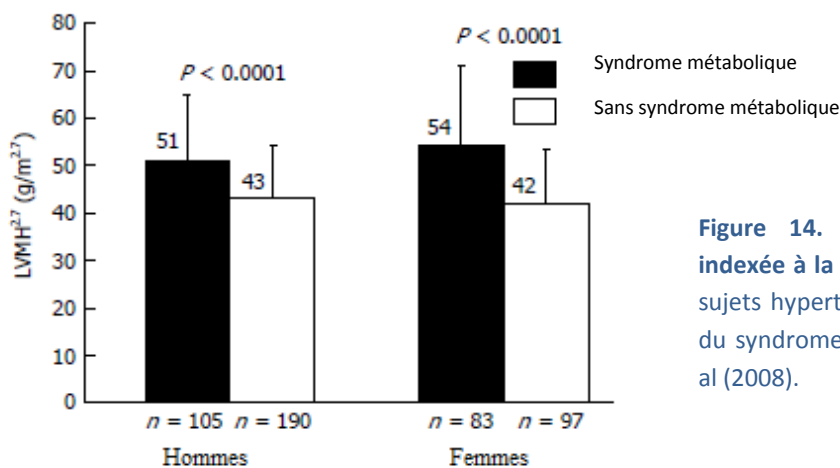


Figure 14. Masse ventriculaire gauche indexée à la taille (LVMH, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) chez des sujets hypertendus en présence et absence du syndrome métabolique, d'après Mulè et al (2008).

Par ailleurs, au sein de ces populations hypertendues, l'incidence de l'hypertrophie ventriculaire gauche est plus importante chez les patients avec SM que chez ceux non SM (Ratto et al 2015, Mule et al 2008, Schillaci et al 2006, Grandi et al 2006). Pour ce

qui concerne l'obésité, Atabek et al (2011) établissent une augmentation plus marquée de la LVM indexée chez les individus obèses SM par rapport à leurs homologues sans syndrome.

2.2. Adaptations de la fonction globale ventriculaire.

2.2.1. Variables d'intérêt.

Les principales variables issues de l'examen échocardiographique permettant d'évaluer la fonction globale ventriculaire, systolique comme diastolique, dans le SM et leur méthodologie de mesure sont détaillées à la rubrique *matérielle et méthodes* (5.2). Elles sont ici brièvement rappelées facilitant la compréhension du lecteur. Etant donné l'impact de l'âge sur ces variables fonctionnelles (notamment diastoliques), il est précisé que les valeurs normales, lorsque renseignées, sont présentées pour chaque paramètre pour une population **dans la tranche d'âge 40-60 ans**.

Cœur gauche.

La fonction systolique ventriculaire gauche résulte de l'interaction complexe de phénomènes faisant intervenir l'architecture et l'organisation des fibres myocardiques au sein du mur, leurs propriétés intrinsèques de contractilité, les conditions de charge et la contrainte pariétale ainsi que la fréquence cardiaque. L'analyse de la fonction systolique globale ventriculaire gauche dans la bibliographie consacrée au SM repose principalement sur des changements de dimensions internes et de volumes. Les paramètres les plus fréquemment utilisés concernent pour le VG majoritairement la **fraction d'éjection (FE)** et secondairement **la fraction de raccourcissement (FR)**. La FE est généralement calculée à partir de l'incidence apicale 4 et 2 cavités selon la méthode de Simpson biplan. La valeur normale est estimée autour de $62 \pm 5\%$ pour les hommes et $64 \pm 5\%$ pour les femmes (Lang et al 2015), une valeur inférieure à 55% indiquant pour les deux sexes une anomalie de la fonction systolique (Lang et al 2005). La FR est calculée en imagerie en mode temps-mouvement à partir des diamètres télédiastoliques et télésystoliques, et sa valeur normale est supérieure à 25%, la majorité des sujets non-pathologiques ayant des valeurs comprises entre 28 et 44 %

(Klimczak et al 2013). La dépendance des conditions de charge et de fréquence cardiaque, les approximations quant aux volumes télédiastoliques et télésystoliques inhérents à l'échocardiographie, font de ces paramètres des indices très globaux qui présentent des limites évidentes lorsqu'il s'agit d'appréhender notamment les propriétés intrinsèques de contractilité tissulaire. Une approche plus fine et compréhensive intègre aujourd'hui d'autres paramètres qui seront abordés au chapitre 2.3.

La fonction diastolique globale ventriculaire gauche correspond à la fonction de remplissage de ce ventricule. Elle est conditionnée par l'interaction de plusieurs facteurs, dont les propriétés intrinsèques de relaxation, la compliance myocardique, les conditions de précharge, la qualité de la systole auriculaire gauche, l'organisation des fibres au sein du mur ventriculaire et la systole ventriculaire précédente et enfin la fréquence cardiaque. L'évaluation quantitative de la fonction diastolique globale du VG dans les travaux dédiés au SM repose principalement sur un examen du flux transmitral, obtenu en mode doppler pulsé selon une incidence 4 cavités. Les paramètres suivants sont appréhendés : - la vitesse maximale du flux protodiastolique (**onde E**) avec une valeur normale autour de 71 ± 13 cm/s (Oh et al 1997) et **le temps de décélération de l'onde E**, qui chez des sujets sains se situe habituellement autour 181 ± 19 ms avec un intervalle de valeurs normales compris entre 143-219 ms (Nageh[1] et al 2009), - la vitesse maximale du flux de remplissage actif (**onde A**) et - le **rapport E/A**, normalement supérieur à 1. Un autre paramètre souvent considéré dans le bilan est **le temps de relaxation isovolumique** (TRIV), calculé à partir du recueil concomitant des flux aortique et transmitral obtenus en mode doppler pulsé selon une incidence 5 cavités, et rapporté chez le sujet sain autour de 70 ± 15 ms, avec un intervalle de valeurs normales entre 60 et 100 ms (Nageh[1] et al 2009). La mesure de ces diverses variables autorise un premier niveau de graduation de la **dysfonction diastolique** ventriculaire gauche en 3 stades, comme présenté à la **Figure 16**.

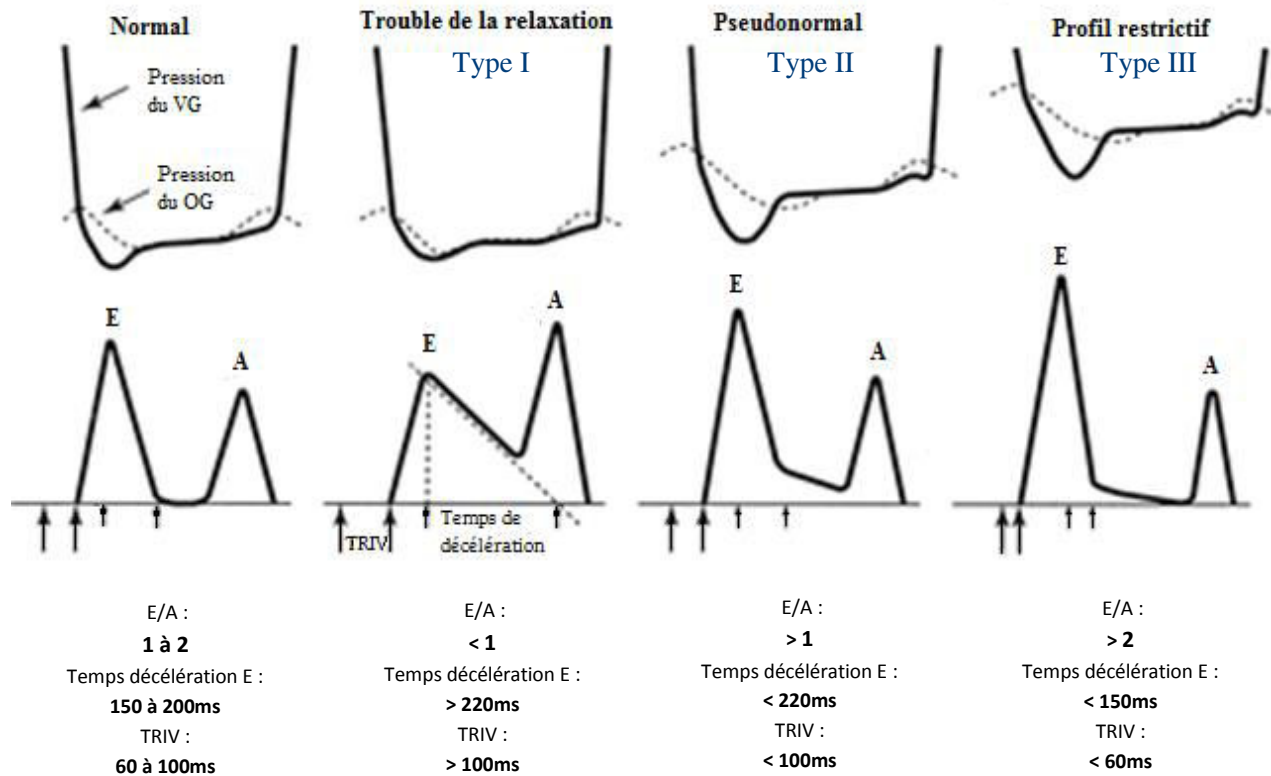


Figure 15. Profils de dysfonction diastolique ventriculaire gauche. Le **type 1** ou l'onde A est prédominante, le **type 2** avec un aspect apparemment normal du à la dominance de l'onde E, et le **type 3** avec une onde E prépondérante, un temps de décélération très court et une onde A de faible amplitude. TRIV : temps de relaxation isovolumique, VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche. D'après Appleton et al (1992).

L'examen du flux transmitral pour l'évaluation de la fonction diastolique globale du VG est pratiqué en routine clinique et permet en général un diagnostic assez fiable (Abergel 2005, Spirito et al 1986). La forte sensibilité des paramètres du flux transmitral à l'hémodynamique (précharge cardiaque tout particulièrement) est un élément important à considérer, pouvant expliquer les discordances de résultats d'une étude à l'autre au sein d'une même pathologie, comme il sera d'ailleurs montré au chapitre suivant dédié au SM. Une approche plus fine et complète de la dysfonction diastolique, proposée par la Société Américaine d'Echocardiographie (Nagueh[1] et al 2009), est possible par l'ajout aux variables échocardiographiques précédemment décrites d'autres paramètres comme la vitesse maximale de l'onde protodiastolique

mesurée à l'anneau mitral en mode TDI, le volume de l'OG, la durée de l'onde A diastolique négative du flux veineux pulmonaire ou encore les paramètres du flux mitral obtenus lors d'une manœuvre de Valsalva (figure 16). Cette approche combinée est aujourd'hui recommandée en clinique, elle améliore le pronostic et l'estimation du risque cardiovasculaire (Nagueh[1] et al 2009, Abergel 2005, Redfield et al 2002).

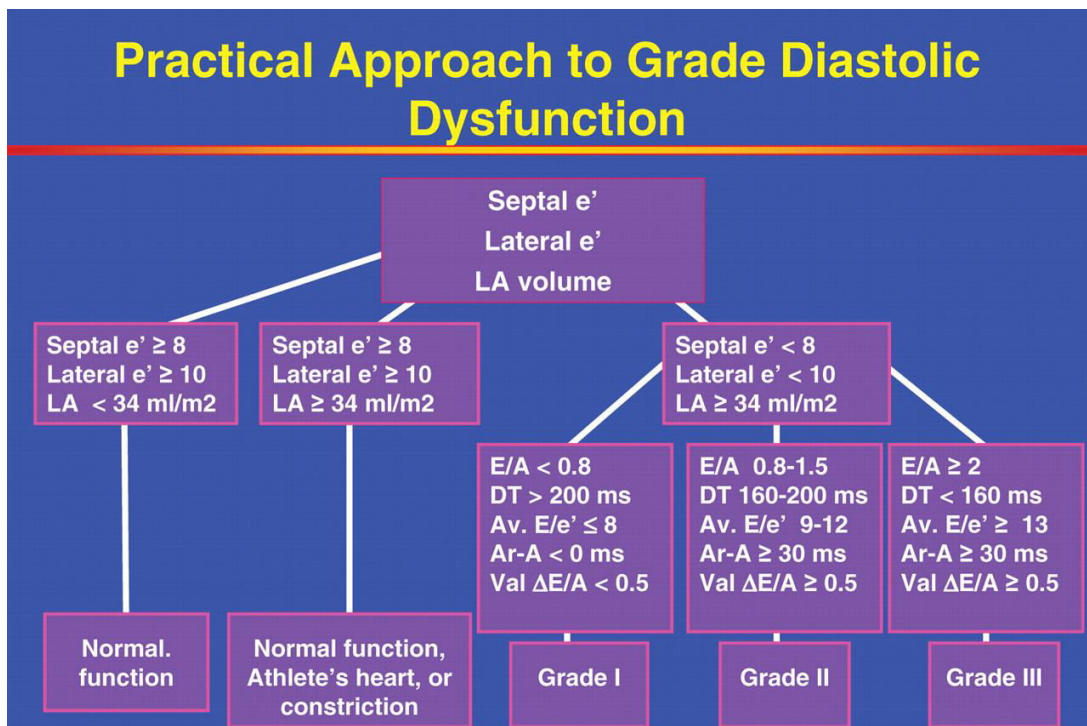


Figure 16. Graduation de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche, d'après Nagueh[1] et al (2009). LA: oreillette gauche, DT: temps de décélération, Av E/e: moyenne du ratio E/e_m des parois du ventricule gauche, Ar-A: durée de l'onde A du flux veineux pulmonaire moins durée de l'onde A sur du flux transmitral, Val $\Delta E/A$: différence du ratio E/A avant et après la manœuvre Valsalva.

Cœur droit.

L'exploration du cœur droit a trop longtemps été négligée par la communauté scientifique et les cliniciens, et est à ce jour pleinement justifiée par le caractère pronostic notamment de la dysfonction ventriculaire droite dans de nombreuses pathologies (Lang et al 2005, Rudski et al 2010). Cette exploration du cœur droit en échocardiographie est difficile et imparfaite, en raison notamment de sa géométrie complexe, et le recours à d'autres technologies comme par exemple l'IRM est parfois nécessaire, en particulier pour l'estimation des volumes et de la FE ventriculaire droite.

A noter la forte dépendance aux conditions de charge des paramètres issus du bilan standard droit.

L'analyse de la fonction systolique globale ventriculaire droite dans la littérature scientifique consacrée au SM repose essentiellement sur la mesure du **taux d'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)** et de la **FR de surface, dont la validité a été établie par comparaison à l'IRM** (Rudski et al 2010). Le TAPSE est un paramètre de fonction longitudinale, d'acquisition simple il est obtenu sur un tir en mode TM au niveau de l'anneau tricuspide. Sa valeur normale est d'environ 24 ± 3.5 mm et sa limite inférieure indiquant une anomalie est estimée à 16 mm (Lang et al 2015). La FR de surface est obtenue à partir d'une coupe apicale 4 cavités. La valeur normale est estimée autour de $49 \pm 7\%$ et on considère une anomalie en dessous d'une valeur de 35% (Rudski et al 2010, Lang et al 2015).

Les paramètres utilisés afin d'évaluer la fonction diastolique globale du VD sont globalement similaires à ceux décrits dans le chapitre dédié au VG mais concernent le flux tricuspide. Sur le modèle de la fonction diastolique ventriculaire gauche, une classification sur 3 stades de la dysfonction diastolique ventriculaire droite a été proposée (Rudski et al 2010) : 1- trouble de la relaxation : rapport $E/At < 0.8$; 2- flux pseudo-normal : rapport E/At 0.8-1 associé à soit un rapport $E/e^{tri} > 6$ (E^{tri} représentant la vitesse maximale de l'onde protodiastolique mesurée à l'anneau tricuspide sur la paroi libre en mode TDI), soit à un enregistrement du flux veineux sus-hépatique avec un flux diastolique important ; 3- flux restrictif : rapport $E/At > 2.1$, avec temps de décélération < 120 ms. La sensibilité, la spécificité et la valeur pronostique de cette classification reste toutefois à être établie. Aucune étude dans la littérature dédiée au SM n'a à ce jour rapportée de données utilisant cette approche combinée.

2.2.2. Fonction globale ventriculaire gauche dans le syndrome métabolique.

L'impact du SM sur la fonction globale ventriculaire gauche, systolique comme diastolique, a fait l'objet de nombreux travaux, répertoriés au [tableau 8](#).

Auteurs	Population	IMC	Age/sexe	Impact du n° de critères	DD	FE	E	A	E/A	TD	TRIV
Ertürk et al 2015	75 SM vs 58 témoins sains	30±4	47±1/H&F	-		↔	-	-	-	-	-
Ayalon et al 2014	91 SM vs 26 témoins sains	39±7	46±1/H&F	E/A		↔	↔	↑	↓	↔	-
Tadic et al 2014	108 SM vs 75 témoins sains	28±2	46±7/H&F	-		↔	-	-	↓	-	-
Gökdeniz et al 2014	76 SM vs 61 témoins sains	30±3	59±8/H&F	-		↔	-	-	↓	↑	-
Crendall et al 2013	92 SM vs 44 témoins sains	33±4	59±5/H&F	-		↔	↔	↑	↓	↔	↔
Hwang et al 2012*	331 SM vs 1228 témoins sains	27±3	53±8H&F	-		-	↔	↑	↓	↔	-
Tadic et al 2012	204 SM vs 76 témoins sains	26±3	53±8/H&F	A, E/A, TD, TRIV, LVDD	32%, ↑	↔	↔	↑	↓	↑	↑
Aksoy et al 2014	30 SM normotendus vs 30 témoins sains	29±2	45±8/H&F	-		↔	↓	↔	↓	↑	-
Fournier et al 2014	27 SM non-diabétiques vs 20 témoins sains	36±0	49±2/H&F	-		↔	↔	↑	↓	↔	↔
Crendal et al 2014	64 SM non-diabétiques vs 40 témoins sains	33±9	59±5/H&F	-	37%, ↑	↔	-	-	↓	-	-
Panemi et al 2013	84 SM non-diabétiques vs 120 témoins sains	26±6	51±5/H&F	-		↓	-	-	↓	↑	-
Nicolini et al 2013	100 MetS isolé vs 100 témoins sains	30±4	51±10/H&F	-		↔	-	-	↓♀	-	-
Seo et al 2011	42 MetS isolé vs 20 témoins sains	24±1	58±7/H&F	-		↔	↔	↔	↔	↔	-
Sliem et al 2011	59 MetS isolé vs 34 témoins sains	28±7	44±4/H&F	-		↔	-	-	↔	-	-

Auteurs	Population	IMC	Age/sexe	Impact du N ^{bre} de critères	DD	FE	E	A	E/A	TD	TRIV
Aijaz et al 2008	391 SM isolé vs 1266 témoins sains	31±6	62±10/H&F	LVDD	28%, ↑ ♀	↔	-	-	-	-	-
Tadic et al 2011	265 SM vs 118 témoins sains	26±8	53±10/H&F	-		↔	-	-	↓	↑	↑
Karakurt et al 2011	192 SM vs 20 témoins sains	32±13	54±8/H&F	-		↔	↓	↑	-	↑	↑
Mahmud et al 2009	46 SM vs 114 témoins, similaire IMC	30±1	47±2/H&F	-		↔	↔	↔	↔	↑	↔
Gong et al 2009	200 SM vs 194 témoins sains	29±4	50±8/H&F	↔	-	↔	↓	↑	↓	-	-
Turhan et al 2009	106 SM vs 106 témoins sains	30±4	54±11/H&F	-		↔	-	-	↓	↑	↑
De las Fuentes et al 2007	186 SM vs 110 témoins sains	35±6	51±11/H&F	A, E/A, TD, TRIV	29%, ↑	↔	↔	↑	↓	↑	↑
Wong et al 2005	173 SM vs 220 témoins sains	35±9	53±12/H&F	-		↓	↔	↑	↔	-	↔

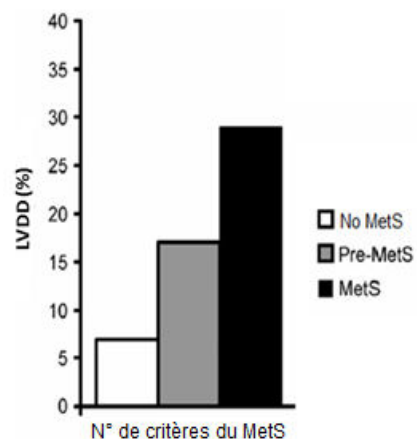
Tableau 8. Paramètres de la fonction globale systolique et diastolique issus de l'examen échocardiographique. H: homme, F: femmes, FE : fraction d'éjection, E: pic onde E, A: pic onde A, TD: temps de décélération de l'onde E, TRIV : temps de relaxation isovolumique, DD : dysfonction diastolique, ↔: similaire aux témoins, ↓: diminués en comparaison aux témoins, ↑: augmentées en comparaison aux témoins. * ajustés selon âge, sexe, Pression artérielle et glycémie. En gras: variables présentant des valeurs anormales.

Un consensus se dégage dans la littérature scientifique pour dire que le patient SM, asymptomatique et libre de toute cardiopathie, présente une fonction systolique globale ventriculaire gauche préservée. Dans la très grande majorité des travaux, les valeurs de FE ne diffèrent en effet pas entre les populations saines et SM, et lorsque des différences sont constatées, comme pour les travaux de Wong et al (2005) ou Panemi et al (2013), les valeurs restent supérieures aux valeurs seuils permettant de définir des anomalies systoliques.

Quant à la fonction diastolique, de manière générale, le rapport E/A apparait réduit chez les patients SM comparés à leurs homologues contrôles appariés en âge et en sexe, en raison majoritairement d'un accroissement de l'onde A, l'onde E de

remplissage passif n'apparaissant que rarement significativement diminuée. Cette réduction du rapport E/A est le plus souvent accompagnée d'un allongement du temps de décélération de l'onde E et du TRIV, même si ce constat n'est pas systématique et doit donc être nuancé, notamment pour ce dernier paramètre. Il est à noter que cette altération des paramètres diastoliques peut être mise en évidence indépendamment de l'augmentation de la LVM précédemment décrite au *chapitre 2.1*. (Ayalon et al 2014). Le diagnostic d'une dysfonction diastolique sur la base de ces indices individuels, dont les valeurs pour la grande majorité des études restent supérieures aux valeurs seuils établies par classes d'âge et de sexe, reste cependant difficile. L'application d'une approche combinée, telle que présentée précédemment, est assez rare dans la littérature dédiée au SM. Pour les quelques études disponibles, la prévalence de la dysfonction diastolique dans le SM varie de 28% à 37% et reste significativement plus élevée en comparaison aux populations contrôles (Crendal et al 2014, Tadic et al 2012, Aijaz et al 2008, De las Fuentes et al 2007). Pour exemple, dans l'étude de De las Fuentes et al (2007), sur un groupe de 186 sujets SM et 110 contrôles, il est estimé une prévalence de la dysfonction diastolique à 29% chez les patients SM contre 7% pour le groupe témoin (**figure 17**).

Figure 17. Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (LVDD, %) chez des hommes et femmes sans syndrome métabolique (No MetS), avec 1-2 critère(s) du syndrome métabolique (Pre-MetS) et avec un syndrome métabolique en présence au moins de 3 critères (MetS). Adapté de De las Fuentes et al (2007).



2.2.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction globale ventriculaire gauche.

Tout comme pour le remodelage cardiaque, la plupart des paramètres issus du bilan échocardiographique permettant de caractériser la fonction globale ventriculaire

gauche, notamment diastolique, étant corrélés à l'IMC ou à l'obésité abdominale (Hwang et al 2014, Tadic et al 2011, Russo et al 2011), à l'hyperglycémie (Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2010) et aux pressions artérielles systémiques (Tadic et al 2011, Aijaz et al 2008, De las Fuentes et al 2007), la contribution individuelle de l'obésité, du DMT2 et de HTA, est sommairement présentée.

L'obésité.

Pour la très large majorité des études, la FE du sujet obèse ne diffère pas de celle de son homologue sain normo-pondéré (Yaseen, 2014, Barbosa et al 2013, Koopman et al 2012, Saltijeral et al 2011, Deng et al 2010, Orhan et al 2010, Lorch and Sharkey 2007, Tumuklu et al 2007, Di salvo et al 2006, Peterson et al 2004, Veille and Hanson 1994). Cette FE apparaît préservée même dans le cas d'une obésité sévère (Dorbala et al 2006, Pascual et al 2003). Il est à signaler que quelques études rapportent des «super» fractions d'éjection chez les patients obèses, avec des valeurs significativement supérieures aux valeurs des témoins (Pascual et al 2003, Iacobellis et al 2002). Tel est le cas, de l'étude de Pascual et al (2003), où il est établi, quel que soit le degré d'obésité, une FE entre 73-75% contre 66% pour les témoins sains ($p < 0.01$). La FE étant dépendante des conditions de charge et de la fréquence cardiaque, ce résultat est vraisemblablement expliqué par l'accroissement de la volémie associé à l'augmentation de masse grasse et à l'hyperstimulation sympathique basale.

Pour ce qui concerne la fonction diastolique, globalement, l'analyse des paramètres du flux transmitral montre des résultats très variables et contradictoires, sans qu'une tendance ne puisse se dégager. Alors que certaines études mettent en évidence des diminutions des vitesses maximales de l'onde E (Yassen et al 2014, Wong et al 2004, Willens et al 2004, Iacobellis et al 2002) ou du ratio E/A (Yassen et al 2014, Barbosa et al 2013, Wierzbowska-Drabik et al 2013, Willens et al 2004, Iacobellis et al 2002), chez des patients obèses en comparaison à des sujets normo-pondérés, d'autres travaux ne trouvent pas de telles différences sur l'onde E (Barbosa et al 2013, Wierzbowska-Drabik et al 2013, Orhan et al 2010, Di Bello et al 2006, Otto et al 2004, Di Salvo et al 2006) ou sur le ratio E/A (Saltijeral et al 2011, Di Salvo et al 2006, Otto et al 2004,

Wong et al 2004). En ce qui concerne le temps de décélération de l'onde E, ce paramètre montre lui aussi des résultats controversés, même si une majorité des études rapportent un allongement chez l'obèse (Orhan et al 2010, Di Bello et al 2006, Di Salvo et al 2006, Iacobellis et al 2002). Pour l'ensemble de ces paramètres, il est à signaler que dans la très grande majorité des cas, les valeurs rapportées restent toutefois dans les limites de la normale. Il apparaît enfin que dans les études où le temps de décélération de l'onde E est altéré, un allongement du temps de relaxation isovolumique soit également mis en évidence (Wong et al 2004, Orhan et al 2010, Iacobellis et al 2002, Di Bello et al 2006, Pascual et al 2003, Koopman et al 2012). En fait, le TRIV est l'anomalie diastolique la plus consistante chez l'obèse et à la différence des autres paramètres, des valeurs supérieures à la norme peuvent être obtenues (Di Bello et al 2006, Iacobellis et al 2002, Berkalp et al 1995). Des corrélations entre le TRIV et le degré d'obésité ont été décrites (Zarich et al 1991, Stoddard et al 1992), même si ce résultat n'est pas systématique (Pascual et al 2003). Une approche combinée permet en revanche d'établir clairement une prévalence de la dysfonction diastolique augmentée chez l'obèse, en lien avec l'IMC et, de fait, la sévérité de l'obésité (AlJaroudiet al 2012, Pascual et al 2003), tel que montré à la **figure 18**.

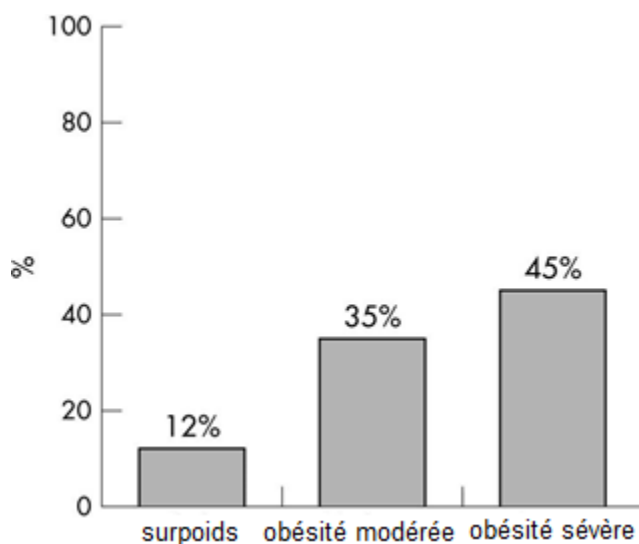


Figure 18. Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (%), chez des patients en surpoids ou obèses, d'après de Pascual et al (2003).

Le diabète de type 2.

Pour la fonction systolique, la plupart des études rapportent une FE chez les diabétiques similaire à celle des témoins sains (Tadic et al 2015, Nahar et al 2014, Ernande 2011, Aigbe et al 2012, Gaber et al 2010, Cosson et al 2007, Kosmala et al 2004, Fang et al 2004). Ce même constat est également rapporté avec une technique d'imagerie plus précise comme l'IRM (Widya et al 2013).

Pour ce qui concerne la fonction diastolique, les vitesses maximales des ondes E et A, et par conséquent le rapport E/A, restent majoritairement non-significativement différentes des valeurs obtenues dans les groupes contrôles appariés en âge et en sexe (Mitrovska et al 2014, Elshahed et al 2008, Dicori et al 2007, Cosson et al 2007, Fang et al 2004). Des résultats plus controversés sont obtenus sur le TRIV qui peut apparaître augmenté (Aigbe et al 2012, Ernande et al 2011) ou non modifié (Mitrovska et al 2014, Patil et al 2011, Stahrenberg et al 2010, Cosson et al 2007). La prévalence de la dysfonction diastolique établie à partir d'une approche combinée est en règle générale supérieure dans les populations de patients diabétiques de type 2 par rapport aux populations contrôles (Mitrovska et al 2014, Ichikawa et al 2013, Aigbe et al 2012, Patil et al 2012, Ernande et al 2011, Danbauchi et al 2005, Poirier et al 2001, Di bonito et al 1996), comme illustré à la **figure 19**. Certaines études rapportent par ailleurs un accroissement de cette prévalence avec la durée et la sévérité du diabète (Mitrovska et al 2014, Patil et al 2012, Masugata et al 2008, Danbauchi et al 2005).

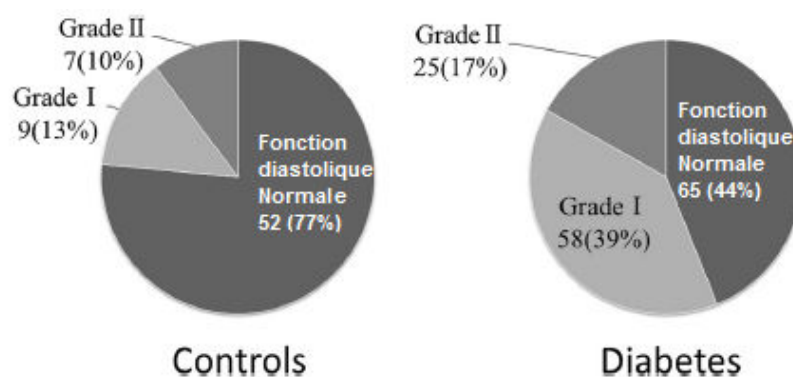


Figure 19. Niveau et prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (%), chez de témoins sains (à gauche) et des patients diabétiques de type 2 normotendus (à droite). Adaptée de d'Ichikawa et al 2013.

L'hypertension artérielle systémique.

Les patients hypertendus ne présentent normalement pas une FE modifiée par comparaison à leurs homologues normotendus appariés en âge et en sexe (Moreno-Ruíz 2015, Myslinski et al 1998). La prévalence de la dysfonction systolique ventriculaire gauche dans l'HTA (définie par une FE <50%) reste faible, au environ de 3,6% (Verdecchia et al 2005).

La dysfonction diastolique est en revanche une complication fréquente suite à l'élévation chronique de la PA et est considérée comme la première manifestation visible de la pathologie cardiaque chez les patients hypertendus (Iriarte et al 1995, Fouad et al 1987). La prévalence de la dysfonction diastolique reste très élevée chez les patients hypertendus, de 68 à 84% selon les travaux, et fortement dépendante de la sévérité et de la durée de l'HTA (Miller et Missov 2001, Inouye et al 1984). La dysfonction diastolique apparait intimement associée au remodelage cardiaque et en particulier à la présence d'une hypertrophie concentrique (Simone et al 2005, Douglas et al 1989), ce lien n'étant pas inclusif puisqu'une dysfonction diastolique peut exister chez l'hypertendu sans augmentation de la LVM (De Mora et al 1997, Hartford et al 1984).

2.2.4. Fonction globale ventriculaire droite dans le syndrome métabolique.

A la différence du VG, peu de travaux dans la littérature scientifique consacrée au SM sont centrés sur la fonction du VD et il convient donc de rester prudent quant aux conclusions à tirer.

Auteurs	Population	Age/sexe	TAPSE	FR	Et	At	E/At	TDt	TRIVt
Ertürk et al 2015	75 SM Vs 58 témoins sains	47±1/H&F	↔	-	-	-	-	-	-
Gökdeniz et al 2014	76 SM Vs 61 témoins sains	59±8/H&F	↓	-	-	-	-	-	-
Tadic et al 2014	108 SM Vs 75 témoins sains	46±7/H&F	-	-	-	-	↓	↑	-
Panemi et al 2013	84 SM non-diabétiques Vs 120 témoins sains	51±5/H&F	-	↓	-	-	-	-	-
Tadic et al 2011	265 SM Vs 118 témoins sains	53±10/H&F	↔	↔	-	-	↓	↑	↑
Karakurt et al 2011	192 SM Vs 20 témoins sains	54±8/H&F	↓	-	-	-	-	-	-

Tableau 9. Paramètres de la fonction globale systolique et diastolique issus de l'examen échocardiographique.

H: homme, F: femmes, TAPSE: taux d'excursion systolique de l'anneau tricuspide, FR: fraction de raccourcissement de surface, Et: pic onde E, At: pic onde A, TDt: temps de décélération de l'onde E, TRIVt: temps de relaxation isovolumique, ↔: similaire aux témoins, ↓: diminué en comparaison aux témoins, ↑: augmenté en comparaison aux témoins.

Concernant la fonction systolique, l'analyse du TAPSE et de la FR de surface montre des résultats très variables entre les études (**tableau 9**). Cependant, il est à signaler que les valeurs rapportées se situent très généralement dans les limites de la normale. La fonction diastolique globale droite dans le SM reste extrêmement peu documentée. A notre connaissance, seules deux études du même groupe (Tadic et al 2014, Tadic et al 2011) sont disponibles et rapportent des réductions du rapport E/At, du temps de décélération de l'onde Et ou encore du TRIV chez les patients SM par rapport aux contrôles appariés en âge et en sexe.

2.2.5. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction globale ventriculaire droite.

L'obésité.

L'impact de l'obésité sur la fonction systolique globale du VD est nettement moins bien documenté que pour le VG. Toutefois, un consensus existe pour dire chez le patient asymptomatique la FE est préservée et ce quel que soit l'IMC (Wong et al 2006). Le taux d'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide n'apparaît majoritairement

pas significativement différent chez les sujets obèses comparés aux contrôles normopondérés (Wierzbowska et al 2013, Yildirimturk et al 2011, Orhan et al 2010, Di Salvo et al 2006, Wong et al 2004).

La littérature concernant la fonction diastolique ventriculaire droite est pauvre et se limite à une approche individuelle centrée sur les paramètres du flux tricuspide. Les quelques études disponibles rapportent chez l'obèse une onde E et similaire aux témoins tandis que l'onde A est augmentée et le rapport E/A diminué (Sokmen et al 2013, Sürücü et al 2008, Otto et al 2004). Lorsque rapportés, le TRIV et le temps de décélération de l'onde E apparaissent similaires en comparaison avec les témoins non obèses (Sürücü et al 2008).

Le diabète de type 2.

La fonction systolique globale ventriculaire chez le diabétique de type 2 est également moins étudiée sur le côté droit que gauche du cœur. Le taux d'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide est habituellement similaire à celui des témoins (Tayyareci et al 2010, Gaber et al 2010, Mittal et al 2007, Kosmala et al 2004), à l'exception du travail de Parsae et al (2011) pour lequel une réduction significative est décrite chez les patients diabétiques. Quant à la FR de surface, elle est rapportée inchangée pour Nahar et al (2015) et réduite pour Mittel et al (2007).

Les données de la littérature apparaissent plus controversées pour la fonction diastolique globale. Par comparaison aux sujets témoins, le pic de l'onde E chez le diabétique est diminué dans quelques études (Nahar et al 2015, Karamitsos et al 2007) ou non modifié pour d'autres (Parsae et al 2011, Eishahed et al 2008). L'onde A est généralement significativement augmentée et le rapport E/A réduit pour une partie seulement des études (Nahar et al 2015, Parsae et al 2011, Karamitsos et al 2007). Le temps de décélération de l'onde E et le TRIV sont irrégulièrement documentés, une altération du premier est rapportée par Parsae et al (2011) alors que des résultats controversés sont obtenus pour le second (Gaber et al 2010, Kosmala et al 2004).

L'hypertension artérielle systémique.

Dans HTA, la fonction systolique du VD est normale si on se réfère au taux d'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (Cuspidi et al 2010, Pedrinelli et al 2010, Cuspidi et al 2009, Tumuklu et al 2007, Ciscala 2002), lequel apparait d'ailleurs inchangé quel que soit le degré d'HTA (Pedrinelli et al 2010). La FR de surface est peu documentée, elle est rapportée significativement diminuée dans l'étude d'Akintunde et al (2010) cependant les valeurs restent dans les limites normales des recommandations.

Pour ce qui concerne la fonction diastolique, généralement la présence d'une HTA affecte les vitesses maximales des ondes Et ou At et le rapport E/At est habituellement diminué (Akintunde et al 2010, Pedrinelli et al 2010, Tumuklu et al 2007, Ciscala 2002, Akkoç et al 1999, Myslinski et al 1998, Cuspidi et al 1989). Le temps de décélération de l'onde Et apparait dans la plupart des travaux similaire chez l'hypertendu comparé au référent normotendu (Pedrinelli et al 2010, Akkoç et al 1999, Myslinski et al 1998).

2.2.6. Effet sur la fonction globale diastolique ventriculaire gauche et droite du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type II et/ou d'une hypertension artérielle systémique.

L'impact du nombre de facteurs du SM sur la dysfonction diastolique du VG a été bien décrit par Tadic et al (2011) dans un travail portant sur 204 patients, pour lesquels les auteurs rapportent une augmentation progressive ($p < 0.001$) de la prévalence de la dysfonction avec le nombre de facteurs (**Figure 20**).

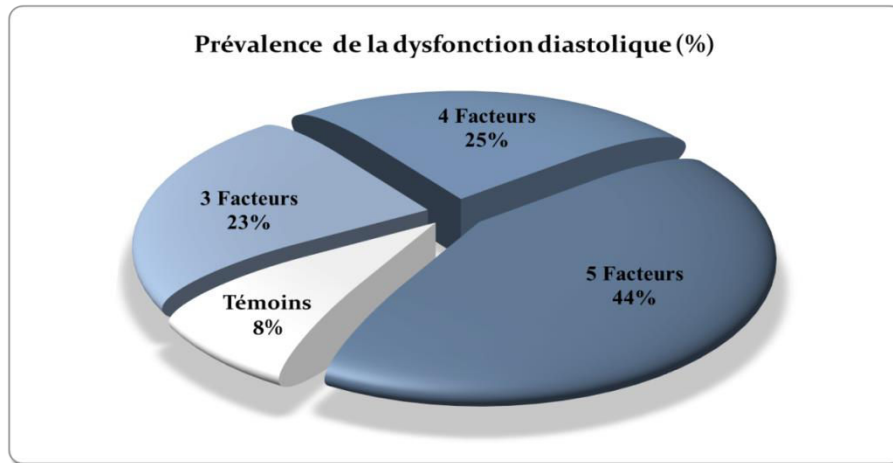


Figure 20. Prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche (%), chez des sujets sains et des patients en syndrome métabolique en fonction du nombre de facteurs présents. Adapté de Tadic et al 2011.

Dans cette étude, il est à signaler que le groupe avec 5 facteurs présente des valeurs de l'onde A, du rapport E/A, du temps de décélération de l'onde E et du TRIV en dehors des valeurs normales. Cette atteinte progressive en fonction de l'accumulation des critères du SM est également observée par Azevedo et al (2007) après ajustement selon le sexe, l'âge et la PA (**figure 21**).

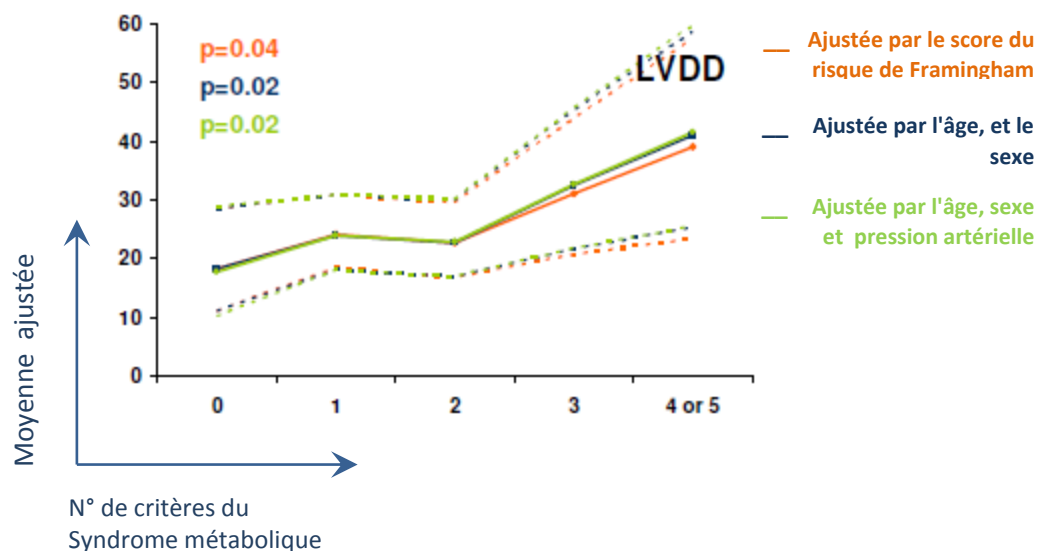


Figure 21. Prévalence de la dysfonction diastolique (%) en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique. Les lignes en pointillé représentent les bornes de l'intervalle de confiance à 95%. Adapté d'Azevedo et al. 2007.

Lorsque HTA, le diabète ou l'obésité sont associés chez le même sujet, la fonction diastolique ventriculaire gauche est caractérisée par des atteintes plus importantes que dans le cas où une seule pathologie est présente. Ainsi, les données de l'étude de Di Stante et al (2005) montrent que la prévalence de la dysfonction diastolique modérée ou sévère est significativement plus élevée ($p < 0,001$) chez les sujets obèses diabétiques (60%) que non-diabétiques (23%). Cette prévalence est majorée chez les patients obèses diabétiques quand une HTA ou une hypercholestérolémie existe. La présence d'une HTA ou d'une hypercholestérolémie accroît également davantage la prévalence de la dysfonction diastolique chez les individus obèses non-diabétiques. Des altérations plus marquées des principaux paramètres du flux transmitral sont rapportées par Cuspidi et al (2009) chez des sujets hypertendus SM en comparaison aux sujets hypertendus non SM et aux témoins sains, et ce quel que soit le sexe. D'ailleurs, le même phénomène est observé sur le VD dans cette même étude ([figure 22](#)).

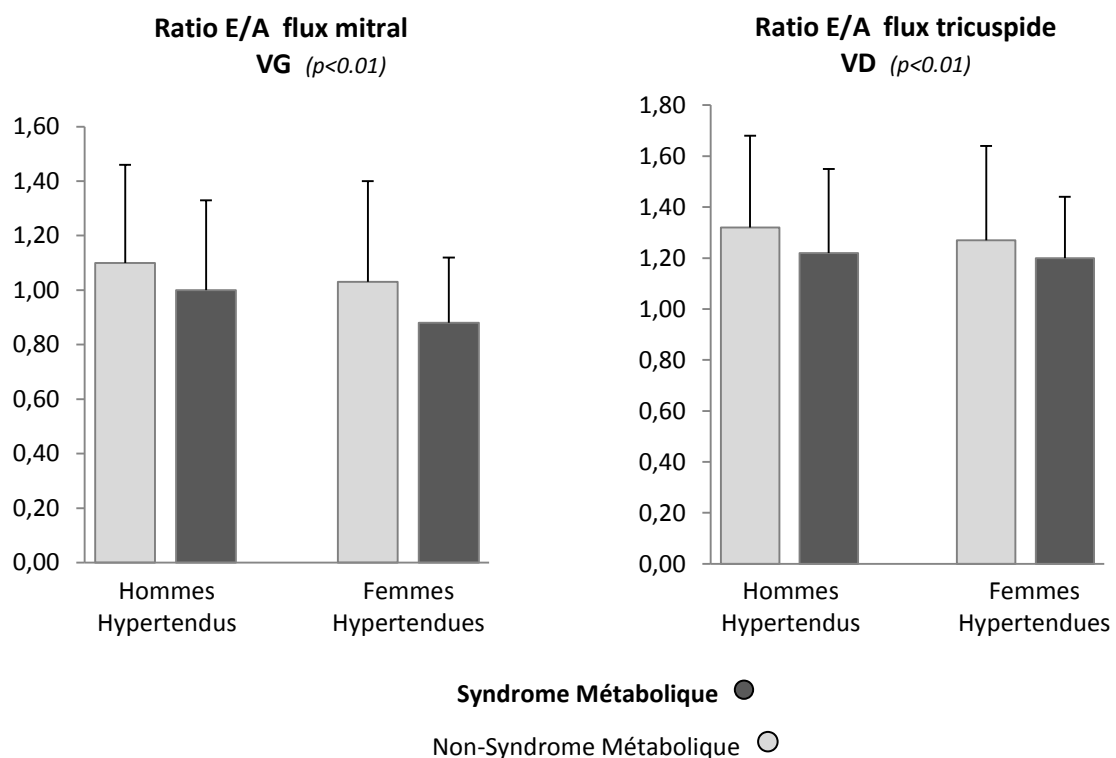


Figure 22. Ratio E/A du ventricule gauche (VG) et droit (VD) chez des hypertendus en fonction du sexe et la présence du syndrome métabolique. D'après les données de Cuspidi et al (2009).

Dans le même ordre d'idées, Panemi et al (2013) trouvent, chez des hommes comme chez des femmes, une altération majorée des paramètres du flux transmitral chez le patient diabétique de type 2 avec SM que chez son homologue sans ce syndrome. Ces mêmes auteurs rapportent des résultats identiques sur la fonction globale diastolique du VD. Une prévalence accrue de la dysfonction diastolique est établie chez des sujets obèses avec SM par rapport à des obèses métaboliquement « sains » (Wang et al 2015). Dans le SM « isolé » c'est-à-dire en l'absence d'HTA et de DMT2, Aijaz et al (2008) ne rapportent aucune différence avec le groupe contrôle quant à la prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche, ce résultat n'étant toutefois pas retrouvé pour les femmes. En revanche, les femmes comme les hommes SM hypertendus et diabétiques font état d'une prévalence plus importante par rapport aux sujets témoins mais aussi aux patients avec SM « isolé » (figure 23).

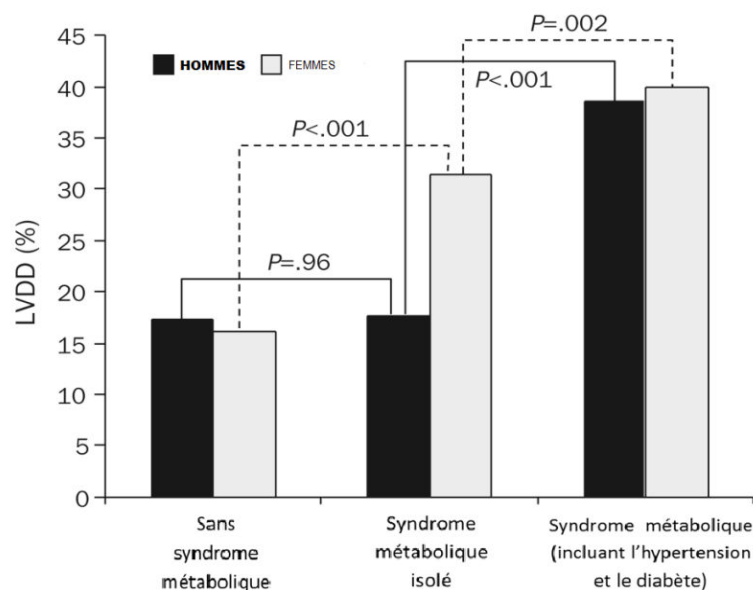


Figure 23. Prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche (LVDD, %) chez des hommes et femmes sans syndrome métabolique, avec un syndrome métabolique isolé et avec un syndrome métabolique en présence d'une hypertension artérielle et d'un diabète de type 2 ; d'après Aijaz et al (2008).

2.3. Adaptations de la fonction régionale myocardique.

2.3.1. Outils d'analyse et variables d'intérêt.

L'étude de la fonction cardiaque globale traitée dans le chapitre précédent repose essentiellement sur des paramètres de fonction ventriculaire évalués à partir d'indices volumiques ou de vitesses de flux sanguins intracavitaires et vasculaires. Ces mesures apparaissent sensibles pour le diagnostic de cardiopathies installées et le suivi de leurs évolutions et présentent par ailleurs une bonne validité pronostique (Solomon et al 2005, Khouri et al 2004, Cheitlin et al 1997). **Elles ne rendent toutefois pas compte de la complexité des mécanismes impliqués dans les phénomènes de contraction et relaxation myocardiques et n'autorisent pas la mise en évidence de dysfonctions régionales infracliniques.** En fait, les paramètres de la fonction globale n'appréhendent pas de façon spécifique les propriétés intrinsèques de contractilité et relaxation tissulaires, qui restent toutefois très difficiles à évaluer à l'aide d'outils de mesure non-vulnérants. La fonction régionale myocardique est caractérisée par un épaissement suivi d'un amincissement pariétal au cours du cycle cardiaque, lesquels sont largement dépendants de l'organisation des fibres au sein du mur, de la perfusion myocardique et enfin du stress s'appliquant à la paroi, lequel est en grande partie déterminé par les conditions de charge. Les fibres myocardiques sont orientées au sein du mur ventriculaire gauche selon une structure hélicoïdale, les fibres sous-endocardiques étant très verticalisées, et orientées de façon quasi parallèle au grand axe longitudinal du ventricule (avec un pas à droite vu de l'apex), les fibres du mur médian étant disposées de façon circonférentielle par rapport à cet axe, les fibres sous-épicaudiques étant quant à elles très obliques (avec cette fois un pas à gauche, cette opposition par rapport aux fibres du sous-endocarde étant à l'origine de contraintes de cisaillement utiles pour l'énergétique et l'efficacité cardiaques), avec un angle d'environ 60° par rapport aux fibres du sous-endocarde (**figure 24**).

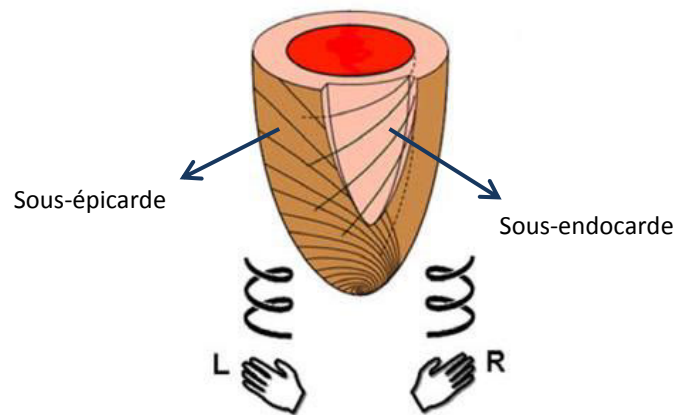


Figure 24. Orientation des fibres du sous-endocarde et du sous-épicaire du ventricule gauche d'après Sengupta et al (2007).

L'organisation des fibres au sein de la paroi libre du VD est moins complexe, celles-ci étant principalement disposées par rapport au grand axe longitudinal de façon circumférentielle en superficie et longitudinale pour le reste du mur (Haddad et al 2008). Le myocarde se déforme lors de son activation et l'on assiste à des raccourcissements longitudinaux et circumférentiels, des épaisissements radiaux ainsi qu'en lien avec la spécificité de l'organisation des fibres au sein du mur ventriculaire gauche à des rotations apicales et basales inversées et de fait à une torsion selon le grand axe du VG. Le raccourcissement longitudinal gauche, assuré très majoritairement par les fibres du sous-endocarde, est une composante importante de la fonction ventriculaire qui a été très étudiée dans les travaux de la littérature scientifique dédié au SM, en raison probablement de la facilité (coupes apicales classiques en générale très accessibles) et bonne reproductibilité (supérieure aux déformations circumférentielles, radiales et aux rotations/torsions) de sa mesure mais aussi de la plus grande susceptibilité des couches du sous-endocarde à l'ischémie et à la fibrose, faisant de la fonction longitudinale la première altérée dans de nombreuses pathologies (Donal et al 2009). En raison de sa complexité géométrique et difficulté d'imagerie par échocardiographie, seule la composante longitudinale de la paroi libre du VD est à ce jour analysée dans les travaux de la littérature scientifique. A noter que par comparaison au VG, la performance du VD est essentiellement déterminée par la fonction longitudinale (Haddad et al 2008, Kukulski et al 2000). Pour toutes ces raisons,

seules les fonctions myocardiques régionales longitudinales pour les ventricules gauche et droit seront rapportées dans les chapitres suivants dédiés aux aspects méthodologiques de l'évaluation de la fonction myocardique régionale ou encore plus loin aux pathologies cardiométaboliques.

Les paramètres échocardiographiques permettant d'appréhender la fonction myocardique régionale de manière objective (en dehors de la simple inspection visuelle, très subjective, fortement dépendante du niveau d'expertise de l'opérateur et peu reproductible ; Sjøli et al 2009, Edvardsen et al 2002) sont essentiellement - des paramètres de mouvement mesurant la vitesse et le déplacement (l'intégrale temporelle des vitesses entre un instant t_0 et un instant t) myocardiques au cours du cycle cardiaque, ainsi que - des paramètres de déformation. Ces paramètres sont appréhendés principalement via deux techniques d'imagerie échocardiographique : le Doppler tissulaire (TDI) et la poursuite des signatures acoustiques ou STI. Depuis l'avènement de ces techniques, diverses études, la plupart réalisées sous l'égide des sociétés Américaines et Européennes de Cardiologie, ont été consacrées à l'établissement de normes, tant pour le VG (Voigt et al 2015, Moravi et al 2011) que droit (Rudski et al 2010), avec pour objectif de faciliter leur usage en routine clinique. Comme il sera présenté ci-après, même pour le TDI reposant pourtant sur une méthodologie commune aux différentes marques d'échographes, une variation des valeurs normales au sein d'une même tranche d'âge peut être observée pour certains paramètres ; aussi, au-delà de la moyenne, c'est à ce jour davantage la notion de valeur seuil qui représente un intérêt en pratique clinique. Pour ce qui concerne le STI, les choses sont encore plus compliquées en raison d'une absence d'harmonisation entre marques de la méthode de mesure (algorithmes différents, sous-endocarde seulement vs moyenne de l'ensemble du mur, différents logiciels, nomenclature des paramètres), ce qui est fort regrettable compte tenu de l'intérêt et de la sensibilité de la technique aux dysfonctions précoces infracliniques (*voir au début de ce chapitre 2.3.1.*). Etant donné l'influence de l'âge sur les divers paramètres de la fonction régionale myocardique, **les valeurs de référence indiquées aux paragraphes suivants sont données pour une tranche d'âge entre 40 et 60 ans.**

Apparue au début des années 1990, le TDI est une modalité d'imagerie fonctionnelle exploitant le signal ultrasonore en provenance des tissus myocardiques. Deux modalités sont principalement utilisées, le TDI spectral pulsé (*qui sera également présenté en partie matérielle et méthodes (5.3).*) pour l'évaluation des vitesses myocardiques et le TDI en mode bidimensionnel couleur, dont l'utilisation n'est pas recommandée pour l'estimation des vitesses, compte tenu de la perte de résolution temporelle et de la possible sous-estimation des pics, et concerne donc principalement l'évaluation des déformations. Cette modalité sera traitée dans le chapitre suivant en même temps que le STI. **Le TDI spectral pulsé** possède une très bonne résolution temporelle (<4ms), permettant l'acquisition d'une trace de vitesse myocardique bien définie et une bonne résolution dans la détection des pics, au dépend toutefois de la résolution spatiale. La dépendance de l'angle inhérent au mode Doppler fait que son application concerne essentiellement les vitesses longitudinales, mesurées en coupes apicales 4, 3 et 2 cavités, lesquelles sont possibles et valides en principe sur les segments basaux et médians, même si en pratique clinique son usage actuel concerne principalement les vitesses de déplacement de l'anneau mitral et tricuspide. Les vitesses enregistrées présentent le profil échographique suivant (*voir aussi figure 64 page 141 Chapitre matériels et méthodes 5.3*) : - une phase systolique avec une onde positive (onde S, dénommée dans la suite de ce document de thèse onde S_m pour les parois du VG et S^{tri} pour la paroi libre du VD), une première phase négative correspondant au remplissage passif protodiastolique (onde E, dénommée dans la suite de ce document de thèse onde E_m pour les parois du VG et E^{tri} pour la paroi libre du VD) et suivie d'une deuxième onde négative télédiastolique coïncidant avec la systole auriculaire (onde A, dénommée dans la suite de ce document de thèse onde A_m pour les parois du VG et A^{tri} pour la paroi libre du VD). En pratique clinique, il est conseillé pour le VG de recueillir ces informations sur les parois septale, latérale, inférieure et antérieure et de les moyenner. Les vitesses en TDI Pulsé varient selon la paroi, étant généralement plus élevées au niveau latéral et inférieures au niveau septal pour le VG, et supérieures au niveau de l'anneau tricuspide sur la paroi libre en comparaison de l'anneau mitral. A titre d'exemple, les valeurs normales du pic de vitesse de **l'onde S_m** varient au sein de la tranche 40-60 ans entre 8.0 ± 1.2 (Dalen et al 2010) et 9.5 ± 1.2 (Rakowski et al 1996) cm/s pour la paroi septale et entre 8.8 ± 1.8

(Dalen et al 2010) et 11.0 ± 1.9 (Rakowski et al 1996) cm/s pour la paroi latérale. Un pic de vitesse de l'onde S_m inférieur à 6 cm/s est révélateur d'une anomalie fonctionnelle, étant donné qu'elle est corrélée à une FE inférieure à 50% (Gulati et al 1996). Les valeurs normales du pic vitesse de l'onde S^{tri} sont > 12 cm/sec avec une moyenne à 14.1 ± 2.3 (Lang et al 2015); des valeurs inférieures à 10 cm/s doivent conduire à soupçonner une anomalie fonctionnelle (Mor-Avi et al 2011). La reproductibilité intra et inter-observateur, calculée à partir des valeurs moyennes des parois septale et latérale, est estimée d'environ 11% (Thorstensen et al 2010). Les valeurs moyennes du pic de vitesse de l'onde E_m présentent quant à elles une étendue plus importante, variant d'une étude à l'autre, entre 9.2 ± 1.4 (Rakowski et al 2006) et 12.2 ± 2.3 (Nagueh et al 2009) cm/s pour la paroi septale et entre 12.5 ± 3.7 (Dalen et al 2010) et 16.1 ± 2.3 (Nagueh et al 2009) cm/s pour la paroi latérale du VG. Une valeur seuil à 8 cm/s pour la paroi septale et 10 cm/s pour la paroi latérale est généralement retenue afin de définir une anomalie fonctionnelle. Pour le VD, les valeurs moyennes se situent autour de 14.1 ± 2.3 cm/s avec un seuil à environ 10 cm/s (Lang et al 2015). La reproductibilité intra et inter-observateur de l'onde E_m est estimée à environ 15% (Thorstensen et al 2010). Au niveau du cœur gauche comme du cœur droit, la mesure des vitesses maximales protodiastoliques des flux sanguins (mitraux et tricuspides) en mode Doppler classique et myocardiques en mode TDI et le calcul de leur rapport (E/e_m et E/e^{tri}) apporte un élément pertinent pour l'examen de la fonction diastolique et en particulier l'estimation des pressions de remplissage, comme déjà discuté au chapitre 2.2.1. Un rapport $E/e_{m \text{ septal}} > 15$ est en faveur d'une élévation des pressions de remplissage du VG, un rapport < 8 indique des pressions normales alors qu'entre 8 et 15, le diagnostic n'est pas certain et doit tenir compte d'autres indices (Zile et al 2002, Garcia et al 1998). En pratique clinique, il est conseillé d'utiliser les valeurs moyennes des parois septales et latérales pour E_m , en adoptant la valeur seuil de 8 pour les pressions de remplissage normales et > 13 pour les pressions élevées, du fait que la valeur du pic de vitesse de l'onde E_m latérale est normalement supérieure à celle de l'onde E_m septale (Klimczak et al 2013). Pour le VD, un rapport $E/e^{tri} > 6$ indique une dysfonction diastolique et est associé à des élévations de la pression de l'OD (Pauliks et al 2005, Vogel et al 2002). Les principales limites de cette modalité sont:

- La dépendance de l'angle de tir qui, selon les recommandations ne doit pas être supérieur à 15°, limitant l'examen en pratique clinique à la seule fonction longitudinale, et aux segments basaux ; cette limite s'appliquant aussi au TDI couleur (voir ci-dessous);
- L'influence des mouvements du cœur dans la cavité thoracique lors du cycle cardiaque et la difficulté donc de maintenir l'échantillon Doppler dans la zone myocardique souhaitée pouvant ainsi affecter la mesure;
- La contraction des segments adjacents («tethering effect» pour les Anglo-Saxons), avec pour effet des vitesses enregistrées pouvant être normales alors que la contractilité/relaxation de la zone interrogée est altérée;
- Une dépendance des vitesses aux conditions de charge (Amà et al 2004), même si certains travaux suggèrent que cette dépendance est moindre en comparaison au Doppler pulsé classique appliqué aux flux sanguins intracavitaires (George et al 2005, Pela et al 2004, Yalcin et al. 2002).
- L'impossibilité d'un enregistrement simultané de différents segments myocardiques.

Afin d'essayer de contrecarrer certaines de ces limites de l'examen de la fonction régionale myocardique, de nouveaux outils ont été développés soit à partir du TDI mais selon un mode bidimensionnel couleur ou soit sont apparus plus récemment et concernent le mode STI. Ces nouveaux outils permettent d'appréhender la déformation et les vitesses de déformations systoliques et diastoliques (labélisées dans la suite de ce document de thèse respectivement « strain » et strain rate ») myocardiques.

La déformation absolue d'un objet est exprimée par la valeur $\Delta L = L - L_0$ où L_0 =longueur initiale et L =longueur finale instantanée, qui dépend de la force appliquée à l'objet et de ses propriétés viscoélastiques. Le strain décrit la déformation d'un segment myocardique relative à sa longueur initiale, il est ainsi exprimé en pourcentage (%).

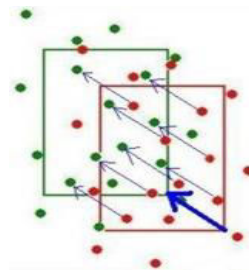
Selon la formulation Lagrangienne, et en tenant compte de la dimension temps (t), le strain (ϵ) est égal à :

$$d\varepsilon(t) = \frac{dL}{L_0} = \frac{L(t+dt) - L(t)}{L_0}$$

Le strain rate ($.s^{-1}$), qui correspond à la vitesse de déformation, est calculé à partir d'une dérivée temporelle du strain :

$$\dot{\varepsilon} = \frac{d\varepsilon}{dt} \quad \varepsilon = \int_{t_0}^t \dot{\varepsilon} \cdot dt$$

Le STI (*voir aussi chapitre 5.4.*) est une modalité d'évaluation des déformations myocardiques récente, basée sur une imagerie bidimensionnelle en échelle de gris utilisant la technique de poursuite des « speckle », qui sont des marqueurs acoustiques naturels réflecteurs d'ultrasons. La taille de ces « speckle » est d'environ 20 à 40 pixels et leur suivi (reposant sur des techniques mathématiques d'autocorrélation) dans l'espace, ou « tracking » en anglais, est fondé sur la localisation de ces marqueurs acoustiques pendant les différentes phases du cycle cardiaque et leur relative stabilité organisationnelle d'une image à l'autre. Les strain et les strain rate systoliques et diastoliques en mode STI sont calculées à partir du déplacement de ces marqueurs selon la formulation Lagrangienne décrite plus haut.



Suivi des «Speckles» sur deux images. Emprunté de <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate>

Un point essentiel de cette modalité d'évaluation des déformations myocardiques est la qualité de l'imagerie bidimensionnelle, quant à la résolution temporelle, une cadence images optimale entre 50 et 80 images par seconde est préconisée. La reproductibilité de la mesure des strain en mode STI est bonne, une variabilité intra et inter-observateur faible ayant été rapportée dans de nombreuses études (Cheng et al 2013, Fontana et al 2012).

Dans un espace unidimensionnel, la connaissance des vitesses de déplacement instantanées (au même instant t) de deux cibles (V_1 et V_2), et de la distance qui les séparent (L), permet le calcul d'un strain rate instantané selon l'équation : $V_1 - V_2 / L$ (approche Eulérienne). Le strain est alors obtenu par intégration temporelle des strain rate, avec toutefois une source d'erreur bien décrite par Uematsu en 2015, puisque les vitesses à deux instant t sont obtenues sur des cibles différentes, compte tenu de l'absence de suivi des signatures acoustiques propre à ce mode (**figure 25**).

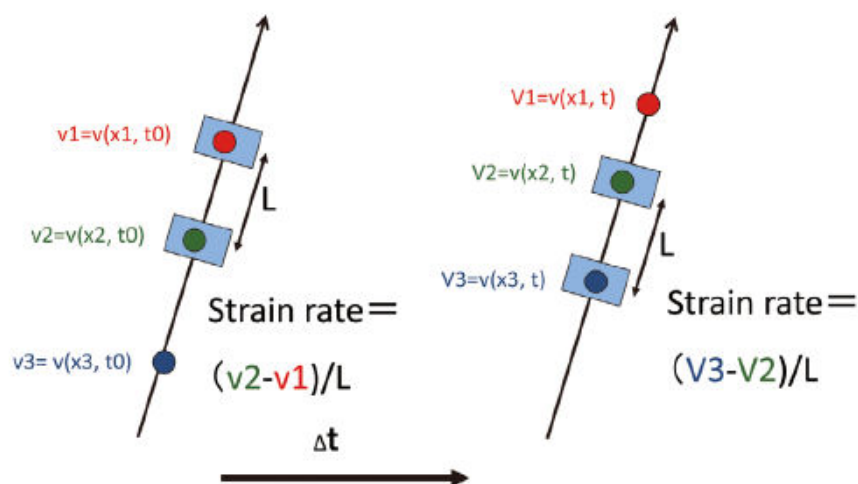
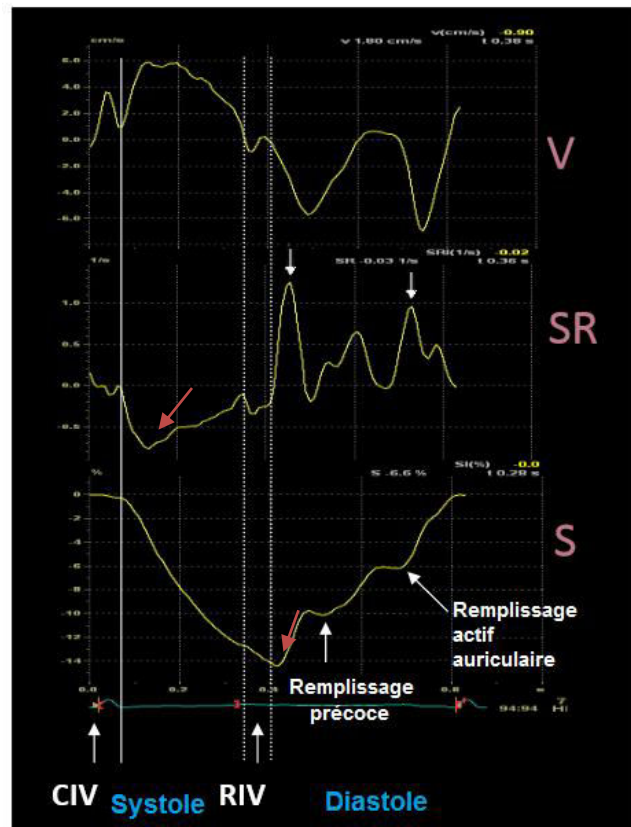


Figure 25. Source d'erreur du calcul du strain par TDI couleur bidimensionnel. D'après Uematsu 2015

Le TDI bidimensionnel couleur fournit une cartographie bidimensionnelle des vitesses du myocarde et autorise le calcul des strain rate et strain selon cette approche Eulérienne. La résolution temporelle du TDI en mode couleur est inférieure à 10 ms avec une cadence entre 100 et 200 images par seconde. Cette cadence est un élément important et limitant qui influence fortement les indices dérivés des vitesses. Le STI présente plusieurs avantages par rapport au TDI couleur pour la mesure des déformations, dont notamment une moindre sensibilité aux artefacts, avec un meilleur rapport signal sur bruit, et surtout une bien meilleure

reproductibilité (Yamada et al 2014, Fontana et al 2012, Sjoli et al 2009, Perk et al 2007, Dandel et al 2009), en partie pour des raisons inhérentes à son estimation expliquées ci-dessus. Le mode STI est aujourd'hui recommandé pour l'évaluation de la fonction myocardique régionale (Uematsu et al 2015, Voigt et al 2015), sa validité ayant été établie par comparaison à des techniques de référence que sont la sonomicrométrie (Sivesgaard et al 2009) ou l'IRM (Amundsen et al 2009, Amundsen et al 2006). Les strain et strain rate issus du STI apparaissent moins dépendants des conditions de charge que les vitesses tissulaires obtenues en mode TDI. La déformation du myocarde est néanmoins le résultat de l'interaction complexe de la force de contraction intrinsèque et des contraintes appliquées à la paroi. Des changements des conditions de charge ainsi que des changements de la raideur du myocarde sont des éléments qui impactent donc la déformation myocardique. Ainsi, le strain et le strain rate systolique ne sont pas des mesures directes de la contractilité intrinsèque tissulaire (Sutherland et al 2004), et une attention particulière doit être prêtée aux conditions de charge dans leur interprétation (Urhein et al 2000, Abraham et al 2003). Différents travaux ayant manipulés par des approches pharmacologiques et volumiques les conditions de charges ainsi que la fonction inotrope ont toutefois permis d'établir que le strain rate systolique constitue un bon indice de contractilité en absence d'augmentation de la post-charge, meilleur que le strain (Ferferieva et al 2011, Abraham et al 2007, Marwick 2006, Weidemann et al 2002, Greenberg et al 2002). Le strain rate systolique est par ailleurs plus représentatif de la contractilité tissulaire que le strain en raison du fait que le pic de force développé par le cardiomyocyte est bien contemporain du pic de strain rate systolique (Chirinos et al 2009) tandis que le pic du strain est plus tardif, comme illustré à la **figure 26**.

Figure 26. Vitesse (V), strain rate (SR) et strain (S) longitudinaux, en mode Doppler tissulaire bidimensionnel couleur. CIV : contraction isovolumique, RIV : relaxation isovolumique. Flèches rouges : un pic de strain plus tardif en comparaison pic de strain rate systolique.



Pour ce qui concerne la fonction myocardique longitudinale, estimée en coupes apicales, le raccourcissement des fibres en systole a pour conséquence un strain négatif (**Figure 26**). Si un gradient de vitesse décroissant existe entre la base et l'apex, sur le myocarde sain, les strain longitudinaux sont assez homogènes de la base vers l'apex ; d'où l'intérêt de leur mesure par rapport aux vitesses pour une évaluation de la fonction régionale. Un gradient décroissant de déformation est cependant observé du sous-endocarde vers le sous-épicode, point important à signaler, avec pour conséquence une impossibilité de comparer les strain rapportés dans diverses études scientifiques lorsqu'ils sont obtenus avec des échographes de marque différente (e.g. compte tenu des diverses approches méthodologiques d'une marque à l'autre : sous endocarde pour certains vs ensemble du mur pour d'autres). Le strain rate systolique apparaît également en négatif, à la différence des deux strain rate diastoliques liés aux remplissages passif et tardif qui eux sont positifs (**Figure 26**). Pour le VG comme pour

la paroi libre du VD, les mesures de strain et strain rate sont habituellement réalisées pour des segments déterminés (i.e. basal, médial et apical, voir aussi chapitre 5.4 en matériels et Méthode) et les résultats rapportés dans le bilan soit par segment soit moyennés sur la totalité des segments, on parle alors de strain « global » (voir aussi chapitre 5.4 en matériels et Méthode)). Les valeurs de strain longitudinal varient d'un constructeur à l'autre, pour des raisons déjà explicitées, rendant difficile l'établissement de normes. Certaines études publiées récemment ont rapporté des valeurs normales pour le VG et sont présentées au **tableau 10**.

Age, year (number)	Longitudinal strain %			
	Global	Basal	Middle	Apical
18–35 (64)	-21 ± 3	$-19 \pm 3^{\Delta}$	-20 ± 3	-23 ± 4
36–55(105)	-21 ± 3	$-18 \pm 3^{\Delta}$	-20 ± 3	-23 ± 4
≥ 56 (56)	$-19 \pm 3^*$	$-17 \pm 3^{*,\Delta}$	$-18 \pm 3^*$	$-21 \pm 4^*$
Total (225)	-20 ± 3	$-18 \pm 3^{\Delta}$	-20 ± 3	-23 ± 4

Table 10. Valeurs de référence du strain longitudinal global et par segments ventriculaire gauche mesuré par STI, en fonction de l'âge. *: 3eme Groupe âge Vs 2eme et 1ere groupe âge ($p < 0,05$), Δ : en comparaison à les autres deux segments ($p < 0,05$). D'après Sun et al 2013.

En ce qui concerne la paroi libre du VD en STI, les valeurs normales de strain sont plus élevées que sur le VG, et se situent autour de $-24 \pm 5\%$ (Klimczak 2013).

L'intérêt clinique majeur de ces paramètres de déformations est la mise en évidence à un stade précoce de dysfonctions infracliniques, autorisant la mise en place de stratégies interventionnelles, et de fait la réversion des anomalies, ou à minima le ralentissement de leurs progressions.

2.3.2. Fonction régionale ventriculaire gauche dans le syndrome métabolique.

L'impact du SM sur la fonction myocardique régionale ventriculaire gauche, systolique comme diastolique, a fait l'objet de plusieurs travaux, spécialement au cours de ces cinq dernières années, lesquels sont présentés au **Tableau 11**.

Auteurs	Population	IMC	Age/ % Femmes	Impact du n° de critères	TE	Fonction Systolique	Fonction Diastolique
Ertürk et al 2015	75 SM vs 58 témoins sains	30±4	47±1/40	-	TDI	↔(S _m)	↓(E _m , E/A _m), ↑A _m
Ayalon et al* 2014	91 SM vs 26 témoins sains	39±7	46±1/78	E _m	TDI	-	↓E _m ↑E/e _m
Almeida et al 2014	41 SM vs 92 témoins sains	32±4	66±9/60	-	STE	↓strain	-
Crendal et al 2013	92 SM vs 44 témoins sains	33±4	59±5/56	strain, SR, SRe	STE	↔(S _m) ↓(strain,SR)	↓(E _m , SRe) ↑E/e _m
Hwang et al 2012*	331 SM vs 1228 témoins sains	27±3	53±8/24	-	TDI	-	↓(E _m , E/e _m)
Tadic et al 2012	204 SM vs 76 témoins sains	26±3	53±8/53	E_m, E/e_m	TDI	↓(S _m)	↓E_m ↑E/e _m
Aksoy et al 2014	30 SM normotendus vs 30 témoins sains	29±2	45±8/40	-	TDI	-	↓(E _m , E/A _m), ↑A _m
Fournier et al 2014	27 SM non-diabétiques vs 20 témoins sains	36±0	49±2/63	-	TDI	-	↓E _m ↑E/e _m
Crendal et al 2014	64 SM non-diabétiques vs 40 témoins sains	33±9	59±57	-	STE	↔(S _m) ↓(strain,SR)	↓(E _m , SR)
Panemi et al 2013	84 SM non-diabétiques vs 120 témoins sains	26±6	51±5/32	-	TDI	↓(S _m)	↓(E _m , E/A _m), ↑A _m , E/e _m)
Nicolini et al 2013	100 SM isolé vs 100 témoins sains	30±4	51±10/50	-	TDI	-	↓E/A _m ♀
Seo et al 2011	42 SM normotendus, non-obèses, non-diabétiques vs 20 témoins (similaire % d'intolérants au glucose)	24±1	58±7/81	-	TDI	↓(S _m , SR)	↓(E _m , SRe) ↑E/e _m , ↔A _m

Auteurs	Population	IMC	Age/ % Femmes	Impact du n° de critères	TE	Fonction Systolique	Fonction Diastolique
Tadic et al 2011	265 MetS Vs 118 témoins sains	26±8	-53±10/58	-	TDI	↔(S _m)	↑ E/e _m
Karakurt et al 2011	192 MetS Vs 20 témoins sains	32±13	54±8/77	-	TDI	-	↓E _m , ↑A _m
Ivanovic et al 2011	204 MS Vs. 88 Ctrl	28±5	52±8/53	-	TDI	↔(S _m)	↓E _m ↑ E/e _m
Mahmud et al 2009	46 MS Vs 114 témoins, (similaire IMC)	30±1	47±2/44	E _m	TDI	↔(S _m)	↓(E _m , E/A _m), ↔A _m , ↑ E/e _m
Gong et al 2009	200 MS Vs 194 témoins sains	29±4	50±8/64	strain, SR, SRe	TDI	↓(strain,SR)	↓SRe ↔SRa
De las Fuentes et al 2007	186 MS Vs 110 témoins sains	35±6	51±11/58	DD (E _m)	TDI	↓S _m septal	↓E _m
Wong et al 2005	173 MS Vs 220 témoins sains	35±9	53±12/52	S _m , E _m , strain, SR	TDI	↓(S _m , strain,SR)	↓E _m

Tableau 11. Paramètres de la fonction régionale du ventricule gauche issus de l'examen échocardiographiques, IMC: indice de masse corporel, TE: technique échographique, TDI: Doppler tissulaire, STE: Speckle tracking imaging, S_m: pic systolique de la vitesse de l'anneau mitral, SR: strain rate systolique, SRe : strain rate diastolique, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E/A_m : ratio de le onde E_m entre l'onde A_m, E/e_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m, ↔: similaire aux témoins, ↓: diminué en comparaison aux témoins, ↑: augmenté en comparaison aux témoins. * ajustés selon âge, sexe, Pression artérielle et glycémie. En gras: variables présentant des valeurs anormales.

La totalité des études ayant eu recours à l'évaluation des strains ainsi que des strain rates systoliques, mesurés par STI ou TDI en mode couleur, rapportent des valeurs maximales significativement inférieures chez les patients SM comparés à leurs homologues contrôles appariés en âge et en sexe, témoignant chez ces patients asymptomatiques, pourtant sans cardiopathies associées, d'une altération précoce de la fonction régionale myocardique systolique. Les travaux ayant investigués cette fonction régionale par TDI en mode pulsé font en revanche état de résultats plus contrastés, le pic de vitesse de l'onde S_m étant significativement diminué pour certaines études (Panemi et al 2013, Tadic et al 2012, Seo et al 2011, De las Fuentes et al 2007, Wong et al 2005) et inchangé pour d'autres (Ayalon et al 2015, Crendall et al 2014, Crendall et al 2013, Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2011, Mahmud et al 2009). Les valeurs moyennes des paramètres fonctionnelles systoliques pour lesquels des

limites de référence existent apparaissent toutefois très généralement supérieures aux recommandations.

En ce qui concerne la fonction diastolique, un très large consensus se dégage, quelle que soit la méthode de mesure, en faveur d'une atteinte de la fonction longitudinale chez ces patients SM asymptomatiques. Une réduction de l'onde E_m , une augmentation de l'onde A_m , une augmentation du rapport E/e_m et une réduction des strain rates protodiastoliques sont en effet classiquement démontrées chez les patients SM comparés aux sujets témoins appariés sur l'âge et le sexe. A l'exception du travail de Nicolini et al. (2013), l'altération de la fonction régionale myocardique diastolique est retrouvée dans les deux sexes (Ayalon et al 2015, Fournier et al 2014, Hwang et al 2012, Mahmud et al 2009). La LVM apparaît indépendamment associée à la dysfonction diastolique dans de très nombreuses études (Tadic et al 2011, Fuentes et al 2007, Wong et al 2005). Cependant, il importe de constater qu'une dysfonction diastolique peut être également observée en absence d'hypertrophie ventriculaire gauche (Ayalon et al 2014, Wong et al 2005), tel que parfaitement illustré à la **figure 27**. Dans cette remarquable étude conduite par Wong et al (2005), ce même constat vaut également pour le taux de déformation systolique.

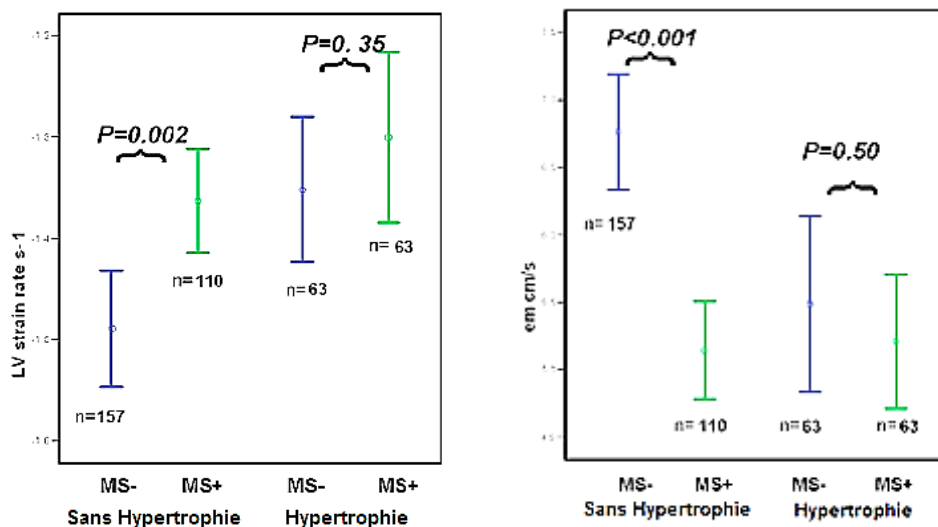


Figure 27. Impacte du syndrome métabolique (MS) sur le taux maximal de déformation systolique (à gauche) et du pic de vitesse de l'onde E_m (à droite) chez des patients avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche, d'après Wong et al 2005.

2.3.3. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction régionale myocardique ventriculaire gauche.

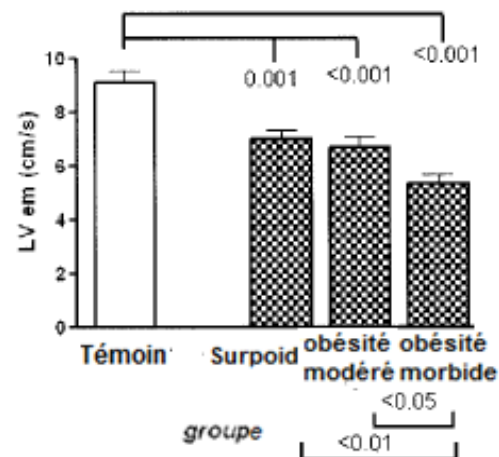
L'analyse des études présentées au **tableau 11** permet d'établir que la fonction régionale myocardique, en particulier diastolique, est impactée par chacun des facteurs individuels composant le SM. Des relations significatives sont par ailleurs rapportées dans ces études entre certains des indices fonctionnels ci-dessus présentés et l'IMC ou l'obésité abdominale (Crendal et al 2013, Seo et al 2011, Tadic et al 2012, Gong et al 2009, De las Fuentes et al 2007, Wong et al 2005), l'hyperglycémie (Crendall et al 2013, Tadic et al 2011) ou encore les pressions artérielles systémiques (Tadic et al 2012, Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2011, Gong et al 2009, Wong et al 2005). Les contributions individuelles sur la fonction régionale de l'obésité, du DMT2 et de l'HTA sont ainsi brièvement résumées dans les paragraphes suivants.

L'obésité.

La plupart des études rapportent une fonction régionale myocardique systolique diminuée chez les obèses en comparaison aux témoins sains appariés en âge et sexe, avec une relative concordance quelle que soit la méthode de mesure (Yaseen et al 2014, Barbosa et al 2013, Obert et al 2012, Ingul et al 2010, Orhan et al 2010, Kosmala et al 2008, Lorch and Sharkey 2007, Tumuklu et al 2007, Di Bello et al 2006, Di salvo et al 2006, Peterson et al 2004, Wong et al 2004). Quelques études démontrent des strain rates systoliques réduits tandis que le pic de vitesse de l'onde S_m est similaire à celui observés chez les témoins normopondérés (Orhan et al 2010, Kosmala et al 2008, Di Bello et al 2006). Une seule étude établit que le mode TDI pulsé est plus discriminant que le mode STI, avec un pic de vitesse de l'onde S_m altéré alors que les strains et strain rates systoliques sont identiques chez les témoins et les sujets obèses (Wierzbowska-Drabik et al 2013). L'IMC apparaît inversement corrélé aux strain et strain rates systoliques dans plusieurs études (Yaseen et al 2014, Orhan et al 2010, Di Bello et al 2006, Wong et al 2005), ou encore au pic de vitesse de l'onde S_m (Wong et al 2005).

Concernant la fonction diastolique, l'obésité est clairement associée à une réduction du pic de vitesse de l'onde E_m (Shah et al 2011, Kosmala et al 2008, Di Bello et al 2006, Ingul et al 2010, Orhan et al 2010, Wong et al 2004, Obert et al 2012) ainsi que des strain rates protodiastoliques, calculé à partir du mode STI ou TDI couleur (Yaseen et al 2014, Obert et al 2012, Orhan et al 2010, Shah et al 2011, Di Bello et al 2006). De la même manière que pour la fonction systolique, l'IMC est significativement corrélé aux paramètres fonctionnels régionaux diastoliques tels que le strain rate protodiastolique (Yaseen et al 2014, Di Bello et al 2006) ou encore le pic de vitesse de l'onde E_m (Wong et al 2005) comme présenté à la **figure 28**.

Figure 28. Pic de vitesse de l'onde E_m selon le degré d'obésité. D'après Wong et al 2005.



Le diabète de type 2.

Comme chez l'obèse, la fonction régionale myocardique systolique ventriculaire gauche chez les patients diabétiques type 2 apparaît dans la plupart des études altérée. Une réduction du pic de vitesse de l'onde S_m ou des strain et strain rates systoliques est en effet décrite dans de nombreux travaux chez ces patients en comparaison aux populations témoins (Tadic et al 2014, Panemi et al 2013, Zahiti et al 2013, Ernande et al 2011, Andersson et al 2010, Ballo et al 2010, fang et al 2010, Stefanidis et al 2009, Ng et al 2009, Nakai et al 2009, Muranaka et al 2008, Kosmala et al 2007, Fang et al 2004, Vinereanu et al 2003, Andersen et al 2003). A noter que ces

résultats ne sont pas observés systématiquement, certaines études ne rapportant pas de différences entre les populations d'étude pour le pic de vitesse de l'onde S_m (Tadic et al 2015, Alpaydin et al 2011, Yazici et al 2008, Soldatos et al 2010) ou les strain et strain rates systoliques (Alpaydin et al. 2011). La durée du diabète est corrélée avec la fonction myocardique systolique dans certaines études (Nakai et al 2009) mais pas toutes (Panemi et al 2013, Ernande et al 2011, Alpaydin et al 2011, kosmala 2007, Fang et al 2003).

Le diabète conduit à une atteinte de la fonction régionale myocardique diastolique du VG, mise en évidence à partir de pics de vitesse de l'onde E_m (Mitrovska et al 2014, Zahiti et al 2013, Alpaydin et al 2011, Ernande et al 2011, fang et al 2010, Stahrenberg et al 2010, Andersson et al 2010, Ballo et al 2010, Nakai et al 2009, Stefanidis et al 2009, Yazici et al 2008, Muranaka et al 2008, Loimaala et al 2006, Kosmala et al 2004, Fang et al 2003, Vinereanu et al 2003, Andersen et al 2003) ou des strain rates protodiastoliques (Tadic et al 2015, Ernande et al 2011, Ng et al 2009, Stefanidis et al 2009, Muranaka et al 2008) réduits chez les patients diabétiques comparés aux contrôles. Des valeurs similaires aux témoins non-diabétiques sont observées dans une étude qui utilise le TDI pulsé à l'anneau mitral (Cosson 2007). La durée (Ichikawa et al 2013, Charvat et al 2010, Yazici et al 2008) et le niveau de contrôle (Tadic et al 2014, Charvat et al 2010, Stahrenberg et al 2010) du diabète constituent des éléments importants de la dysfonction régionale diastolique, même si le sujet reste débattu pour ce qui concerne ce second facteur (Mitrovska et al 2014, Jarnert et al 2009).

L'hypertension artérielle systémique.

L'HTA est également associée à des atteintes de la fonction régionale myocardique systolique, comme en témoignent les pics de vitesse de l'onde S_m réduits dans la très grande majorité des études chez les patients hypertendus comparés aux sujets sains normotendus (Sengupta et al 2013, Vinereanu et al 2011, Ballo et al 2010, Galderisi et al 2010, Narayanan et al 2009, Kim et al 2008, Leggio et al 2007, Bountiukos et al 2006, Keser et al 2005, Andersen et al 2005, Pela et al 2001). Beaucoup moins de données concernent les strain et strain rates systoliques, les quelques études disponibles rapportent toutefois des valeurs également réduites chez les sujets

hypertendus (Sengupta et al 2013, Atilgan et al 2010, Galderisi et al 2010, Narayanan et al 2009). L'absence de contrôle de la pression artérielle systémique, avec notamment des niveaux tensionnels élevés, contribue à exacerber la dysfonction régionale systolique, comme le montre l'étude de Sousa et al (2010) présentée à la **figure 29** chez des patients hypertendus sous traitement antihypertenseur.

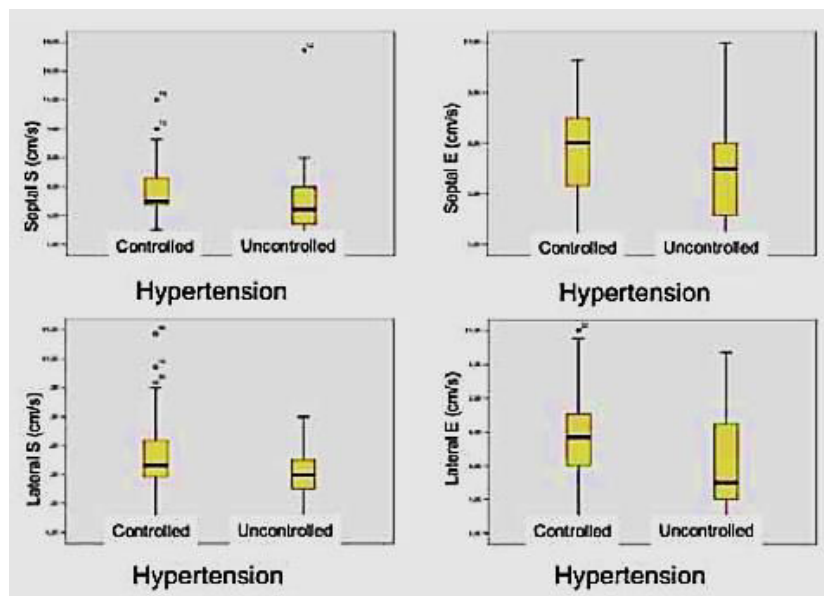


Figure 29. Pic de vitesse de l'Onde S_m septale (en haut à gauche, $p=0.004$) et latérale (en bas à gauche, $p<0.01$), chez des patients hypertendus avec une pression artérielle systémique contrôlée et non contrôlée ; organisation identique pour le pic de vitesse de l'Onde E_m septale (en haut à droite, $p=0.002$) et latérale (en bas à droite, $p<0.002$). D'après Sousa et al (2010).

Le rôle du remodelage ventriculaire gauche dans l'altération de la fonction régionale systolique est encore débattu. Alors que certains auteurs rapportent des relations significatives négatives entre le pic de vitesse de l'onde S_m ou encore les strain et/ou strain rates systoliques et divers indices de géométrie ventriculaire gauche (Narayanan et al 2009, Bountiukos et al 2006), de telles relations ne sont pas établies par d'autres (Atilgan et al 2010, Balci et al 2002). A noter qu'une augmentation progressive du pic de vitesse de l'onde S_m avec l'accroissement de l'épaisseur pariétale du VG est même rapportée par Chahal et al (2010). Une réduction des strain longitudinaux systoliques

est toutefois démontrée chez des patients hypertendus, avant même l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche (Kouzu et al 2011, Imbalzano et al 2011, Galderisi et al 2010).

L'HTA a un impact délétère avéré sur la fonction régionale myocardique diastolique ventriculaire gauche. Tous les études ayant eu recours au mode TDI pulsé démontrent une réduction du pic de vitesse protodiastolique (Sengupta et al 2013, Vinereanu et al 2011, Galderisi et al 2010, Kim et al 2008, Leggio et al 2007, Bountiukos et al 2006, Keser et al 2005, Pela et al 2001). Une seule étude est disponible concernant le mode STI, et démontre également une diminution significative des strain rates protodiastoliques chez les sujets hypertendus en comparaison aux témoins normotendus appariés en âge et en sexe (Kim et al 2008). De manière identique à la fonction régionale systolique, l'altération de la fonction régionale diastolique est exacerbée par une HTA non-contrôlée (**figure 29**). Le remodelage ventriculaire semble également influencer cette fonction. Balci et al (2002) trouvent en effet que le pic de vitesse de l'onde E_m et le ratio E/A_m septal est significativement diminué chez des patients hypertendus de grades 1 et 2 présentant un remodelage concentrique en comparaison à leurs homologues hypertendus avec une géométrie ventriculaire normale. Dans le même esprit, Chahal et al (2010) observent dans leur étude sur une population de 1074 sujets hypertendus sans pathologie cardiovasculaire associée que le pic de vitesse de l'onde E_m moyenne (parois septale, latérale, inférieure et antérieure) est réduit proportionnellement à l'augmentation de l'épaisseur pariétale relative et est affecté par le type de géométrie ventriculaire (**figure 30**).

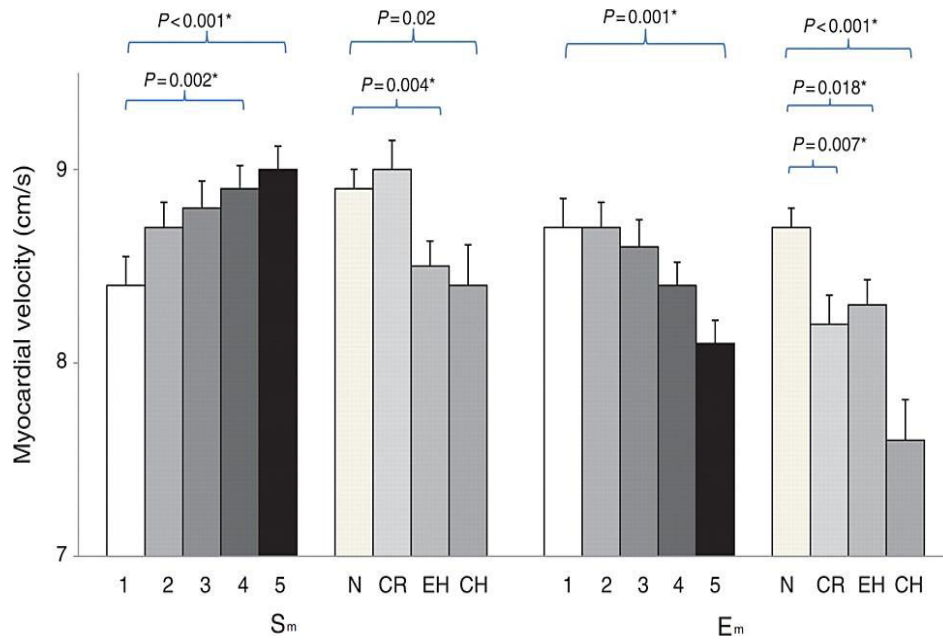


Figure 30. Pics de vitesse de l'Onde S_m (gauche) et de l'Onde E_m (droite) présentés par quintiles de l'épaisseur pariétale relative ou selon la géométrie ventriculaire gauche chez des patients hypertendus. N : géométrie normale, CR : remodelage concentrique, EH : hypertrophie excentrique, HC : hypertrophie concentrique. D'après Chahal et al 2010.

2.3.4. Fonction régionale ventriculaire droite dans le syndrome métabolique.

Un faible nombre de publications est à ce jour disponible concernant la fonction régionale ventriculaire droite dans le SM. Les études conduites sont très récentes et sont répertoriées au **tableau 12**.

Auteurs	Population	IMC	Age/ % Femmes	PAS/PAD	TE	Fonction Systolique	Fonction Diastolique
Ertürk et al 2015	75 SM Vs 58 témoins sains	30±4	47±1/44	149±19/93±12	TDI	↔S ^{tri}	↓(E ^{tri} , E/A ^{tri}) ↑A ^{tri}
Gökdeniz et al 2014	76 SM Vs 61 témoins sains	30±3	59±8/55	150±15/91±11	STE	↔S ^{tri} , ↓(strain, SR)	↓SRe
Tadic et al 2014	108 SM Vs 75 témoins sains	28±2	46±7/46	139±9/85±8	STE	↔S ^{tri} , ↓(strain, SR)	↓SRe
Panemi et al 2013	84 SM non-diabétiques vs 120 témoins sains	26±6	51±5/32	143±14/90±8	TDI	↓S ^{mtri}	↓(E ^{tri} , E/A ^{tri}) ↑A ^{tri} , ↔E/e ^{tri}
Tadic et al 2011	265 SM Vs 118 témoins sains	26±8	53±10/58	145±12/94±10	TDI	↔S ^{tri}	↓E/e ^{tri}
Karakurt et al 2011	192 SM Vs 20 témoins sains	32±13	54±8/77	132±19/79±11	TDI	↓S ^{tri}	↓(E ^{tri} , E/A ^{tri}) ↔A ^{tri} _i

Tableau 12. Paramètres de la fonction régionale du ventricule droit issus de l'examen échocardiographiques, IMC : indice de masse corporel, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, TE : technique échographique, TDI : Doppler tissulaire, STE : Speckle tracking imaging, S^{tri} : pic systolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, SR : strain rate systolique, SRe : strain rate diastolique, E^{tri}: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, A^{tri}: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, E/e^{tri}: ratio de l'onde E du flux tricuspide et l'onde E^{tri}, ↔: similaire aux témoins, ↓: diminué en comparaison aux témoins, ↑: augmenté en comparaison aux témoins. **Toutes les variables** présentent des valeurs normales.

L'impact du SM sur la fonction systolique de la paroi libre du VD est variable selon la méthode d'évaluation à laquelle on se réfère. Le pic de vitesse de l'onde S^{tri} n'est pas altéré chez les patients SM en comparaison à des témoins sains appariés en âge et en sexe pour une majorité des travaux (Ertürk et al 2015, Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014, Tadic et al 2011) même si ce constat n'est pas systématique, des valeurs inférieures chez les patients SM ayant été établies par Paneni et al (2013) ou encore Karakurt et al (2011). En ce qui concerne l'examen des strain et strain rates systoliques, les 2 études disponibles à ce jour rapportent une altération de la fonction systolique de la paroi libre du VD chez les patients SM (Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014). A noter que dans ces 2 travaux, les pics de vitesse de l'onde S^{tri} n'étaient pas altérés chez les patients SM, démontrant la plus grande sensibilité du mode STI sur le mode TDI pour la mise en évidence de dysfonctions précoces et discrètes.

En ce qui concerne la fonction régionale diastolique, un consensus est établi pour dire que celle-ci est altérée dans le SM. En comparaison au sujets témoins, le pic de vitesse de l'onde E^{tri} et le rapport E/A^{tri} sont diminués chez les patients, même si les valeurs moyennes restent dans les limites recommandées (Ertürk et al 2015, Paneni et al 2013, Karakurt et al 2011). Il est de même pour les strain et les strain rates systoliques (Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014).

2.2.3.5. Contribution des facteurs individuels du syndrome métabolique à la fonction régionale myocardique ventriculaire droite.

Obésité

De manière générale, l'obésité n'impacte pas négativement la fonction myocardique systolique droite lorsque cette dernière est évaluée en mode TDI pulsé (Barbosa et al 2013, Yildirimturk et al 2011, Tigen et al 2011, Sürücüet et al 2008, Di Salvo et al 2006, Otto et al 2004, Willens et al 2004), un pic de vitesse de l'onde S^{tri} diminué chez les patients obèses n'étant rapporté seulement que dans un nombre réduit d'études (Sokmen et al 2011, Orhan et al 2010, Wong et al 2006). Très peu de données sont en revanche disponibles concernant les strain et strain rates systoliques, ces derniers étant rapportés chez les patients obèses comparés aux témoins comme diminués par Barbosa et al (2013), Orhan et al (2010) et Di Salvo et al (2006) ou inchangés par Yildirimturk et al (2011) ; l'exclusion des sujets hypertendus ou diabétiques dans ce travail pouvant potentiellement expliquer cette divergence de résultats. La sévérité de l'obésité apparaît toutefois un élément important à considérer dans l'étude de la dysfonction régionale systolique. Sokmen et al (2013) rapportent en effet par comparaison aux sujets témoins un pic de vitesse de l'onde S^{tri} non modifié chez les patients modérément obèses mais réduit chez ceux présentant une obésité sévère. Le même constat est fait par Wong et al (2005) pour ce qui concerne la déformation maximale en mode STI de la paroi libre du VD (**figure 31**). Une corrélation négative entre cette même déformation et l'IMC (**figure 32**, $r = -0.43$, $p = 0.002$) est également décrite Barbosa et al (2013).

En revanche, quelle que soit la méthode d'évaluation (TDI pulsé ou STI), la très large majorité des travaux scientifiques actuellement disponibles établissent dans l'obésité une altération de la fonction régionale diastolique ventriculaire droite (Sokmen et al 2013, Barbosa et al 2013, Orhan et al 2010, Wong et al 2006, Otto et al 2004, Willens et al 2004). Une corrélation avec l'indice de masse grasse et le pic de vitesse de l'onde E^{tri} est rapportée par Wong et al (2006) et Sokmen et al (2013).

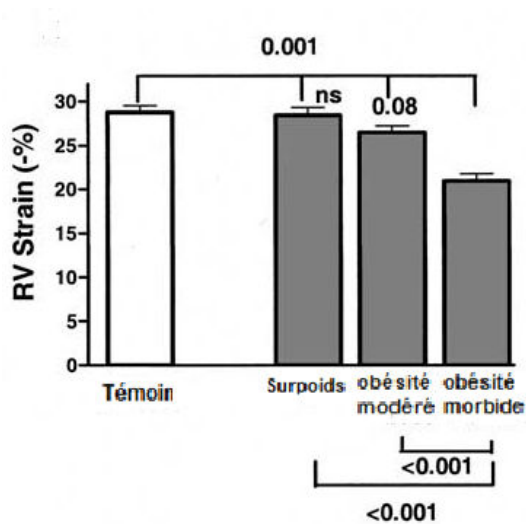


Figure 31. Impact du degré d'obésité sur la déformation de la paroi libre du ventricule droit. D'après Wong et al 2006.

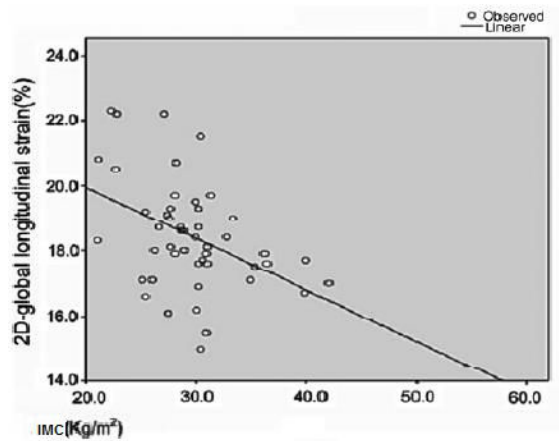


Figure 32. Relation entre l'indice de masse corporelle et la déformation de la paroi libre du ventricule droit. D'après Barbosa et al 2013.

Le diabète de type 2.

Très peu de travaux sont disponibles concernant la fonction régionale ventriculaire droite dans le DMT2. Des résultats contrastés sont retrouvés pour la fonction régionale systolique évaluée en mode TDI pulsé, le pic de vitesse de l'onde S^{tri} n'étant pas modifié chez les diabétiques par comparaison aux témoins sains dans certaines études (Nahar et al 2014, Gaber et al 2010, Kosmala et al 2004) mais réduit dans d'autres (Panemi et al 2013, Abdelaziz et al 2011, Parsaee et al 2011). La durée du diabète, la présence d'une HTA ou l'IMC ne permettent pas d'expliquer ces résultats contradictoires. Les strain et strain rates systoliques sont rapportés dans 2 études seulement et apparaissent altérés chez les diabétiques en comparaison aux témoins (Ng et al 2010, Kosmala et al 2007).

Sur la base des quelques travaux disponibles, le DMT2 est en revanche associé de manière consensuelle à une altération de la fonction régionale diastolique droite attestée par une réduction chez les patients diabétiques comparés aux témoins du pic de vitesse de l'onde E^{tri} (Nahar et al 2014, Panemi et al 2013, Parsaee et al 2011, Tayyareci et al 2010, Gaber et al 2010, Kosmala et al 2004) et des strain rates protodiastoliques (Ng et al 2010, Kosmala et al 2007).

L'hypertension artérielle systémique.

La littérature portant sur la fonction régionale myocardique ventriculaire droite dans HTA est également très limitée. Comme pour l'obésité, des résultats contradictoires sont rapportés sur la fonction systolique régionale. Alors que les valeurs des pics de vitesse de l'onde S^{tri} des sujets hypertendus n'apparaissent pas différentes de celles de témoins sains pour Ciscala et al (2002) et Tumuklu et al (2007), une onde S_{tri} significativement diminuée est rapportée par Pedrinelli et al (2010) et ce proportionnellement à la sévérité de l'HTA. La fonction systolique myocardique évaluée par STI est altérée dans les deux études actuellement disponibles, avec des strain et strain rates systoliques réduits chez les hypertendus comparés aux témoins (Pedrinelli et al 2010, Tumuklu et al 2007). L'impact de la sévérité de l'HTA sur la dégradation de la déformation maximale systolique ventriculaire droite est également constaté (figure 33).

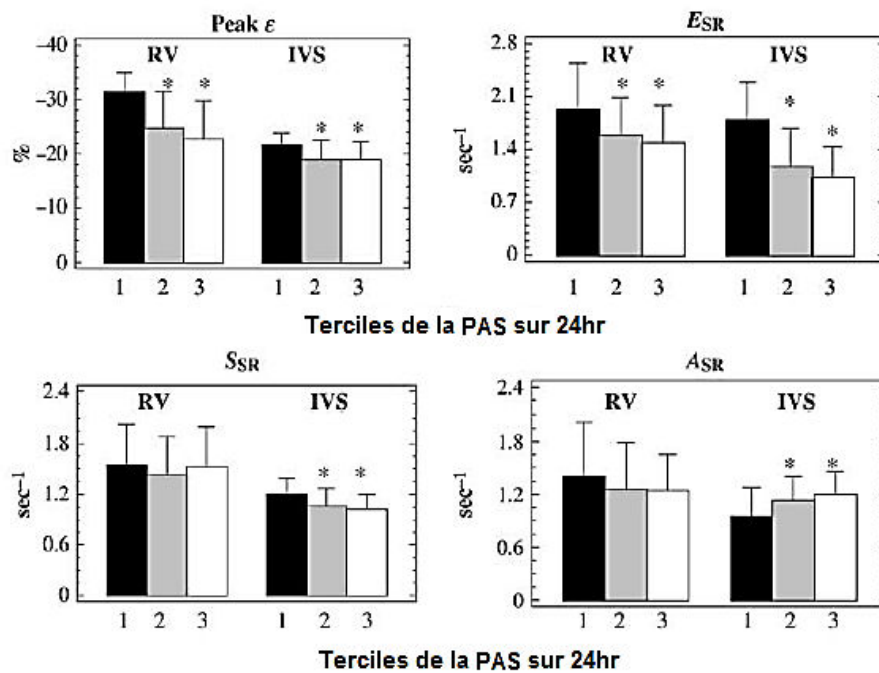


Figure 33. Strain (ϵ , en haut à gauche), strain rates systoliques (S_{SR} en bas à gauche) et protodiastolique (E_{SR} en haut à droite) et tardif (A_{SR} en haut à droite) selon la pression artérielle systolique mesurée sur 24 heures. * $P < 0.001$ vs groupe 1. RV : paroi libre du ventricule droit, IVS : septum interventriculaire. D'après Pedrinelli et al 2010.

Une détérioration de la fonction régionale diastolique du VD est en revanche rapportée de manière consensuelle et ce quelle que soit la méthode d'évaluation, les

pics de vitesse de l'onde E_{tri} (Pedrinelli et al JH 2010, Tumuklu et al 2007, Ciscala et al 2002) ou encore les strain rates protodiastoliques (Pedrinelli et al EJE 2010, Tumuklu et al 2007) étant rapportés comme diminués chez les sujets hypertendus comparés à leurs homologues normotendus. Comme pour la fonction systolique, il apparait que l'atteinte de la fonction régionale diastolique soit proportionnelle à la sévérité de l'HTA (Pedrinelli et al EJE 2010, Pedrinelli et al JH 2010), tel qu'illustré à la **figure 33**.

2.3.6. Effet sur la fonction régionale diastolique et systolique ventriculaire gauche et droite du nombre de critères du syndrome métabolique et de l'association d'une obésité, d'un diabète de type 2 et/ou d'une hypertension artérielle systémique.

Les chapitres précédents ont permis d'objectiver une atteinte systématique de la fonction régionale diastolique gauche dans le SM. Diverses études ayant eu recours au mode TDI pulsé ont démontré que cette atteinte est proportionnelle au nombre de facteurs du SM (Ayalon et al 2014, Tadic et al 2012, Mahmud et al 2009, De las Fuentes et al 2007, Wong et al 2005), comme cela est parfaitement illustré à la **figure 34** tirée de l'étude de Mahmud et al (2009). A noter que dans ce travail, les différences des pics de vitesse de l'onde E_m en fonction du nombre de critères sont significatives même après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC. Des résultats similaires sont obtenus par Gong et al (2009) concernant les strain rates protodiastoliques ventriculaires gauches (**Figure 35**). Dans le même ordre d'idées, Tadic et al (2012) montrent que le ratio E/e_m est également réduit de façon progressive sur trois groupes de patients ayant un SM avec 3, 4 et 5 facteurs.

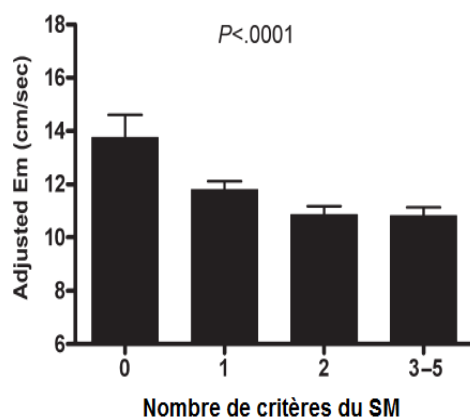


Figure 34. Pic de vitesse de l'onde E_m en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique (SM), ajustée selon l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle. D'après Mahmud et al (2009).

Concernant la fonction régionale systolique gauche, une dégradation progressive en fonction du nombre de facteurs du SM peut également être établie. Wong et al (2005) rapportent en effet un pic de vitesse de l'onde S_m réduit significativement ($p < 0.001$) en fonction du nombre de critères du SM sur 5 groupes. Des résultats identiques sont apportés par Tadic et al (2014), Crendal et al (2013), Gong et al (2009) et Wong et al (2005) concernant les strain et strain rates systoliques, comme illustré **figures 35 et 36**.

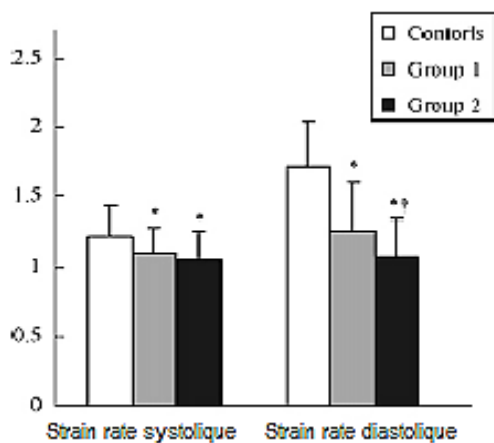


Figure 35. Strain rates systoliques et diastoliques en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique. Groupe 1 : SM avec 3 critères, Groupe 2 : SM avec 4 critères. * $P < 0.001$ comparé aux contrôles, † $p < 0.05$ comparé au groupe 1. D'après Gong et al (2009).

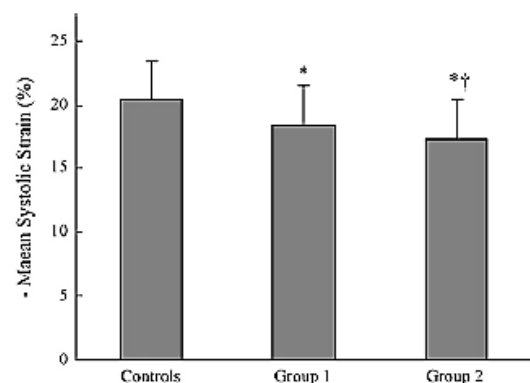


Figure 36. Strain longitudinal global ventriculaire gauche en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique. Groupe 1 : SM avec 3 critères, Groupe 2 : SM avec 4 critères. * $P < 0.001$ comparé aux contrôles, † $p < 0.05$ comparé au groupe 1. D'après Gong et al (2009).

Lorsque l'HTA, le diabète ou l'obésité sont associés chez le même sujet, la fonction régionale systolique ventriculaire gauche est caractérisée par des atteintes plus importantes que dans le cas où une seule pathologie est présente. Ainsi, Ballo et al (2010) montre une réduction similaire du pic de vitesse de l'onde S_m chez des patients hypertendus ($n=84$) ou diabétiques de type 2 normotendus ($n=36$) en comparaison à des témoins sains appariés sur l'âge et le sexe ($n=70$) tandis que la réduction est encore plus marquée chez les patients diabétiques et hypertendus, les valeurs de l'onde S_m étant significativement différentes de celles des 3 autres groupes (**figure 37**). A noter que dans cette même étude, ce constat n'est pas observé sur les paramètres de la fonction systolique et diastolique globale.

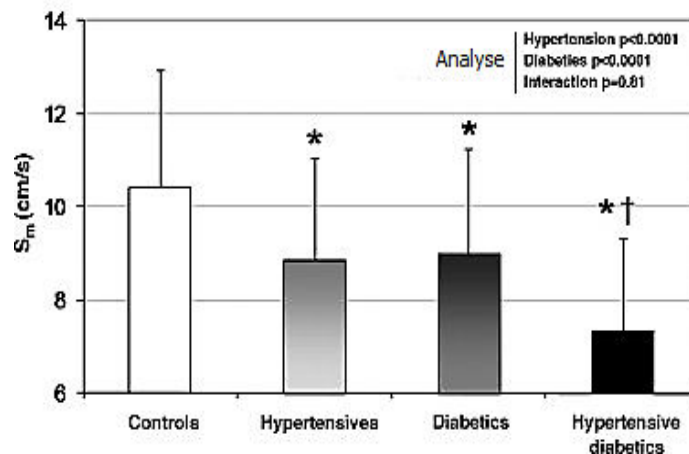


Figure 37. Pic de vitesse de l'onde S_m chez des sujets témoins sains, hypertendus, diabétiques et diabétiques hypertendus. * $p < 0.05$ vs témoins, † $p < 0.05$ vs hypertendus et vs diabétiques. D'après Ballo et al 2010.

De manière similaire, Abdelaziz et Daoud (2011) observent que leur groupe de sujets diabétiques de type 2 et hypertendus montre un pic de vitesse de l'onde S_m significativement inférieur ($P < 0.0001$) au groupe de patients diabétiques de type 2 normotendus (11.4 ± 0.8 cm/s vs 12.8 ± 0.9 cm/s). En revanche, dans ce travail les auteurs ne rapportent pas cet effet additif au sein des groupes pathologiques sur les paramètres E_m ou A_m de la fonction régionale diastolique gauche, aucune différence n'étant démontrée entre patients diabétiques normo- et hypertendus, les deux groupes pathologiques présentant toutefois des valeurs différentes de celles des témoins. Enfin, parmi les facteurs du SM, Tadic et al (2014) rapportent que l'association d'une obésité abdominale, d'une HTA et d'une hyperglycémie représente la combinaison conduisant à la plus grande altération des strain globaux longitudinaux ventriculaires gauches (**tableau 13**).

	Combinaison de MS criteria					P
	BP × GL × DysLip (n = 15)	BP × WC × DysLip (n = 17)	GLU × WC × DysLip (n = 16)	BP × GL × WC (n = 18)	GL × TGD × HDL (n = 10)	
Global longitudinal strain (%)	-18.5 ± 1.6 ^a	-17.6 ± 1.5 ^b	-18.9 ± 1.7 ^{b,c}	-16.8 ± 1.3 ^{a,c,d}	-19.2 ± 1.9 ^d	<0.001
Global circumferential strain (%)	-20.9 ± 2.7 ^a	-20.3 ± 2.5	-21.6 ± 2.8 ^c	-18.7 ± 2.1 ^{c,d,e}	-22.8 ± 3 ^d	0.002
Global radial strain (%)	44.2 ± 13.4	45.6 ± 13.6	46.2 ± 12.5	40.5 ± 10.5	47.1 ± 14.5	0.629
Peak LV twist (°)	11.3 ± 2.6	11 ± 2.7	11.2 ± 2.5	12.1 ± 2.8	10.9 ± 2.4	0.714
Untwisting rate (°/s)	-120 ± 26	-127 ± 29	-111 ± 27 ^c	-137 ± 33 ^{c,f}	-104 ± 24 ^f	0.024

BP, Blood pressure >130/85 mmHg; DysLip, (triglycerides >1.7 mmol/l and/or HDL <1.3 mmol/l for women and <1 mmol/l for men); GL, fasting glucose >6.1 mmol/l, HDL <1.3 mmol/l for women and <1 mmol/l for men; LV, left ventricular; MS, metabolic syndrome; TGD, triglycerides >1.7 mmol/l; WC, waist circumference >88 cm for women and >102 cm for men.

^aP < 0.01 for BP × GL × DysLip vs. BP × GL × WC.

^bP < 0.01 for BP × WC × DysLip vs. GLU × WC × DysLip.

^cP < 0.01 for GLU × WC × DysLip vs. BP × GL × WC.

^dP < 0.01 for BP × GL × WC vs. GL × TGD × HDL.

^eP < 0.05 for BP × GL × DysLip vs. BP × GL × WC.

Tableau 13. Strain longitudinal global ventriculaire gauche en fonction de diverses combinaisons des critères du SM. D'après Tadic et al (2015).

Une majoration de la dysfonction régionale diastolique ventriculaire gauche (E_m , A_m , E_m/A_m et E/e_m) est également démontrée par Baldi et al (2006) chez des sujets en surpoids diabétiques comparés à des sujets en surpoids non diabétiques. Il est important de signaler que le SM conduit à une altération de la fonction myocardique régionale gauche même en absence d'HTA, d'obésité (selon l'IMC) et de diabète, comme démontré dans la remarquable étude de Seo et al (2011) qui rapporte en comparaison au groupe contrôle des indices systoliques comme diastoliques, obtenus en mode TDI pulsé ou couleur, réduits chez les patients avec un SM « isolé » (figure 38).

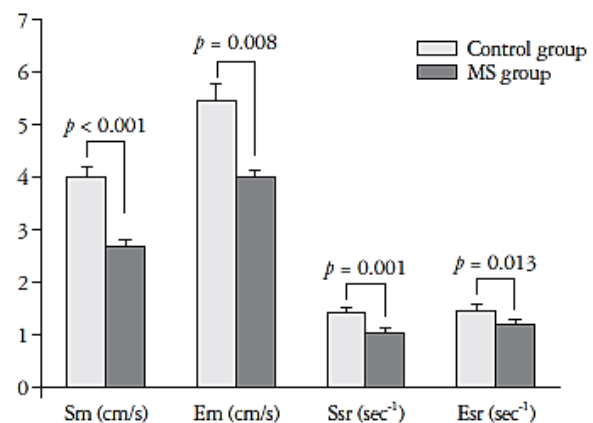


Figure 38. Pics de vitesse de l'onde S_m , E_m , strain rates systoliques (Ssr) et diastoliques (Esr) chez des patients présentant un syndrome métabolique isolé et des témoins. D'après Seo et al (2011).

Une atteinte de la fonction régionale myocardique gauche est également rapportée chez des patient SM normotendus (Aksoy et al 2014) ainsi que des patients SM non-diabétiques (Fournier et al 2014, Crendal et al 2014, Panemi et al 2013) comparés aux sujets témoins. Enfin, Grandi et al (2006) présente une diminution plus importante du pic de vitesse de l'onde E_m chez des patients hypertendus non-diabétiques avec un SM que chez leurs homologues ne présentant ce syndrome.

Beaucoup moins d'études sont disponibles sur le cœur droit. A notre connaissance, aucune étude n'a investiguée les effets du nombre de facteurs du SM sur la fonction régionale ventriculaire droite. Les travaux de Tigen et al (2011) sur la mécanique de la paroi libre du VD rapportent des valeurs similaires des pics de vitesse des ondes S^{tri} , E^{tri} et A^{tri} et des ratios E/A^{tri} et E/e^{tri} entre des patients obèses hypertendus (n=50) et normotendus (n=28). Pour Panemi et al (2013), une altération plus marquée de la fonction régionale myocardique systolique comme diastolique évaluée par TDI pulsé est établie chez des patients diabétiques avec un SM comparés aux autres diabétiques sans SM.

2.4. Tissu adipeux, inflammation et fonction cardiaque dans le syndrome métabolique.

2.4.1. Tissu adipeux.

Le Tissu adipeux est composé de cellules matures spécialisées dans le stockage des TG, les adipocytes, et d'une fraction stroma vasculaire formée de pré-adipocytes, de fibroblastes et de cellules immunitaires logées dans une matrice extracellulaire et de nombreux vaisseaux sanguins (Matsuzawa et al 2006). Il constitue la réserve d'énergie la plus importante de l'organisme, et prévient la lipotoxicité dans d'autres tissus (Unger et al 2010). Au-delà de sa fonction principale de stockage, le tissu adipeux est également un organe endocrine ayant la capacité de sécréter une large gamme d'hormones et de cytokines impliquées notamment, comme nous le verrons plus loin, dans l'inflammation. Le tissu adipeux dans l'organisme est traditionnellement réparti en deux compartiments principaux: **le tissu adipeux sous-cutané** (couleur vert) et **le TAV** (couleur rouge) (**figure 39**). Le tissu adipeux sous-cutané représente l'essentiel du tissu adipeux chez les personnes normo-pondérées, représentant environ 80% de la masse grasse totale (Lafontan et al 2013). Sa morphologie est plus régulière que celle du tissu viscéral. Il présente également une plus grande plasticité et capacité de stockage des TG, par hypertrophie des adipocytes, différenciation des pré-adipocytes et multiplication des cellules souches conduisant à un phénomène d'hyperplasie (Porter et al 2009, Cinti 2005).

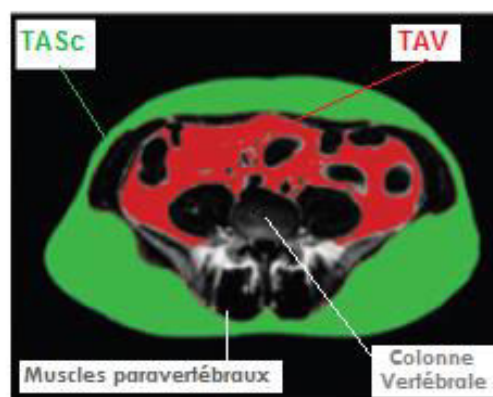


Figure 39. Localisation du tissu adipeux viscéral (TAV) et sous-cutané (TASc), sur une coupe transversale au niveau lombaire (L3-L5) en IRM, adapté de Jonker et al (2013).

Le TAV n'est pas un tissu de stockage par excellence et sa capacité de prolifération et d'accumulation des TG est plus faible (**figure 40**). Il représente environ 10-20% de la masse grasse totale chez l'homme avec poids normal et de 5-10% chez la femme après correction prenant en compte les différences d'adiposité totale (Lafontan et al 2013). Son innervation, sa vascularisation et son activité métabolique sont plus importantes en comparaison à son homologue sous-cutané (Ibrahim et al 2010, Park and Lee 2005). Il présente une activité lipolytique intense, ayant une réponse plus élevée à l'adrénaline (Tchernof et al 2006, Ostman et Arner 1979, Lafontan et al 1979).

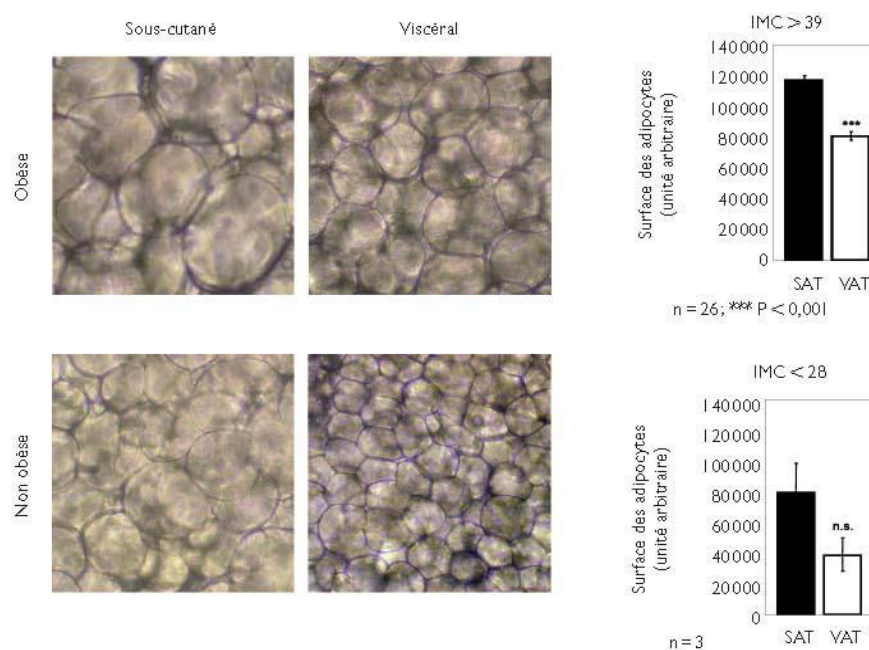
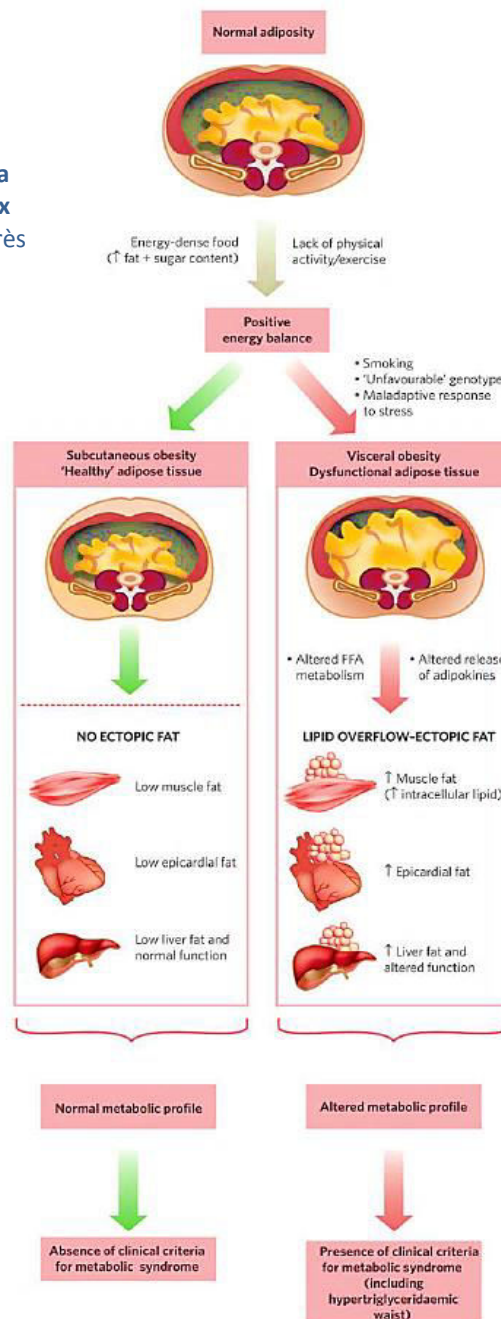


Figure 40. Sections du tissu adipeux viscéral (à droite) et sous-cutané (à gauche), chez des patients normopondérés (en bas) et obèses (en haut). La taille des adipocytes est dépendante de la localisation du tissu ainsi que de l'indice de masse corporelle. D'après Leyvraz et al (2008).

En cas de balance énergétique positive, le tissu adipeux se développe habituellement au niveau intra-abdominal chez l'homme, et au niveau des membres inférieurs et de la région glutéo-fémorale chez la femme, marquant respectivement 2 phénotypes d'obésité décrits par Jean Vague en 1947 : l'obésité androïde et gynoïde (Vague 1947). L'expansion du tissu adipeux résulte de l'hypertrophie puis de l'hyperplasie des adipocytes. Dans le développement de l'obésité, il semblerait que l'atteinte de la capacité de stockage du tissu adipeux sous-cutané favorise le développement du TAV. Les facteurs qui conduisent au développement de l'adiposité viscérale sont complexes

et multiples, faisant intervenir à la fois des facteurs environnementaux, hormonaux et génétiques. Dans l'obésité, le développement du TAV plutôt que du tissu adipeux sous-cutané conduit à un phénotype métabolique défavorable, expliquant le fait que certains sujets pourtant obèses peuvent ne pas présenter tous les facteurs associés au SM (figure 41) et sont alors considérés comme métaboliquement « sains ».

Figure 41. Altérations métaboliques en lien avec la distribution du tissu adipeux sous-cutané et viscéral. D'après Després et Lemieux 2006.



Les **méthodes de mesure** du tissu adipeux font généralement appel à des technologies d'imagerie, incluant l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA, voir en détail

sur le chapitre 4.4), la résonance magnétique et la tomographie, identifiées comme des « gold-standards » dans l'analyse de la composition corporelle. Alors que la DXA a la capacité de fournir une analyse du corps entier à un coût moindre et avec peu de rayonnement, la résonance magnétique et tomographie apportent une plus grande précision de la mesure. Etant donné que ces outils de quantification sont très coûteux et peu accessibles, dans la pratique clinique s'appliquent des indicateurs indirects très simples issus de l'examen anthropométrique. Si l'IMC (poids/taille²) est un bon indicateur d'accumulation de masse grasse totale, le périmètre abdominal constitue un paramètre aujourd'hui d'utilisation courante, bien validé et qui démontre une relation étroite avec le TAV (**figure 42**).

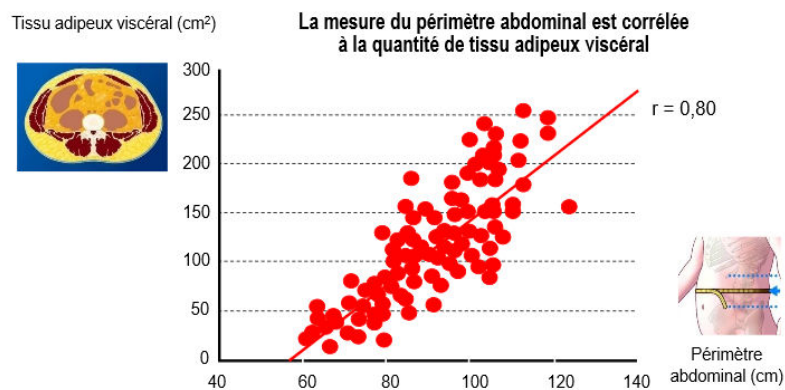


Figure 42. Corrélation du périmètre abdominal avec la quantité de tissu adipeux viscéral. D'après Després et al 2001.

Des sujets pourtant normopondérés (IMC <25 kg/m²) peuvent présenter un périmètre abdominal supérieur à la norme, indiquant une accumulation de graisse abdominale. Une attention particulière a été dirigée ces dernières années à l'adiposité viscérale, en raison de son association avec diverses pathologies et notamment les maladies cardiovasculaires (bobbioni-Harsch et al 2009). Le SM est fortement associé à l'accumulation de TAV (**figure 43**). Le TAV constitue en fait un important prédicteur du SM chez l'homme et la femme, même après correction par la quantité de masse grasse sous-cutanée, l'âge, la masse maigre et le niveau d'activité physique (Demerath et al 2008). D'ailleurs, une littérature conséquente démontre que le TAV est un meilleur prédicteur du SM et de ses facteurs individuels que le tissu adipeux sous-cutané (Shah

et al 2014, Demerath et al 2008, Kuk et al 2006, Goodpaster et al 2005, Carr et al 2004). Comme le démontre parfaitement l'étude MESA réalisée sur une population de 6814 hommes et femmes de différentes origines ethniques, la prévalence du SM augmente chez les individus ayant une quantité importante de graisse viscérale, ceci étant constaté chez les sujets normo-pondérés, en surpoids et obèses (**figure 43**).

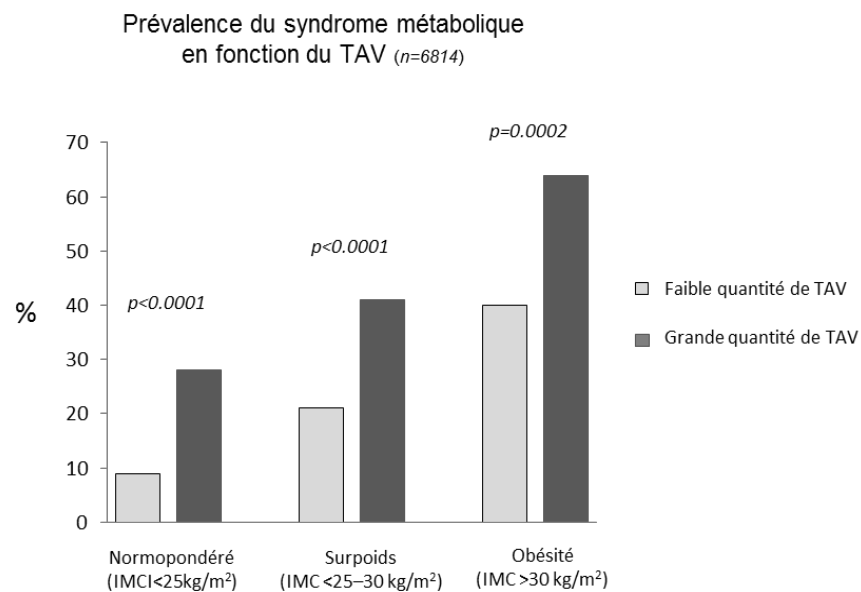


Figure 43. Prévalence du syndrome métabolique en fonction du niveau de tissu adipeux viscéral (TAV) mesuré par résonance magnétique sur la population de l'étude MESA (Shah et al 2014).

2.4.2. Inflammation médiée par le tissu adipeux.

L'inflammation métabolique, liée notamment au TAV, est depuis peu considérée comme un élément majeur dans la physiopathologie des maladies métaboliques, dont notamment le SM (Donath et al 2011). En cas d'hypertrophie majeure, l'adipocyte devient dysfonctionnel. Les stress métaboliques et mécaniques qu'il subit, lié à la forte accumulation de TG, conduisent à l'augmentation de la sécrétion non seulement d'acides gras libres, mais aussi de chémokines et cytokines pro-inflammatoires (Isakson et al 2009, Takahashi et al 2003), ainsi qu'à un recrutement de monocytes et

macrophages (Lumeng et al 2007) (**figure 44**). Dans le même temps, la production d'adipokines anti-inflammatoires comme l'adiponectine est diminuée (Després et Lemieux 2006, Matsuzawa et al 2006), favorisant ainsi le développement de l'inflammation locale.

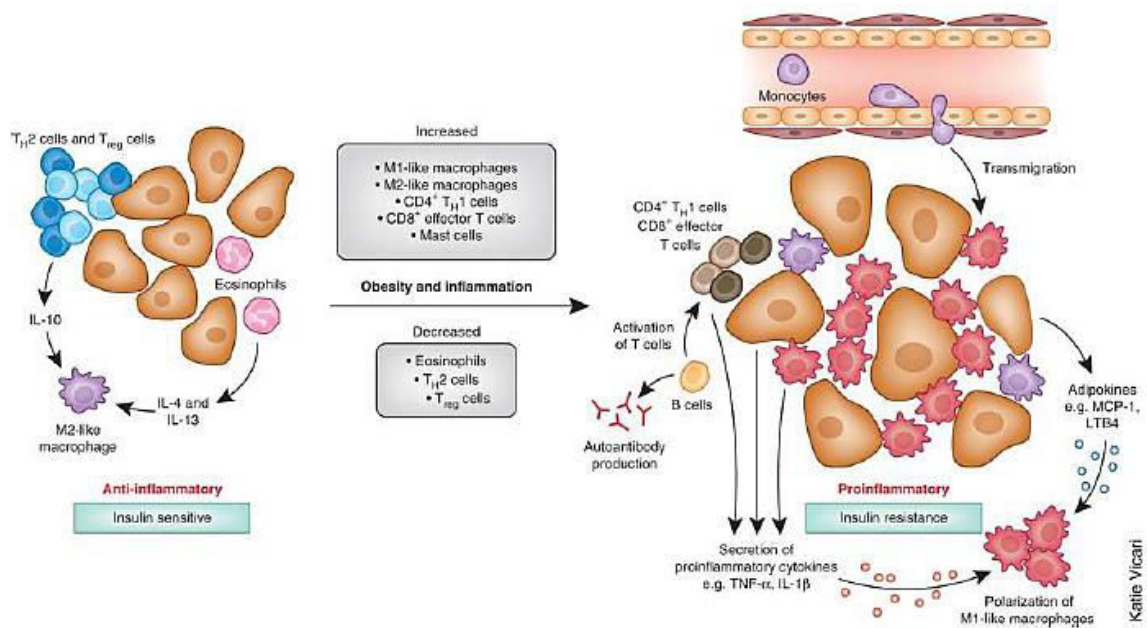


Figure 44. Mécanisme d'inflammation locale du tissu adipeux.
D'après Ouchi et al (2011).

En cas d'hypertrophie, le TAV présente une inflammation majeure, supérieure à celle de son homologie sous-cutané (Ibrahim et al 2010, Harman-Boehm et al 2007, Park and Lee 2005). De nombreux travaux ont clairement démontré chez des patients SM une augmentation des concentrations plasmatiques des adipokines pro-inflammatoires tels que l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), ou encore les interleukines IL-6, IL-8, IL-1 β , ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques des adipokines anti-inflammatoires telle que l'adiponectine (Srikanthan et al 2016, Shafiee et al 2015, Abu-Farha et al 2014, Ahonen et al 2012, Choi et al 2007, Grundy et al 2005, Eckel et al 2005). Pour exemple, sur une population de 379 sujets SM asymptomatiques, Abu-Farha et al (2014) rapportent respectivement une augmentation et diminution

croissante en fonction du nombre de critères du SM des taux circulants de PAI-1 et d'adiponectine (figure 45).

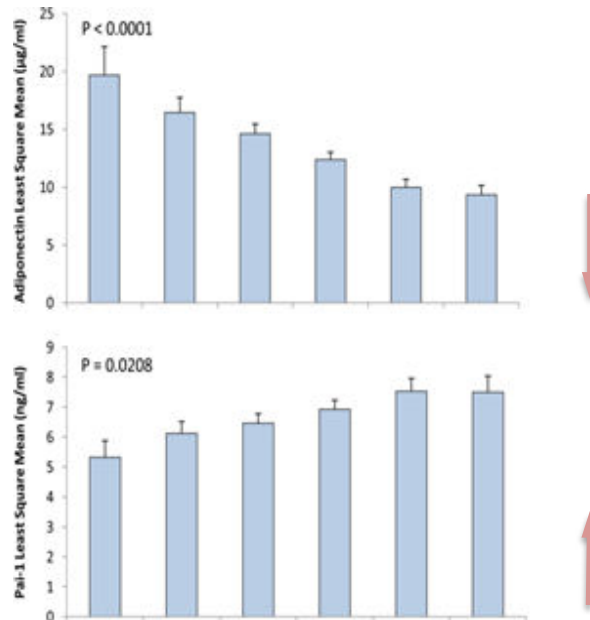


Figure 45. Concentrations plasmatiques d'adiponectine et de PAI-1 en fonction du nombre de critères du syndrome métabolique. D'après d'Abu-Farha et al (2014).

2.4.3. Graisse ectopique et fonction cardiaques.

La limite d'expansion du tissu adipeux, en particulier par la modification de l'expression de gènes impliqués dans l'adipogénèse (Poulain-Godefroy et al 2008), et par l'inflammation locale contribuant à sa fibrose, a pour conséquence une augmentation des dépôts de graisse ectopique, en particulier au niveau hépatique, pancréatique, musculaire mais aussi cardiaque (Gaborit et al 2013). Ces dépôts de graisses au niveau de tissus dont la fonction première n'est pas le stockage des TG ont des effets indésirables suivant leur localisation systémiques ou locaux, de plus en plus de travaux montrant aujourd'hui leur association avec les anomalies cardiovasculaires et métaboliques liées à l'obésité et au SM (Despres 2012, Unger et Orci 2000)

Au plan cardiaque deux types de dépôts sont observés, soit autour du myocarde au sein d'un réel tissu adipeux : le tissu épicardique ; soit au sein même du cardiomyocyte l'accumulation des TG étant caractérisée par le concept de « stéatose ». Une infiltration du myocarde sous forme de gouttelettes lipidiques intercellulaires peut être également observée dans des formes sévères d'obésité mais reste rare, cet aspect ne sera pas traité ci-après.

Tissu adipeux épicardique.

Le TAE est situé entre le myocarde et le péricarde viscéral (épicarde) (**figure 46**).

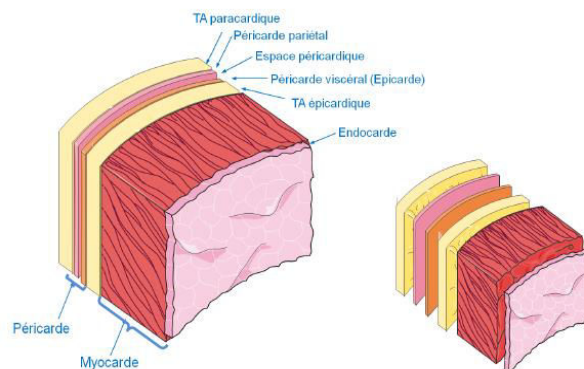
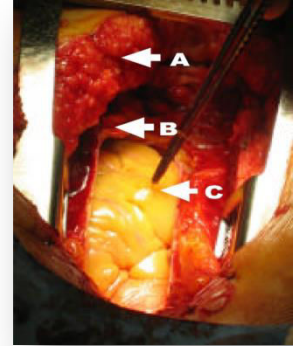


Figure 46. Tissu adipeux épicardique et tuniques cardiaques. D'après Abdesselam 2016

Il a la même origine que le TAV et provient du mésoderme parenchymale. Il est situé principalement au niveau des sillons auriculo-ventriculaire, interventriculaire, sur la paroi libre du VD et autour des principaux vaisseaux coronaires mais peut s'étendre à toute la surface du myocarde, comme cela peut être constaté dans les pathologies métaboliques (Rabkin et al 2007) (**figure 47**). En raison de l'absence de fascia, le TAE est en contact direct avec le myocarde et les artères coronaires TAE et myocarde partagent également la même vascularisation (Iacobellis et al 2009, Marchington et al 1989). Ce tissu exerce ainsi des effets majoritairement locaux et son implication dans les complications cardiovasculaires liée à l'obésité et au DMT2 est aujourd'hui fortement suggérée (Gaborit et al 2015). Comparé à d'autres tissus adipeux, incluant la graisse péricardique, la densité des adipocytes est plus élevée dans le TAE, ceux-ci

présentent également une plus petite taille (Bambace et al 2010, Eiras et al 2007, Marchington et al 1989).

Figure 47. Tissu adipeux épocardique (C) qui couvre anormalement le cœur entier chez un sujet obèse souffrant une coronopathie importante. Tissu adipeux péricardique (B), tissu adipeux sous-cutané (A). D'après Singh 2007



Le TAE est métaboliquement très actif, avec une capacité très élevée pour le captage ou relargage des acides gras libres ; il présente également une capacité accrue de production et libération de nombreuses chemokines et cytokines, pouvant jouer ainsi un rôle dans le développement d'une inflammation locale, lorsque hypertrophié il devient dysfonctionnel (Iacobellis et al 2011, Cheng et al 2008).

Dans des conditions non-pathologiques, le TAE semble pourtant avoir plusieurs fonctions vasculo- et cardio-protectrices ; en particulier une fonction de protection mécanique des coronaires et notamment d'absorption des chocs liés à la contraction cardiaque et à la propagation de l'onde de pouls (Arora et al 2003), il peut servir aussi de réserve énergétique rapidement disponible pour le myocarde en cas de besoins, étant donné qu'en condition non-pathologique 60 à 90% de l'énergie consommée par le myocarde provient de l'oxydation des acides gras libres (Iacobellis et al 2008, Lopaschuk et al 2010), mais aussi le protéger d'une lipotoxicité devant un niveau trop élevé d'acide gras libres dans la circulation coronaire (Marchington et al 1990) ; finalement il est responsable d'une sécrétion locale d'adipokines anti-inflammatoires et antiathérogènes telles que l'adiponectine (Silaghi et al 2007, Iacobellis et al 2005) qui ont également un effet bénéfique sur le tonus coronaire (Goldstein et al 2009, Yun et al 2009, Shibata et al 2007, Iacobellis et al 2004). Le TAE peut être évalué selon diverses techniques d'imagerie telles que l'échographie transthoracique, la tomographie et l'IRM. L'échographie transthoracique a d'ailleurs été la première

méthode utilisée pour la quantification du TAE, sous l'impulsion du groupe de recherche de Gianluca Iacobellis en 2003. Cette technique d'imagerie n'autorise cependant que la mesure de l'épaisseur du tissu en un point précis et unique du myocarde tandis que la tomographie et l'IRM permettent d'accéder au volume et ainsi à la totalité de sa distribution. L'échographie transthoracique reste cependant la technique la plus utilisée à ce jour, en raison de nombreux avantages tels que sa disponibilité, son faible coût, l'absence d'exposition aux rayonnements, une très bonne corrélation avec le IRM ($r=0.91$, $p=0.001$, Iacobellis et al 2003) ainsi qu'une bonne reproductibilité de la mesure (Eroğlu et al 2015, Bertaso et al 2013, Iacobellis et al 2009, Iacobellis et al 2003). L'épaisseur du TAE par cette technique est mesurée perpendiculairement au myocarde sur la paroi antérieure du VD, en coupe parasternale grand et petit axes (*voir chapitre 5 matériels et méthodes pour plus de détails*). Il n'existe à ce jour pas d'études cliniques d'ampleur permettant la définition de valeurs normales. Mookadam et al (2010) ont constaté toutefois que des valeurs supérieures à 5 mm sont associées à des anomalies cardiaques telles qu'une hypertrophie ventriculaire gauche, une augmentation des dimensions auriculaires gauches, une réduction de la FE et une dysfonction diastolique. Le TAE est augmenté dans les maladies métaboliques, incluant le SM. Une méta-analyse réalisée par Pierdomenico et al (2013) sur 1030 sujets établit clairement un accroissement de l'épaisseur du TAE chez les individus présentant un SM (**tableau 14**). Dans ce travail, le TAE apparaît comme un très bon indice de la graisse abdominale et est corrélé avec les critères du SM (Pierdomenico et al 2013). Le volume de graisse épigastrique mesuré par tomographie est également rapporté comme augmenté et ce proportionnellement au nombre de critères du SM (Ueno et al 2009, Gorter et al 2008). L'important accroissement du TAE constaté dans le DMT2, même après ajustement sur la graisse viscérale, suggère un rôle spécifique de l'hyperglycémie dans le développement de ce tissu (Gaborit et al 2015). Au cours de cette dernière décennie, un nombre important d'études expérimentales et cliniques ont permis d'établir que le TAE est associé à l'athérosclérose coronaire, contribuant au développement et à l'instabilité de la plaque, ainsi qu'à la fibrillation auriculaire (Al Chekatie et Akar 2012, Jeong et al 2007). La prévalence de la coronaropathie est augmentée chez l'homme proportionnellement à l'augmentation du TAE (Abdessalam 2016), en lien très probablement avec la forte

activité inflammatoire de ce tissu et ses effets délétères sur le remodelage et la fonction vasculaire coronaire (Gaborit et al 2013, Iacobellis et Bianco 2011, Baker et al 2006).

Etudes	TAE (mm)		Coupe Echographique	Instant de la mesure
	No MS	MS		
Iacobellis et al 2008(M)	4.5 ± 2.0	9.4 ± 2.6	Grand et petit axe	Fin Systole
Iacobellis et al 2008(W)	3.5 ± 2.0	7.6 ± 2.2	Grand et petit axe	Fin Systole
Okuyay et al 2008	3.39 ± 1.6	5.09 ± 1.74	Grand et petit axe	Fin Diastole
Sade et al 2009	4.4 ± 1.4	5.2 ± 1.7	Grand et petit axe	Fin Diastole
Park et al 2010	2.4 ± 2.2	3.6 ± 2.4	Grand et petit axe	Fin Diastole
Sengul et al 2011	5.7 ± 1.9	7.2 ± 2.0	Grand et petit axe	Fin Diastole
Torres et al 2011	5.43 ± 0.96	8.45 ± 3.14	Grand et petit axe	Fin Systole
Pierdomenico et al 2011	2.5 ± 0.9	4.0 ± 0.8	Grand axe	Fin Diastole
Pierdomenico et al 2012	3.7 ± 1.02	5.43 ± 1.35	Grand axe	Fin Diastole
Ege et al 2012	5.29 ± 1.9	6.15 ± 2.2	Grand et petit axe	Fin Systole

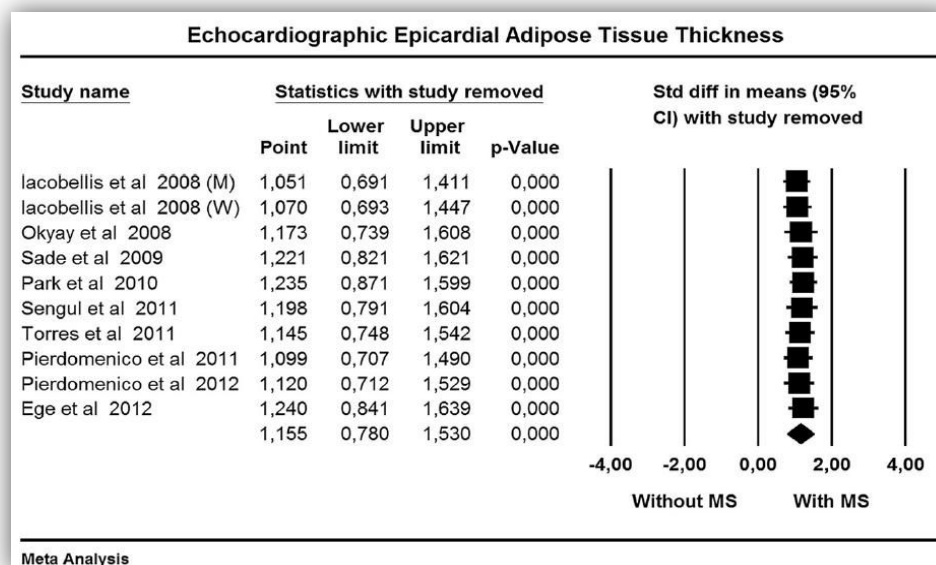


Tableau 14. Tissu adipeux épicaudique dans le syndrome métabolique (MS).
M: hommes, W: femmes. Adapté et traduit de Pierdomenico et al (2013).

Chez des patients asymptomatiques, le TAE est également démontré comme étant associé à une dysfonction cardiaque globale diastolique. Dans l'obésité, le TAE est plus élevé en comparaison à des sujets sains (Azza et al 2011, Iacobellis et al 2007,

Kankaanpää et al 2007), et il est corrélé avec la morphologie du ventricule et de l'OGS (Azza et al 2011, , Iacobellis et al 2007, Iacobellis et al 2004), avec la morphologie du VD (Iacobellis et al 2009), ainsi qu'avec la fonction diastolique globale (E/A) ventriculaire gauche et droite, même après ajustement des paramètres échographiques pour l'IMC, l'âge, et le sexe (Iacobellis et al 2007). Peu de travaux sont disponibles dans le SM. Park et al (2013) montre que l'épaisseur du TAE est indépendamment associée à la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (évaluée à partir du flux transmitral) chez 346 sujets présentant un SM comparés à 1140 sujets sans pathologies cardiovasculaires. Ces résultats sont confirmés, même après ajustement sur d'autres facteurs de risque cardiométaboliques, tels que l'âge, la pression artérielle systolique, l'IMC, la glycémie et le LDL. La fonction systolique globale, évaluée par la FE, est cependant inaltérée. En revanche, dans une étude très récente portant sur la fonction myocardique régionale du VD (évaluée en mode STI) dans le SM, l'épaisseur du TAE est indépendamment associée à la dysfonction diastolique mais également systolique (Gökdeniz et al 2015).

La Stéatose myocardique

La limite d'expansion du tissu adipeux conduit à une augmentation progressive des taux circulants d'acides gras libres et à leur redirection vers d'autres tissus non adipeux comme le foie, le pancréas mais aussi le myocarde (Gaborit et al 2015) (**figure 48**).

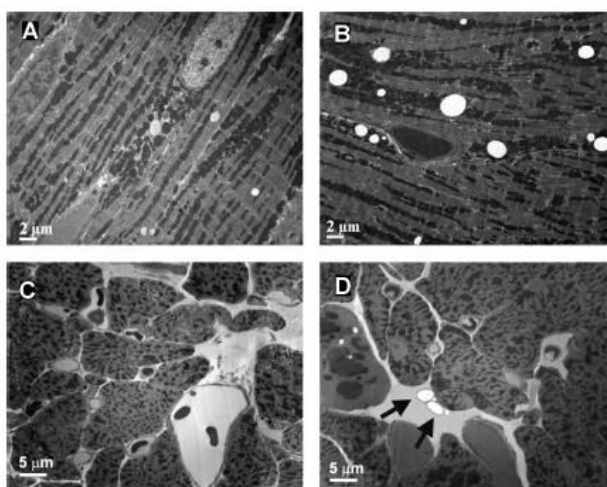


Figure 48. Tissu adipeux intra-myocardique (flèches noirs), sur une coupe parallèle aux fibres (A et B), sur une section transversale (C et D) chez de rats témoins (A et C), et sur de rats avec une diète hyper-lipidique. D'après Nagarajan et al 2013

Les échanges libres entre le TAE et le myocarde en l'absence de fascia facilitent également ce transfert vers le myocarde. L'évaluation du contenu en TG myocardiques est possible de manière non invasive grâce à la spectroscopie du proton par résonance magnétique (Reingold, McGavock et al 2005), technologie qui a été validée chez l'homme et qui présente une bonne reproductibilité (Nelson et Szczepaniak 2014, Nelson et al 2009, Lamb et al 2007). De nombreux travaux ayant eu recours à cette technique ont mis en évidence une augmentation des TG myocardiques dans les pathologies métaboliques incluant le SM (Graner et al 2013, Gaborit et al 2012, Iozzo et al 2009). La stéatose myocardique est influencée par le sexe (Iozzo 2009), est corrélée à l'IMC (McGavock et al 2006) et à l'obésité abdominale (Kankaanpää et al 2006) et apparaît majorée dans les troubles du métabolisme du glucose, une exacerbation de la stéatose myocardique étant constatée dans le DMT2 par rapport à l'obésité seule (Iozzo et al 2009). Cette accumulation lipidique est signalée comme possiblement responsable de la cardiomyopathie liée à l'obésité (Britton et al 2011) et au DMT2 (Korosoglou et al 2012). Si le lien entre accumulation de TG myocardiques et cardiomyopathie a été clairement identifié dans des modèles animaux transgéniques (Yagyu et al 2003, Chiu et al 2001) l'implication réelle chez l'homme de la stéatose dans la dysfonction cardiaque associée aux maladies métaboliques reste toutefois débattue. Certaines études rapportent une association entre la quantité de TG myocardiques et la fonction cardiaque globale, notamment diastolique, chez des patients diabétiques de type 2 (Graner et al 2013, Korosoglou et al 2012, Rijzewijk et al 2009). Ces résultats sont également rapportés dans l'obésité sévère par Gaborit et al (2012), la stéatose étant dans cette étude associée à la dysfonction diastolique, et ce indépendamment de la quantité de graisse épicaudique. D'autres études ne retrouvent cependant pas de telles associations (Nyman 2013, Graner 2015). Si des facteurs liés aux caractéristiques intrinsèques des populations d'étude peuvent en partie expliquer cette hétérogénéité des résultats de la littérature, d'autres aspects plus liés à la méthode de mesure sont très vraisemblablement impliqués, seule la fonction cardiaque globale étant rapportée dans ces travaux, fonction dont l'altération n'est pas toujours retrouvée altérée ou en cas d'atteinte reste modérée chez des patients asymptomatiques présentant une pathologie cardiométabolique et dont les déterminants sont multiples (ie dépendance des

conditions de charge notamment) comme nous l'avons vu au chapitre 2.2. Confortant cette hypothèse, Liu et al (2014) chez des sujets normopondérés et obèses n'établissent pas de liens entre le contenu lipidique myocardique et la fonction globale mais une relation significative est démontrée avec la fonction régionale, représentée par le strain circonférentiel, cette relation étant retrouvée toutefois chez la femme mais pas chez l'homme. D'autres travaux chez le sujet diabétique de type 2 démontrent également l'existence d'une relation entre stéatose myocardique et indices de déformations régionales (Levelt et al 2015, Ng et al 2010).

Les mécanismes à l'origine de l'altération de la fonction cardiaque globale ou régionale myocardique ne sont pas clairement élucidés. L'état d'insulino-résistance, et la réduction de l'entrée de glucose par le transporteur GLUT-4 associé à l'augmentation des acides gras libres circulants, propres aux maladies métaboliques, conduit à une majoration de la captation de ces acides gras libres et de leur oxydation dans le cardiomyocyte. Leur accumulation aboutie cependant à terme à une saturation de la β -oxydation, avec pour conséquence un découplage mitochondrial à l'origine d'une augmentation du stress oxydatif cellulaire. Les TG hydrolysés en acyl-Coa s'accumulent et ne pouvant être oxydés entrent également dans une autre voie métabolique aboutissant à la formation de dérivés lipidiques toxiques comme les céramides ou le diacylglycérol. Ces dérivés toxiques participent activement à la lipotoxicité ainsi qu'à la lipoapoptose cardiaques (Brindley et al 2010). L'augmentation induite des espèces réactives de l'oxygène est à l'origine d'un stress oxydant du réticulum endoplasmique (Giacco et Brownlee 2010) affectant les protéines du couplage excitation/contraction, et active les voies de signalisation conduisant à la fibrose et à l'hypertrophie (Izzo et al 2011). La **figure 48** représente cette cascade de réactions due à une surcharge du cardiomyocyte en acides gras libres. Au-delà de la surcharge en acides gras libres, l'inflammation systémique mais également locale liée au TAE, dont l'activité pro-inflammatoire est d'ailleurs particulièrement élevée en comparaison d'autres tissus adipeux, contribue aussi à une majoration du stress oxydatif ainsi qu'à une stimulation des voies de l'apoptose (Abdesselam 2016), avec des effets délétères tant au niveau de l'endothélium coronaire qu'au niveau du cardiomyocyte (Greulich et al 2012, Greulich et al 2011, Ouwens et al 2010). Le sécrétome du TAE, et notamment l'activin A et

certaines métalloprotéases, est également impliqué dans le développement d'une fibrose tissulaire contribuant ainsi possiblement à l'altération de la contractilité et de la relaxation myocardiques ainsi qu'à des troubles de la conduction (Venteclef et al 2015). Le TAE est également démontré comme étant lié dans le développement et la stabilité de la plaque d'athérome (Ito et al 2012).

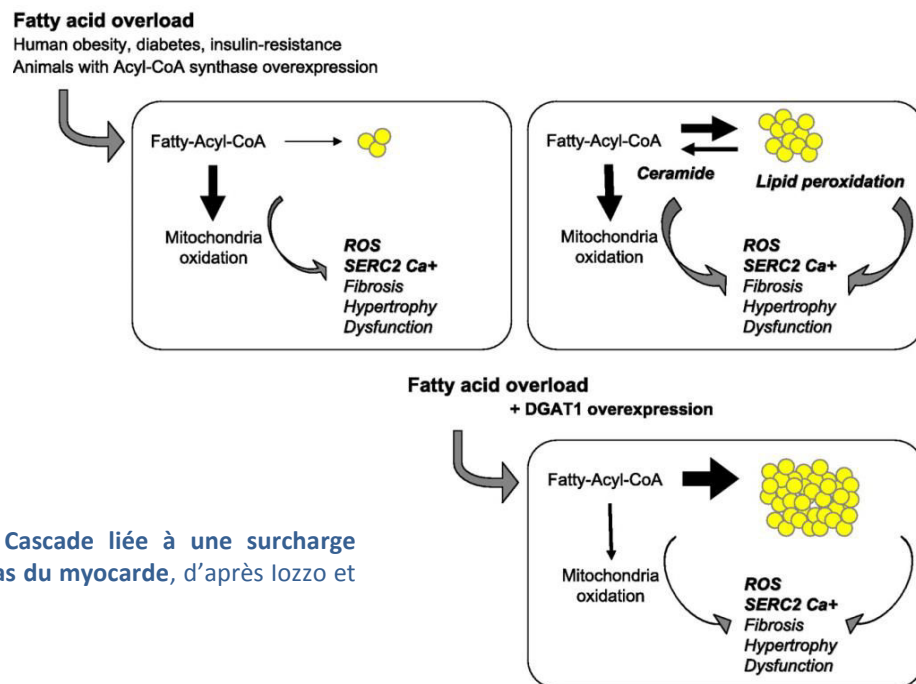


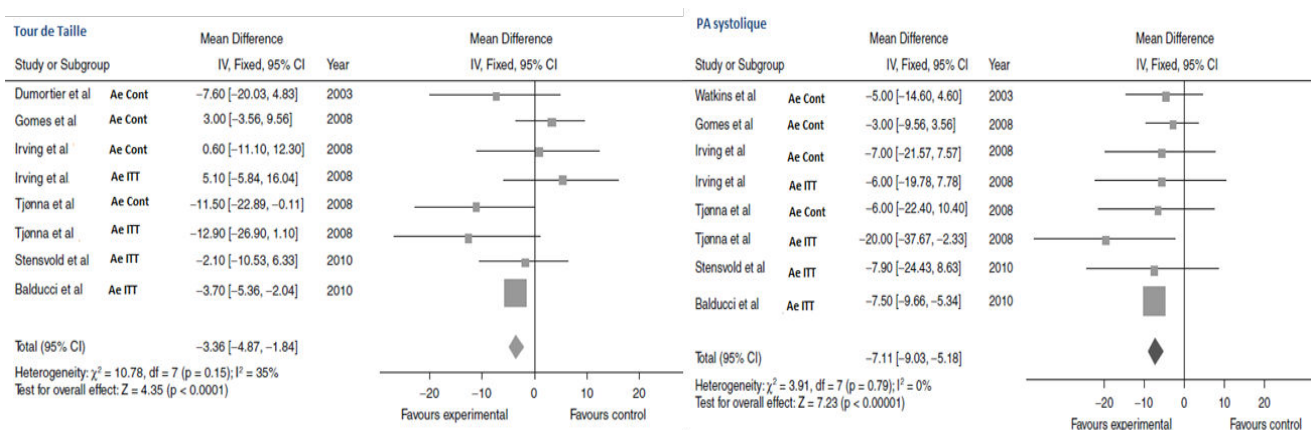
Figure 49. Cascade liée à une surcharge d'acides gras du myocarde, d'après Iozzo et al (2011)

2.5. Programmes Interventionnels.

2.5.1. Effets de l'exercice physique et/ou d'une diète alimentaire sur la prévalence du syndrome métabolique et ses facteurs individuels, la composition corporelle et l'inflammation métabolique.

Prévalence et facteurs individuels

L'analyse de l'état de l'art, reposant notamment sur la méta-analyse de Pattyn et al (2013) et la revue de la littérature de Strasser (2013) dédiées à l'activité physique ainsi que sur la méta-analyse de Yamaoka et Tango (2012) centrée sur les effets d'une diète alimentaire seule ou associée à l'exercice physique dans le cadre du SM, permet d'établir très clairement qu'un changement de style de vie reposant sur ces mesures prophylactiques diminue significativement la prévalence du SM ainsi que ses facteurs individuels. Traditionnellement, l'entraînement en endurance est majoritairement utilisé dans les études cliniques. Un consensus est établi pour dire que cette modalité diminue significativement la prévalence du SM et que cette diminution est liée, comme l'illustre parfaitement la méta-analyse de Pattyn et al (2013), à une réduction de chacun des facteurs individuels du SM (**Figure 49**).



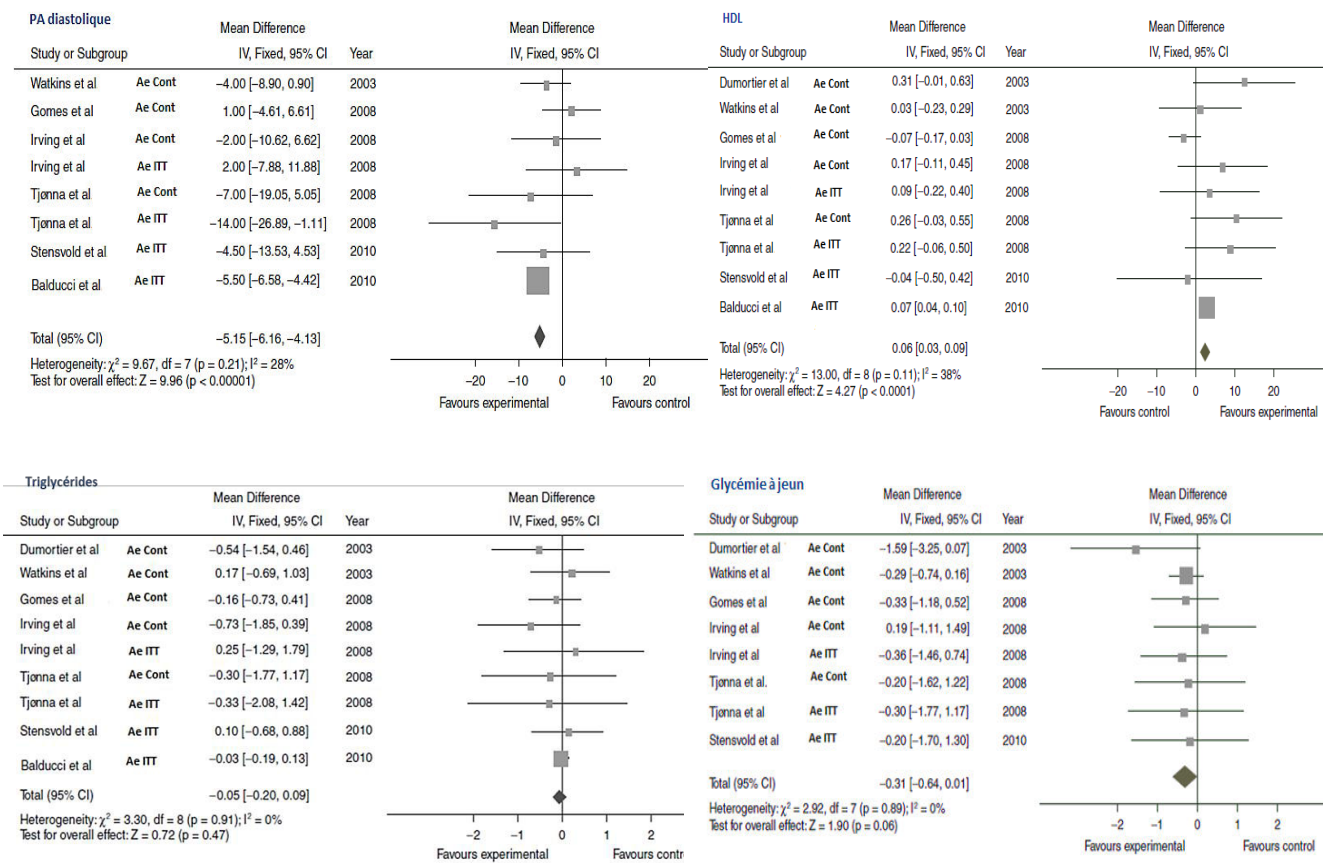


Figure 49. Impact (changement moyen net et intervalle de confiance) de l'entraînement en endurance sur les facteurs individuels du syndrome métabolique. Ae Cont: exercice d'endurance en mode continu, Ae ITT: exercice d'endurance en mode intermittent. Adapté de Pattyn et al (2013).

Certains travaux ont comparé, au sein des programmes d'entraînement à dominante aérobie, l'impact d'exercices intermittents d'intensités élevées à celui d'exercices de type continu mais d'intensités moindres. Pour exemple, l'étude de Tjønnå et al (2008) qui, en concordance avec les autres travaux de la littérature, démontre que la réduction de la prévalence du SM est plus importante ($p < 0.05$) dans l'exercice intermittent (45%) que dans la méthode continue (37.5%). Très peu d'études se sont intéressées aux effets d'un entraînement de résistance. La méta-analyse réalisée par Strasser et al (2013) démontre des effets favorables sur la prévalence du SM, liés en grande partie à une réduction de l'obésité abdominale, des pressions artérielles systoliques et de la glycémie ; alors que le cholestérol total et les lipoprotéines de haute et faible densités ainsi que les TG ne sont pas impactés. Il n'existe pas à ce jour

à notre connaissance d'étude systématique permettant de vérifier si l'entraînement en endurance a sur la prévalence du SM des effets supérieurs en comparaison à l'entraînement de résistance, mais les effets sur chacun des facteurs individuels tendent à le suggérer. En revanche, l'association d'exercices d'endurance à des sessions de résistance a un impact plus important que lorsque les deux modalités de pratique sont prises de façon isolées (Bateman et al 2011, Schwingshackl et al 2013). De même, la combinaison de l'exercice physique à une restriction calorique permet de potentialiser les effets bénéfiques sur la prévalence du SM et ses facteurs de risque individuels (chacun des facteurs composant le SM, à l'exception des HDL-cholestérol, étant impacté comme le démontre la méta-analyse de Yamaoka et Tango, 2012), classiquement décrits dans les programmes interventionnels reposant sur un régime alimentaire ou l'exercice physique pris isolément. Ainsi, Okura et al (2007) rapportent une réduction de la prévalence de 71% après 14 semaines d'une restriction calorique tandis que le groupe ayant combiné la même diète alimentaire à un programme d'entraînement en endurance observe une réduction de près de 95%. Anderssen et al (2007) établissent qu'un programme reposant sur l'association d'un régime alimentaire à l'entraînement d'endurance durant 1 an produit une réduction de 67% de la prévalence du SM alors que cette réduction est de respectivement 24 et 35% pour les groupes soumis à un entraînement en endurance et à une diète alimentaire.

De nombreux sujets présentant un SM sont également diabétiques de type 2. Diverses études cliniques longitudinales, avec suivi de cohortes sur une période de temps comprise entre 4 et 6 ans, ont clairement démontré que la pratique régulière d'activités physiques et l'amélioration des habitudes alimentaires conduisent à une réduction significative de l'incidence du DMT2 chez des sujets en surpoids et/ou présentant une intolérance au glucose (Tuomilehto et al 2001, Eriksson et Lindgärde 1991). Selon la méta-analyse de Boulé et al (2001) portant sur le DMT2, les programmes d'entraînement en endurance ainsi que les interventions reposant sur un entraînement de résistance diminuent significativement, et avec la même efficacité, l'HbA_{1c}, et ce même en l'absence de réduction de l'IMC dans le cas de l'entraînement en résistance. D'après l'importante méta-analyse de Snowling et Hopking (2006) composée de 27 études cliniques contrôlées et randomisées chez le diabétique de type

2, il est observé des améliorations de HbA_{1c} après entraînement d'endurance ou de résistance, sans effet toutefois supplémentaire lorsque les deux modalités sont associées. De même, l'addition d'une diète alimentaire au programme d'activités physiques ne semble pas générer d'effets additifs majeurs. Pour ce qui concerne la glycémie à jeun, cette méta-analyse montre qu'incorporer une diète alimentaire à un programme d'exercice physique ou un entraînement mixte endurance/résistance induit une réduction et un effet supplémentaire par rapport à chacune des conditions prise isolément. De manière générale, l'exercice physique (Snowling et Hopking, 2006) et une restriction calorique seule (Gower et al 2015) améliorent significativement l'insulinémie basale et la résistance à l'insuline dans le DMT2. Le fait de réaliser un entraînement mixte en endurance et résistance ou encore l'introduction d'une restriction calorique à un programme d'exercices physiques n'apportent pas d'effets additifs et supplémentaires sur l'insulinémie basale et la résistance à l'insuline par rapport à chacune des conditions isolée (Snowling et Hopking, 2006). Diverses études indiquent que des modifications de la composition corporelle, et notamment de la masse grasse abdominale, par l'exercice physique, une diète alimentaire ou les deux, peuvent conduire à une réduction de la glycémie et une amélioration de l'état d'insulino-résistance chez des sujets obèses et diabétiques type 2 (Fisher et al 2011, O'Leary et al 2006, Giannopoulou et al 2005, Cuff et al 2003, Dumortier et al 2003, Boulé et al 2001, Ross et al 2000), et ce même en l'absence d'une diminution du poids corporel (Giannopoulou et al 2005, Boulé et al 2001, Mourier et al 1997). Sur la base des méta-analyses de Boulé et al (2001), Umpierre et al (2011), Snowling et Hopking (2006), il n'existe pas de consensus concernant l'impact de l'intensité de l'exercice sur le métabolisme du glucose. En revanche, la méta-analyse de Umpierre et al (2011) souligne l'importance du volume hebdomadaire de pratique physique afin de modifier significativement les paramètres du métabolisme du glucose chez des sujets diabétiques de type 2. Quant au SM, sur les 7 études de la méta-analyse de Pattyn et al (2013), une réduction de la glycémie à jeun est habituellement observée après un programme interventionnel reposant sur des exercices d'endurance en mode continu ou intermittent (**figure 49**), de résistance ou la combinaison des deux. En revanche, aucun effet n'est observé sur l'insulinémie basale, résultat potentiellement expliqué dans cette méta-analyse par le fait que dans la large majorité des études intégrées, les

sujets présentaient un état pré-diabétique sans modification importante de l'insulinémie basale.

Composition corporelle

Il est classiquement démontré au travers de nombreuses études longitudinales à larges effectifs intégrant un suivi sur plusieurs années que l'activité physique est inversement associée au poids corporel et permet d'atténuer son augmentation qui survient avec l'âge (Schmitz et al 2000, French et al 1994, Williamson et al 1993). D'après la méta-analyse de Pattyn et al (2013) et la revue de la littérature de Strasser et al (2013) sur le SM, la réduction du poids corporel post-intervention est constatée après des entraînements d'endurance comme de résistance, et leur combinaison induit, par comparaison à chacune des 2 modalités pris isolément, une perte de poids supérieure ainsi qu'une plus grande atténuation de son augmentation dans le temps (Balducci et al 2010, Park et al 2003, Cuff et al 2003). D'après la méta-analyse de Catenacci et Wyatt (2007), l'exercice physique associé à un régime alimentaire permettrait également de générer des pertes de poids corporel plus marquées que lorsque la diète alimentaire ou l'exercice sont appliqués de façon isolée. Un consensus est à ce jour établi pour dire que la perte de poids corporel est avant tout dictée par le bilan énergétique des entrées et des sorties, et qu'à bilan identique, la perte de poids est globalement la même entre d'un côté une diète alimentaire et d'un autre côté un programme d'activités physiques. Par ailleurs, la mise en place dans la durée d'un programme d'entraînement permet chez l'obèse et le patient SM d'induire des effets favorables sur de nombreux paramètres de la composition corporelle, tels que le tour de taille (TT) ou la masse grasse sous-cutanée et viscérale, et ce en présence (Farinha et al 2015, Christiansen et al 2009, Roussel et al 2009, Irving et al 2008, Johnson et al 2007, Ross et al 2004, Slentz et al 2004, Dumortier et al 2003, Katzmarzyk et al 2003, Ross et al 2000), comme en l'absence de réduction significative du poids corporel (Giannopoulou et al 2005, Stewart et al 2005, Ross et al 2004, Irving et al 2003, Donnelly et al 2003, Ross et al 2000). D'après la méta-analyse d'Ismail et al (2012) centrée sur l'effet de différentes modalités d'exercice physique sur la graisse viscérale, l'exercice d'endurance apparait comme une méthode robuste afin de réduire

significativement le TAV, tandis que l'entraînement de résistance ne produit pas de modifications significatives. Si un consensus se dégage sur l'entraînement en endurance, ce constat sur les exercices de résistance n'est toutefois pas partagé par tous, comme en témoignent la revue de la littérature de Strasser et al (2012) centrée sur l'effet de l'entraînement en résistance sur l'obésité viscérale et les importants travaux de Schmitz et al (2007) et Mekary et al (2015) qui démontrent que l'entraînement de résistance, est une stratégie thérapeutique capable d'agir sur les paramètres de la composition corporelle, notamment liés à l'obésité abdominale. Un entraînement de résistance permet par ailleurs d'atténuer significativement l'augmentation du TAV survenant avec l'âge (Flegal et al 2002, Lewis et al 2000, Williamson et al 1993), comme le démontre l'étude de Schmitz et al (2007) reposant sur un suivi de 2 ans de 164 femmes en surpoids et obèses pré-ménopausées, où le groupe contrôle présente une augmentation du TAV de $21\pm 5\%$ tandis que le groupe entraîné en résistance (2 fois/semaine) augmente de seulement $7\pm 5\%$, et ce indépendamment d'une perte de poids. Dans le même ordre d'idées, un travail très intéressant de Mekary et al (2015) sur 10500 sujets sains, d'environ 58 ans d'âge moyen, suivi pendant 12 ans entre 1996 et 2008. Dans cette étude, les sujets qui ont réalisé 20 minutes par jour d'entraînement de résistance présentent des augmentations du TT significativement moindres que leurs homologues réalisant 20 minutes par jour de travail d'endurance. En revanche, la combinaison de l'entraînement en endurance à un entraînement de résistance induit une réduction plus importante de la composition corporelle et du TAV en particulier, que l'entraînement d'endurance seul, probablement en lien avec des niveaux de dépense énergétique supérieurs (Ismail et al 2012, Mekary et al 2015). Ces résultats obtenus sur des populations diverses et variées sont également retrouvés spécifiquement chez des sujets obèses ou diabétiques de type 2 (Damaso et al 2015, Park et al 2003, Cuff et al 2003) et sur le tissu adipeux sous-cutané chez des patients obèses (Damaso et al 2015). Enfin, l'exercice physique associé à une diète alimentaire génère chez des sujets obèses, diabétiques de type 2 ou SM des effets sur les différents paramètres de la composition corporelle évoqués ci-dessus plus importants que la diète ou l'exercice physique seuls (Yamaoka et al 2012, Catenacci et Wyatt 2007, Wing 1999, Utter et al 1998). A noter que lors de la mise en place d'une restriction calorique conduisant à

une perte de poids corporel, l'introduction d'un entraînement en résistance permet de préserver voir d'augmenter la masse maigre, facteur important de l'amélioration post-intervention de l'insulino-résistance (Strasser et al 2013).

Inflammation métabolique

Le SM, en particulier en lien avec l'obésité abdominale, est une maladie inflammatoire chronique de bas bruit et de nombreux travaux ont rapporté une augmentation des taux circulants de nombreuses adipokines pro-inflammatoires, chez les patients SM comparés à leurs homologues sains (Grundy et al 2005). Consécutivement à un programme interventionnel, il est très généralement observé que l'entraînement en endurance de type continu (Thomas 2015, Farinha et al 2015, El-Kader et al 2013, Stensvold et al 2012, Kadoglou et al 2007, Louis et al 2007, Straczkowski et al 2001), ou intermittent (Balducci et al 2010, Stensvold et al 2010), l'entraînement en résistance (Thomas 2015, Phillips et al 2012, Ogawa et al 2010, Olson et al 2007), ou la combinaison des deux (Dâmaso et al 2014, Balducci et al 2010, Trøseid et al 2009) ou encore une diète alimentaire seule (Cicero et al 2009, Clifton 2008) ou associée à l'exercice (Seligman et al 2011), diminuent significativement les marqueurs de l'inflammation chez des patients obèses, diabétiques de type 2 ou présentant un SM. Pour exemple, 12 semaines d'entraînement supervisé en endurance, sans modification de la diète alimentaire, conduisent à une réduction significative de TNF- α et des interleukines 1 et 6 chez des femmes âgées de 52 ans en SM (Farinha et al 2015). Dans l'entraînement de résistance, 12 semaines avec 3 séances hebdomadaires réduit de façon significative les taux circulants de Protéine C réactive ultra-sensible (CRP_{us}) (-33%) et TNF- α (-29%) chez des femmes obèses de 65 ans (Olsen et al 2012). Il importe toutefois de souligner l'importance de l'intensité et du volume de pratique physique sur la réduction des adipokines pro-inflammatoires retrouvées post-intervention, comme en témoignent les travaux de El-Kader et al (2013) et Balducci et al (2010).

Le SM est également fréquemment associé à une réduction des adipokines anti-inflammatoires, telles que l'adiponectine qui a fait l'objet de nombreux travaux (Fisman et Tenenbaum 2014, Kim et al 2013, You et al 2008). Dans la population

générale, des niveaux élevés d'activité physique sont associés à des niveaux élevés d'adipokines anti-inflammatoires (Ischander et al 2007). L'analyse de la littérature dédiée aux maladies métaboliques fait clairement apparaître que l'entraînement en endurance de type continu (Farinha et al 2015, Ring-Dimitriou et al 2006, Kondo et al 2006, Nassis et al 2005) ou intermittent (Balducci et al 2010), l'entraînement en résistance (Moradi 2015, Akbarpour et al 2013, Fatouros et al 2005) ou la combinaison des deux (Dâmaso et al 2014, Trøseid et al 2009, Hara et al 2005) ou encore une diète alimentaire seule (Hugueninet al 2014, Salas-Salvadó et al 2008) ou associée à l'exercice physique (Gallistl et al 2001, Dandona et al 1998) permet d'accroître significativement les taux circulants d'adiponectine chez des patients obèses, diabétiques de type 2 ou présentant un SM. Les augmentations d'adiponectine sont associées positivement à l'amélioration du niveau de condition physique ainsi qu'à l'intensité de l'exercice (De Salles et al 2010, Ring-Dimitriou et al 2006, Fatouros et al 2005) et son volume (De Salles et al 2010, Hara et al 2005). Pour exemple, Fatouros et al (2005) rapportent des augmentations significatives d'adiponectine chez un groupe de sujets âgés en surpoids et sédentaires réalisant un entraînement de résistance d'intensité modérée à élevée, tandis que le groupe soumis à une intensité légère ne présente aucun changement. Les effets bénéfiques sur l'adiponectine semblent plus fortement dépendants de paramètres liés à la masse grasse abdominale, comme le TT, qu'au poids corporel (Dekker et al 2007). A noter que des augmentations des taux circulants de cette adipokine anti-inflammatoire ont pu être observées après un programme d'exercices en endurance, et ce en l'absence de perte de poids corporel (Mohebbi et al 2008).

Pour conclure, certains auteurs mettent l'accent sur le fait de combiner exercices d'endurance et de résistance (De Salles et al 2010, Hara et al 2005) ou d'ajouter l'exercice physique à une diète alimentaire (Gallistl et al 2001, Dandona et al 1998) afin d'optimiser non seulement l'augmentation des adipokines anti-inflammatoires mais également de réduire les adipokines pro-inflammatoires.

2.5.2. Effets de l'exercice physique et/ou d'une diète alimentaire sur la morphologie et la fonction cardiaques dans les pathologies métaboliques.

En comparaison de l'impressionnante bibliographie portant sur les effets de mesures hygiéno-diététiques reposant sur l'exercice et/ou une diète alimentaire sur le SM, l'obésité et le diabète de type II ainsi que sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire qui leurs sont associés, relativement peu de travaux ont été dédiés à l'étude de la morphologie et de la fonction cardiaques dans ces pathologies en réponse à une intervention. Le bilan de l'état de l'art actuel est présenté aux tableaux 16 à 19. Pour une meilleure compréhension du lecteur étant donné l'étendue des intensités d'exercice associées aux diverses modalités de pratique (e.g. exercices de résistance ou d'endurance), ces dernières seront rapportées en utilisant la table de correspondance (tableau 15) proposée par le comité scientifique de l'American Heart Association (Marwick et al 2009).

Tableau 15. Classification des intensités de l'exercice, en fonction de la modalité de pratique. D'après Marwick et al (2009).

Intensity	Cardiorespiratory or Endurance-Type Training			Resistance-Type Training*: Maximal Voluntary Contraction, % (1RM)
	$\dot{V}O_2R$ (%) HRR (%)	%HR _{max}	RPE†	
Very light	<20	<35	<10	<30
Light	20–39	35–54	10–11	30–49
Moderate	40–59	55–69	12–13	50–69
Hard (vigorous)	60–84	70–89	14–16	70–84
Very hard	≥85	≥90	17–19	≥85
Maximal	100	100	20	100

$\dot{V}O_2R$ indicates oxygen uptake reserve; HRR, heart rate reserve; HR_{max}, maximum heart rate; RPE, rating of perceived exertion; and 1RM, maximum weight that can be lifted in 1 repetition.

Adapted from the American College of Sports Medicine Position Stand.¹⁴¹
*Based on 8 to 12 repetitions for persons under age 50 to 60 years and 10 to 15 repetitions for persons 50 to 60 years old and older.

†Borg rating of perceived exertion, scale ranging from 6 to 20.

Syndrome métabolique.

Les études qui concernent le SM sont rares et strictement centrées sur le VG (**Tableau 16**).

Suite au programme d'intervention, la morphologie et la fonction cardiaque systolique comme diastolique ne sont pas modifiées dans les 3 études disponibles sur le SM. Si l'intensité d'exercice élevée dans chaque étude ne peut être incriminée, la durée du programme très courte pour l'étude de Baynard et al (2008) peut vraisemblablement expliquer l'absence d'effet ; il n'en est toutefois rien pour les deux autres études. A noter que pour ces deux études, le programme interventionnel n'a induit aucun changement du poids corporel et aucune modification des paramètres biologiques du bilan glucido-lipidique. En revanche, une amélioration de la condition physique est observée pour chacune des études consécutivement au programme. Plusieurs autres éléments doivent également être pris en compte, comme notamment l'absence de mise en place d'une diète alimentaire pour les 2 études de moyenne et longue durées et le fait que dans la grande majorité des cas les bilans échographiques sont réalisés à partir de techniques standards autorisant une approche de la seule fonction cardiaque globale. **Des analyses échographiques mesurant la fonction myocardique, plus sensibles, comme le STI, sont ainsi nécessaires afin de mieux appréhender l'effet de l'exercice physique sur la fonction cardiaque régionale dans le SM. Des études complémentaires sur la fonction régionale droite apparaissent tout aussi nécessaires.**

Auteurs	Population	Age/genre	Protocole d'intervention	Technique échographique	Aptitude Physique	Composition corporelle	Morphologie cardiaque	Fonction systolique	Fonction diastolique
Fournier et al 2015	10 SM entraînés Vs 10 SM inactifs	43±3/H&F	2 mois Ae élevée-très élevée 3x Sem 60 min	Doppler/TDI	↑VO ₂ max	↔ (P, TT, IMC, IMG)	↔(LVMi, EPR)	↔ FE	↔ (E, A, E/A, TD, TRIV, E _m , E/e _m)
Lalande et al 2013	28 SM entraînés Vs 28 témoins	51±8/H&F	1 an Rs+ Ae élevée à très élevée, 4x Sem, de 10 à 40 min	Doppler/TDI	↑VO ₂ max	↔ (P, TT)	↔ LVMi	↔ FE	↓E _m , ↔(E, A, E/A, TD, TRIV, E/e _m)
Baynard et al 2008	13 SM entraînés Vs 18 SM inactifs	52±1/H&F	10 jours diète + Ae élevée 7x Sem 60 min	Doppler	↑VO ₂ max	↔ P	↔PP	↔ FR	↔(E, A, E/A), ↓TRIV

Tableau 16. Effets d'un programme interventionnel sur la morphologie et la fonction ventriculaire gauche, Ae : entraînement en endurance, Rs: entraînement de résistance, P: poids, IMC : indice de masse corporelle, IMG: indice de masse grasse, TT : tour de taille, LVMi : masse du ventricule gauche indexée, EPR : épaisseur pariétale relative, PP: paroi postérieure, TDI: Doppler tissulaire, FE : fraction d'éjection, FR : fraction de raccourcissement, E: pic onde E, A: pic onde A, TD: temps de décélération de l'onde E, TRIV : temps de relaxation isovolumique, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E/e_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m ↔: similaire aux valeurs initiales après le programme, ↓: diminué après le programme.

Obésité

L'impact de mesures hygiéno-diététiques sur la morphologie et la fonction cardiaque chez l'**obèse** est un peu plus documenté. Le bilan de la littérature est présenté au **tableau 17**, à noter que la large majorité des publications est centrée sur le VG, à l'exception de deux études qui incorporent également des paramètres du remodelage et de la fonction droite (Varli et al 2010, Eriksson et al 2010). Un programme interventionnel reposant sur l'exercice physique couplé à une diète alimentaire impacte favorablement le remodelage ventriculaire gauche comme en témoigne pour la très large majorité des études la réduction de la LVMi. La durée de l'intervention ainsi que l'intensité de la pratique physique semblent constituer des éléments importants puisque aucun effet sur le remodelage gauche n'est observé consécutivement d'une part à une intervention de moins de 2 mois (Millen et al 2014, Gondoni et al 2006) et d'autre part à un programme d'activité physique d'intensité légère (Eriksson et al 2010). A noter que cette réduction de l'hypertrophie du VG peut être également observée suite à une diète alimentaire seule (Varli et al 2010) ou un programme d'activité physique seul (Schuster et al 2012). Les résultats concernant la dilatation auriculaire gauche, fait classiquement rapporté dans l'obésité et décrit au *chapitre 2.1.3.*, reposent sur 3 études uniquement et apparaissent contrastés, sans que véritablement ni la durée de l'intervention, ni l'intensité ou le type de pratique physique ne puissent être avancés afin d'expliquer les résultats contradictoires, en particulier pour les travaux de Schuster et al (2012) et de Kosmala et al (2009). La surface de l'OG, utilisé par Schuster comme indice morphologique, pourrait être un paramètre échographique plus sensible que le diamètre. Un consensus est établi sur le fait que la fonction systolique globale évaluée au travers de la FE, n'est pas modifiée après intervention, que le programme repose sur l'exercice physique seul ou associé à un régime alimentaire. Les résultats sont moins tranchés en revanche sur la fonction systolique régionale, une amélioration du pic de vitesse de l'onde S_m étant rapportée dans certains travaux (Kosmala et al 2009, De las Fuentes et al 2009, Gondoni et al 2006) mais pas d'autres (Schuster et al 2012, Varli et al 2010, Skilton et al 2007, Wong et al 2006), sans que ni l'intensité d'exercice ni l'association ou pas de l'exercice à un régime alimentaire ou encore la perte de poids ne puissent vraiment

Auteurs	Population	IMC	Age/genre	Protocole d'intervention	Technique échographique	Aptitudes physiques	Composition corporelle	Morphologie cardiaque	Fonction systolique	Fonction diastolique
Millen et al 2014	32 obèses/surpoids vs 60 témoins sains	-	30-57/H&F	6 sem Ae modérée	TDI	↑VO ₂ max	↔(P, IMC)	↔(LVMi, EPR)	↔ FE	↔(E _m , A _m , E/e _m , E/A _m)
Schuster et al 2012	10 obèses vs 14 témoins	40-30	52±3/H	8 Sem Ae modérée 3xSem	STI & TDI	↑VO ₂ max	↔(P, IMC) ↓IMG	↓(LVMi, OGS) ↔EPR	↔(S _m , FE), ↑(Strain, SR)	↔(E/e _m , E/A _m) ↑(E _m , Strain, SR)
Eriksson et al 2010	15 sujets obésité centrale	TT 103±8 cm	47±7/F	6 mois Ae légère	Doppler	-	↔ P	↔(LVM, PP)	↔FR, ↑TAPSE	↔(E, A, E/A, TD, TRIV)
Varli et al 2010	13 obèses	35.6-49	71±4/F	6 mois diète + conseils sur exercice + Orlistat	TDI & Doppler	-	↓(P, TT, IMC)	↓LVMi ↔PP	↔(FR, S _m , S _t)	↓TRIV, ↑E/A ^{tri} ↔(E, A, TD, E/A, E _m , A _m , E/A _m , E ^{tri} , A ^{tri})
Kosmala et al 2009	124 obèses compliants vs 137 obèses non compliants	>30	41±13/H&F	6 mois diète + Ae modérée 5xSem	TDI & TDI-couleur	↑VO ₂ max ↔VO ₂ max	↓(P, TT, IMC, IMG) ↔(P, TT, IMC, IMG)	↓LVMi ↔OGD ↔LVMi ↔OGD	↑(S _m , Strain, SR) ↔(S _m , Strain, SR)	↑E _m , ↔(E/e _m , TRIV, E/A) , ↔(E _m E/e _m , TRIV, E/A)
De las Fuentes et al 2009	60 obèses	37±3	46±10/H&F	2 ans diète + Ae Modérée 4xSem	TDI & Doppler	-	↓(P, IMC)	↓LVMi	↑S _m	↑E _m
Skilton et al 2007	39 obèses vs 11 témoins	≥30	44±1/H&F	4-9 mois diète + Ae 3-5xSem	TDI & Doppler	-	↓(P, TT, IMC)	↔ PP	↔(S _m , EF, FR)	↔(E/e _m , E _m , E/A _m , E/A, IVRT)
Wong et al 2006	58 obèses poids stable vs 48 obèses perte de poids	≥30	48±10/H&F	8 Sem diète + Ae modérée	TDI & TDI-couleur	↑VO ₂ max ↑VO ₂ max	↓(P, TT, IMC) ↔(P, TT, IMC)	↔LVMi ↔LVMi	↔(S _m , Strain, SR, FE) ↔(S _m , Strain, SR, FE)	↑E _m , ↔(E/e _m , E/A) ↔(E _m E/e _m , E/A)
Gondoni et al 2006	15 obèses vs 15 témoins	33-53	30±5/H&F	3 Sem diète + Ae modérée 7xSem	TDI & TDI-couleur	-	↓(P, IMC)	↔(LVMi, EPR, OGD)	↑S _m , ↔FE	↓E _m , ↑E/A _m ↔(A _m TRIV, E, A, E/A)

Tableau 17. Effets d'un programme interventionnel sur la morphologie et la fonction gauche ou droite chez l'obèse. Ae: Entraînement en endurance, Rs: Entraînement de résistance, P : poids, TT: tour de taille, IMC: indice de masse corporelle, IMG: indice de masse grasse. LVM : masse du ventricule gauche LVMi : LVM indexée, EPR : épaisseur pariétale relative, OGS : surface de l'oreillette gauche, OGD: diamètre de l'OG, PP: épaisseur de la paroi postérieure, TDI: Doppler tissulaire, FE: fraction d'éjection, FR: fraction de raccourcissement du ventricule gauche, TAPSE: taux d'excursion systolique de l'anneau tricuspide, E: pic onde E, A: pic onde A, E/A: ratio onde E sur onde A mitral, E/A_t: même ratio pour le flux tricuspide, TD: temps de décélération de l'onde E, TRIV: temps de relaxation isovolumique, S_m: pic systolique de la vitesse de l'anneau mitral, S_t: pic systolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E_t: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E/e_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m, SR: strain rate, ↔: similaire aux valeurs initiales après le programme, ↓: diminué après le programme, ↑: augmenté après le programme.

expliquer ces divergences. La durée du programme interventionnel pourrait constituer une variable explicative, un suivi longitudinal de sujets obèses à 3, 6 12 et 24 mois post-intervention réalisé par De las Fuentes et al (2009) n'ayant permis d'établir une amélioration significative du pic de l'onde S_m qu'à partir de 12 mois. Des améliorations de l'onde S_m sont cependant observées dès 6 mois par Kosmala et al (2009). La compliance au programme interventionnel est un autre élément à considérer, ces mêmes auteurs ayant rapportés des effets favorables sur l'onde S_m uniquement dans le groupe adhérent à l'intervention. Il est cependant peu probable que ce facteur soit majoritairement responsable de l'hétérogénéité des résultats de la littérature, une bonne compliance ayant par exemple été rapportée par Schuster et al (2012), le programme étant dans cette étude contrôlé et supervisé par des professionnels. La sensibilité du TDI à une modification subtile de la fonction contractile constitue un autre élément à avancer. De façon très intéressante, Schuster et al (2012) démontrent en effet suite à un programme d'entraînement modéré de 8 semaines une amélioration des strain et strain rate systoliques par STI alors que les vitesses pics de S_m étaient inchangées. Pour ce qui concerne la fonction diastolique, les paramètres de la fonction globale ne sont généralement pas modifiés suite à l'intervention. Une amélioration est en revanche constatée dans la plupart des études concernant la fonction régionale et en particulier l'onde E_m évaluée par TDI (Schuster et al 2012, Kosmala et al 2009, De las Fuentes et al 2009, Wong et al 2006), même si ce constat n'est pas systématique (Millen et al 2014, Varli et al 2010, Skilton et al 2007). Ces derniers résultats doivent être examinés au regard de critères tels que la durée du programme ou encore la perte de poids. Millen et al (2014) ne rapportent en effet aucune modification à l'issue de 6 semaines d'exercice physique, la durée très courte du programme interventionnel pouvant certainement expliquer cette observation. L'importance de la perte de poids dans l'amélioration de la fonction diastolique régionale est bien mise en évidence par De La Fuentes et al (2009), qui démontrent une amélioration du pic de vitesse de l'onde E_m de 3 à 12 mois parallèle à une réduction du poids corporel suivie d'une dégradation de 12 à 24 mois accompagnée d'une reprise de poids corporel (**figure 50**). Cette perte de poids n'apparaît toutefois pas une condition nécessaire et obligatoire, des améliorations de la fonction régionale

diastolique évaluée non seulement par TDI mais aussi STI ayant étant décrites par Schuster et al (2012) en l'absence de perte de poids.

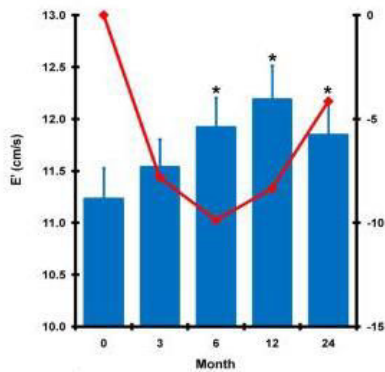


Figure 50. Effets de la perte de poids (ligne rouge) **sur l'onde E_m** (barres bleues) après 3, 6, 12 et 24 mois. D'après De las Fuentes et al (2009).

Aucune étude à notre connaissance n'est disponible concernant l'impact d'une intervention portant sur le style de vie sur la morphologie auriculaire comme ventriculaire droites. Seule 2 études sont disponibles concernant la fonction. Les résultats sont très disparates au regard de la fonction systolique, le TAPSE étant amélioré et associé à la réduction du tour de taille dans le travail conduit par Eriksson et al (2010) alors que le pic de vitesse de l'onde S^{tri} est inchangé dans l'étude de Varli et al (2010). Les paramètres de la fonction diastolique ; qu'ils reposent sur une évaluation globale ou régionale en mode TDI pulsé, ne sont pas modifiés consécutivement à 6 mois d'une diète alimentaire seule (Varli et al 2010). **Etant donné le très faible nombre d'études disponible à ce jour et l'absence de travaux ayant intégrés l'exercice physique au programme interventionnel, d'autres études intégrant notamment de nouvelles technologies échographiques et en particulier l'imagerie de déformation (e.g. STI) s'avèrent nécessaires.**

Les programmes interventionnels intégrant au moins l'exercice physique comme mesure prophylactique rapportent en général une amélioration significative de l'aptitude aérobie (Millen 2014, Schuster et al 2012, Sijie et al 2012, Kosmala et al 2009, Wong et al 2006), ces améliorations étant associées pour certaines études aux modifications de la fonction myocardique systolique (Kosmala et al 2009) et diastolique (Wong et al 2006).

Diabète de type 2

L'état de l'art concernant le **DMT2** est présenté au **tableau 18**, les travaux à l'exception d'une étude (Schmidt et al 2013), étant tous centrés sur le cœur gauche. Concernant la géométrie du cœur gauche, la très large majorité des travaux ne rapportent pas d'effets significatifs du programme interventionnel, aucun changement des dimensions ventriculaires ou auriculaires gauches n'étant observé. A noter toutefois, qu'aucune étude ne présente un groupe de témoins sains afin de constater si les paramètres morphologiques étaient affectés avant l'intervention. Une seule étude rapporte une augmentation de la LVMi après un programme de 6 mois réalisé à une intensité d'entraînement très élevée, tandis que le groupe contrôle composé de patients DMT2 non entraînés n'expérimente aucun changement (Schmidt et al. 2013). Il est important de noter que cette adaptation morphologique dans le groupe entraîné est concomitante d'une amélioration fonctionnelle, témoignant du caractère physiologique de ce remodelage.

Au plan fonctionnel, la très large majorité des études ne rapportent pas d'effets favorables d'une intervention reposant sur l'exercice physique et/ou une diète alimentaire sur la fonction systolique globale comme régionale évaluée par TDI ou STI. Cette absence d'effet du programme interventionnel sur la fonction systolique est constatée chez des patients présentant une dysfonction diastolique à l'inclusion (Sacre et al 2014) comme chez des individus asymptomatiques moins déconditionnés (Hodern et al 2009). Il ne semble pas que la durée, variable de 6 mois (Sacre et al 2014) à 2 ans (Ofstad et al 2013), ou le niveau de contrôle du programme, allant de simples conseils avec suivi à domicile par téléphone (Ofstad et al 2014, Hordern et al. 2009, Hare et al 2011) à l'individualisation et la supervision des exercices d'entraînement (Sacre et al 2014, Loimaala et al 2007, Brassard et al 2007) ou encore le niveau de contrôle du diabète, amélioré dans certains cas (Ofstad et al 2014, Schmidt et al 2013, Loimaala et al 2007) et non modifié pour d'autres (Sacre et al 2014, Hordern et al 2009, Brassard et al 2007, Hare et al 2011) ne puissent expliquer ce constat. Plus que chez l'obèse, l'intensité de la pratique physique semble un élément à considérer dans la mise en place d'une intervention chez le diabétique. Seule une étude rapporte des effets favorables sur la fonction systolique régionale dans le diabète (Schmidt et al 2013).

Auteurs	Population	Age/genre	Protocole d'intervention	Technique échographique	Aptitude Physique	Composition corporelle et HbA1C	Morphologie cardiaque	Fonction systolique	Fonction diastolique
Sacre et al 2014	24 DMT2+LVDD exercice Vs 25 DMT2+LVDD thérapie conventionnelle	59±10/H&F	6 mois Rs + Ae modérée à élevée 3-7xSem	Doppler & TDI & TDI-couleur	↑VO ₂ max	↓TT ↔P ↔HbA1 _C	↔LVMi	↔(FE, S _m , Strain, SR)	↑(E _m E/e _m) ↔E/A
Ofstad et al 2014	50 DMT2 exercice Vs 50 DMT2 thérapie conventionnelle	58±15/H&F	2 ans conseils sur diète + exercice	Doppler & TDI & TDI-couleur	↔CT	↔IMC ↓HbA1 _C	↓PP ↔OGD	↔(FE, S _m) ↓(Strain, SR)	↔(E/e _m , E _m , A _m , A, IVRT) ↑(E, E/A)
Schmidt et al 2013	12 DMT2 football Vs 9 DMT2 thérapie conventionnelle	50±7/M	6 mois football Ae ITT très élevée 2x Sem 1 heure	Doppler & TDI & TDI-couleur	↑VO ₂ max	↔(P, IMC) ↓HbA1 _C	↑LVMi	↔(FE, S _m), ↑(TAPSE, Strain)	↔ A _m , ↑(E/A, E _m) ↓(TD, E/e _m)
Hare et al 2011	94 DMT2 exercice Vs 92 DMT2 thérapie conventionnelle	55±11/H&F	2 ans diète +Rs + Ae modérée domicile	Doppler & TDI	↔VO ₂ max	↔ P ↔ HbA1 _C	↔LVMi	↔ FE	↓E _m
Hordern et al 2009	111 DMT2 exercice Vs 112 DMT2 thérapie conventionnelle	56±10/H&F	1 an diète + Rs + Ae modérée 150 min x Sem	Doppler & TDI & TDI-couleur	↑(VO ₂ max, 6WT)	↓(TT, IMC) ↔ HbA1 _C	↔LVMi	↔(FE, SR, S _m , Strain)	↑ E _m
Loimaala et al 2007	24 DMT2 exercice Vs 24 DMT2 thérapie conventionnelle	52±8/H	1 an Ae élevée 4xSem	Doppler & TDI & TDI-couleur	↑VO ₂ max	↔(P, IMC) ↓HbA1 _C	-	↔(FE, S _m , Strain)	↔(E, A, E/A, E _m)
Brassard et al 2007	11 DMT2+LVDD exercice Vs 12 DMT2+LVDD thérapie conventionnelle	58±5/H	1 an Ae élevée 3xSem	Doppler	↑VO ₂ max	↔(P, IMC) ↑HbA1 _C	↔LVM, OGV	↔FE	↔(IVRT, E, TD), ↓A ↑E/A

Tableau 18. Effets d'un programme interventionnel sur la morphologie et la fonction gauche ou droite dans le diabète de type 2. Ae: Entraînement en endurance, Rs: Entraînement de résistance, ITT : exercices intermittents, 6WT : test de marche de 6 minutes, P : poids, TT: tour de taille, IMC: indice de masse corporelle, LVM : masse du ventricule gauche LVMi : LVM indexée, EPR : épaisseur pariétale relative, OGD: diamètre de l'oreillette gauche, OGV : volume de l'OG, PP: épaisseur de la paroi postérieure. TDI: Doppler tissulaire, LVDD: dysfonction diastolique du ventricule gauche, FE : fraction d'éjection, FR : fraction de raccourcissement du ventricule gauche, TAPSE: taux d'excursion systolique de l'anneau tricuspide, E: pic onde E, A: pic onde A, E/A : ratio onde E sur onde A, TD: temps de décélération de l'onde E, TRIV : temps de relaxation isovolémique, S_m : pic systolique de la vitesse de l'anneau mitral, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E/e_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m, SR : strain rate, ↔: similaire aux valeurs initiales après le programme, ↓: diminué après le programme, ↑: augmenté après le programme.

Dans ce travail, les auteurs rapportent en effet consécutivement à une participation bi-hebdomadaire à des entraînements de football conduite sur 24 semaines, une amélioration significative de la fonction régionale systolique ventriculaire gauche évaluée par STI. Ces améliorations sont observées dès 12 semaines d'entraînement et maintenues jusqu'à 24 semaines et expliquées par les auteurs au regard des autres résultats de la littérature essentiellement par les intensités de pratique particulièrement élevées en lien avec la forme de jeu imposée aux joueurs, avec une opposition de deux équipes sur des temps très courts de match (10 min) répétée 3 à 4 fois par session d'entraînement. A noter que cette activité ludique a permis le maintien d'une plus grande motivation et une meilleure adhérence au programme sur le long terme, point clé également mentionné par de nombreux auteurs afin d'expliquer l'absence d'effet du programme interventionnel. Des améliorations des strain systoliques sont également décrites par Hordern et al (2009) au sein du sous-groupe de patients diabétiques ayant passé le plus de temps dans le domaine des intensités élevées. Alors que la fonction diastolique globale n'apparaît également pas significativement impactée par une modification du style de vie, les résultats apparaissent plus contrastés pour ce qui concerne la fonction diastolique régionale évaluée par TDI, 3 études rapportant en effet une amélioration du pic de vitesse de l'onde E_m (Sacre et al 2014, Schmidt et al 2013 Hordern et al 2009), ce paramètre n'étant pas modifié pour 2 autres (Ofstad et al 2014, Loimaala et al 2007) voir même réduit dans le travail de Hare et al (2011). Le niveau de contrôle du diabète, amélioré dans le travail de Schmidt et al (2013) mais inchangé pour Sacre et al (2014) ne semble pas pouvoir être avancé afin d'expliquer cette hétérogénéité des résultats, pas plus que l'intensité de pratique qui reste modérée à élevée pour Sacre et al (2014) comme pour d'autres études pour lesquelles une absence d'impact de l'intervention a été constaté. **A notre connaissance, aucune étude aujourd'hui n'existe sur les effets d'un programme d'intervention sur la fonction diastolique du VD.** En dépit de ces résultats mitigés sur la fonction cardiaque, la majorité des programmes basés sur l'exercice et/ou une diète ont permis d'obtenir des effets favorables de l'intervention sur les paramètres de l'aptitude physique, avec des bénéfices significatifs constatés sur la VO_2max (Sacre et al 2014, Schmidt et al 2013, Horden et al 2009, Loimaala et al 2007, Brassard et al 2007) ou encore le test de marche de 6 min (Horden et al 2009).

Hypertension artérielle systémique

L'impact d'un programme interventionnel sur la fonction cardiaque systolique comme diastolique chez des sujets présentant une HTA est présenté au [tableau 19](#).

Les travaux recensés étant centrés essentiellement sur le VG, à l'exception de 3 études qui incorporent également des paramètres ventriculaires droits (Andersen et al 2014, Leggio et al 2014, Guirado et al 2012). Les principaux indices de morphologie et géométrie ventriculaires gauches n'apparaissent pas modifiés à l'issue du programme, seule une étude (Turner et al 2000) rapporte une réduction de la LVM et de l'épaisseur pariétale relative suite à 6 mois d'exercices pratiqués à une intensité élevée, sans que les différences avec les autres travaux ne puissent être expliquées par le stimulus exercice (durée, intensité, fréquence), ou encore la perte de poids et la réduction de la pression artérielle systémique. Dans ce travail, le remodelage gauche n'est cependant pas accompagné de modifications fonctionnelles gauches. Il est important de noter que dans les études qui intègrent un groupe « contrôle » ayant bénéficié d'une thérapie conventionnelle (Andersen et al 2014, Stewart et al 2006, Turner et al 2000), une dégradation du remodelage gauche est observée après 6 mois, suggérant ainsi que l'exercice physique a permis tout au moins de limiter la progression de l'hypertrophie ventriculaire gauche caractérisant le sujet hypertendu. Les résultats apparaissent plus contrastés pour ce qui concerne la dilatation auriculaire gauche, celle-ci étant rapportée réduite dans 2 études (Zheng et al 2011, Cocco et al 2011) et non modifiée dans 2 autres (Guirado et al 2012, Stewart et al 2006). A noter que les diminutions du volume de l'OG après intervention sont obtenues en cas d'absence (Zheng et al 2011) et en cas de présence d'une réduction de la HTA (Cocco et al 2011), ce paramètre morphologique étant corrélé avec l'amélioration de la NYHA class et d'un indicateur d'aptitude physique sur la dernière étude mentionnée.

La fonction systolique globale, évaluée au travers de la FE ou de raccourcissement, est majoritairement inchangée après le programme d'activités physiques ; 2 études sur les 8 répertoriées rapportant toutefois des améliorations post-intervention.

Auteurs	Population	Age/genre	Protocole d'intervention	Technique échographique	Aptitudes physiques	Composition corporelle et PA	Morphologie cardiaque	Fonction systolique	Fonction diastolique
Andersen et al 2014	22 HTA exercice Vs 11 HTA conseils hygiène de vie	56±7/H	6 mois football 2x Sem 1 h	Doppler & TDI & TD-couleur & STI	↑VO ₂ max	↓PA	↔(LVMI, PP, VDD)	↔(FE, S _m , S _m -Color-TDI, STI-Strain) ↑TAPSE	↔(E/e, A _m) ↓(IVRT) ↑(E _m , E/A)
Leggio et al 2014	116 HTA	51±8/H	2 mois Ae élevée 3x Sem 30 min	Doppler & TDI-couleur	↑CT	↔P ↓IMC ↔PA	↔(LVMI, EPR)	↔(FE, FS, EFT), ↑(S _m , S _{tri} , Strain, SR)	↑(E _m , E _{tri} , E/A _m), ↔(A _m , A _{tri} , E/A, TD, TRIV)
Molmen-Hansen et al 2012	31 HTA ITT Vs 28 HTA continu (CON)	52±8/H&F	3 mois Ae ITT élevée Vs Ae continu modérée	Doppler & TDI	ITT ↑VO ₂ max CON ↑VO ₂ max	ITT ↓PA CON ↓PA	-	ITT ↑FE, ↑S _m CON ↔FE, ↑S _m	ITT ↑E _m ↓TRIV ↔(E, A) CON ↔(E _m , TRIV, E, A)
Guirado et al 2012	15 HTA	68±8/H&F	6 mois Rs + Ae élevée 3-4x Sem >35 min	Doppler & TDI	↑(VO ₂ max, CT)	↔(P, IMC) ↓PA	↔(LVMI, PP, OGV)	↔(FE, FS, FRT)	↔(Et, At, E/At, TRIV, E, A, E/A, E _m , A _m , E/A _m , E/e)
Zheng et al 2011	25 HTA exercice Vs 25 HTA thérapie conventionnelle	64±3/H&F	6 mois Ae élevée 3x Sem 30 min	Doppler & TDI	↑(VO ₂ max, CT)	↔IMC ↔PA	↔PP, ↓OGV	↔FE	↑(E/A, E/A _m) ↓TRIV,
Cocco et al 2011	44 HTA exercice Vs 44 HTA thérapie conventionnelle	59±4/H&F	6 mois Ae élevée 5x Sem 2x15min/jour	Doppler	↑CT	↔P ↓PA	↓OGV	↑FE	↔(E/A, TD)
Stewart et al 2006	51 HTA exercice Vs 53 HTA thérapie conventionnelle	63±8/H&F	6 mois Rs+ Ae élevée 3x Sem 45 min	Doppler & TDI	↑VO ₂ max	↓(P, IMC, IMG) ↓PA	↔(LVMI, EPR, OGD)	-	↔(E, A, E/A, TD, TRIV, E _m , A _m , E _m /A _m)
Turner et al 2000	11 HTA exercice Vs 7 HTA thérapie conventionnelle	65±1/H&F	6 mois Ae élevée 3-4x Sem	Doppler	↑VO ₂ max	↓(P, TT) ↓PA	↓(LVM, EPR)	↔FR	↔(TRIV, E/A, DT)

Tableau 19. Effets d'un programme interventionnel sur la morphologie et la fonction gauche ou droite dans l'hypertension artérielle systémique. Ae: Entraînement en endurance, Rs: Entraînement de résistance, ITT : exercices intermittents, LVMI : masse du ventricule gauche indexé, RWT : épaisseur pariétal relatif, TDI: Doppler tissulaire, FE : fraction d'éjection, EFT : fraction d'éjection du ventricule droit, FR : fraction de raccourcissement du ventricule gauche, FRT : fraction de raccourcissement de surface du ventricule droit, TAPSE : taux d'excursion systolique de l'anneau tricuspide, E: pic onde E, A: pic onde A, E/A : ratio onde E sur onde A, Et: pic onde E tricuspide, A: pic onde A tricuspide, E/A_t : ratio onde E sur onde A tricuspide, TD: temps de décélération de l'onde E, TRIV : temps de relaxation isovolumique, S_m : pic systolique de la vitesse de l'anneau mitral, S_{tri} : pic systolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, E_{tri} : pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, A_{tri}: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau tricuspide, E/A_{tri} : ratio onde E_{tri} sur onde A_{tri}, E/A_m : ratio onde E_m sur onde A_m, E/E_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m, SR : strain rate, ↔: similaire aux valeurs initiales après le programme, ↓: diminué après le programme, ↑: augmenté après le programme.

L'intensité d'exercice pourrait constituer une variable importante à prendre en compte dans la réhabilitation du sujet hypertendu, une amélioration de la FE étant observée suite à un programme de 6 mois d'exercices intermittents à intensités très élevées mais pas après une pratique de même durée mais reposant sur des exercices continus à intensités modérées (Molmen-Hansen et al 2012). Seules 3 études ont abordées l'effet d'une intervention sur le style de vie sur la fonction régionale. Alors qu'une amélioration des pics de vitesse de l'onde S_m et/ou des strain et strain rates systoliques par TDI bidimensionnel couleur est rapportée par Molmen-Hansen et al (2012) et Leggio et al (2014), Andersen et al (2014) ne montre aucune amélioration de ces mêmes paramètres de la fonction myocardique dérivés du TDI ou du STI.

Les résultats sur la fonction diastolique globale font majoritairement apparaître une absence d'effet de la prise en charge sur le rapport onde E/onde A ou encore le TRIV ; même si ce constat n'est pas systématique, des améliorations étant constatées dans certains travaux (Molmen-Hansen et al 2012, Zheng et al 2011). L'impact d'un programme interventionnel sur la fonction régionale diastolique apparaît mitigé, avec près de la moitié des études rapportant un effet favorable du programme d'activité physique sur le pic de vitesse de l'onde E_m ou encore le rapport E_m/A_m alors qu'une absence de changement post-intervention est observée pour les autres travaux, sans que des différences inter-études au regard du stimulus exercice (durée, intensité, fréquence), de la perte de poids ou de la réduction de la PA ne puissent véritablement expliquer cette hétérogénéité des réponses à l'intervention. A noter que les études intégrant une thérapie conventionnelle n'ont pas établi de dégradation post-intervention de la fonction cardiaque systolique et diastolique (Zheng et al 2011, Cocco et al 2011, Stewart et al 2006, Turner 2000). Ainsi, globalement les programmes interventionnels basés sur l'exercice physique ne modifient pas significativement la fonction et le remodelage cardiaques chez le sujet hypertendu, et ce malgré des améliorations significatives de la PA, de la masse grasse abdominale, de la résistance à l'insuline ou encore de l'aptitude physique (Guirado et al 2012, Stewart et al 2006). Il est important de signaler, qu'à notre connaissance, l'ensemble des études disponibles à ce jour appliquent des protocoles d'intervention basés sur des programmes d'entraînement sans diète alimentaire et par ailleurs appliqués sur une durée relativement courte allant de 2 mois à 6 mois. L'effet d'une intervention sur le style de vie

reposant sur des programmes associant exercice physique et restriction alimentaire et/ou l'une ou l'autre des mesures sur une plus longue durée reste à élucider.

Pour ce qui concerne le VD, 3 études ont pu être recensées dont une seulement rapporte des informations sur la morphologie droite. Dans ce travail conduit par Andersen et al (2014), aucune modification après 6 mois de pratique du football à raison de 2 sessions d'entraînement de 1h par semaine n'est observée sur l'épaisseur de la paroi libre du VD. La fonction systolique globale droite évaluée au travers de la FE ou de raccourcissement de surface est de manière consensuelle inchangée post-intervention, alors que la fonction longitudinale régionale estimée à partir du taux d'excursion systolique de l'anneau tricuspide (Andersen et al 2014) ou du pic de vitesse systolique de l'anneau tricuspide (Leggio et al 2014) apparaît améliorée. Seule l'étude de Leggio et al (2014) s'est intéressée à la fonction régionale diastolique droite, une amélioration du pic de vitesse de l'onde E_{tri} et du rapport E_{tri}/A_{tri} étant rapportée suite à l'intervention.

2.4.3. Effets de l'exercice physique et/ou d'une diète alimentaire sur la graisse ectopique cardiaque et liens avec la fonction cardiaque dans les pathologies métaboliques.

En raison du nombre très limité d'études portant sur le lien entre les variations de la fonction et de la graisse ectopique cardiaques après un programme interventionnel de moyenne à longue durées (> 6 semaines) reposant sur des mesures hygiéno-diététiques, ce chapitre incorpore également des travaux ayant eu recours à la résonance magnétique comme outil de mesure. La spectroscopie du proton par résonance magnétique est d'ailleurs la seule technique qui permette de manière non invasive la mesure du contenu en TG myocardiques. A noter également que la très bonne résolution spatiale de la résonance magnétique apporte des mesures plus précises pour l'évaluation du TAE que l'échocardiographie, au-delà du fait qu'elle offre l'énorme avantage d'accéder à son volume et donc à l'ensemble de sa distribution, élément important dans les études longitudinales. Elle permet également une estimation plus précise des volumes ventriculaires avec une reproductibilité inter et intra-observateurs très satisfaisantes (Wood et al 2014, Dorosz et al 2012, Grothues et al 2002), ce qui est un élément important en particulier pour l'estimation de la FE ventriculaire droite très difficile par

échocardiographie en raison de sa géométrie complexe et position anatomique dans la cage thoracique. Les principaux paramètres de la fonction diastolique peuvent également être appréhendés par IRM cardiaque avec une très haute reproductibilité (Rathi et al 2008, Grothues et al 2002). A noter toutefois que la quasi-totalité des travaux de la littérature ayant eu recours à la IRM ne concerne que la seule fonction systolique comme diastolique globale, dont il a été décrit précédemment la dépendance aux conditions de charge et le faible niveau de sensibilité à des changements subtiles de la fonction, pouvant d'ailleurs en partie expliquer les résultats contrastés concernant la fonction cardiaque globale dans les maladies cardiométaboliques rapportés aux chapitres 2.2.3. et 2.2.5. L'état de l'art est présenté au **tableau 20**, l'essentiel des travaux étant centré sur le VG dans l'obésité et le DMT2. **A noter qu'aucune étude à la date d'aujourd'hui n'est disponible concernant le SM.**

Une réduction du TAE est habituellement observée consécutivement à la mise en place sur une durée de plus de 3 mois d'une restriction calorique (Fenk et al 2015, Iacobellis et al 2008, Kim et al 2009), d'un programme d'activité physique (Kim et al 2008) ou de l'association des deux (Fu et al 2013) chez les sujets obèses et/ou DMT2. L'étude de Fenk et al (2015) souligne l'importance de la perte de poids, dans leur étude seulement les sujets ayant réduit significativement leur poids corporel ayant expérimenté une réduction du TAE. **L'association entre modifications de TAE et fonction cardiaque après intervention sur le style de vie reste peu documentée.** Une corrélation significative est retrouvée par Iacobellis et al (2008) entre l'amélioration du rapport E/A du flux transmitral et de l'épaisseur du TAE évaluée par échocardiographie ($r=0.40$, $p<0.01$) consécutive à une restriction calorique maintenue sur 6 mois chez des sujets en obésité sévère. Dans le travail précédemment cité et réalisé par Fenk et al (2015), une amélioration des indices de la fonction diastolique régionale est observée chez les sujets obèses avec ou sans dysfonction diastolique globale initiale, en lien avec la réduction de l'épaisseur du TAE par échocardiographie ; cette amélioration apparaissant en régression multiple comme un prédicteur indépendant de l'amélioration du pic de vitesse longitudinale protodiastolique par TDI. Des résultats similaires sont retrouvés pour le rapport E/e_m , marqueur de pression de remplissage ventriculaire gauche.

Auteurs	Population	Age/genre	Protocole d'intervention	Technique d'imagerie	Graisse ectopique	Composition corporelle	Fonction systolique	Fonction diastolique
Fenk et al 2015	34 obèses LVDD ↓poids 37 obèses LVDD ↔poids 45 obèses ↓poids 72 obèses ↔poids	51±10/H&F 49±12/H&F 40±12/H&F 42±12/H&F	1 an diète hypocalorique	Doppler/ TDI	↓TAE ↔TAE ↓TAE ↔TAE	↓(IMC,IMG,TT) ↔(IMC,IMG,TT) ↓(IMC,IMG,TT) ↔(IMC,IMG,TT)	↔ EF ↔ EF ↔ EF ↔ EF	↔(TRIV,TD) ↑(E _m , E _m /A _m , E/A) ↔ (TRIV, TD E _m , E _m /A _m , E/e, E/A) ↔ (TRIV, TD E _m , E _m /A _m , E/e, E/A) ↔ (TRIV, TD E _m , E _m /A _m , E/e, E/A)
Jonker et al 2013	12 DMT2	46±2/H&F	6 mois 2xSem Ae modéré 2xSem Rs modéré	MR	↔ TAE ↔MTG	↓(IMC, GV, poids)	↔ EF	↔(E, E/A, E/e)
Fu et al 2013	32 SM obèses non-DMT2 Vs 25 témoins sains	43±11/H	3 mois diète+ Ae 60 mins 2x sem	MR	↓TAE	↓(IMC,IMG, GV, TT)	-	-
Kim et al 2009A	27 obèses	45±1/H	3 mois diète hypocalorique	Echo	↓TAE	↓(IMC,IMG, GV, TT)	-	-
Kim et al 2008B	24 obèses	49±9/H	3 mois Ae modéré 3x Sem 60 min	Echo	↓TAE	↓(IMC,IMG, GV, TT)	-	-
Iacobellis et al 2008	20 obèses sévères	35±10/H&F	6 mois diète hypocalorique	Doppler	↓TAE	↓(IMC, poids, TT)	-	↑E/A, ↓TRIV
Jonker et al 2014	14 DMT2	53±2/H&F	4 mois diète hypocalorique	MR	↓MTG	↓(IMC, TT, poids)	↔ EF	↑E/A ↔E/e
Utz et al 2013	38 surpoids/obèses	45±9/F	6 mois diète hypolipidique ou hypoglycémique	MR	↓MTG	↓(IMC, IMG poids)	↔ EF	↓ VRE, ↔ VRE/VRA
Viljanen et al 2009	34 obèses	44±8/H&F	6 sem diète hypocalorique	MR	↓MTG	↓(IMC, TT poids)	↔ EF	-
Hammer et al 2008	12 obèses	48±3/H&F	8 mois diète hypocalorique	MR	↓MTG	↓(IMC, TT poids)	↔ EF	↑E/A ↔E/e

Tableau 20. Effets d'un programme interventionnel sur le tissu adipeux épïcardique (TAE), le contenu en triglycérides myocardiques (MTG) et la fonction cardiaque gauche dans l'obésité et le diabète de type 2. Ae: entraînement en endurance, DMT2: diabète de type 2, LVDD : dysfonction diastolique globale ventriculaire gauche, TAV: tissu adipeux viscéral, TT: tour de taille, TDI: Doppler tissulaire, FE: fraction d'éjection, E: pic onde E, A: pic onde A, E/A: ratio onde E sur onde A, TD: temps de décélération de l'onde E, VRE : volume de remplissage protodiastolique, VRE/VRA : ratio entre le volume de remplissage passif et actif, RIV: temps de relaxation isovolumique, E_m: pic protodiastolique de la vitesse de l'anneau mitral, A_m: pic télédiastolique de la vitesse de l'anneau mitral,, E/e_m: ratio de l'onde E transmitral et l'onde E_m, ↔: similaire aux valeurs initiales après le programme, ↓: diminué après le programme, ↑: augmenté après le programme.

Les études portant sur l'effet d'une restriction calorique sur le contenu en TG myocardiques rapportent dès 6 semaines une réduction de la stéatose myocardique. Des résultats similaires sont observés consécutivement à la mise en place d'un programme d'activités physiques de 3 mois (Schrauwen-Hinderling et al (2010)), et ce malgré l'absence d'effets favorables dans cette étude sur le poids corporel et les indices de poids corporel et de masse grasse. A noter qu'une absence d'effets bénéfiques sur le contenu en TG myocardiques est observée suite à un programme d'exercices physiques (endurance et résistance) à intensités modérées maintenues sur une période de 6 mois par Jonker et al (2013), les auteurs ne rapportant par ailleurs aucun changement du TAE et de la fonction systolique comme diastolique globale. Ni la durée de l'intervention ni les caractéristiques de la population d'étude composée de diabétiques de type 2, dont il a été décrit la sévérité de la stéatose par rapport à d'autres patients comme par exemple les obèses, ne pouvant expliquer ce constat, une réduction de la stéatose ayant en effet été rapportée par ce même groupe chez des diabétiques de type 2 consécutivement à 4 mois d'une diète hypocalorique (Jonker et al 2014). L'intensité d'exercice, modérée dans le travail de Jonker et al (2013), et dont il a été démontré qu'elle jouait un rôle dans le remodelage et les adaptations fonctionnelles cardiaques (celles-ci étant rapportées après des efforts d'intensités élevées uniquement), pourrait peut-être expliquer les résultats observés. A noter également les faibles effectifs dans les 2 études conduites sur l'exercice par Schrauwen-Hinderling et al (2010) et Jonker et al (2013). **A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté d'associations entre variations du contenu en TG myocardiques et fonction cardiaque.** A noter toutefois que dans la littérature existante, seuls des paramètres de fonction globale sont rapportés, leur dépendance aux conditions de charge, bien mise en évidence d'ailleurs dans le travail de Utz et al (2013) avec une réduction précharge dépendante (en lien avec la baisse de la volémie) de la vitesse pic de volume de remplissage passif (en $\text{ml}\cdot\text{S}^{-1}$) après intervention, ainsi que leur faible sensibilité à une modification subtile de la fonction myocardique, constituant des éléments pénalisants majeurs et rendant difficile l'établissement de toute conclusion quant à des liens potentiels avec la réduction de la stéatose. D'autres travaux s'avèrent nécessaires incluant notamment des variables de l'imagerie de déformations.

Matériels et méthodes

1. Cadre générale et population d'étude.

Les deux études réalisées dans le cadre de cette thèse sont des études cliniques, prospectives, analytiques, randomisées, contrôlées, monocentriques avec une phase initiale résidentielle de 21 jours dans le centre thermal d'Omental de Châtelguyon (région Auvergne), suivie d'une phase à domicile incluant plusieurs séances supervisées d'exercice physique hebdomadaires dans le centre thermal (**Figure 51**).

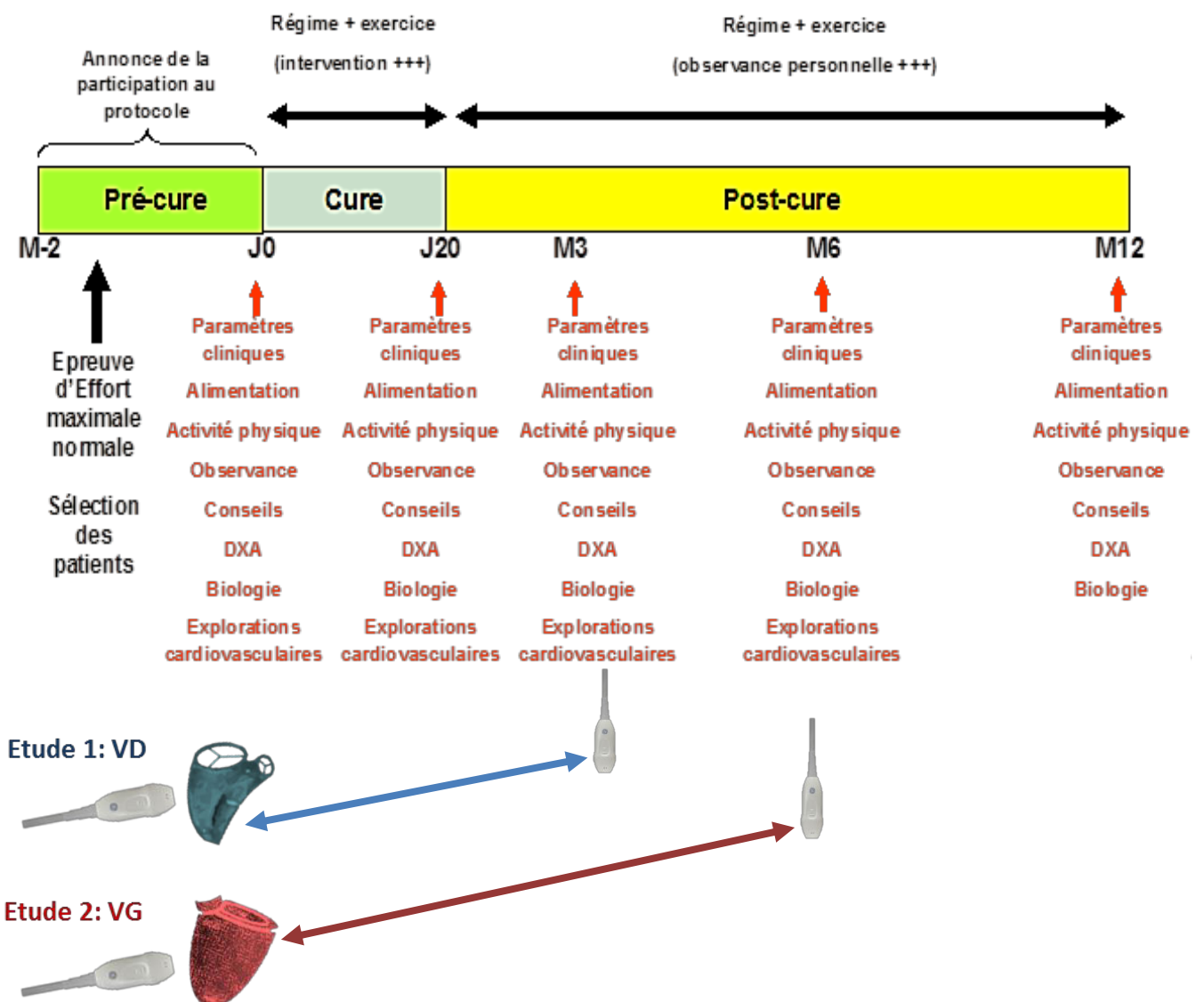


Figure 51. Plan expérimental de l'étude RESOLVE.

Ces études font partie d'un vaste projet national financé par la fondation « Cœur et Artères » regroupant plusieurs services hospitaliers du CHU de Clermont Ferrand (pôle Gériatrique de l'Hôpital Nord, service de Médecine du sport et d'explorations fonctionnelles, laboratoire de biochimie) et d'équipes de recherche (EA3533 AME2P, Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Physiopathologiques, université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand; EA4278 LaPEC, laboratoire de Pharm-Ecologie Cardiovasculaire, université d'Avignon et des Pays de Vaucluse;), nommé RESOLVE pour REversing metabolic SyndrOme by Lifestyle and Various Exercise.

RESOLVE est un essai clinique visant à étudier les effets d'un programme interventionnel basé sur l'exercice physique couplé à un régime alimentaire, sur la graisse abdominale et les facteurs de risque cardio-métaboliques chez des patients présentant un SM.

Tous les sujets ayant participé à RESOLVE, population contrôle comme patients en SM, étaient volontaires et ont été recrutés par annonce.

Tous les participants ont bénéficié d'une procédure complète d'examens médicaux.

Pour participer à cet essai clinique, les sujets devaient satisfaire à une série de critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les sujets présentant un SM, les critères suivants ont été appliqués :

Critères d'inclusion

- L'âge, de 50 à 70 ans,
- De sexe masculin ou féminin,
- Critères définissant le SM,
- Epreuve d'effort maximale négative, permettant de s'assurer de l'aptitude des sujets à la pratique d'exercices physiques,
- L'absence de perte de poids supérieure à 5% du poids corporel au cours des derniers mois,
- L'acceptation de donner un consentement écrit,
- Une coopération et une compréhension suffisante pour se conformer aux

impératifs de l'étude, notamment une vraie volonté de continuer par soi-même le programme interventionnel après la cure,

- L'affiliation à un régime de sécurité sociale.

Critères d'exclusion

- Opérations, décompensations récentes (<6mois) ou fréquentes (>1fois/an) jugées par l'investigateur comme non compatibles avec la réalisation sans danger de l'étude,
- Participation à un autre essai clinique ou se trouvant dans la période d'exclusion (consultation systématique du fichier national des personnes se prêtant à des recherches),
- Le traitement des dysérections : Sildefanil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®), Vardénafil (Levitra®) et Yohimbine (Yocoral® et Yohimbine Houdé®), leur utilisation concomitante avec un dérivé nitré étant contre-indiquée,
- Tabagisme (imposer de ne pas fumer 12h avant les tests)
- Artériopathie, cardiopathie ou insuffisance coronaire connues.
- Personnes protégées.

Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués à la population contrôle. En outre, ces sujets témoins, appariés en âge et en sexe, devaient en plus respecter les critères d'inclusion suivants :

- sans antécédents personnels de facteurs de risque cardiovasculaire, et sans antécédents familiaux de diabète de type 2 ou de pathologies cardiovasculaires révélées avant 55 ans (apparentées au 1er degré),
- sans artériopathies connue des membres inférieurs,
- sans syndrome d'apnée du sommeil,
- sans aucune pathologie chronique,
- sans traitements médicamenteux,
- sans activité physique intense (> 3 heures/semaine) ou à l'inverse sans contre-indications à la pratique d'une activité physique,
- sans régime alimentaire depuis plus de 6 mois,

- sans tabagisme sévère depuis moins de 3 ans,
- sans dysthyroïdie mal compensée.

La procédure de recrutement de la population présentant un SM, empruntée à Dutheil et al (2013), est présentée à la **figure 52**

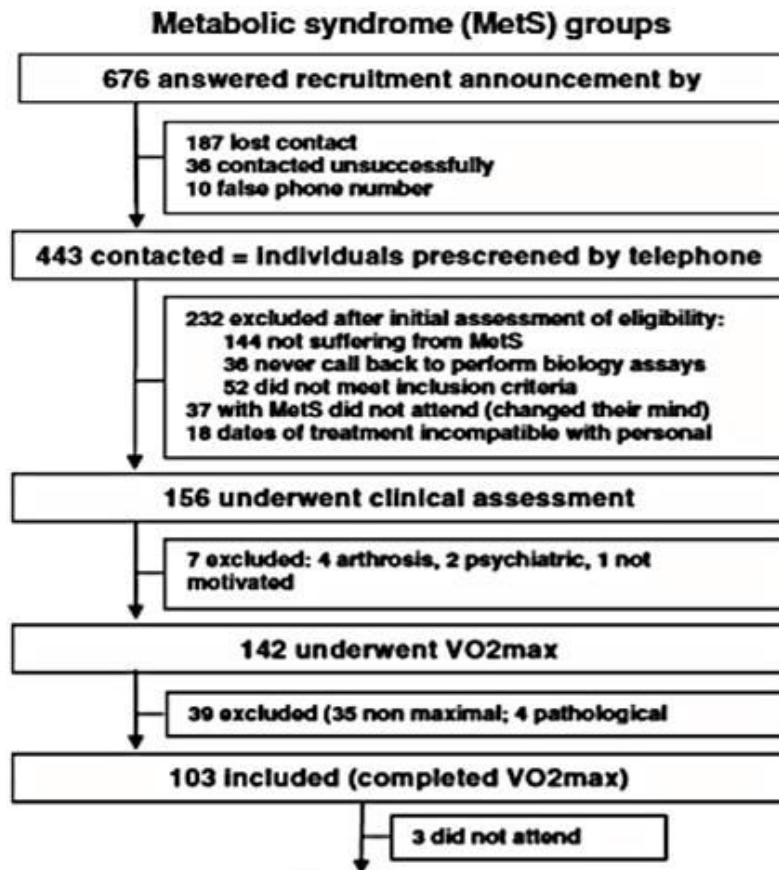


Figure 52. Plan de recrutement des patients en syndrome métabolique de RESOLVE.

Après application de ces critères, 103 sujets présentant un SM, selon la définition de la Fédération Internationale de Diabétologie (Alberti et al 2005), ont ainsi été inclus. Les éléments de cette classification sont présentés pour rappel ci-dessous :

- 1 critère d'obésité centrale (obligatoire) établi à partir de la mesure du tour de taille : ≥ 94 cm ♂ ou ≥ 80 cm ♀, sachant notre population d'origine caucasienne,
- 2 critères parmi les critères suivants :

- TG \geq 1,7 mmol/L (1,5 g/L) ou traitement pour dyslipidémie,
- HDL $<$ 1,03 mmol/L (0,4 g/L) ♂ ou $<$ 1,29 mmol/L (0,5 g/L) ♀
- PA $>$ 130/85 ou traitement antihypertenseur,
- glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/l (1,00 g/L) ou diabète de type II connu ou traitement hypoglycémiant.

Tous les sujets ont bénéficié à l'entrée de l'étude Resolve de bilans biologiques, biochimiques, cardiovasculaires et ont également participé à des tests d'aptitude physique. Trois sujets sur les 103 éligibles n'ont pas pu réaliser ce bilan global, résumant ainsi à 100 sujets la population initiale d'étude des patients présentant un SM.

Comme valeurs de référence pour les deux études, quarante-quatre individus en bonne santé, appariés selon l'âge et le sexe, exempts de pathologies chroniques, sans SM, et n'ayant recours aucun traitement médicamenteux ont également été inclus (**figure 53**).

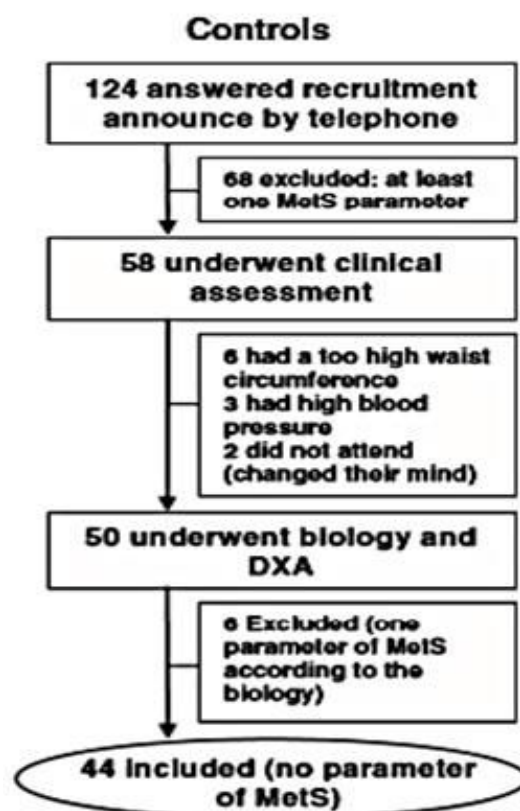


Figure 53. Plan de recrutement de la population contrôle de RESOLVE

Sur la base de cette population initiale :

➤ 33 patients (16 hommes, 17 femmes) présentant un SM, non diabétiques, assujettis, dans le cadre d'un programme interventionnel, à une diète alimentaire couplée à un programme d'activités physiques mixte résistance/endurance d'intensité modérée (groupe **re**, voir chapitre 4.2.) et 40 témoins (20 hommes, 20 femmes) ont bénéficié d'une évaluation complète du cœur droit, constituant la population de l'étude 1.

➤ 87 patients (38 hommes, 49 femmes) présentant un SM, soumis à une diète alimentaire et répartis de façon aléatoire par application informatique en 3 groupes d'activités physiques (**figure 54** chapitre 3.2.) et 44 témoins (23 hommes, 21 femmes) ont bénéficié d'une évaluation du cœur gauche, constituant la population de l'étude 2.

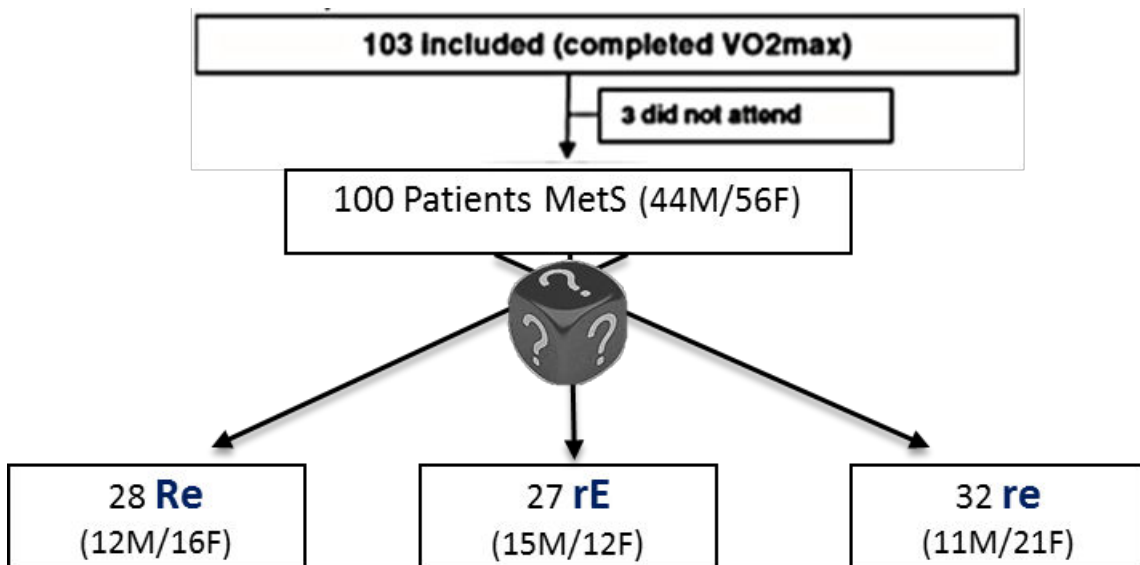


Figure 54. Population de patients en syndrome métabolique selon la pratique physique.

Tous les sujets ont donné leur consentement écrit en toute connaissance avant le début de l'essai clinique. Le protocole de l'étude est conforme aux lignes directrices éthiques établies par la Déclaration d'Helsinki de 1975 et a été approuvé par le comité d'éthique pour la protection des personnes se livrant à des recherches biomédicales du

Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne. L'étude RESOLVE a également été enregistrée sur la base de données de santé des instituts nationaux américains: N ° NCT00917917.

2. Programme interventionnel.

Le programme interventionnel repose sur l'application d'une diète alimentaire couplée à un programme d'activités physiques variables selon le mode et l'intensité de pratique.

Les patients présentant un SM ont été inclus par groupes de 11 à 15 sujets dans le cadre de cures réalisées au sein de l'établissement thermal Omental de Châtelguyon (Auvergne). Cette phase résidentielle, d'une durée de 21 jours, a permis de rassembler les patients hors du domicile familial dans un cadre centré sur le traitement de leur pathologie. Elle a notamment permis aux investigateurs de l'essai clinique de :

1. Diriger leur pratique physique et le programme de réentraînement à l'effort,
2. Contrôler leurs apports alimentaires,
3. Dispenser un enseignement adapté pour leur apprendre les dangers de leur pathologie, les bienfaits des mesures hygiéno-diététiques (exercice, alimentation) dans la prise en charge de celle-ci,
4. Analyser les freins à leur participation (enquête psychologique) et ainsi répondre de façon individuelle aux difficultés du patient pour améliorer l'observance au programme.

Cette phase initiale en centre spécialisé a été suivie d'une phase de retour à domicile avec maintien des mesures hygiéno-diététiques prodiguées durant la phase résidentielle et réalisation des bilans médicaux complets à 3 et 6 mois.

2.1. Le programme d'activités physiques.

Le programme d'entraînement intègre des exercices à dominante aérobie dit « d'endurance » mis en œuvre lors de séances d'aquagym, lors de la pratique du vélo

ou encore de la marche rythmée ou de la course à pied, et des exercices de renforcement musculaire dit de « résistance » réalisés avec des haltères et équipements traditionnels de musculation.

Les participants ont été assignés par tirage au sort à l'un des 3 groupes suivants :

1. **Groupe à dominante résistance (Re)** : effectue principalement des exercices de force/résistance (3 séries de 10 répétitions, 90 min/jour, 4 jours par semaine) à l'aide d'ergomètres comme la presse horizontale, le développé couché, le tirage dos, l'appareil à extension des jambes etc... La charge de travail est déterminée en fonction de la force maximale volontaire (chapitre 4.3) et est progressive sur la phase résidentielle puis maintenue à domicile : 30% de J0 à J4 (période d'adaptation) puis augmentée à 50% à J4 et ensuite de 5% tous les 3 jours pendant le reste de la cure pour atteindre au final 70 %. Ces exercices sont réalisés sous la direction d'enseignants spécialisés en Activités Physiques Adaptées et Santé dans la salle de musculation du centre Omental, puis au sein de centres de fitness lors du retour à domicile. Les sujets participent (90 min, 1 fois par semaine) en plus à des activités d'endurance (marche) à une intensité correspondante à une augmentation de 30% de la fréquence cardiaque de repos (chapitre 4.3).
2. **Groupe endurance ou rE** : effectue principalement des exercices d'endurance (90 min/jour, 5 jours par semaine) dont l'intensité est déterminée à partir de l'épreuve d'effort maximale aérobie d'inclusion (chapitre 4.3). Tout comme pour Re, l'intensité est augmentée de manière progressive sur la phase résidentielle puis maintenue à domicile : semaine 1: 40% de la fréquence cardiaque de réserve, Semaine 2: 50% de la fréquence cardiaque de réserve, Semaine 3 et phase domiciliaire : 60% de la fréquence cardiaque de réserve. L'entraînement en endurance est réalisé sous la forme de circuit training. Les sujets réalisent également des exercices en résistance (30 min, 1 fois par semaine) à une intensité de 30% de la force maximale volontaire.

3. **Groupe mixte ou re** : effectue les mêmes exercices que décrits précédemment pour les groupes Re et rE (90 min par jour, 5 fois par semaine), ces exercices étant réalisés à une intensité modérée (e.g. au niveau le plus faible travaillé dans les groupes précédents, soit 30%) et équilibrés entre dominante aérobie et résistance.

Tout au long du programme et pour les 3 groupes, des adaptations individuelles ont lieu de façon à rester dans les zones d'intensité requises.

2.2. Régime alimentaire.

Tous les patients en SM sont assujettis au même régime alimentaire, reposant sur une restriction calorique de 500 à 700 kcal/j, avec 1,4 g de protéines par kg/j et de 30 à 33% d'apports lipidiques. Les apports glucidiques sont composés d'au moins 80% de glucides complexes.

La restriction calorique est maintenue au même niveau pendant toute la durée de l'étude et la quantité alimentaire est adaptée à l'activité physique effectuée. Les repas pendant la phase résidentielle sont préparés dans un lieu commun aux participants. Ce repas commun permet à chacun de gérer ses propres rations, ce qui constitue une bonne préparation dans la perspective des repas en commun avec d'autres dans la phase domiciliaire.

Durant la phase résidentielle, les patients suivent également un cours de nutrition et un cours de cuisine, permettant de les sensibiliser et former au régime méditerranéen, avec une attention particulière au choix des aliments ainsi qu'à la quantité appropriée à ingérer en fonction des valeurs individuelles et du volume d'activités physiques pratiquées.

2.3. Observance et suivi.

Les modifications du comportement sont suivies tout au long du programme interventionnel par la psychologue du projet lors d'entretiens, afin de mettre en évidence pour chaque sujet les difficultés d'adaptation au changement alimentaire ainsi que celles liées à l'entraînement physique, et ainsi lui apporter le soutien

nécessaire à une bonne implication.

Des cours sur les bases de l'entraînement par l'activité physique sont prodigués aux patients afin de leur enseigner la notion de balance énergétique et d'équilibre entre les dépenses et les apports caloriques. Des cours sur le SM, ses conséquences, notamment cardio-vasculaires, et l'importance de l'activité physique et de la nutrition dans son traitement sont également dispensés. Un guide pratique permettant d'adapter l'alimentation au niveau de l'activité physique pratiquée et pour apprendre à gérer les excès alimentaires est remis à chaque patient.

Les modifications du style de vie centrée sur la diète et l'activité physique sont suivies sur toute la durée de l'étude par une diététicienne et les enseignants d'éducation sportive. Chaque mois, les activités physiques effectuées sont évaluées grâce à un questionnaire spécifique (envoi écrit par les participants et vérification téléphonique). De la même façon, un questionnaire alimentaire sur 3 jours est utilisé. Dans ce suivi, les patients doivent décrire par exemple s'ils ont eu des excès de type « restaurant » et comment ils ont géré ces « excès ». Les renseignements ainsi obtenus permettent d'analyser l'observance des sujets aux recommandations prodiguées à la fin de la phase résidentielle, et sont utilisés pour corriger les éventuelles déviations (qualitatives ou quantitatives) au programme.

3. Bilans cliniques et tests d'aptitude physique.

Un premier entretien avec le médecin responsable de l'essai clinique lors de la visite d'inclusion permet de dresser le bilan des traitements médicamenteux pour chaque sujet de l'étude. Un suivi régulier individuel est réalisé tout au long du programme interventionnel chez les patients en SM afin de procéder à de potentiels ajustements de la prise médicamenteuse. Les traitements pharmacologiques impliquant β -bloquants, inhibiteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont suivis avec une attention particulière en raison de leur éventuelle influence sur la fonction cardiaque (Gregori et al 2013, Ventetuolo et al 2012). Les antécédents personnels et familiaux et les facteurs de risques cardio-vasculaires sont également

recueillis. Grâce à des questionnaires auto-remplis, les paramètres suivants sont évalués: activité physique et sportive, consommation de tabac et d'alcool, habitudes alimentaires.

Le score de Framingham est calculé pour estimer le risque cardiovasculaire sur 10 ans des participants grâce à un algorithme spécifique par sexe (Wilson et al 1998).

La PA et la fréquence cardiaque sont mesurées sur sujet en décubitus strict placé en confort thermique après 15 minutes de repos. La PA est obtenue à l'aide d'un tensiomètre de bras digital (SunTech Medical, modèle 222) et la fréquence cardiaque recueillie lors de l'examen échocardiographique (*chapitre 3.5*).

Tous les patients en SM ont participé à l'inclusion à une épreuve d'effort maximale aérobie. Le test, à intensité progressivement croissante jusqu'à épuisement, est réalisé sur une bicyclette ergométrique au sein du service de médecine du sport du CHU de Clermont-Ferrand. Il permet d'apprécier la santé et l'aptitude physique à l'effort du volontaire et de détecter toute anomalie cardiaque grâce à l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme. Les données recueillies servent à établir les intensités des entraînements d'endurance du programme interventionnel.

Parallèlement, les patients ont également été soumis à deux autres tests :

- un test de force maximale volontaire, avec la mesure notamment de la force maximale des extenseurs du genou. Les sujets sont assis sur un fauteuil-ergomètre équipé d'un capteur de force à la cheville. Le test consiste à pousser le plus fortement possible vers l'avant l'une des jambes, sans déplacement du bassin, durant 2 à 3 secondes.
- un test de marche, tel que décrit par l'American Thoracic Society (ATS statement, 2002). Au cours de ce test, les volontaires doivent marcher le plus rapidement possible pendant 6 min avec pour objectif de parcourir la plus grande distance. La distance parcourue est mesurée.

4. Composition corporelle et bilans biologiques.

La composition corporelle est évaluée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA). La DXA peut détecter la masse grasse du corps entier avec précision et reproductibilité (coefficient de variation inférieur à 2%), et permet par ailleurs une analyse régionale (Mourtzakis et al 2008, Heymsfield et al 1997). La masse grasse centrale est obtenue dans nos deux études en utilisant la technique validée par Kamel et al (Kamel 2000) sur la base d'un rectangle défini à partir du bord supérieur de la deuxième vertèbre lombaire et du bord inférieur de la quatrième vertèbre lombaire, les bords verticaux de ce rectangle étant représentés par le prolongement des côtés latéraux de la cage thoracique (**figure 55**).



Figure 55. Absorptiométrie à rayons X en double énergie à niveau du L4-L5 lombaire, selon Schuster et al 2012.

Le périmètre abdominal est mesuré en cm à mi-distance entre la limite de la cage thoracique (région sous-costale) et de la crête iliaque. La taille en cm est estimée par un stadiomètre standard. L'IMC est calculé par la formule suivante: [poids (kg)/taille (m)²].

Les analyses biologiques sont réalisées dans le laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand. Des échantillons de sang ont été prélevés à jeun pour évaluer les concentrations sériques des triglycérides, des lipoprotéines HDL et LDL ainsi que la glycémie, l'insuline, l'HbA1c et les cytokines pro- et anti-inflammatoires suivantes : PAI-1 actif, protéine C-CRPus, TNF- α , peptide cérébral natriurétique (Pro-BNP) et adiponectine. Ces marqueurs biologiques ont été analysés par méthode ELISA à l'aide des kits commerciaux (Millipore Billerica, MA, USA). La résistance à l'insuline est estimée à partir de l'index HOMA-IR (Mathews et al 1985).



5. Bilans échocardiographiques.

5.1. Acquisition de l'imagerie.

Les évaluations échocardiographiques de notre essai clinique sont réalisées dans une pièce sombre au repos, sur sujets positionnés en décubitus latéral gauche et en situation de confort thermique.

Les bilans sont réalisés par un opérateur expérimenté, à l'aide d'un échographe MyLab30 (Esaote, Firenze Italie) muni d'une sonde à balayage électronique de 3,5 MHz de fréquence centrale. Un électrocardiogramme de surface est systématiquement enregistré pendant les acquisitions.

Toutes les mesures cardiaques sont enregistrées pour être analysées à posteriori à l'aide d'un logiciel dédié (MylabDesk, Esaote, Firenze Italie). Tous les paramètres présentés dans le cadre de cette thèse sont moyennés sur 3 à 5 cycles cardiaques consécutifs.

Les mesures sont réalisées pour le cœur gauche en conformité avec les normes de l'American Society of Echocardiography (ASE) (Nagueh et al 2009, Lang et al 2005) et pour le VD en conformité avec le rapport préconisé par l'ASE et l'Association Européenne d'Echocardiographie (Rudski et al 2010).

5.2. Examen échocardiographique standard.

5.2.1. Bilan morphologique.

Cœur Droit

La surface auriculaire droite et le diamètre interne ventriculaire droit (niveau basal), calculés en fin de diastole, sont évalués à partir de l'imagerie bidimensionnelle à travers la vue apicale quatre cavités, tel qu'illustré à la **figure 56**.

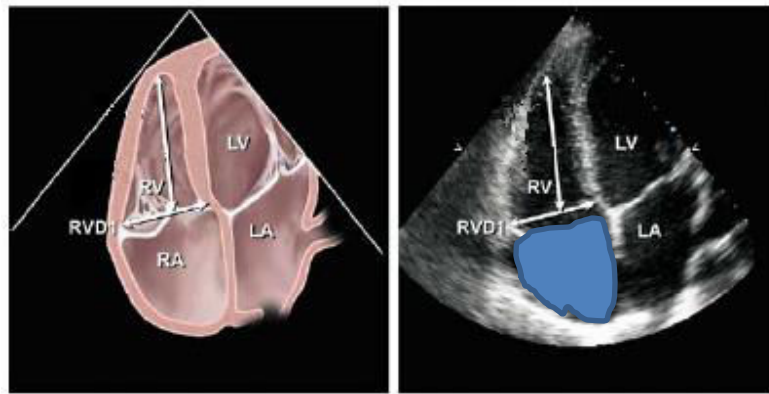


Figure 56. Mesure du diamètre basal ventriculaire droit (RVD1) et de la surface auriculaire droite (en bleu) en coupe apicale 4 cavités. RV: ventricule droit, LV: ventricule gauche, LA: oreillette gauche. Adapte de Lang et al (2005).

Cœur Gauche

Les diamètres internes télédiaastolique et télésystolique, les épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du VG sont évalués en mode temps-mouvement (TM) à partir d'une incidence parasternale grand axe.

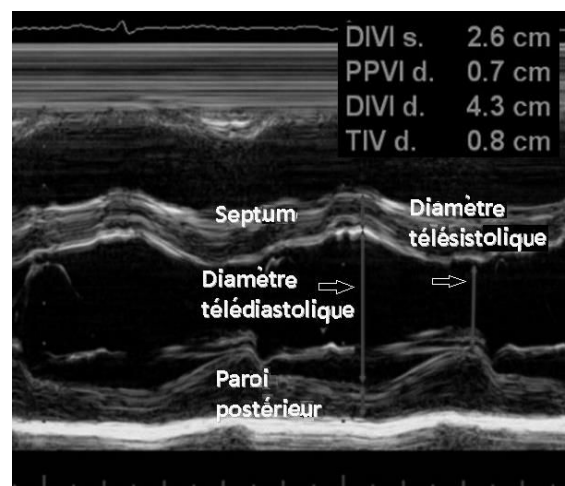


Figure 57. Mesure du diamètre interne télédiaastolique et télésystolique mesuré en mode temps-mouvement (TM) à partir d'une incidence parasternale grand axe.

La masse ventriculaire gauche est calculée suivant la formule de Devereux (Devereux 1986) et indexée à la taille (ajustement de Cornell) afin de tenir compte des différences attendues de composition corporelle, et notamment de masse grasse, entre les témoins et les patients en SM.

L'épaisseur pariétale relative ventriculaire gauche est obtenue à partir du ratio entre l'épaisseur télédiastolique moyenne de la paroi postérieure et du septum et le diamètre télédiastolique.

La surface auriculaire gauche est calculée en fin de diastole auriculaire à partir d'une coupe apicale quatre cavités (**figure 58**).

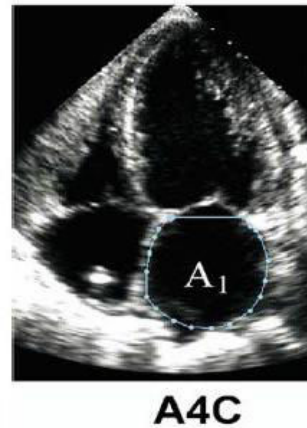


Figure 58. Mesure de la surface auriculaire gauche en fin de diastole auriculaire à partir d'une coupe apicale 4 cavités. D'après Lang et al (2015).

5.2.2. Examen de la fonction cardiaque globale.

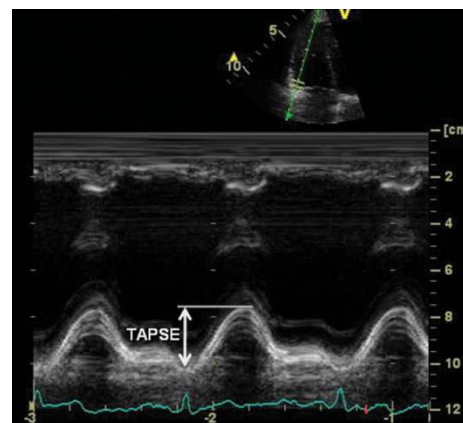
Cœur Droit

Fonction systolique :

La FR dite « de surface » du VD est obtenue en imagerie bidimensionnelle à partir d'une coupe apicale quatre cavités selon la formule : [surface en fin de diastole - surface en fin de systole) / surface fin de diastole].

Le TAPSE est mesuré en mode TM à partir d'une coupe apicale quatre cavités et correspond au déplacement longitudinal de la partie latérale de l'anneau entre la fin de diastole et de systole (**figure 59**).

Figure 59. Mesure du TAPSE en mode TM



Le flux d'éjection pulmonaire est enregistré en mode Doppler-pulsé à partir d'une vue parasternale petit axe au niveau de l'artère pulmonaire, permettant la mesure de son temps d'accélération (AT) qui est défini comme l'intervalle de temps entre l'ouverture de la valve pulmonaire et le pic du flux pulmonaire. Une estimation mathématique de la pression artérielle pulmonaire moyenne est ainsi obtenue à l'aide de ce temps d'accélération en utilisant la formule suivante: $[79 - (0.45 \times AT)]$ (Rudski et al. 2010). Il convient de souligner qu'une recherche systématique d'hypertension artérielle pulmonaire a été réalisée à l'inclusion par un cardiologue du CHU de Clermont-Ferrand, à partir du bilan de l'histoire médicale du sujet, d'une gazométrie artérielle et par l'échocardiographie basée sur le flux de régurgitation tricuspide. La vitesse pic de ce flux de régurgitation permet, par la loi de Bernoulli, d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique, laquelle a été quantifiée ($P=4xV^2 + 10$ mm Hg pour la pression atriale droite), et a permis sur la base des critères d'inclusion/exclusion, l'entrée ou pas du sujet dans l'étude clinique.

Fonction diastolique :

Le flux tricuspide est évalué en mode Doppler-pulsé, à partir d'une coupe apicale 4 cavités, autorisant la mesure de la vitesse maximale du flux protodiastolique, onde Et, et de la vitesse maximale du remplissage due à la contraction de l'atrium, onde At, et ainsi le calcul du rapport E/At. Le temps de décélération de l'onde Et, est également calculé à partir de la mesure du temps séparant le pic et le point de retour de l'onde Etsur la ligne de base (**figure 60**).

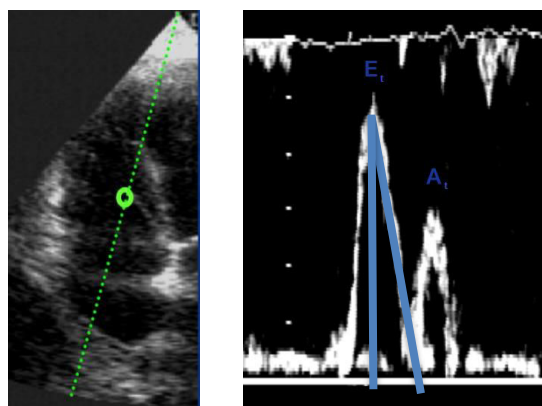


Figure 60. Flux tricuspide en mode Doppler-pulsé :
Onde Et, onde At et temps de décélération de l'onde Et
(en bleu)

Cœur Gauche.**Fonction systolique :**

La FE ventriculaire gauche est calculée à partir des volumes ventriculaires télédiastolique et télésystolique mesurés par la méthode monoplan de Simpson sur une incidence apicale 4 cavités.

Fonction diastolique :

Le flux transmitral est évalué en mode Doppler-pulsé, à partir d'une coupe apicale 4 cavités, autorisant la mesure de la vitesse maximale du flux protodiastolique, onde E, de la vitesse maximale du remplissage due à la contraction de l'atrium gauche, onde A, et le calcul du rapport E/A. Le temps de décélération de l'onde E, est également calculé à partir de la mesure du temps séparant le pic et le point de retour de l'onde E sur la ligne de base (**figure 61**).

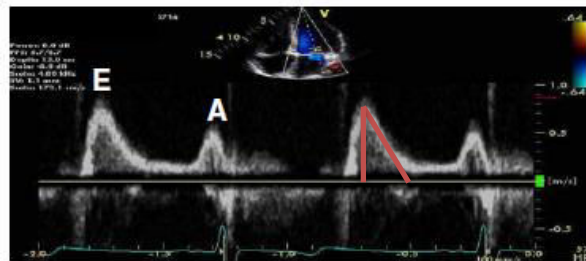


Figure 61. Flux mitral en mode Doppler-pulsé: Onde E, onde A et temps de décélération de l'onde E (en rouge).

Sur une coupe apicale 5 cavités, le temps de relaxation isovolumique, est calculé à partir d'un enregistrement concomitant en mode Doppler-pulsé du flux transmitral et du flux aortique, autorisant la mesure du temps entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale (**figure 62**).

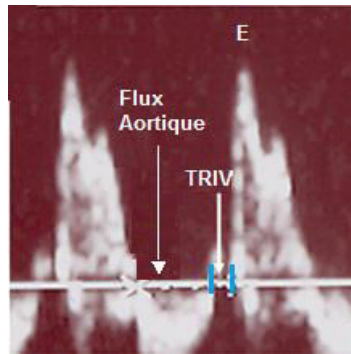


Figure 62. Temps de relaxation isovolumique (TRIV) du ventricule gauche

La graduation de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche est déterminée à l'aide d'indices échocardiographiques combinés, obtenus majoritairement en mode Doppler pulsé, selon la classification proposée par Nagueh et al (2009). Trois degrés de dysfonction diastolique sont retenus : grade I avec trouble de la relaxation, grade II pseudo-normal et grade III à profil restrictif (figure 63).

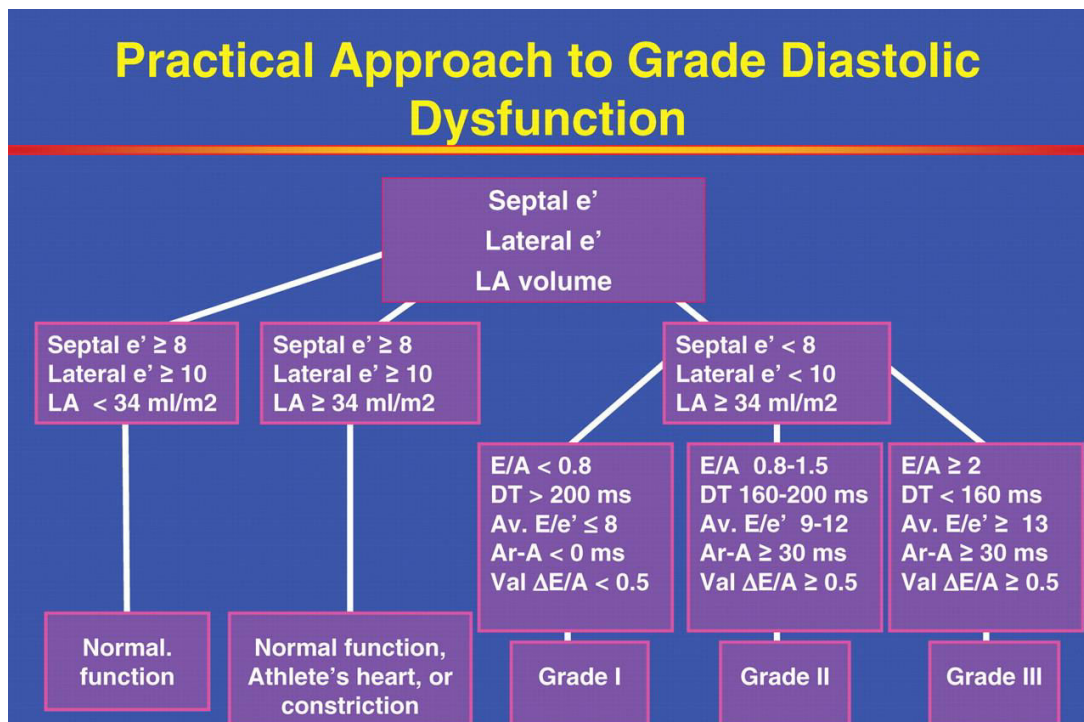


Figure 63. Graduation de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche selon Nagueh et al 2009. Av : moyenne, LA: surface auriculaire gauche, e' : vitesse pic protodiastolique en mode doppler tissulaire, E et A : ondes proto et télé-diastoliques du flux transmitral, TD : temps de décélération de l'onde E, Val : Valsalva, Ar : onde A du flux veineux pulmonaire.

5.3. Examen en mode Doppler tissulaire.

Une évaluation plus fine des fonctions systoliques et diastoliques régionales est réalisée par Doppler tissulaire en mode spectral pulsé, autorisant la mesure des vitesses longitudinales de déplacement des parois myocardiques.

Cœur Droit

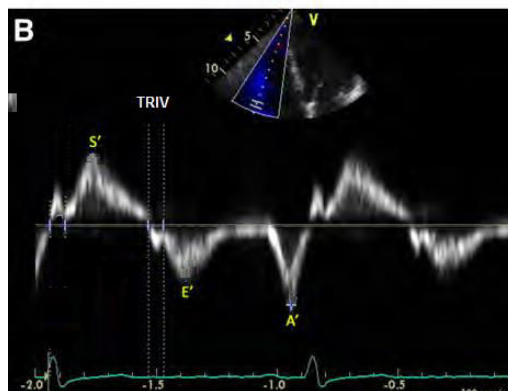
Fonction systolique :

Les vitesses de déplacement longitudinal de la paroi libre, sont évaluées au niveau de l'anneau tricuspide. L'imagerie par Doppler tissulaire est caractérisée par l'onde systolique positive, S^{tri} . (Figure 64).

Fonction diastolique :

Sur ce même enregistrement en mode Doppler tissulaire, le pic de vitesse de la première onde négative protodiastolique de remplissage, E^{tri} , et de la deuxième onde négative de remplissage liée à la contraction auriculaire, A^{tri} , sont mesurés (figure 64), autorisant le calcul du rapport E/A^{tri} . Le temps de relaxation isovolumique régional (TRIV^{tri}) est également obtenu sur le même tracé à partir de la mesure du temps entre la fin de l'onde S_{tri} et le début de l'onde E^{tri} (figure 64). Le ratio entre l'onde E du flux tricuspide et E^{tri} , mesuré au niveau de la paroi libre de l'anneau tricuspide (E/e^{tri}) est utilisé comme un indice des pressions de remplissage ventriculaire droit (Nagueh et al 1999, Beigel et al 2013).

Figure 64. Pics de vitesses longitudinales systolique et diastolique et temps de relaxation isovolumique (TRIV) de la paroi libre du ventricule droit par TDI.



Cœur Gauche

Fonction systolique :

La fonction systolique régionale est évaluée en mode Doppler tissulaire en coupes apicales 4 et 2 cavités à partir de la moyenne des valeurs obtenues pour le pic de l'onde positive systolique (S_m) au niveau des parois latérale, septale, inférieure et antérieure du VG en plaçant le volume d'échantillonnage au niveau de l'anneau mitral.

Fonction diastolique :

La mesure du pic de vitesse sur ces mêmes enregistrements en 4 et 2 cavités de l'onde tissulaire de remplissage précoce (E_m) et de l'onde correspondant au remplissage tardif (A_m) est réalisée et les valeurs moyennées, le rapport E/A_m est par ailleurs calculé. L'indice combiné de l'onde E transmitral sur l'onde E_m (E/e_m) est considéré comme un bon indicateur des pressions de remplissage ventriculaire gauche (Nagued et al. 2009).

5.4. Examen par imagerie de déformation.

Le mode « vector velocity imaging » (VVI) est utilisé dans nos deux études afin de quantifier le déplacement de la paroi sous-endocardique du myocarde par la combinaison de l'étude des poursuites des échos d'interférences ou «speckle tracking» pour les anglo-saxons, de la détection de l'endocarde, et de la prise en compte de la géométrie du myocarde (Pirat J Am Coll Cardiol. 2008).

Le VVI est une technique de mesure récente, validée par la sonomicrométrie (Pirat J Am Coll Cardiol. 2008) et l'imagerie par résonance magnétique (Butz Int J Med Sci 2011) et qui a été largement utilisée afin d'étudier la mécanique ventriculaire gauche mais aussi droite (Pirat B j jack 2007, Crendall obesity 2013, Tadic J Hypertens. 2014) aussi bien chez des sujets sains que pathologiques (Vittos J Med Life 2012), (Pirat Am J Cardiol 2006), (Yildirimturk Echocardiography 2011).).

L'examen VVI est réalisé à partir de boucles bidimensionnelles enregistrées à haute fréquence d'échantillonnage, supérieure à 60 Hz dans tous les cas, couplées à un électrocardiogramme (ECG) de surface de bonne qualité. Concernant spécifiquement les deux études de cette thèse, ces boucles sont établies à partir de la coupe apicale 4 cavités autorisant l'évaluation de la fonction régionale longitudinale.

Toutes les données ont été enregistrées numériquement pour une analyse à posteriori, en simple aveugle, à l'aide d'un logiciel dédié (MyLab desk 9.0, Esaote, Florence, Italie). Au sein d'une même boucle contenant au moins 5 cycles cardiaques, les 3 cycles présentant l'imagerie de la meilleure qualité sont extraits. Pour chacun d'eux, la limite de l'endocarde est définie manuellement par l'opérateur à partir du placement de points sur une image figée en télédiastole (**figure 67.**). Après validation et ainsi lancement de l'algorithme de traitement spécifique ESAOTE, l'opérateur visualise en temps réel le déplacement des parois tout au long du cycle et peut ainsi contrôler la qualité du suivi du sous endocarde, le cas échéant replacer les points et relancer le processus à nouveau jusqu'à obtention d'un suivi optimal. Une seconde validation avec l'option «Aided-Heart-Segmentation» permet la définition de 6 segments pour le VG (segments basaux, médians et apicaux des parois latérales et septales) et 3 segments pour la paroi libre du VD (segments basal, médian et apical).

Les paramètres d'intérêt permettant de caractériser la fonction myocardique longitudinale sont :

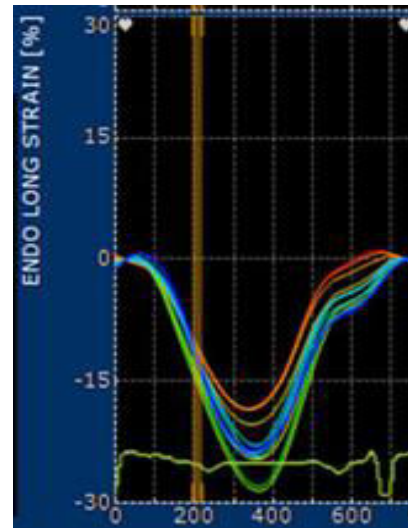
- la déformation longitudinale ou « Strain » pour les anglosaxons. Le strain (S) est exprimé en pourcentage (%) de modification par rapport à la dimension d'origine obtenue ici en télé-diastole :

$$S = \Delta L / L_0 = [L - L_0 / L_0]$$

où S représente le strain longitudinal, ΔL le changement absolu de longueur et L_0 la longueur de base. Par convention, le strain est défini comme une valeur positive lorsque la distance entre deux points adjacents d'une même zone augmente (e.g. allongement), alors que le raccourcissement est au contraire défini par un strain négatif.

Sur notre coupe apicale 4 cavités, le myocarde normal a ainsi un strain négatif en systole dans la direction longitudinale. (Figure 65)

Figure 65. Strain longitudinal ventriculaire gauche mesuré par STI.
Adapté de Bussadori et al 2010.



- Le taux de déformation, ou strain rate, mesuré en systole comme en diastole. Le strain rate (SR) est la première dérivée du strain. Mathématiquement, le SR correspond à un taux local de déformation par unité de temps ($.S^{-1}$) :

$$SR = S/\Delta t = (\Delta L/L_0) / \Delta t = (\Delta L/\Delta t) / L_0$$

Sur notre coupe apicale 4 cavités, le myocarde non pathologique présente un SR négatif en systole et positif en diastole. (Figure 66)

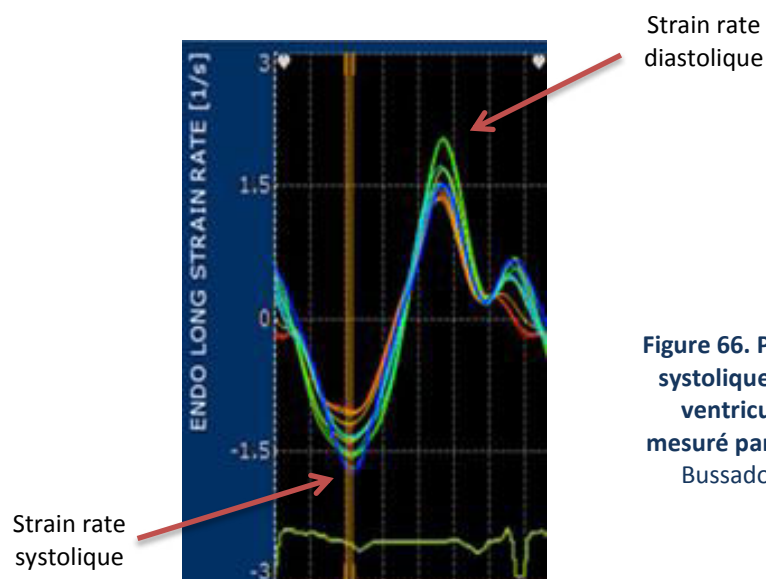


Figure 66. Pic du strain rate systolique et diastolique ventriculaire gauche mesuré par STI. Adapté de Bussadori et al 2010.

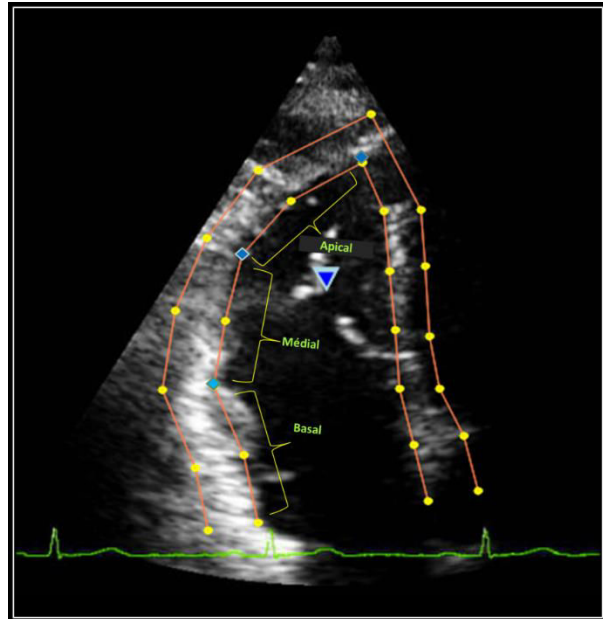
Pour chaque cycle cardiaque enregistré et chaque paramètre (Strain et Strain Rate systolique et diastolique), le logiciel « Mylab desk » génère un fichier texte qui est ensuite exporté en vue de son exploitation à partir d'une application spécifiquement développée par le laboratoire sous SciLab (Scilab 4.1, Consortium Scilab, INRIA-ENPC, Paris, France) permettant le retraitement des données et notamment de

- détecter automatiquement les pics de strain et de strain rate systolique et diastolique ;
- normaliser la séquence de temps en pourcentage du cycle cardiaque (incrémentations par tranche de 1%) et ce notamment afin de s'affranchir des différences de FC entre les sujets ou encore d'éventuelles différences de fréquence d'acquisition de la sonde (par processus d'itération linéaire). Pour cela, le temps de systole représenté comme l'intervalle de temps entre le début du complexe QRS et la fermeture de la valve aortique (pour l'analyse VVI du VG) et la fermeture de la valve pulmonaire (pour les mesures VVI du VD) est introduit, la fin de systole correspondant ainsi à 100%.
- finalement organiser les données par paramètre et les moyenniser pour chacun sur 3 cycles cardiaques.

Pour la paroi libre du VD comme pour les parois septale et latérale ventriculaires gauches, les valeurs maximales de strain et de strain rate systolique sont utilisées pour caractériser la fonction myocardique régionale longitudinale systolique alors que la valeur maximale du strain rate diastolique, obtenue sur le premier pic de strain protodiastolique, permet d'appréhender la fonction myocardique régionale longitudinale diastolique.

Les strain et strain rate sont pour chaque étude présentés par segments (3 pour la paroi libre du VD, [figure 67](#) et 6 pour le VG) ou de manière globale sur la moyenne des segments.

Figure 67. Coupe 4 cavités centrée sur le ventricule droit avec analyse VVI sur la paroi libre. 7 points conformément la paroi libre sous-endocardique divisée en 3 segments.



Dans le cadre de l'étude 2, l'asynchronisme intraventriculaire gauche, défini par un retard relatif de contraction d'un ou plusieurs segments myocardiques par rapport à d'autres, en lien avec des troubles de la conduction et/ou de la perfusion, est également pris en considération dans le bilan VVI. Pour ce faire, le temps d'atteinte du pic de strain à partir du sommet du complexe QRS est calculé pour chacun des six segments. La différence maximale (Min-Max) et la déviation standard sur les six segments sont ensuite calculées. Le diagnostic clinique de l'asynchronisme intraventriculaire est également déterminé par un délai maximal de temps supérieur à 100 ms (Zhang Q Heart 2009).

5.5. Tissu adipeux épicardique.

L'épaisseur du TAE est mesurée selon les recommandations de Iacobellis et al (2003) en mode bidimensionnel sur la paroi libre du VD à partir des coupes parasternales grand et petit axes en télésystole. L'TAE est identifié comme l'espace échographique libre entre la paroi externe du myocarde et la couche viscérale du péricarde (appelée aussi épicarde). Il est mesuré perpendiculairement à la paroi libre du VD dans le prolongement de l'axe défini par les valves aortiques.

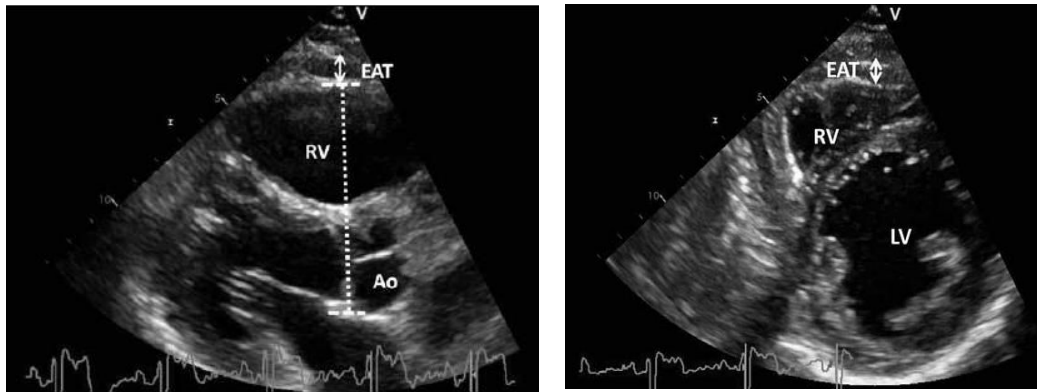


Figure 68. Coupe parasternale grand axe (à gauche) et petit axe (à droite) montrant l'épaisseur du tissu adipeux épïcardique (flèches blanches) sur la paroi libre du ventricule droit (RV). LV: ventricule gauche.

5.6. Méthodes statistiques

Les variables sont présentées sous forme de moyennes \pm écart-types. La distribution normale des données est vérifiée systématiquement à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov et les variables ne suivant pas une répartition normale sont transformées par logarithme népérien (données issues du bilan biologique notamment). Les différences entre les sujets témoins et les patients présentant un SM, avant ou après le programme interventionnel, sont testées pour l'étude 2 à partir d'une analyse de variance (ANOVA) factorielle ; l'homogénéité des variances étant par ailleurs évaluée en utilisant le test de Levene, ou pour l'étude 1, à partir de tests *t* de *student* ou de Mann-Whitney, selon la normalité. Dans l'étude 2, en cas de significativité sur l'effet groupe, des tests post-hoc de Bonferroni sont appliqués, permettant la comparaison des groupes deux à deux. Pour l'étude 1, des tests *t* de *student* en séries appariées ou de Wilcoxon, selon la normalité des données, sont utilisés afin de tester l'effet du programme interventionnel à 3 mois. Pour l'étude 2, l'effet du programme interventionnel à 6 mois pour les divers sous-groupes est testé à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes, avec l'âge, le sexe et le temps comme effets fixes. Lorsque nécessaire, des covariants sont introduits dans les analyses conduites. Pour les variables catégorielles, un test de

χ^2 est appliqué. Les corrélations entre les variables issues des bilans biométriques, biologiques et cardiaques à l'inclusion ou leurs changements (en pourcentage) suite au changement de style de vie sont testées à partir des coefficients de corrélation de Pearson ou Spearman, selon la normalité des données. Une analyse de régression linéaire multiple est également utilisée afin de déterminer les prédicteurs indépendants des déformations longitudinales ventriculaires gauches ou de la paroi libre du VD à l'entrée dans l'étude ou de leur variations suite au programme interventionnel. La variabilité inter- et intra-observateur de la mesure des paramètres VVI ou de la TAE est évaluée à l'aide du calcul de leurs coefficients de concordance. L'analyse statistique est réalisée en utilisant le logiciel SPSS 20.0 pour Windows (SPSS Inc). La signification statistique est fixée a priori à $P < 0,05$.

RESULTATS.

ETUDE N°1



ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome without type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program

Juan Serrano-Ferrer^{1†}, Guillaume Walther^{1,2†}, Edward Crendal^{1,2}, Agnès Vinet¹, Frédéric Dutheil^{2,3,4}, Geraldine Naughton^{2*}, Bruno Lesourd^{3,4}, Robert Chapier⁵, Daniel Courteix^{2,3} and Philippe Obert^{1,2}





ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome without type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program

Juan Serrano-Ferrer^{1†}, Guillaume Walther^{1,2†}, Edward Crendal^{1,2}, Agnès Vinet¹, Frédéric Dutheil^{2,3,4}, Geraldine Naughton^{2*}, Bruno Lesourd^{3,4}, Robert Chapier⁵, Daniel Courteix^{2,3} and Philippe Obert^{1,2}

Abstract

Background: Growing evidence demonstrates subtle left ventricular myocardial dysfunction in patients with metabolic syndrome (MetS), with central obesity, glucose intolerance and inflammation emerging as important contributors. Whether these results can be translated to the right ventricle (RV) is not yet fully elucidated. Furthermore, although lifestyle intervention favorably impacts MetS components and inflammatory biomarkers, its effect on RV myocardial function remains unknown today.

Methods: Thirty-nine MetS adults free of diabetes were enrolled in a three month lifestyle intervention program including diet and physical exercise, and compared with forty healthy controls. Blood biochemistry, echocardiography including tissue Doppler imaging (TDI), and vector velocity imaging of the RV free wall to assess global longitudinal strain (GLS) and strain rates (SR) were obtained at baseline and after the intervention.

Results: Compared with controls, MetS patients presented similar right atrial and RV morphology but reduced systolic ($P = 0.04$) and early diastolic ($P = 0.02$) velocities of the tricuspid annulus. They showed attenuated RV GLS (-21.4 ± 4.5 vs $-25.7 \pm 4.9\%$, $P < 0.001$) as well as early diastolic ($P = 0.003$) and systolic ($P < 0.001$) SR. Multiple regression analyses revealed log PAI-1 active, ($P < 0.001$), log adiponectin, ($P = 0.01$), LV mass indexed ($P = 0.004$) and central fat ($P = 0.03$) as independent predictors of RV GLS ($R^2 = 0.46$, $P < 0.001$). Biological markers of MetS and inflammation as well as RV GLS (-21.8 ± 3.8 vs $-24.3 \pm 3.0\%$, $P = 0.009$) and systolic ($P = 0.003$) and early diastolic ($P = 0.01$) SR, but not TDI indexes, significantly improved after diet and exercise training, and vector velocity imaging data in MetS following the lifestyle intervention no longer differed from controls.

Conclusions: MetS is associated with subtle impairments in both RV free wall diastolic and systolic myocardial function which could be partly related to central-obesity induced changes in pro- and anti-inflammatory cytokines and left ventricular remodeling. The favorable impact of healthy dieting and physical activity on RV free wall mechanics indicates that cellular and sub-cellular alterations responsible for the RV myocardial abnormalities are probably not permanent and modifiable throughout adequate interventional strategies.

Trial registration: American National Institutes of Health database NCT00917917.

Keywords: Metabolic syndrome, Right ventricle, Speckle tracking, Lifestyle intervention

* Correspondence: geraldine.Naughton@acu.edu.au

†Equal contributors

²Australian Catholic University, School of Exercise Science, Melbourne, Australia

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Serrano-Ferrer et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of cardio-metabolic risk factors predisposing the development of cardiovascular pathologies [1]. It is a low grade inflammatory disease [2] associated with potentially adverse effects on cardiac remodeling and function [3,4].

Speckle tracking echocardiography is a highly sensitive technique used to detect subtle myocardial dysfunction at the preclinical stage of systolic abnormalities [5,6]. Recent studies using this technique have reported both systolic and diastolic myocardial abnormalities in MetS patients, affecting the left ventricle predominantly in its longitudinal axis [3,7]. Abdominal obesity, glucose intolerance and systemic inflammation biomarkers have emerged as important contributors to the depressed left ventricular longitudinal strain in MetS individuals [3,8]. Whether right ventricular (RV) free wall mechanics are also altered in MetS remains not yet fully understood, as existing results may be confounded by the presence of diabetes [9-12]. Diabetes is indeed a clinical entity, associated with altered left ventricular and RV free wall mechanics [13-18]. However, diabetes corresponds to an advanced stage of metabolic disorders with further potential cardiac complications due to chronic hyperglycemia, microvascular disease and autonomic neuropathy [19]. What remains to be clarified is whether MetS in the absence of diabetes leads to the development of RV myocardial dysfunction and, if present, whether these myocardial abnormalities are associated with metabolic risk and inflammatory markers. To our knowledge, only Tadic et al. [20] recently demonstrated depressed RV free wall deformations by speckle tracking imaging in non-diabetic MetS patients. The deformations were partially accounted for by hypertension, fasting glucose and abdominal obesity.

Lifestyle intervention based on dietary management and physical activity is a well-established approach to the management of various cardiometabolic diseases, including diabetes, obesity and MetS. Increasing evidence reports favorable and specific effects of lifestyle interventions on central obesity, insulin-resistance, glucose intolerance and inflammation [21-23]. To our knowledge, no previous studies have examined the impact of such non-pharmacological approaches on RV myocardial function in a MetS population.

Accordingly, the aims of the present study were firstly to compare RV free wall mechanics using vector velocity imaging in asymptomatic MetS adults free from type-2 diabetes, with healthy age and gender-matched controls and to evaluate in the MetS group the impact of a lifestyle intervention focused on dietary management and increased physical activity. Furthermore, we also aimed to observe relationships between RV myocardial function and metabolic risk and inflammatory markers as

well as their changes consecutive to the life style intervention.

Methods

Study population

This study formed part of the RESOLVE trial [24]. The present experiment included 39 patients with clinically diagnosed MetS [25]. Participants with incompatible diseases such as cardiopathy, type-2 diabetes and sleep apnea syndrome were excluded. Participants with pulmonary diseases were excluded by medical history analyses, spirometry and arterial blood gas analyses. Pulmonary hypertension was excluded by verifying the absence of clinical symptoms, examination of pulmonary systolic flow profile and, in patients with detectable tricuspid regurgitation, normal pulmonary artery systolic pressure gradient [26,27]. Coronary artery disease was excluded by verifying negative results on treadmill test and myocardial ischemia from 24-hour electrocardiographic Holter recording. MetS patients were enrolled in a 3-month lifestyle intervention program. Six participants withdrew during intervention, leaving 33 individuals for final analyses. Forty aged and gender-matched controls with no cardiovascular risk factors were recruited on a consecutive basis.

Biochemical, clinical and echocardiographic investigations were performed before and after the intervention in MetS, and at baseline only for controls. Participants provided written informed consent. The study was approved by the human ethics committee from the University Hospital of Saint-Etienne, France. The study protocol was registered with the American National Institutes of Health database NCT00917917.

Biochemical, clinical and anthropometric assessment

Anthropometric variables, body composition, blood pressure and routine serum biological analyses plus N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured as previously described [3]. Insulin resistance was estimated from the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index [28]. Inflammatory markers included interleukin-6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), adiponectin, active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1 active) and tumor necrosis factor α (TNF- α).

Lifestyle intervention

Participants were enrolled in a 3-week residential program, before returning home to continue the intervention on their own accord. Throughout the residential program, participants received daily individualized meals, planned by dietitians. Total dietary intake during the intervention was calculated to reach a 500 kcal/day caloric deficit with protein accounting for 15 to 20% and lipids 30-35%. Participants' physical activity requirements included

endurance (aquagym, cycling or walking) and resistance training (90 min, 4 to 5 days/week). Resistance training consisted of 8 free-weight exercises, performed for 3 sets of 10 repetitions. Participants were coached individually and heart rate was monitored by Polar™ S810. Participants also attended information seminars on MetS, nutrition, cooking and exercise, to support the sustainability of their new lifestyle upon returning home. Compliance to the intervention was monitored by a weekly self-reported questionnaire and phone interview conducted by dietitians.

Echocardiography

Images were obtained by an experienced operator (GW) using a commercially available system (MyLab30, Esaote SpA, Firenze, Italy) equipped with a 3.5 MHz sector scanning electronic transducer in the left lateral decubitus position. Images at a minimum rate of 60–75 Hz were acquired in cine loops triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent off-line analysis with dedicated software (Mylab desk, Esaote, Italy).

Conventional, pulsed Doppler and tissue Doppler imaging echocardiography

RV and left ventricular images were obtained following the American Society of Echocardiography guidelines [29,26]. Left ventricular dimensions were determined from M-mode echocardiogram as previously described [3]. Left ventricular ejection fraction was obtained from the modified monoplane Simpson's method. Left ventricular mass was calculated by the Devereux formula and indexed for height (Cornell adjustment). Pulsed-wave Doppler of mitral as well as tricuspid inflow velocities, including early (E) and atrial (A) waves, were measured. Tissue Doppler imaging (TDI) measures of myocardial systolic, early diastolic and atrial velocities were assessed at the mitral annulus level (data reported are means from lateral and septal walls) and on the lateral tricuspid annulus wall. The ratio of peak early filling velocity through the mitral valve during diastole to peak early diastolic velocity of the mitral annulus was used as an index of left ventricular filling pressure [30]. The ratio of peak early filling velocity through the tricuspid valve during diastole to peak early diastolic velocity of the lateral tricuspid annulus (E/E_{TD}) and the right atrial area were used as surrogates of right atrial pressures [31,32]. The isovolumic relaxation time for the RV was also derived from TDI measurements. The tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured from the difference between the displacement of RV base during systole and diastole. The fractional shortening, the right atrium area and the RV end-diastolic diameter at basal level were assessed in the apical four-chamber view. RV shortening fraction was obtained using the formula: $(\text{end-diastolic area} - \text{end systolic area})/\text{end-}$

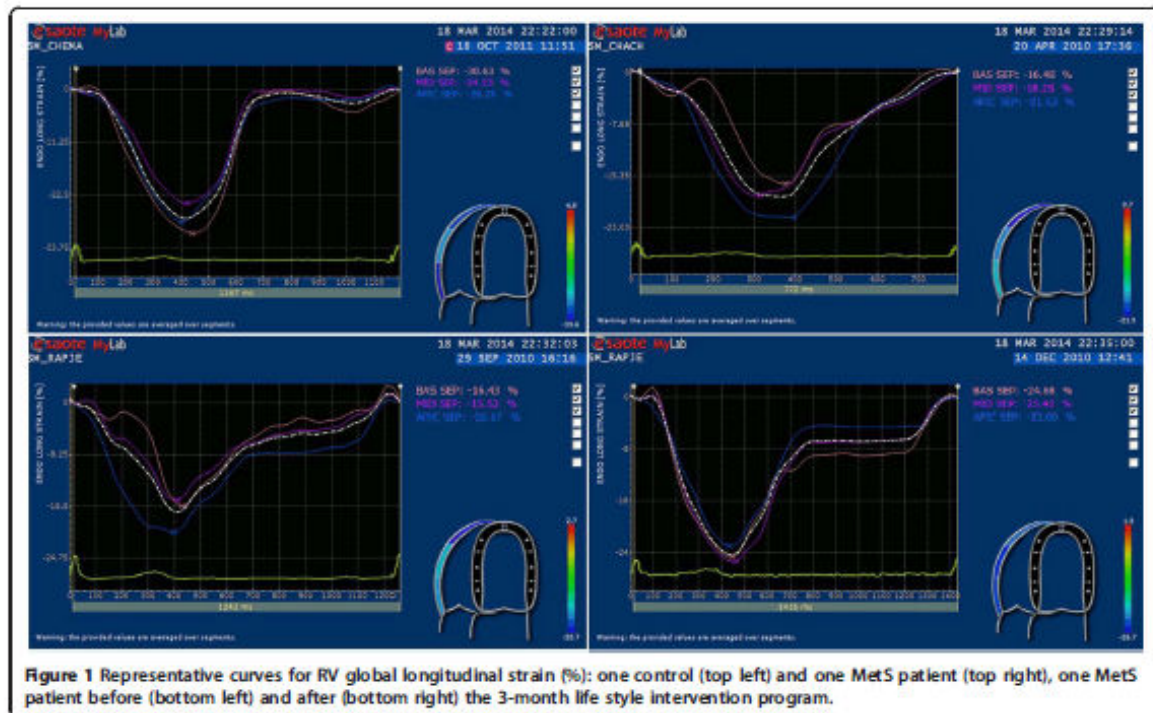
diastolic area [9]. The pulmonary flow was recorded using a parasternal short-axis view at the level of the pulmonary artery allowing measurement of its acceleration time and estimation of mean pulmonary artery pressure [26].

Vector velocity imaging

Velocity vector imaging is a method used to quantify myocardial wall motion through the combination of speckle tracking, tissue-blood border detection and myocardial shape [33]. It is an angle-independent measurement technique validated against sonomicrometry [33] and magnetic resonance imaging [34] which has been largely used to investigate left ventricular [3] but also RV [15,35-37] mechanics in health and disease. The RV free wall longitudinal myocardial function was assessed from 2-D harmonic grey scale images in the apical 4-chamber view. The imaging sector was narrowed to optimal view and the frame rate was kept higher than 60 Hz in each case. Longitudinal strains and strain rates were measured at the basal, mid and apical segments of the free wall and averaged to give global strain (GLS) and strain rates (Figure 1). Diastolic strain rate was obtained from the peak value observed during the early filling period. To adjust all vector velocity imaging data for inter-subject differences in heart rate, a specific toolbox was used to normalize time sequence as a percentage of systolic duration calculated from the timing of pulmonary valve closure. The reproducibility of strain and strain rates (intra-observer variability: 7.8 and 8.2%, respectively) has been reported elsewhere [38].

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc). Statistical significance was set a priori at $P < 0.05$. Variables are presented as mean \pm standard deviation and skewed data were log-transformed. Appropriated unpaired and paired t-tests were used to evaluate the differences between MetS (at baseline and after the lifestyle intervention) and controls and the effect of the lifestyle intervention within the MetS patients, respectively. Mann-Whitney U-test and Wilcoxon test were used for abnormally distributed variables. For categorical variables, a χ^2 test was used. Correlations using Pearson's correlation coefficient or Spearman coefficient of rank correlation for abnormally distributed variables were used to identify associations between RV longitudinal myocardial deformation and clinical as well as biological parameters or their changes after the lifestyle intervention. Multiple stepwise linear regression analyses were performed to assess variables that were independently associated with RV free wall GLS. Biometric, metabolic and inflammatory biomarkers that correlated with RV free wall GLS with a P value < 0.05 during the first univariate analysis were entered into the model.



Results

For all parameters presented in this section, no significant differences were observed between the whole MetS group ($n = 39$) and the MetS subgroup ($n = 33$) involved in the lifestyle intervention program at baseline.

All anthropometric, biological and clinical data except height, LDL-cholesterol and NT-proBNP differed significantly between MetS and controls (Table 1). Values, excluding diastolic blood pressure, HDL-cholesterol, NT-proBNP, IL-6 and adiponectin, were reduced following the intervention program. Among biological data, glucose metabolism blood markers as well as hsCRP and TNF- α were no more significantly different from controls after the intervention program.

Structure and function of the left ventricle are presented in Table 2. Increased posterior wall thickness, intra-ventricular septum thickness and left ventricular mass index were observed in MetS compared with controls. Regarding left ventricular function, mitral E/A ratio and ejection fraction were statistically lower in MetS, but the latter remained within non-pathological ranges. TDI data showed decreased early diastolic mitral annular velocity and unaltered filling pressures in MetS individuals. The lifestyle intervention program did not affect left ventricular dimensions or function in MetS, except for ejection fraction which improved after the intervention and was no longer different from controls.

Structure and function of the RV are presented in Table 3. Regarding conventional data, MetS patients presented with similar right atrial and RV morphology as well as estimated mean pulmonary artery pressure, reduced TAPSE and tricuspid E/A ratio as well as greater tricuspid A compared with controls. TDI data in MetS showed decreased systolic and early diastolic tricuspid annular velocities and increased E/E_{tr} as well as isovolumic relaxation time. All these RV parameters, except RV end-diastolic dimensions, tricuspid A and E/A ratio were unaltered by the lifestyle intervention. Differences in tricuspid A and E/A ratio were no longer apparent between MetS and controls after the intervention.

Peak and time to peak values of the RV free wall longitudinal strains and strain rates are presented in Table 4. Regardless of the segments, RV free wall strains and systolic and early diastolic strain rates were lower in MetS than controls, even after control for heart rate. The intervention program not only significantly improved strains and strain rates, except for basal segment strains which failed to reach statistical significance, but reversed all data to normal control values. Timing events were similar between groups at baseline and were unaltered by the intervention.

Significant correlations were obtained between RV GLS and markers of central obesity, glucose intolerance and inflammation as well as left ventricular hypertrophy

Table 1 General characteristics and clinical data

Variables	Controls (n = 40)	MetS (n = 39)	MetS	
			Baseline (n = 33)	Follow-up (n = 33)
Age (y)	58.0 ± 4.2	59.6 ± 4.6	59.4 ± 4.4	
Sex (female,%)	20 (50.0)	20 (51.2)	17 (51.5)	
MetS criteria				
Increased blood pressure (n,%)	8 (20.0)	31 (79.4)***	27 (81.8)	21 (63.6)##***
Reduced HDL (n,%)	6 (15.0)	29 (74.3)***	23 (69.7)	22 (66.6)***
Increased fasting glucose (n,%)	0 (0.0)	10 (25.6)**	7 (21.2)	2 (6.1)
Increased TG (n,%)	4 (1.0)	32 (82.0)***	27 (81.8)	22 (66.6)***
Height (cm)	169.2 ± 8.4	165.6 ± 8.2	166.1 ± 8.7	
Body weight (kg)	68.1 ± 12.4	85.9 ± 9.9***	86.0 ± 10.2	79.5 ± 9.1###***
BMI (kg·m ⁻²)	23.9 ± 3.1	32.8 ± 3.5***	31.9 ± 3.5	28.8 ± 3.2###***
Waist circumference (cm)	81.9 ± 8.0	99.3 ± 7.9***	98.4 ± 7.6	91.0 ± 6.8###***
Central Fat (kg)	1.2 ± 0.5	3.0 ± 0.6***	3.0 ± 0.7	2.3 ± 0.6###***
Systolic blood pressure (mmHg)	116 ± 11	130 ± 15*	132 ± 14	120 ± 15#***
Diastolic blood pressure (mmHg)	73 ± 8	77 ± 10	76 ± 9	70 ± 9***
Heart rate (bpm)	61 ± 4	71 ± 10**	69 ± 10	65 ± 12##**
LDL-cholesterol (mmol·L ⁻¹)	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.9	3.1 ± 0.8##**
HDL-cholesterol (mmol·L ⁻¹)	1.6 ± 0.5	1.2 ± 0.3***	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.4**
TG (mmol·L ⁻¹)	1.1 ± 0.4	2.0 ± 1.0***	1.9 ± 1.0	1.5 ± 0.6###***
Fasting glucose (mmol·L ⁻¹)	4.2 ± 0.5	5.0 ± 0.9***	4.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6###
Fasting insulin (mIU·L ⁻¹)	30.2 ± 15.1	40.5 ± 13.9**	39.7 ± 14.3	35.0 ± 12.3#
HbA _{1c} (%)	5.4 ± 0.4	5.9 ± 0.4***	5.9 ± 0.3	5.7 ± 0.3###***
HOMA-IR	2.2 ± 1.3	3.6 ± 1.4***	3.5 ± 1.3	2.6 ± 1.1###
NT-proBNP (pg·mL ⁻¹)	22.4 ± 37.7	33.6 ± 51.3	34.3 ± 52.5	44.7 ± 79.3
IL6 (pg·mL ⁻¹)	1.2 ± 1.1	3.0 ± 3.5*	2.7 ± 2.8	1.9 ± 2.7
PAI-1 active (pg·mL ⁻¹)	7.7 ± 4.9	14.0 ± 7.1***	12.7 ± 6.4	9.5 ± 4.1##*
Adiponectin (μg·mL ⁻¹)	32.8 ± 22.0	17.3 ± 12.0***	17.2 ± 13.0	15.8 ± 10.6***
hsCRP (mg·L ⁻¹)	1.72 ± 2.77	4.03 ± 3.37***	4.12 ± 3.37	3.08 ± 3.89#
TNF-α (pg·mL ⁻¹)	3.5 ± 3.0	11.7 ± 8.0***	12.0 ± 8.3	5.1 ± 4.1###
Routine medication:				
Arterial hypertension (n,%)	0 (0.0)	27 (67.5)***	26 (78.8)	22 (66.7)***
ACE-I/ARBs (n,%)	0 (0.0)	20 (51.3)***	16 (48.4)	15 (45.5)***
Calcium antagonist (n,%)	0 (0.0)	3 (7.5)	3 (9.1)	3 (9.1)
Beta-blockers (n,%)	0 (0.0)	6 (15.0)*	5 (15.1)	4 (12.1)*
Diuretics (n,%)	0 (0.0)	11 (27.5)***	7 (21.2)	7 (21.2)*
Lipid lowering agents (n,%)	0 (0.0)	21 (52.5)***	16 (48.4)	15 (45.5)***

BMI: body mass index, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglycerides, HbA_{1c}: glycated hemoglobin, HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, IL6: interleukin-6, PAI-1 active: plasminogen activator inhibitor-1, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, TNF-α: Tumor necrosis factor α, ACE-I/ARBs: angiotensin receptor blockers and the angiotensin converting enzyme inhibitors. Significantly different from controls: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. Significantly different from baseline in MetS: # P < 0.05, ## P < 0.01, ### P < 0.001.

(Table 5). Log PAI-1 active ($\beta = 0.51$, $P < 0.001$), Log adiponectin, ($\beta = -0.27$, $P = 0.01$), left ventricular mass indexed ($\beta = 0.34$, $P = 0.004$) and central fat ($\beta = 0.29$, $P = 0.03$) emerged as independent predictors of RV GLS, explaining 46% of its variance ($P < 0.001$). However, no relationships were observed between delta changes of RV GLS with

other MetS components or inflammatory markers following the lifestyle intervention (data not shown).

Discussion

We provide evidence for the first time of non-diabetic MetS patients exhibiting subtle RV free wall systolic and

Table 2 Left ventricle conventional echocardiography and tissue Doppler data

Variables	Controls (n = 40)	MetS (n = 39)	MetS	
			Baseline (n = 33)	Follow-up (n = 33)
LVED diameter (mm)	47.6 ± 4.9	48.9 ± 4.5	49.1 ± 4.6	49.1 ± 4.7
LVES diameter (mm)	28.9 ± 4.7	28.9 ± 4.4	28.9 ± 4.3	29.2 ± 3.7
Posterior wall thickness (mm)	9.9 ± 1.1	11.5 ± 1.6***	11.4 ± 1.4	10.9 ± 0.8***
IV septum thickness (mm)	9.9 ± 1.4	11.2 ± 1.5***	11.1 ± 1.3	10.8 ± 0.9**
LV mass indexed (g.m ⁻²)	48.1 ± 11.9	66.1 ± 13.5***	63.7 ± 14.3	61.0 ± 10.9***
LVEF (%)	64.1 ± 5.3	61.0 ± 4.1**	61.0 ± 4.1	63.0 ± 3.1#
<i>Doppler data</i>				
Mitral E velocity (cm.s ⁻¹)	66.0 ± 12.2	64.4 ± 14.4	66.0 ± 11.9	64.5 ± 13.0
Mitral A velocity (cm.s ⁻¹)	50.4 ± 12.2	60.9 ± 15.0**	61.4 ± 15.6	57.7 ± 12.4*
Mitral E/A	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.2***	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2*
<i>Tissue Doppler Imaging</i>				
E _m (cm.s ⁻¹)	10.5 ± 2.0	9.6 ± 1.9*	9.6 ± 1.9	9.2 ± 1.0*
E/E _m	5.9 ± 1.5	6.1 ± 1.6	6.1 ± 1.5	5.7 ± 0.9

LVED: Left ventricular end-diastolic; LVES: Left ventricular end-systolic; IV: inter-ventricular; LV: Left ventricular; EF: ejection fraction; E_m: peak early diastolic velocity of the mitral annulus. Significantly different from controls: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. Significantly different from baseline in MetS: # P < 0.05.

diastolic dysfunction that was significantly improved following a 3-month lifestyle intervention based on healthy dieting and increased physical activity.

Currently, a large body of evidence associates MetS with adverse effects on left ventricular myocardial function assessed using tissue deformation imaging tools [3].

However, far less information is available on RV myocardial function and whether the latter is sparse in the settings of MetS remains largely unresolved. Most of the available studies refer to assessment of RV free wall velocities by TDI and report inconclusive results, especially for longitudinal systolic velocities [9-11,20]. Our data of

Table 3 Right ventricle conventional echocardiography and tissue Doppler data

Variables	Controls (n = 40)	MetS (n = 39)	MetS	
			Baseline (n = 33)	Follow-up (n = 33)
RA area (cm ²)	12.9 ± 2.0	13.0 ± 2.4	12.5 ± 1.9	12.7 ± 1.7
RVED diameter (mm)	38.8 ± 5.0	40.5 ± 5.7	39.0 ± 4.4	40.7 ± 4.5#
RV FS (%)	46 ± 5	44 ± 5	43 ± 5	44 ± 4
TAPSE (mm)	24.5 ± 2.4	22.5 ± 2.5***	22.4 ± 2.2	22.8 ± 2.1**
<i>Doppler data</i>				
Tricuspid E velocity (cm.s ⁻¹)	45.1 ± 7.4	46.1 ± 8.0	46.4 ± 8.0	46.6 ± 8.3
Tricuspid A velocity (cm.s ⁻¹)	29.2 ± 5.9	33.1 ± 7.5*	33.0 ± 8.0	29.2 ± 5.1#
Tricuspid E/A	1.6 ± 0.3	1.4 ± 0.3*	1.4 ± 0.31	1.6 ± 0.40##
Pulmonary acceleration time (ms)	157 ± 28	151 ± 30	150 ± 30	154 ± 20
Estimated mean PA pressure (mmHg)	8.4 ± 12.8	10.8 ± 13.6	9.5 ± 12.7	8.7 ± 11.2
<i>Tissue Doppler Imaging</i>				
S _{tri} (cm.s ⁻¹)	13.5 ± 2.3	12.6 ± 2.0*	12.2 ± 2.0	11.9 ± 1.6**
E _{tri} (cm.s ⁻¹)	12.6 ± 2.3	11.3 ± 2.3*	11.6 ± 2.2	11.0 ± 2.3*
A _{tri} (cm.s ⁻¹)	14.4 ± 2.3	14.2 ± 2.4	14.1 ± 2.6	13.3 ± 3.0*
E _{tri} /A _{tri}	0.87 ± 0.2	0.82 ± 0.2	0.85 ± 0.2	0.88 ± 0.2
Tricuspid E/E _{tri}	3.7 ± 0.8	4.2 ± 1.1*	4.1 ± 1.0	4.3 ± 1.2*
IVRT (ms)	16.3 ± 15.9	41.1 ± 26.0***	39.6 ± 23.1	33.8 ± 21.9***

RA: right atrium; RVED: right ventricular end-diastolic; RV FS: RV fractional shortening; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; PA: pulmonary artery; S_{tri}: peak systolic velocity of the tricuspid annulus; E_{tri}: peak early diastolic velocity of the tricuspid annulus; A_{tri}: peak late diastolic velocity of the tricuspid annulus; IVRT: isovolumic relaxation time. Significantly different from controls: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. Significantly different from baseline in MetS: # P < 0.05, ## P < 0.01.

Table 4 Right ventricle free wall longitudinal strains and strain-rates

Variables	Controls (n = 40)	MetS (n = 39)	MetS	
			Baseline (n = 33)	Follow-up (n = 33)
RV strain (%)				
RV GLS	-25.7 ± 4.9	-21.4 ± 4.5***	-21.8 ± 3.8	-24.3 ± 4.0##
Basal segment	-27.1 ± 7.1	-23.4 ± 5.1*	-23.7 ± 4.7	-24.7 ± 7.0
Mid segment	-25.4 ± 5.4	-20.9 ± 5.0***	-21.1 ± 4.7	-23.6 ± 4.2#
Apical segment	-24.7 ± 6.1	-19.7 ± 6.0***	-20.1 ± 5.8	-23.7 ± 5.4##
RV GLS TTP (ms)	94 ± 6	92 ± 10	93 ± 10	93 ± 8
RV global systolic SR (s ⁻¹)	-1.8 ± 0.4	-1.2 ± 0.4***	-1.2 ± 0.4	-1.5 ± 0.4##
RV global systolic SR TTP (ms)	51 ± 6	50 ± 9	48 ± 9	50 ± 10
RV global diastolic SR (s ⁻¹)	1.7 ± 0.5	1.3 ± 0.3**	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.4##
RV global diastolic SR TTP (ms)	123 ± 10	121 ± 16	122 ± 16	118 ± 14

GLS: global longitudinal strain calculated from the mean of the basal, mid and apical segments of the right ventricle free wall, RV: right ventricular, SR: strain rate, TTP: time to peak. Significantly different from controls: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. Significantly different from baseline in MetS: # P < 0.05, ## P < 0.01.

Table 5 Relationship between RV free wall global strain and clinical, biological and echocardiographic data

Variables	Univariate analysis	
	r	P
Age (Years)	0.15	ns
Systolic blood pressure (mmHg)	0.12	ns
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.14	ns
Central fat	0.32	**
Waist circumference	0.45	***
BMI	0.39	***
HDL	-0.39	***
LDL	-0.05	ns
Triglycerides	0.12	ns
HbA _{1c}	0.36	**
Fasting glucose	0.35	**
HOMA-IR	0.22	*
TNF-α	0.31	*
PAI-1 active	0.52	***
IL-6	0.30	**
Adiponectin	-0.53	***
Left ventricular mass indexed	0.43	***
E _{tr}	-0.37	**
S _{tr}	-0.26	*
E/E _{tr}	0.39	**

BMI: Body mass index, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, HbA_{1c}: glycated hemoglobin, HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance, TNF-α: Tumor necrosis factor α, PAI-1 active: plasminogen activator inhibitor-1, IL-6: interleukin-6, E_{tr}: peak early diastolic velocity of the tricuspid annulus, S_{tr}: peak systolic velocity of the tricuspid annulus. Significant differences categorized as: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. ns: non-significant.

reduced systolic and early diastolic longitudinal velocities agree with some of these works [10,11] but not all [9,20]. A major limitation of TDI over speckle tracking imaging is however, its lack of sensitivity (dependency on loading conditions, tethering effect, translational cardiac movement) in detecting subtle myocardial changes [3,37,39]. This is of particular concern when evaluating systolic abnormalities but also the impact of interventional strategies (see paragraph below). Additionally, due to insonation angle-dependency, TDI data are usually restricted generally to basal and sometimes mid segments of the left or right ventricle. Subsequently, only a partial understanding is permitted of the effect of MetS on regional myocardial performance. Using sensitive echocardiographic tools such as speckle tracking imaging surpasses most of the TDI aforementioned limitations [39]. Speckle tracking imaging is feasible and applicable to the RV and has been shown to provide extensive information about RV myocardial function in various cardiometabolic disease [15,20,37,40]. In the present study, we used vector velocity imaging, a technique that has been validated for accurate assessment of myocardial deformation [33,41] to fully explore the entire RV free wall mechanics. We demonstrated subtle alterations of both systolic and diastolic linear deformations encompassing all segments of the RV free wall in MetS patients free of type 2 diabetes. These results agree with those recently published by Tadic et al. [20] in MetS individuals also free of diabetes.

Abdominal obesity, a key component of MetS, is consistently associated with major increases in pro-inflammatory adipocytokines, such as TNF-α, IL-6, hsCRP or PAI-1 active, as well as reduced protective cytokines, such as adiponectin, agreeing with our data [42-44]. Growing evidence suggests a pivotal role of visceral adipose tissue to the left ventricular myocardial dysfunction

observed in various metabolic diseases, postulated to occur via a low-grade state of inflammation [45-47]. Whether this is also true for RV myocardial dysfunction in MetS remains largely unknown. To our knowledge, only Tadic et al. [20] documented from univariate and multivariate regression analysis independent associations between global RV free wall deformations and some MetS criteria including waist circumference, fasting glucose and systolic blood pressure in MetS individuals free of diabetes. The results of the present study confirm and extend these results by demonstrating significant relationships between RV GLS and abdominal obesity as well as inflammatory biomarkers. From multivariate analysis, central fat, PAI-1 active as well as adiponectin, appeared as significant contributors to RV free wall dysfunction. Central adipose tissue-induced inflammation might have precipitated the RV free wall myocardial abnormalities reported here via enhanced oxidative stress, adversely affecting coronary endothelial function as well as impairing cardiomyocyte calcium handling and increasing fibrosis [47-49]. Of note, adiponectin exerts cardiovascular protective effects via its ability to limit apoptosis, oxidative stress and inflammation in cardiomyocytes and endothelial cells [42]. Nonetheless, the depressed RV GLS may also be explained by ventricular interdependence, and specifically, left ventricular hypertrophic remodeling, through direct mechanical interactions between the two chambers. As previously demonstrated, left ventricular hypertrophy and dilation (a remodeling classically observed in MetS [3] and in the present population), result in RV compression leading in turn to impaired function [50]. Supporting this assumption, not only indexed left ventricular mass correlated with RV GLS but also appeared as one of its main contributors from stepwise multiple regression analysis.

To the best of our knowledge, no studies have examined the effect on RV myocardial function of non-pharmacological interventional strategies in MetS populations. The other major novel finding from the present study was that a 3-month lifestyle intervention comprising nutrition and exercise training was able to fully restore RV GLS to normal values of age-matched healthy controls. Of note, improvements in RV free wall function were evidenced only using sensitive tools such as vector velocity imaging, as TDI indices were not changed. RV myocardial function enhancements have also been reported with obesity following interventions involving low calorie diet [51]. Agreeing with previous data [22], the lifestyle intervention favorably impacted on abdominal obesity, glucose intolerance and most biomarkers of inflammation. Despite significant relationships between RV GLS and most of MetS components at univariate analysis, no correlations were noticed between relative change data after the intervention. This could be due in part to the low magnitude of changes observed and a relatively small sample size, although patients acted as their own controls. Accumulation of ectopic

fat to the heart is emerging as the key component of myocardial dysfunction in metabolic diseases [12,47,52]. Increased epicardial fat, as established in MetS [53] is a local source of pro- and anti-inflammatory cytokines whereas visceral abdominal fat is mainly responsible for the increased systemic inflammation [42,44]. Although not measured in the present study, observed improvements in the present study could be attributed to diet and exercise-induced reduction in cardiac adiposity, in turn lowering local inflammation and oxidative stress. Of note, a low calorie diet program in 20 severely obese patients [54] decreased epicardial fat more than in other sites of adipose tissue and improvement in LV diastolic function was more strongly related with epicardial fat changes than with other adiposity indices.

Despite its key role in left ventricular filling, RV function has been insufficiently investigated in cardiometabolic diseases. With prevalence reaching alarming proportions worldwide, MetS is now considered to be the driving force for a cardiovascular disease epidemic. In this context, the present study underlines the necessity for a close clinical RV monitoring in MetS patients even when type 2 diabetes is not associated. Moreover, this study underlines the importance of central obesity and its associated inflammation as independent factors explaining RV mechanical abnormalities, highlighting the need for treatment of central fat and inflammation to decrease or prevent the deleterious impact of MetS on RV function. Finally, the present work emphasizes the importance of lifestyle changes since the RV dysfunction can be corrected even only three months after an exercise and nutrition intervention.

Study limitations

A first limitation of the present study is its relatively small sample size. Additionally, most of our MetS patients presented with arterial hypertension and half were on ACE-I/ARBs, which considering previous studies [18,20,55] could have confounded our results on RV free wall function. However, blood pressure did not correlate with RV GLS, nor did it emerge as an independent contributor in multivariate analysis. Additionally, there were no differences in RV free wall mechanics indices between subgroups of MetS treated or not for hypertension. Interestingly, Gökdeniz et al. [12] did not show in MetS patients any contributing effect of coexisting hypertension to RV free wall longitudinal strain by speckle tracking imaging. In contrast, systolic blood pressure emerged as an independent contributor to the altered global RV free wall strains reported by Tadic et al. [20] in non-diabetic MetS patients. Further studies will therefore be needed to clarify the independent effect of mild to moderate hypertension, as encountered in MetS, on RV free wall mechanics. Manipulation of the renin-angiotensin-aldosterone system

via ACE-I/ARBs has been shown to affect RV remodeling and possibly RV function [55,56]. It is however, unlikely that ACE-I/ARBs influenced our results since no differences in RV GLS were observed between the subgroups of MetS patients taking or not ACE-I/ARBs medication. Right atrial pressure is an important component of RV function [32]. In our study, right atrial pressures were not invasively measured through right heart catheterization due to ethical considerations. Specifically, pressures were estimated from E/E_{trf} and right atrial area. Although significant, the differences between the 2 groups in E/E_{trf} were low (3.7 ± 0.8 vs 4.2 ± 1.1 , $P = 0.02$) and most importantly only one MetS patient out of 39 presented with a ratio greater than 6; a cut-off value proposed by Nagueh et al. [31] that can be considered to be a marker of RA pressures greater than 10 mmHg. Furthermore, no right atrial remodeling was observed in our MetS patients and E/E_{trf} failed to correlate with right atrial area ($r = 0.06$ $P = 0.62$). Collectively, these results favor the absence of elevated right atrial pressures in our MetS patients. Subsequently it is unlikely that increased right atrial pressures could have accounted for their reduced RV GLS. Of note, stepwise multiple regression results indicated that E/E_{trf} was not a significant contributor to the RV GLS. Additionally, no changes in E/E_{trf} ratio but also right atrial area were noticed following the lifestyle intervention program while at the same time, the latter fully restored RV GLS to normal values, demonstrating that variables were not independently associated. As previously noted, cardiac adiposity was not measured and whether it is involved in the RV myocardial abnormalities reported here and whether improvement in RV function after lifestyle intervention are linked to favorable impacts on myocardial steatosis and/or epicardial fat remains to be determined. Of note, Gökdeniz et al. [12] recently demonstrated in MetS patients using speckle tracking imaging, that epicardial fat was independently associated with RV free wall global longitudinal strain.

In conclusion, RV myocardial systolic and diastolic abnormalities in MetS patients free of type-2 diabetes were partially accounted for by central adiposity-induced changes in pro- and anti-inflammatory cytokines as well as ventricular interdependence, through direct mechanical interactions between the RV and left ventricular chambers. A lifestyle intervention based on healthy dieting and physical activity was associated with fully restored RV free wall mechanics to healthy control level; indicating probably that cellular and sub-cellular alterations were not permanent but still modifiable throughout adequate interventional strategies. Special attention should be paid to this specific population in clinics, as earlier identification of asymptomatic patients at high risk of evolution to RV failure is of primary importance because it may facilitate timely and more effective intervention.

Abbreviations

E/E_{trf} : Ratio of peak early filling velocity through the tricuspid valve during diastole to peak early diastolic velocity of the lateral tricuspid annulus; HbA1c: Glycated hemoglobin; HDL: High-density lipoprotein; HOMA-R: Homeostatic model assessment of insulin resistance; hsCRP: High sensitivity C-reactive protein; IL6: Interleukin-6; LDL: Low-density lipoprotein; MetS: Metabolic syndrome; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAI-1 active: Active plasminogen activator inhibitor-1; RV: Right ventricle; RV GLS: Global longitudinal strain of the right ventricular free wall; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; TDI: Tissue Doppler imaging; TG: Triglycerides; TNF- α : Tumor necrosis factor α .

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

PO is the guarantor of the entire manuscript. JS-F contributed to analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content, and takes responsibility for the integrity of the work as a whole. GW contributed to acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content, and takes responsibility for the integrity of the work as a whole. EC contributed to analysis and interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. AV contributed to analysis and interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. FD contributed to study concept and design, acquisition of data, drafting of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content. GN contributed to interpretation of data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. BL contributed to study concept and design, analysis of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. RC contributed to study concept and design, interpretation of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. DC contributed to study concept and design, to analysis and interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. PD contributed to study concept and design, to acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We express our sincere thanks to the men and women who participated in the study and to ESAOTE Company for technical support. The help from Anne Camus in the management of participants was also greatly appreciated.

Funding sources

This study was financed by the "Fondation Coeur et Artères".

Author details

¹Avignon University, Laboratoire de Pharm-Ecologie cardiovasculaire, LAPEC EA4278, Avignon, France. ²Australian Catholic University, School of Exercise Science, Melbourne, Australia. ³Blaise Pascal University, Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological Conditions (AME2P), EA3533 Clermont-Ferrand, France. ⁴University Hospital of Clermont-Ferrand CHU, Clermont-Ferrand, France. ⁵Omental - Thermal Center, Châteauguon, France.

Received: 23 May 2014 Accepted: 20 July 2014

Published: 3 August 2014

References

- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin E, Eisenberg M: The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010, **56**:1113-1132.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, **375**:1415-1428.
- Crendal E, Walther G, Vinet A, Duthel F, Naughton G, Lesourd B, Chapier R, Rupp T, Couetil D, Obert P: Myocardial deformation and twist mechanics

- in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity* 2013, **21**:E679-E686.
4. Azevedo A, Betencourt P, Almeida PB, Santos AC, Abreu-Lima C, Hense HW, Barros H: Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities – cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovasc Disord* 2007, **7**:17–22.
 5. Dandel M, Lehmküh H, Krosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R: Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009, **5**:133–148.
 6. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Cardim NM, Deceuninck G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JJ, Zamorano JL: Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011, **12**:167–205.
 7. Gong H, Tan H, Fang N, Song T, Li S, Zhong M, Zhong M, Zhang W, Zhang Y: Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 2009, **83**:300–307.
 8. Seo JM, Park TH, Lee D-Y, Cho YR, Baek HK, Park JS, Kim MH, Kim YD, Choi SY, Lee SM, Hong YS: Subclinical myocardial dysfunction in metabolic syndrome patients without hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011, **19**:134–139.
 9. Tadic M, Ivanovic B, Grodzic I: Metabolic syndrome impacts the right ventricle: true or false? *Echocardiography* 2011, **28**:530–538.
 10. Panerai F, Gregori M, Toci G, Palano F, Ciavarella GM, Pignatelli G, Maria A, Sciarretta S, Ferrucci A, Volpe M: Do diabetes, metabolic syndrome or their association equally affect biventricular function? A tissue Doppler study. *Hypertens Res* 2013, **36**:36–42.
 11. Karakurt O, Oztekin S, Yazihan N, Akdemir R: Impaired right ventricular functions in metabolic syndrome patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Türk Kardiyol Dern Arj* 2011, **39**:549–556.
 12. Göbderiz T, Erol A, Kalaycıoğlu E, Çağrı Aykan A, Gül I, Boyao F, Turan B, Ozkan M: Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* 2014. doi:10.1111/echo.12635. [Epub ahead of print].
 13. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W: Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus—an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med* 2007, **24**:656–663.
 14. Parsaee M, Bahmanzadeh P, Ardeshiri M, Esmaeilzadeh M: Obvious or subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus (Type II): an echocardiographic tissue deformation study. *J Tehran Heart Cent* 2012, **7**:177–181.
 15. Vitos O, Toana B, Vitos A: Biomarkers and their involvement in the early diagnosis of right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Med Life* 2012, **5**:74–78.
 16. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C: Metabolic syndrome and right ventricle: an updated review. *Eur J Intern Med* 2013, **24**:608–616.
 17. Zhao CT, Wang M, Su CW, Hou YL, Wang T, Tse HF, Yu KH: Myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: role of endothelial progenitor cells and oxidative stress. *Cardiovasc Diabetol* 2012, **11**:147.
 18. Zhang X, Wei X, Liang Y, Liu M, Li C, Tang H: Differential changes of left ventricular myocardial deformation in diabetic patients with controlled and uncontrolled blood glucose: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2013, **26**:499–506.
 19. Pop-Busui R: What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 2012, **5**:463–478.
 20. Tadic M, Cuspidi C, Slijovic A, Andric A, Ivanovic B, Scepanovic R, Ric I, Jozika L, Marjanovic T, Celic V: Effects of the metabolic syndrome on right heart mechanics and function. *Can J Cardiol* 2014, **30**:325–331.
 21. Hansen D, Dendale P, van Loon LCJ, Meusen R: The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med* 2010, **40**:921–940.
 22. Visers D, Hens W, Teymans J, Baeyens JP, Pootmans J, Van Gaal L: The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013, **8**:e56415.
 23. Ismail J, Keating SE, Baker MK, Johnson NA: A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012, **13**:68–91.
 24. Duthell F, Lac G, Lesourd B, Chapier R, Walther G, Vinet A, Sapin V, Verney J, Duchane L, Duclos M, Obert P, Courteix D: Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE randomized trial. *Int J Cardiol* 2013, **168**:3634–3642.
 25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw Z: Metabolic syndrome—a new world-wide definition: a consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006, **23**:469–480.
 26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, **23**:685–713.
 27. Galisè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachier JL, Barbera JA, Beghetti M, Coris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Kleperko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009, **30**:2493–2537.
 28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, **28**:412–419.
 29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009, **10**:165–193.
 30. Nagueh SF: Echocardiographic assessment of left ventricular relaxation and cardiac filling pressures. *Curr Heart Fail Rep* 2009, **6**:154–159.
 31. Nagueh MF, Kopeck HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF: Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999, **34**:1448–1451.
 32. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ: Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013, **26**:1033–1042.
 33. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, Nagueh SF, Zoghbi WA: A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**:651–659.
 34. Butz T, Lang CN, van Bracht M, Prüll MW, Yeri H, Maagh P, Plehn G, Meisner A, Trappe HJ: Segment-orientated analysis of two-dimensional strain and strain rate as assessed by velocity vector imaging in patients with acute myocardial infarction. *Int J Med Sci* 2011, **8**:106–113.
 35. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA: Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006, **98**:699–704.
 36. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytekin S: Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009, **113**:184–192.
 37. Yildirimturk O, Tayyareci Y, Aytekin S: The impact of body mass index on right ventricular systolic functions in normal and mildly obese healthy patients: a velocity vector imaging study. *Echocardiography* 2011, **28**:746–752.
 38. Obert P, Gueugnon C, Nottin S, Vinet A, Gayraud S, Rupp T, Dumoulin G, Tordi N, Mouglin F: Two-dimensional strain and twist by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity* 2012, **20**:2397–2405.
 39. Teske AJ, Boeck BWD, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ: Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007, **5**:27.
 40. Ng AC, Delgado V, Bettini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Hooi E, Siebelink HM, Smit JW, Dämarit M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ: Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate

- imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010, **122**:2538–2544.
41. Chen DJ, Cao DT, Duan DY, Yuan DL, Yang DY: Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007, **24**:940–945.
 42. Shimabukuro M: Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2009, **73**:27–34.
 43. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K: Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism* 2013, **62**:1513–1521.
 44. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE: Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation – mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, **32**:1771–1776.
 45. Nyman K, Ganer M, Pentikainen MQ, Lundborn J, Hakkarainen A, Sirén Nieminen MS, Taskinen MR, Lundborn N, Lauerman K: Cardiac steatosis and left ventricular function in men with metabolic syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013, **15**:103.
 46. Park HE, Choi S-Y, Kim M: Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2-dimensional echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord* 2014, **14**:3.
 47. Guzzardi MA, Izzo P: Fatty heart, cardiac damage, and inflammation. *Rev Diabet Stud* 2011, **8**:403–417.
 48. Mathieu P, Poirier P, Plébiot P, Lémieux I, Després JP: Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009, **53**:577–584.
 49. Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, Barr RG, Pinder D, Hundley WG, Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Kawut SM: Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Int J Cardiol* 2013, **168**:318–324.
 50. Santamone WP, Dell'Italia LJ: Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998, **40**:289–308.
 51. Varli M, Turhan S, Aras S, Atli T, Erdogan G: Effects of weight loss on ventricular systolic and diastolic functions and left ventricular mass assessed by tissue Doppler imaging in obese geriatric women: preliminary report. *Aging Clin Exp Res* 2010, **22**:206–211.
 52. Lima-Martinez MM, Blanderier C, Iacobellis G: Epicardial adipose tissue: more than a simple fat deposit? *Endocrinol Nutr* 2013, **60**:320–328.
 53. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F: Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**:5163–5168.
 54. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM: Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity* 2008, **16**:1693–1697.
 55. Venetoulo CE, Lima JA, Barr RG, Bristow MR, Bagiella E, Chahá H, Kizer JR, Lederer DJ, Bluemke DA, Kawut SM: The renin-angiotensin system and right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Pulm Circ* 2012, **2**:379–386.
 56. Gregori M, Toldi G, Mana A, Pignatelli G, Santolamazza C, Befani A, Ciavarella GM, Ferrucci A, Paneni F: Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2013, **1**:02:725–733.

doi:10.1186/s12933-014-0116-9

Cite this article as: Serrano-Ferrer et al: Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome without type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program. *Cardiovascular Diabetology* 2014, **13**:116.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ETUDE N°2

Effects of lifestyle intervention on left ventricular regional myocardial function in metabolic syndrome patients from the RESOLVE randomized trial.

Juan Serrano-Ferrer, Edward Crendal, Guillaume Walther, Agnes Vinet, Frédéric Dutheil , Geraldine Naughton, Bruno Lesourd, Robert Chapier, Daniel Courteix, Philippe Obert.

(en cours de soumission)

Effects of lifestyle intervention on left ventricular regional myocardial function in metabolic syndrome patients from the RESOLVE randomized trial.

Juan Serrano-Ferrer ^a, Edward Crendal ^b, Guillaume Walther ^a, Agnes Vinet ^a, Frédéric Dutheil ^{b,c,d}, Geraldine Naughton ^b, Bruno Lesourd ^c, Robert Chapier ^c, Daniel Courteix ^{b,c}, Philippe Obert ^{a,b}.

^a EA4278 LaPEC, Laboratory of Cardiovascular Pharm-Ecology, Avignon University, Avignon, France

^b Australian Catholic University, Faculty of Health, School of Exercise Science, East Melbourne, Victoria, Australia.

^c EA3533 AME2P, Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological conditions, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France.

^d Preventive and Occupational Medicine, University Hospital of Clermont-Ferrand (CHU), Clermont-Ferrand, France

Corresponding author: Philippe Obert. University of Avignon, LaPEC EA4278, Faculty of Health and Sciences, - Campus Jean-Henri Fabre, 301 rue Baruch de Spinoza, BP 21239, 84916 Avignon Cedex 9 France. Email: philippe.obert@univ-avignon.fr; Tel: +33 4 90 16 29 49, Fax: +33 4 90 16 29 01

Abbreviated title: Myocardial function response to diet and exercise.

Words count: 3858, Words count for abstract: 264. Tables: 4 Figure: 1

ABSTRACT

Aims: The purpose of our study was to determine the effect of lifestyle intervention on left ventricular (LV) regional myocardial function in patients with metabolic syndrome (MetS) and investigate the relationships of the changes in myocardial function to changes in epicardial adipose tissue (EAT), inflammatory profile and MetS components.

Methods: Eighty-seven asymptomatic MetS patients were enrolled in a 6 month lifestyle intervention program based on dietary management and increased physical activity, and compared with forty-four aged and sex-matched healthy controls. MetS individuals were allocated to different groups randomized (computer-generated randomization) on exercise modalities (high-intensity dominant resistance or aerobic training, and moderate-intensity of both modes). EAT was measured by transthoracic echocardiography and LV longitudinal strains and strain rates were obtained using vector velocity imaging. Blood chemistry allowed assessments of pro- (TNF- α : tumor necrosis factor α , PAI active: active plasminogen activator inhibitor-1) and anti- (adiponectin) inflammatory adipocytokines and glucose tolerance markers.

Results: Regardless of exercise training modalities, lifestyle intervention improved significantly LV strains and strain rates ($p < 0.001$) as well as metabolic and inflammatory profiles. Stepwise multiple regression analyses revealed EAT ($\beta = 0.73$, $P < 0.01$), log adiponectin ($\beta = -0.13$, $p < 0.05$) and log TNF- α ($\beta = 0.15$, $P < 0.05$) as independent predictors of LV longitudinal strain ($R^2 = 0.74$, $p < 0.001$) while myocardial function improvement consecutive to lifestyle intervention was explained by EAT changes only ($R^2 = 0.54$, $p < 0.001$).

Conclusion: The mechanisms through which regional myocardial function is impaired in MetS and improved consecutive to intervention involved EAT, possibly via paracrine effects of pro- and anti-inflammatory adipocytokines. EAT should be considered as a future therapeutic target of interest in the treatment of metabolic-related cardiac diseases.

Keywords: Metabolic syndrome, epicardial fat, inflammation, myocardial dysfunction, Lifestyle intervention.

Abbreviations.

A: pulsed-Doppler trans-mitral velocity of atrial wave,

Am : late diastolic myocardial longitudinal velocities by TDI,

BP : blood pressure

CRP_{us}: high sensitivity C-reactive protein,

CVD: cardiovascular diseases,

E : pulsed-Doppler trans-mitral velocity of early wave,

EAT: epicardial adipose tissue,

Em: early diastolic myocardial longitudinal velocities by TDI

HbA_{1c}: glycated hemoglobin,

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance,

LV: Left ventricle/ventricular,

MetS: metabolic syndrome,

PAI-1 active: active plasminogen activator inhibitor-1,

Sm: systolic myocardial longitudinal velocity by TDI

SR : strain rates

TDI: tissue Doppler imaging,

TNF- α : tumor necrosis factor α ,

VVI: vector velocity imaging.

Introduction

The Metabolic syndrome (MetS) is a clustering of cardio-metabolic risk factors, including central obesity, glucose intolerance, dyslipidemia and hypertension. Its prevalence is increasing world-wide, principally as a result of poor eating habits and sedentary lifestyle. MetS is associated with a high risk for cardiovascular diseases (CVD) [1] and recent studies reported left ventricular (LV) regional myocardial systolic and diastolic abnormalities in asymptomatic MetS patients [2,3]. The underlying mechanisms remains today poorly understood. Growing evidence suggests inflammation maybe the link between central obesity and CVD [4]. Abdominal adipose tissue plays a pivotal role, being an abundant source of pro-inflammatory adipokines whereas its secretion of protective anti-inflammatory cytokines such as adiponectin is reduced [4]. A recent report showed that myocardial dysfunction in MetS is independently associated with central adiposity, glucose intolerance and systemic inflammation [2]. Epicardial adipose tissue (EAT) has emerged as an important factor in the development of metabolic-related cardiac diseases [4,5]. EAT is prominent in MetS and associated with an increased risk for coronary atherosclerosis and cardiac events [6]. Recent cross-sectional studies demonstrated inverse relationships between EAT and LV global diastolic dysfunction [7,8] but its association with LV myocardial dysfunction in MetS remains currently unknown.

Lifestyle intervention based on dietary management and physical activity is an essential “first-line” strategy for clinical management of MetS. Increasing evidence reports favorable effects of lifestyle changes on MetS prevalence and its individual components [9]. Diet and/or exercise training have been shown to reduce visceral fat, including EAT, increase adiponectin and lower systemic inflammation in patients with metabolic diseases [10-14]. To our knowledge, no data is to date available on the effect of a restrictive diet combined with

exercise on LV regional myocardial function in MetS. Very few studies have examined the optimal mode of exercise or the combination of different modalities on cardiovascular health. Some studies suggest aerobic training may be more effective in reducing metabolic risk factors than resistance training [15] and others underpinned the importance of exercise intensity [16,17]. The RESOLVE trial demonstrated that high-intensity dominant aerobic or resistance training both significantly reduced central fat to a greater extent than a combination of moderate-intensity aerobic and resistance exercises [18]. Whether these different training regimens differentially impact the depressed myocardial function in MetS has never been investigated. Furthermore, whether expected lifestyle improvements are associated with changes in abdominal adipose tissue and epicardial fat, as well as glucose tolerance and inflammatory profiles remain currently unknown.

This study aims to examine changes in LV regional myocardial function following a 6 month lifestyle interventional program based on diet and exercise training. We investigated different modalities of exercise and furthermore looked at whether any potential changes in myocardial function were related to expected improvements in MetS components, inflammatory profile and central adiposity, with a specific interest in EAT.

Materials and Methods.

Study design and Population.

This study formed part of the RESOLVE study, a clinical trial designed to investigate the effects of a lifestyle intervention program based on exercise and nutritional diet on abdominal fat and cardiometabolic risk factors in MetS individuals. The experimental design, population recruitment procedure (flow chart), and data about eligibility, compliance and drop-out have been reported in details elsewhere [2,18,19]. Briefly, 100 MetS individuals, aged between 50

and 70 years, fulfilled inclusion criteria and were enrolled at baseline and 87 of them were re-evaluated 6 months after intervention. All participants underwent a comprehensive medical screening procedure. Eligible subjects were free of cardiovascular diseases, not using medication altering body weight or had not been on any restrictive diets in the previous year. At baseline, 44 aged and gender-matched healthy participants were also tested. The study was approved by the human ethics committee from the University Hospital of Saint-Etienne, France. The intervention was registered with the American National Institutes of Health database: N°NCT00917917.

Clinical data.

Body composition including central fat was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry. Fasting blood samples were collected to assess serum concentrations of triglycerides, high- and low-density lipoproteins (HDL, LDL) and fasting glucose, insulin and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) [18]. Insulin resistance was estimated using the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR index) [20]. Pro- and anti-inflammatory adipocytokines included high sensitivity C-reactive protein [CRP_{us}], active plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1 active], tumor necrosis factor- α [TNF- α] and adiponectin [18]. Strength was calculated by adding the maximum load of 10 repetitions from 3 different modalities and endurance was assessed using the 6-min walk test while the Framingham risk score was used to estimate the 10-year cardiovascular risk [18]).

Echocardiography.

Details about conventional echocardiographic, tissue Doppler imaging (TDI) and vector velocity imaging (VVI) measurements have been presented elsewhere [2]. Conventional echocardiographic parameters included M-mode measurements obtained in the parasternal long-axis view. Left atrial area was calculated by using apical four-chamber view. LV mass was calculated by the Devereux formula and indexed for height (Cornell adjustment). LV

ejection fraction was obtained from the modified monoplane Simpson's method. Pulsed-Doppler LV trans-mitral velocity, including early (E) and atrial (A) waves, was obtained in the apical four-chamber view. TDI measures of myocardial systolic (Sm), early diastolic (Em) and atrial (Am) velocities were assessed at the mitral annulus level. The E/Em ratio was used as an index of LV filling pressure and LV diastolic dysfunction grading was determined according to well-documented criteria [21]. Epicardial fat was identified as the echo free space between the outer wall of the myocardium and the visceral layer of the pericardium and its thickness was measured perpendicularly to the free wall of the right ventricle from both parasternal long and short-axis views at end-systole as previously described [22]. VVI quantifies myocardial wall motion through a combination of speckle tracking, mitral annulus motion and tissue-blood border detection. LV longitudinal strain and strain rates were measured from 2-D harmonic grey scale images in the apical four-chamber view. Cine-loops were triggered to an electrocardiogram-derived QRS complex, and recorded for offline analyses using specific software (MyLab desk 9.0, Esaote, Florence, Italy). LV strain as well as systolic and diastolic strain rates (SR) were automatically obtained from a six segment model and global longitudinal strain and SR were calculated from the mean of all segments. Maximum delay of the time from peak QRS to peak strain in the LV six segments was used for measurement of LV-dyssynchrony. Clinical diagnosis of LV-dyssynchrony was made if the maximum delay was greater than 100 ms [23]. Systolic and diastolic blood pressures (BP) were measured using a digital sphygmomanometer (Carescape-V100, Dinamap, GE technology, USA). All data were averaged over 3 consecutive cardiac cycles. All cardiac measurements and off-line analyses were performed by a single observer blinded to group allocation. Intra and inter-observer reliability for EAT was assessed in 20 subjects, with concordance correlation coefficients of 0.90 and 0.92, respectively, indicating good reproducibility of EAT measurements.

Lifestyle intervention.

The training program and standardized nutritional intervention have been previously published [18]. Total dietary intake was calculated to reach a 500 kcal/day caloric deficit. Participants were enrolled in an exercise training program based on aerobic (aquagym, cycling, running – 90 minutes daily, 5 days/week) and resistance (3 sets of 10 repetitions using free weights and traditional muscle equipment – 90 minutes daily, 4 days/week) exercises. They were randomly assigned (computer-generated randomization) to one of the following training modality: Re: high-Resistance (70% of one maximal repetition) and moderate-endurance (aerobic activities at 30% of peak oxygen uptake) training; rE: moderate-resistance (30%) and high-Endurance (70%) training; re: moderate-resistance (30%) and moderate-endurance (30%) training. Compliance was monitored by a weekly self-reported questionnaire and phone interviews conducted by dietitians and coaches [18]. No adverse events was reported.

Statistical analysis

Data about sample size and statistical power, based on change in central fat (as primary outcome measure), are presented elsewhere [18]. The secondary outcome was longitudinal strain. Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test and some skewed biological data were log-transformed. Differences between MetS and controls were analyzed using a one-way ANOVA, followed by Bonferroni post-hoc tests when appropriate. A repeated measures ANOVA was performed to compare baseline and 6 months results for the whole MetS participants. The effect of different intervention modalities was evaluated by using a linear mixed-effects model with random intercept and age, sex, group and time as fixed effects. Group x time interaction was used to establish differences in response in lifestyle modification between groups relative to their assigned exercise regime. For

categorical variables, a χ^2 test was used. Pearson correlations were used to detect associations between baseline and delta changes after lifestyle intervention in LV longitudinal myocardial function and clinical and biological parameters. Multiple stepwise linear regression analyses assessed the independent predictors of LV longitudinal strain at baseline and its delta changes consecutive to lifestyle intervention. Pertinent body composition and biological variables were introduced as co-variates in the different statistical models where appropriate. Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 for windows (SPSS Inc). Statistical significance was set a priori at $P < 0.05$.

Results.

Baseline outcomes.

Body composition, biological data, systolic blood pressure and the Framingham risk score differed between MetS and controls (table 1). Left atria area, LV internal diameters, wall thicknesses and mass and EAT were significantly increased in MetS compared to controls (table 2). LV ejection fraction, Em and E/A ratio were lower while heart rate and E/Em were higher in MetS (table 2). Global diastolic dysfunction [21] was present in 39.6 % of MetS participants. Significant inter-group differences were observed for LV longitudinal strain and SR as well as strain maximum delay (table 3). Differences in LV longitudinal strains persisted ($p < 0.01$) even after adjusting for age, sex, body mass index, central fat, systolic blood pressure, LV mass and the Framingham risk score. No differences were obtained for the other parameters including Sm. Highly significant correlations were obtained between LV longitudinal strain and abdominal obesity, EAT, glucose intolerance, lipid profile and insulin resistance, inflammatory markers and the Framingham risk score (table 4). After adjusting for covariates that significantly correlated with LV longitudinal strain (table 4),

EAT ($\beta=0.73$, $P=0.003$), log adiponectin ($\beta=-0.13$, $p=0.03$) and log TNF- α ($\beta=0.15$, $p=0.03$) emerged from multiple regression analysis as independent predictors, explaining 74% of LV longitudinal strain variance ($p<0.001$). Highly significant relationships ($p<0.001$) were also obtained between EAT and abdominal obesity (central fat: $r=0.62$, waist Circumference: $r=0.65$), HbA_{1c} ($r=0.61$), log HOMA-IR ($r=0.42$), HDL ($r=-0.31$), triglycerides ($r=0.38$), systemic inflammation markers (log PAI-1 active: $r=0.57$, log TNF- α : $r=0.44$, $p<0.01$, log CRP_{us}: $r=0.48$), log adiponectin ($r=-0.38$) and the Framingham risk score ($r=0.39$). No differences were demonstrated before the intervention for all clinical, biological and echocardiographic data between groups randomized to exercise modalities (table 1).

Lifestyle intervention.

The effect of our different intervention modalities was evaluated by using a linear mixed-effects model with random intercept and age, sex, group and time as fixed effects. No group x time interaction was obtained for all clinical, biological and echocardiographic variables, demonstrating similar response in lifestyle modification between groups relative to their assigned exercise regimen. For clarity, only interactions are reported in tables 1 to 3.

Clinical characteristics (table 1).

The lifestyle intervention consistently reduced MetS prevalence (87 vs 53, $p<0.001$) and its individual components, except for systolic BP and HDL. Independent of exercise modality, lifestyle intervention had beneficial effects on the Framingham risk score, body composition, systolic BP and physical fitness. Biological data also revealed significant post-intervention reductions in HbA_{1c}, fasting glycaemia and triglycerides and increases in HDL while HOMA-IR remained unchanged. Similarly, adiponectin increased while pro-inflammatory cytokines decreased for the whole MetS population as well as within each

group randomized to exercise modalities. However, biometric and biological data at follow-up in the whole MetS individuals still differed from healthy controls, with the exception of HbA1c.

Echocardiographic measures (tables 2 and 3).

Lifestyle intervention did not change left atrium area and LV internal diameters but significantly reduced LV wall thicknesses and mass, independent of exercise modalities. For each group, improvements in ejection fraction and Em and decreases in resting heart rate, Am, isovolumic relaxation time and EAT were obtained. Only 4% of Mets patients presented with LV diastolic dysfunction after intervention. No changes were demonstrated for all the other echocardiographic variables, including Sm. Furthermore, at follow-up, only resting heart rate did not differ from the values obtained from controls.

Regardless of training modalities, lifestyle intervention significantly improved LV longitudinal strain as well as SR, while it reduced strain maximum delay. Improvements were obtained in all segments, except septal apex (figure 1). At baseline, twelve MetS participants (15%) showed a strain maximum delay higher than 100ms and only one could be detected above this cut-off value at follow-up.

Significant correlations were obtained between delta changes in LV longitudinal strain and HbA1c, longitudinal strain at baseline, EAT as well as pro- and anti-inflammatory adipokines (table 4). After adjusting for covariates (table 4), only delta changes in EAT ($\beta=-0.73$, $P<0.001$) emerged from multiple regression analysis as independent predictors of changes in LV longitudinal strain, explaining 54 % of its variance ($p<0.001$).

Discussion.

MetS is a combination of metabolic disorders resulting in an increased risk of developing CVD [1]. Consistent with the present experiment, previous studies have reported

LV regional myocardial dysfunction in asymptomatic MetS patients free from coronary diseases [2,3]. Lifestyle changes, including diet and exercise, are recommended as first line strategy in the treatment of MetS. Evidence suggests that regular physical activity and diet improve MetS prevalence and its individual components as well as cardiovascular health [9], agreeing with our data. Abnormal systemic levels of pro- and anti-inflammatory adipokines, largely mediated by a dysfunctional visceral adipose tissue, are reported in MetS and lifestyle intervention improves inflammatory profile along with reduction in central fat [10-13], consistent with results from the present study. Despite these convincing evidences of beneficial effects of lifestyle intervention whether a restrictive diet associated with exercise training is able to favorably impact LV regional myocardial function and to what extent expected improvements are related to changes in central fat, especially that surrounding heart, metabolic factors as well as pro- and anti-inflammatory adipokines remains unknown. To date, only Lalande et al. [24] and Fournier et al. [25] have investigated the effect of moderate to long-term lifestyle intervention on LV function in MetS. In both studies, systolic and diastolic myocardial velocities by TDI did not improve following intervention. Although differences in training volumes/intensities might partially explain this apparent contradictory results with our data, at least for the diastolic function, it is very likely that the absence of effect of their interventions was due to the echocardiography technique used to assess myocardial function. Indeed, speckle tracking echocardiography has been shown to be particularly robust and more sensitive than TDI in detecting subtle myocardial dysfunction at a preclinical stage while global function appears still well preserved [26]. Of note, while longitudinal strains and systolic SR, initially depressed at baseline, were improved after intervention in our study, no changes were demonstrated on peak Sm. Considering the physiological significance of the 2D-strain indexes reported here [26], collectively our results

constitute the first evidence of beneficial effects of diet combined with exercise training, irrespective of exercise mode dominance, on myocardial contractility/relaxation properties.

The mechanisms responsible for the myocardial function improvements observed following our lifestyle intervention cannot be fully explained but very likely imply, at least in part, EAT. EAT is a metabolically very active tissue that under pathological conditions such as MetS expands [6,22], consistent with our observation, and becomes dysfunctional producing, as a result of macrophages and lymphocyte T infiltration, a myriad of pro-inflammatory mediators triggering oxidative stress [4,5]. Because it shares the coronary blood supply with the myocardium and its direct contact with the coronary wall and cardiomyocytes considering the absence of anatomy barriers, it has been suggested in CVD that EAT might adversely affect coronary vascular and myocardial function through vasocrine and paracrine actions of pro-inflammatory adipokines [5,27,28]. The results of the present study regarding EAT, inflammatory markers and LV strains at baseline and their associated changes consecutive to intervention support this assumption in MetS. Previous clinical studies have demonstrated an association between EAT and LV diastolic dysfunction in MetS individuals [7,8]. However, a major concern from these studies was the evaluation of global function using indexes largely influenced by loading conditions. Additionally, their cross-sectional nature precludes inferences of causality. The present study shows for the first time, a baseline correlation between EAT and longitudinal strains, as well as an EAT reduction following the intervention that correlated with functional improvements. Furthermore, EAT emerged from multivariate analysis as the main and independent contributor of LV myocardial strains and their dynamic changes after diet and exercise training. Collectively, these results highlight a pivotal role of this ectopic fat depot in the regulation of regional myocardial function in MetS. Of note, similar results have been recently demonstrated in diet-induced weight reduction in severe obesity with delta changes in EAT being an independent contributors to improvement

in early diastolic velocities by TDI [14]. Based on previous experimental models, it is reasonable to speculate that EAT reduction at follow-up locally limited myocardial and coronary artery inflammation, reducing subsequently tissue oxidative stress. This may have result in improvements in coronary endothelial function and myocardial perfusion, cardiomyocyte excitation-contraction coupling as well as myocardial fibrosis (29,30). The beneficial effects of our intervention on myocardial function might have also been explained by adiponectin improvements via vasocrine and paracrine dialogue. Adiponectin has anti-inflammatory, anti-fibrotic and anti-oxidant properties [31] but has also been shown in experimental models to exert direct favorable effects on coronary endothelial and myocardial function, via activation of the nitric oxide pathway [32,33]; contributing thus to its cardioprotective effects. Hypoadiponectinemia is a hallmark of obesity-related disorders, consistent with our results, and low plasma adiponectin levels have been associated with global LV diastolic dysfunction [31,34]. Diet and/or long-term exercise training have been shown to increase adiponectin plasma levels, agreeing with our results [13]. In our study, adiponectin emerged as an important contributor to LV strains at baseline, and their enhancements following intervention correlated significantly with improvements in myocardial deformations. Of note, rats on a high fat diet presented with altered systolic and diastolic regional myocardial dysfunction along with low adiponectin plasma levels and ventricular mRNA expression, all of which were ameliorated by exercise training [35]. Our results on myocardial function could also be explained at baseline by chronic hyperglycemia and glycemic control improvement following intervention. The close relationships between HbA1c and LV myocardial strains at baseline as well as their associated changes following intervention support this assumption. Hyperglycemia has been shown in experimental cellular and animal models to induce coronary endothelial and myocardial glucotoxicity via increased oxidative stress mediated by the accelerated formation of advanced glycation end-products

[36]. Prolonged exposure to hyperglycemia also decreases cardiac glucose transport, limiting its oxidation. Hyperglycemia imposes a greater reliance on β -oxidation in the myocardium, which in turn, may contribute to an exacerbated accumulation of lipotoxic intermediates [36]. Improved glycemic control in individuals with type 2 diabetes enhances myocardial contractility via a more efficient myocardial metabolism and improved microvascular perfusion [37].

Clinical Implications

Our results have important clinical significance. Early CVD risk detection in high-risk populations is a public health priority, since it may enable more timely and effective prevention. Our data demonstrate that a restrictive diet combined with an aerobic plus resistance training program was able to significantly improve the initially depressed longitudinal myocardial function in MetS individuals. The beneficial effects of the intervention were demonstrated independent of exercise mode and training intensity. The greatest enhancements were obtained in individuals with the most depressed function at baseline, so the evidence base behind incentives to make changes has been strengthened. Another important clinical finding was that EAT appeared as a major modulator of myocardial dysfunction in MetS and should represent an important future therapeutic target.

Study Limitations.

This study has several limitations. Only systemic levels of adipokines were available and whether the beneficial effect of our intervention on myocardial function was due to systemic or local effects remains unknown. Closed relationships between epicardial expression and plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines have however been demonstrated in patients with metabolic disorders [38]. Furthermore, central fat did not emerge from multiple regression analysis as an independent contributor to baseline longitudinal strains, unlike EAT, and its reduction after intervention did not correlate with

myocardial function improvements; supportive of local effects. Intramyocardial fat was not measured and its contribution to LV myocardial dysfunction at baseline and enhancement consecutive to intervention therefore cannot be established. EAT was not measured using gold standard methods such as magnetic resonance imaging or computed tomography, which give a volumetric and thus more accurate measurement of total epicardial fat. Echocardiography yields a linear measurement at only one point over the right ventricle free wall. The echo technique is however easy accessible, has good reproducibility and MRI and echocardiographic measurement of EAT performed over the free wall of the right ventricle present with excellent correlations [22]. Finally, the current study did not explore the impact of a restrictive diet isolated from exercise training as both constitute the cornerstone therapy for managing individuals with MetS; as a result the contribution of each component of our interventional program on the myocardial data highlighted could not be determined.

To conclude, this study presents original evidence that EAT may adversely affect myocardial function in MetS at least in part via paracrine mechanisms implying pro- and anti-inflammatory adipokines. Another critical finding was the beneficial effect of diet plus combined aerobic and resistance exercise training on subclinical myocardial abnormalities, and the link to improvements in EAT, pro- and anti-inflammatory mediators and glucose tolerance. Our findings underpin EAT as a future therapeutic target of major interest in the treatment of metabolic-related cardiac diseases.

Author Contribution:

PO is the guarantor of the entire manuscript.

P.O. contributed to acquisition, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content, and takes

responsibility for the integrity of the work as a whole. J.S-F. contributed to analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. E.C. and GW contributed to acquisition, analysis and interpretation of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. A.V. contributed to interpretation of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. F.D. contributed to study concept and design, acquisition of data and reviewed the manuscript. G.N. contributed to interpretation of data and reviewed the manuscript. B.L. and DC contributed to study concept and design and reviewed the manuscript. R.C. contributed to study concept and design and interpretation of data.

Funding.

The study was funded by the Foundation “Coeur et Artères”, 59200 Loos, France; www.fondacoeur.com.

Conflict of interest.

The authors have nothing to disclose.

References.

1. Zambon S, Zanoni S, Romanato G, et al. Metabolic Syndrome and All-Cause and Cardiovascular Mortality in an Italian Elderly Population The Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care* 2009;32:153–159.

2. Crendal E, Walther G, Vinet A, et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity* 2013;21:E679–E686.
3. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, et al. Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study. *J Hypertens* 2014;32:1870–1878.
4. Guzzardi MA, Iozzo P. Fatty Heart, Cardiac Damage, and Inflammation. *Rev Diabet Stud* 2011;8:403–417.
5. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E937–E949.
6. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:876–882.
7. Park HE, Choi SY, Kim M. Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2-dimensional echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:3.
8. Nyman K, Graner M, Pentikainen MO, et al. Cardiac steatosis and left ventricular function in men with metabolic syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:103.
9. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:138.
10. Ismail I, Keating SE, Baker MK, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012;13:68–91.

11. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608–617.
12. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, et al. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* 2009;106:5–11.
13. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, et al. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 2010;44:620–630.
14. Fenk S, Fischer M, Strack C, et al. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J*. 2015;56(2):196-202.
15. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, et al. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:838–844.
16. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44:211-21.
17. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, et al. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e82853.
18. Dutheil F, Lac G, Lesourd B, et al. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE randomized trial. *Int J Cardiol* 2013;168:3634–3642.
19. Vinet A, Obert P, Dutheil F, et al. Impact of a lifestyle program on vascular insulin resistance in metabolic syndrome subjects: the RESOLVE study. *J Clin Endocrinol Metab*;100:442-50.

20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
22. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163–5168.
23. Purushottam B, Parameswaran AC, Figueredo VM. Dyssynchrony in obese subjects without a history of cardiac disease using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:98–106.
24. Lalande S, Petrella RJ, Shoemaker JK. Effect of exercise training on diastolic function in metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:545–550.
25. Fournier SB, Donley DA, Bonner DE, et al. Improved arterial-ventricular coupling in metabolic syndrome after exercise training: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:2–11.
26. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:133-48.
27. Greulich S, Maxhera B, Vandenplas G, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2012;126:2324–2334.

28. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795–805a.
29. Paulino EC, Ferreira JCB, Bechara LR, et al. Exercise training and caloric restriction prevent reduction in cardiac Ca²⁺-handling protein profile in obese rats. *Hypertension* 2010;56:629–635.
30. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005;67:187–197.
31. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012;94:2137–2142.
32. Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci Lond Engl* 2008;114:361–374.
33. Grossini E, Prodam F, Walker GE, et al. Effect of monomeric adiponectin on cardiac function and perfusion in anesthetized pig. *J Endocrinol* 2014;222:137–149.
34. Negi SI, Jeong E-M, Shukrullah I, et al. Association of Low Plasma Adiponectin With Early Diastolic Dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18:187–191.
35. Sakr HF. Modulation of metabolic and cardiac dysfunctions by swimming in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet: possible role of adiponectin. *J Physiol Pharmacol* 2013;64:231–240.
36. Sharma V, McNeill JH. Diabetic cardiomyopathy: Where are we 40 years later? *Can J Cardiol* 2006;22:305–308.

37. Von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart Br Card Soc* 2004;90:1483–1484.
38. Bambace C, Sepe A, Zoico E, et al. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes. *Heart Vessels* 2013;29:42–48.

Table 1: General characteristics, clinical and biological data and exercise performance.

Characteristics	Controls (n=44)		MetS (n=87)		P values	MetS				P values ^a		
						rE (n=27)		re (n=32)			Re (n=28)	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		Baseline	Follow-up
Age (Yr)	58 ± 4	59 ± 5	-	-		57 ± 4	-	59 ± 5	-	61 ± 5	-	
Gender (M/F)	23/21	38/49	-	-		15/12	-	11/21	-	12/16	-	
MetS criteria:												
Increased BP n (%)	0 (0)	66 (76) ***	63 (72) ***	ns		21 (78) ***	18 (66) ***	22 (69) ***	23 (71) ***	23 (82) ***	22 (78) ***	
Increased TG n (%)	5 (11)	68 (78) ***	34 (39) **	###		22 (81) ***	8 (29) ###, a	22 (69) ***	17 (53) ***	24 (85) ***	9 (32) *, ###, †	
Reduced HDL n (%)	5 (11)	66 (78) ***	58 (68) ***	ns		21 (75) ***	16 (59) **	21 (65) ***	18 (56) ***	24 (85) ***	24 (85) ***	
Increased fasting glucose n (%)	0 (0)	65 (75) ***	30 (34) ***	###		19 (70) ***	8 (29) ***, ##	22 (69) ***	12 (37) ***, #	24 (85) ***	10 (35) ***, ###	
Waist circumference n (%)	3 (6)	87 (100) ***	48 (55) ***	###		27 (100) ***	17 (63) ***, ###, £	32 (100) ***	22 (68) ***, ###	28 (100) ***	9 (32) ***, ###, †††	
Routine medication type:												
Antihypertensive n (%)	-	66 (76)	64 (73)	ns		20 (74)	19 (70)	23 (71)	22 (69)	23 (82)	23 (82)	
Glucose-lowering n (%)	-	28 (32)	24 (27)	ns		7 (26)	6 (22)	11 (34)	9 (28)	10 (35)	9 (32)	
Lipid-lowering n (%)	-	48 (55)	42 (48)	ns		14 (52)	12 (44)	14 (44)	12 (37)	20 (71)	18 (64)	
Body weight (kg)	68.4 ± 11.9	89.7 ± 12.7 ***	82.8 ± 12.5 ***	###		94.4 ± 12.7 ***	85.6 ± 12.5 ***	89.4 ± 12.6 ***	83.0 ± 12.5 ***	85.5 ± 11.7 ***	79.7 ± 12.2 ***	0.82
BMI (kg.m-2)	23.7 ± 3.1	33.5 ± 3.9 ***	30.2 ± 3.9 ***	###		34.2 ± 3.8 ***	30.2 ± 3.5 ***	33.9 ± 4.1 ***	30.8 ± 3.9 ***	32.3 ± 3.8 ***	29.5 ± 4.2 ***	0.74
Waist circumference (cm)	82 ± 7	102 ± 9 ***	94 ± 8 ***	###		104 ± 10 ***	94 ± 9 ***	102 ± 9 ***	96 ± 8 ***	100 ± 8 ***	92 ± 9 ***	0.43
Central Fat (kg)	1.2 ± 0.6	3.1 ± 0.6 ***	2.3 ± 0.7 ***	###		3.1 ± 0.6 ***	2.2 ± 0.7 ***	3.1 ± 0.7 ***	2.6 ± 0.6 ***	3.0 ± 0.6 ***	2.2 ± 0.7 ***	0.52
Systolic BP (mm Hg)	117 ± 11	130 ± 15 ***	124 ± 14 **	##		132 ± 14 ***	126 ± 13 *	126 ± 15 ***	120 ± 13	131 ± 13 ***	126 ± 14 **	0.69
Diastolic BP (mm Hg)	74 ± 8	74 ± 9	72 ± 8	ns		78 ± 9	73 ± 9	72 ± 9	71 ± 8	76 ± 8	74 ± 9	0.54
HbA1C (%)	5.5 ± 0.3 (37.0 ± 8.6)	6.3 ± 0.7 *** (45.0 ± 20.1)	5.8 ± 0.9 (40.0 ± 25.8)	###		6.2 ± 0.5 *** (44.0 ± 14.4)	5.7 ± 0.3 * (39.0 ± 8.6)	6.4 ± 0.8 *** (46.0 ± 23.0)	5.9 ± 0.6 *** (41.0 ± 17.2)	6.3 ± 0.3 *** (45.0 ± 8.6)	5.8 ± 0.5 ** (40.0 ± 14.4)	0.92
Blood glucose (mmol/l) §	4.1 ± 0.5	5.4 ± 1.4 ***	4.7 ± 1.0 ***	###		5.2 ± 1.0 ***	4.6 ± 0.7 **	5.7 ± 1.9 ***	4.7 ± 1.3 *	5.5 ± 1.2 ***	4.7 ± 0.8 **	0.99
HOMA-IR §	2.4 ± 1.3	4.0 ± 2.1 ***	4.1 ± 1.7 ***	ns		3.5 ± 1.3 **	4.1 ± 1.6 ***	4.6 ± 2.8 ***	4.4 ± 2.1 ***	3.7 ± 1.5 ***	3.9 ± 1.3 ***	0.39
HDL (mmol/l)	1.6 ± 0.4	1.1 ± 0.2 ***	1.3 ± 0.3 ***	###		1.1 ± 0.2 ***	1.3 ± 0.3 ***	1.2 ± 0.3 ***	1.3 ± 0.3 ***	1.2 ± 0.2 ***	1.3 ± 0.3 ***	0.52
TG (mmol/l) §	1.1 ± 0.4	2.0 ± 0.9 ***	1.6 ± 0.9 ***	###		1.9 ± 0.8 ***	1.7 ± 1.2 ***	2.2 ± 1.2 ***	1.7 ± 0.9 ***	1.9 ± 0.6 ***	1.5 ± 0.7 ***	0.91
High-sensitivity CRP (UI/l) §	1.6 ± 2.6	4.6 ± 3.8 ***	2.7 ± 2.5 ***	###		4.4 ± 3.4 ***	2.8 ± 2.5 **	5.2 ± 4.5 ***	3.1 ± 3.0 **	4.0 ± 3.3 **	2.3 ± 1.8	0.97
TNF-α (pg/ml) §	3.6 ± 3.5	11.6 ± 8.0 ***	5.9 ± 3.9 ***	###		12.3 ± 8.4 ***	4.9 ± 2.4 **	12.5 ± 9.0 ***	6.1 ± 5.1 *	10.0 ± 6.3 ***	6.6 ± 3.8 ***	0.37
PAI-1 active (pg/ml) §	7.2 ± 3.8	19.7 ± 1.1 ***	11.1 ± 6.7 ***	#		20.7 ± 12.5 ***	10.4 ± 6.2 *	17.7 ± 8.5 ***	12.3 ± 6.4 ***	21.1 ± 13.0 ***	12.9 ± 7.4 ***	0.51
Adiponectin (µg/ml) §	30.4 ± 20.9	17.5 ± 9.5 ***	21.0 ± 12.7 ***	##		15.3 ± 7.5 ***	21.7 ± 13.6 ***	20.3 ± 11.8 ***	23.0 ± 14.1 ***	16.4 ± 7.8 ***	17.9 ± 9.8	0.68
Framingham	4.7 ± 2.4	9.0 ± 3.2 ***	8.1 ± 3.2 ***	###		8.4 ± 2.6 ***	7.8 ± 3.0 ***	9.0 ± 3.1 ***	8.3 ± 2.8 ***	9.8 ± 3.5 ***	8.6 ± 3.5 ***	0.43
Strength (kg) §	-	391 ± 215	504 ± 288	###		413 ± 182	523 ± 233	354 ± 207	440 ± 230	412 ± 251	560 ± 374	0.76
6 minute walk test (m)	-	576 ± 70	649 ± 74	###		567 ± 74	662 ± 64	568 ± 60	628 ± 67	594 ± 74	660 ± 86	0.91

Data are mean±SD. rE: moderate-resistance–high-Endurance, Re: high-Resistance–moderate-endurance, re: moderate-resistance–moderate-endurance. BP: blood pressure, TG: triglycerides, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, CRP: C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor α, PAI-1 active: plasminogen activator inhibitor-1. *, ** and ***: significantly different from controls at p<0.05, p<0.01 and p<0.001, respectively; #, ## and ###: significantly different from baseline at p<0.05, p<0.01 and p<0.001, respectively; † and †††: significantly different from re at follow-up at p<0.05 and p<0.001, respectively; £: significantly different from Re at

follow-up at $p < 0.05$. a: p values refer to between-group comparisons of changes (group x time interaction) in a linear mixed-effect model with random effect and age, sex, group and time as fixed effect. §: data were log transformed before statistical analysis.

Table 2 Standard and tissue Doppler echocardiographic parameters.

Characteristics	Controls	MetS		P values	MetS						P values ^a
		Baseline	Follow-up		rE		re		Re		
LA area (cm ²)	12.9 ± 1.9	15.8 ± 2.8 *	15.3 ± 2.5	ns	15.8 ± 2.8 **	15.3 ± 2.3 **	15.6 ± 3.0 **	14.7 ± 2.7 *	15.9 ± 2.7 ***	15.8 ± 2.3 ***	0.88
LVEDd (mm)	47.3 ± 4.9	50.0 ± 5.7 *	49.7 ± 4.5 *	ns	48.3 ± 1.2	49.1 ± 0.9	51.0 ± 1.2 **	50.1 ± 0.8 **	50.0 ± 1.0 **	49.8 ± 1.0	0.92
LVESd (mm)	28.8 ± 4.5	29.8 ± 8 **	30.2 ± 4.7 **	ns	29.0 ± 5.1	29.7 ± 5.1	30.0 ± 5.4	30.9 ± 4.3	30.2 ± 5.9	30.0 ± 4.8	0.99
IVS thickness (mm)	10.0 ± 1.3	11.4 ± 1.5 ***	11.1 ± 1.4 *	#	11.7 ± 1.6 ***	11.1 ± 1.3 **	11.1 ± 1.2 ***	11.0 ± 1.2 **	11.3 ± 1.5 **	11.0 ± 1.5 **	0.80
Posterior wall thickness (mm)	10.0 ± 1.1	11.5 ± 1.5 ***	11.2 ± 1.6 ***	#	12.1 ± 1.7 ***	11.6 ± 1.4 ***	11.2 ± 0.9 ***	10.6 ± 1.0 *	11.5 ± 1.4 **	11.2 ± 1.6 **	0.17
LV mass (g)	199 ± 51	264 ± 63 ***	249 ± 56 *	#	264 ± 60 ***	252 ± 53 ***	265 ± 70 ***	242 ± 52 ***	263 ± 61 ***	254 ± 63 ***	0.62
LV mass indexed (g.m ^{-2.7})	47.4 ± 12.1	68.0 ± 16.9 *	63.9 ± 13.4 *	#	66.0 ± 15.2 ***	62.9 ± 11.9 ***	68.9 ± 19.7 ***	62.8 ± 13.3 ***	68.8 ± 15.9 ***	66.0 ± 14.9 ***	0.64
Relative Wall Thickness	0.42 ± 0.06	0.46 ± 0.08 **	0.45 ± 0.07	ns	0.50 ± 0.09 **	0.46 ± 0.07 *	0.44 ± 0.07	0.43 ± 0.05	0.46 ± 0.07	0.45 ± 0.09	0.64
LV ejection fraction (%)	64.0 ± 4.8	60.2 ± 4.3 ***	61.8 ± 2.6 *	###	60.9 ± 4.2 ***	61.8 ± 2.8	60.0 ± 4.6 ***	62.1 ± 1.7	59.6 ± 4.2 ***	61.4 ± 3.2	0.49
Resting heart rate (bpm)	59 ± 6	71 ± 9 ***	61 ± 10	###	71 ± 9 ***	57 ± 8.3	70 ± 10 ***	64 ± 12	72 ± 10 ***	60 ± 9	0.26
Mitral E velocity (cm.s ⁻¹)	64 ± 12	64 ± 14	66 ± 13	ns	65 ± 15	70 ± 12	64 ± 16	64 ± 15	63 ± 13	64 ± 12	0.64
Mitral A velocity (cm.s ⁻¹)	52 ± 14	62 ± 17 ***	62 ± 15 ***	ns	60 ± 18 **	60 ± 14 *	66 ± 21 **	66 ± 19 **	61 ± 10 **	59 ± 13 **	0.83
E/A	1.3 ± 0.4	1.0 ± 0.3 ***	1.1 ± 0.2 **	ns	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.3 **	1.0 ± 0.2 ***	1.0 ± 0.2 **	1.1 ± 0.2 **	0.91
E deceleration time (ms)	204 ± 34	212 ± 39	219 ± 35	ns	217 ± 42	223 ± 33 *	204 ± 34	204 ± 35	213 ± 40	229 ± 34 **	0.42
IVRT (ms)	119 ± 17	121.2 ± 19	102 ± 16 ***	###	121 ± 19	101 ± 16 ***	114 ± 18	99 ± 15 ***	125 ± 19	106 ± 17 **	0.58
S _m (cm.s ⁻¹)	8.7 ± 1.7	8.2 ± 1.2	8.1 ± 1.2	ns	8.2 ± 1.2	8.1 ± 1.1	8.2 ± 1.4	8.3 ± 1.3	8.2 ± 1.2	8.0 ± 1.1 *	0.43
E _m (cm.s ⁻¹)	10.8 ± 1.9	8.9 ± 1.6 ***	9.4 ± 1.3 ***	###	8.8 ± 1.4 ***	9.7 ± 1.3 *	8.9 ± 1.5 ***	9.4 ± 1.5 **	8.9 ± 2.0 ***	9.2 ± 1.1 ***	0.56
A _m (cm.s ⁻¹)	9.6 ± 1.5	9.9 ± 1.7	9.0 ± 1.4 *	###	9.7 ± 1	8.8 ± 1.4 *	10.0 ± 2.2	9.1 ± 1.6	10.2 ± 1.8	9.1 ± 1.4	0.69
E/E _m	6.1 ± 1.3	7.5 ± 1.7 ***	7.2 ± 1.8 **	ns	7.5 ± 1.6 **	7.4 ± 1.7 **	7.7 ± 2.4 **	6.9 ± 2.4	7.4 ± 1.4 ***	7.1 ± 1.2 **	0.49
EAT (mm)	3.2 ± 0.7	5.6 ± 1.3 ***	4.7 ± 1.1 ***	###	5.7 ± 1.3 ***	4.9 ± 1.2 ***	5.6 ± 1.6 ***	4.7 ± 1.3 ***	5.2 ± 0.9 ***	4.3 ± 0.6 ***	0.88

Data are mean±SD. rE: moderate-resistance–high-Endurance, Re: high-Resistance–moderate-endurance, re: moderate-resistance–moderate-endurance. LA: left atrium, LV: left ventricular, LVEDd: LV end-diastolic diameter, LVESd: LV end-systolic diameter, IVS: inter-ventricular septum, IVRT: isovolumic relaxation time, S_m: systolic mitral annulus tissue velocity; E_m: early diastolic mitral annulus tissue velocity, A_m: late diastolic mitral annulus tissue velocity, EAT: epicardial adipose tissue. *, ** and ***: significantly different from controls at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively; #, ## and ###: significantly

different from baseline at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.00$, respectively. a: p values refer to between-group comparisons of changes (group x time interaction) in a linear mixed-effect model with random effect and age, sex, group and time as fixed effect.

Table 3

Left ventricular longitudinal myocardial function and dyssynchrony.

Characteristics	Controls		MetS		P values	MetS						P values ^a
		Baseline	Follow-up	rE		re		Re		Baseline	Follow-up	
						Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up			
Strain (%)	-21.2 ± 2.6	-16.5 ± 2.4 ***	-18.8 ± 2.3 ***	###	-16.7 ± 2.9 ***	-19.2 ± 2.7 *	-16.2 ± 2.3 ***	-18.6 ± 2.2 **	-16.8 ± 2.1 ***	-18.7 ± 2.2 **	0.36	
Systolic strain rate (.s-1)	-1.2 ± 0.1	-1.0 ± 0.1 ***	-1.1 ± 0.1 **	###	-1.0 ± 0.1 ***	-1.1 ± 0.1 ***	-0.9 ± 0.1 ***	-1.1 ± 0.1 ***	-1.0 ± 0.1 ***	-1.1 ± 0.1 ***	0.54	
Diastolic strain rate (.s-1)	1.4 ± 0.3	1.0 ± 0.1 ***	1.2 ± 0.1 ***	###	1.1 ± 0.1 ***	1.2 ± 0.2 *	1.0 ± 0.1 ***	1.1 ± 0.1 ***	1.1 ± 0.2 ***	1.2 ± 0.2 *	0.95	
Strain maximum delay (ms) §	56 ± 22	71 ± 36 **	59 ± 22	#	79 ± 28 **	61 ± 18	80 ± 35 **	50 ± 18	72 ± 35 *	64 ± 18.4	0.78	

Data are mean±SD. *, ** and ***: significantly different from controls at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.00$, respectively; # and ###: significantly different from baseline at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively. a: p values refer to between-group comparisons of changes (group x time interaction) in a linear mixed-effect model with random effect and age, sex, group and time as fixed effect. §: data were log transformed before statistical analysis.

Table 4

Correlations between baseline and 6-month delta changes in left ventricular longitudinal strains and metabolic, inflammatory and cardiac data.

Characteristics	baseline		Delta changes	
	r	P value	r	P value
BMI	0.56	<0.001	-0.10	ns
Central Fat	0.62	<0.001	-0.06	ns
WC	0.66	<0.001	-0.09	ns
Systolic BP	0.47	<0.001	0.17	ns
HbA1C	0.51	<0.001	-0.37	0.005
Log HOMA-IR	0.42	<0.001	-0.11	ns
Triglycerides	0.40	<0.001	-0.04	ns
HDL	-0.41	<0.001	0.12	ns
Log adiponectin	-0.47	<0.001	0.40	0.002
Log High-sensitivity CRP	0.49	<0.001	-0.09	ns
Log TNF- α	0.52	<0.001	-0.28	0.03
Log PAI-1 active	0.54	<0.001	-0.35	0.01
Baseline longitudinal strains	-		0.58	<0.001
Log maximum delay	0.16	ns	0.03	ns
LV mass indexed	0.45	<0.001	-0.07	ns
EAT	0.84	<0.001	-0.75	<0.001
Framingham risk score	0.44	<0.001	0.14	ns

Figure legend:

Fig. 1. Left ventricular longitudinal strain for each segment of healthy controls and MetS participants before and after the lifestyle intervention. ***: significantly different from controls at $p < 0.001$. ; #, ## and ###: significantly different from baseline at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively.

Discussion.

Discussion

Effets d'un programme interventionnel sur la prévalence du SM et de ses facteurs individuels.

En accord avec les travaux de la littérature (Yoon et al 2015, Yamaoka et al 2012, Crist et al 2012, Okura et al 2007, Anderssen et al 2007, Stewart et al 2005), un programme interventionnel basé sur l'exercice physique couplé à une diète alimentaire réduit dans notre population d'étude la prévalence du SM. Cette réduction apparaît significative dès 3 mois et se poursuit à 6 mois, avec à ce stade 39% des patients n'étant plus diagnostiqués comme présentant un SM (**figure 61**). Par ailleurs, il n'existe pas de différences significatives dans notre travail sur la réduction de la prévalence du SM en fonction des diverses modalités d'exercice associées à la restriction alimentaire, résultat constituant **une première originalité** et démontrant ainsi des effets similaires au plan métabolique de programmes d'activités physiques soit de haute intensité à dominante « résistance » ou « endurance » ou soit mixtes et d'intensité modérée ; résultat toutefois acquis, il convient de le signaler, en association à une restriction alimentaire.

L'effet propre de la diète alimentaire par rapport à celui de l'exercice physique ne peut être établi dans notre étude, en l'absence d'un groupe soumis à un régime alimentaire seul. Il semble toutefois peu probable que ces effets comparables entre nos 3 sous-groupes d'étude (i.e. **Re, Er et er**) sur la prévalence du SM soient expliqués par le seul régime alimentaire, unique variable interventionnelle commune aux diverses populations, des effets significatifs de l'exercice physique respectant nos critères (modes, intensités, durées) ayant été préalablement rapportés même en l'absence de diète alimentaire (Tjønnå et al 2008, Katzmarzyk et al 2003). Même si nous ne pouvons le démontrer, des effets synergiques et probablement additifs de l'entraînement et de la restriction calorique expliquent vraisemblablement la réduction significative de la

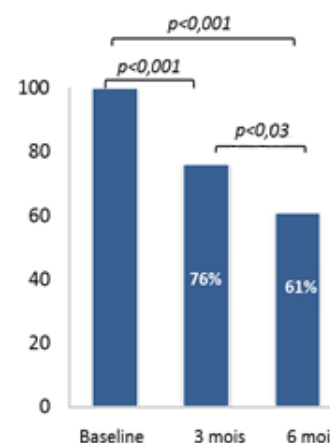


Figure 69. Evolution de la Prévalence du SM à 3 et 6 mois d'intervention.

prévalence du SM chez nos patients. Confortant cette hypothèse, Anderssen et al (2007) rapportent qu'un programme reposant sur l'association d'un régime alimentaire à l'entraînement d'endurance durant 1 an produit une réduction de 67% de la prévalence du SM alors que cette réduction est de respectivement 24 et 35% pour les groupes soumis à un entraînement en endurance seul et à une diète alimentaire seule. Très peu de travaux sont disponibles dans la littérature scientifique concernant l'entraînement à dominante « résistance » et il n'est pas clair à ce jour chez d'adulte si cette modalité conduit à une réduction de la prévalence du SM significativement différente ou pas de celle de l'entraînement en « endurance ». Nos travaux ne permettent pas totalement de répondre à cette question puisque nous avons systématiquement couplée les deux modalités, à parts égales pour le groupe à intensité modérée et avec des dominantes pour les deux groupes à intensité élevée. A noter toutefois que Batteman et al (2011) observent que la combinaison des deux modalités « Résistance » et « Endurance » réduit davantage la prévalence du SM par rapport à chacune des modalités prise de manière isolée.

Cette réduction de la prévalence du SM est expliquée dans notre travail par une diminution de la prévalence de l'ensemble des critères utilisés pour poser le diagnostic du SM, à l'exception du HDL et de l'HTA qui n'atteignent pas le seuil de significativité statistique. Nous avons toutefois observé après 6 mois d'intervention une amélioration significative des valeurs moyennes du tour de taille, de la glycémie mais également de la pression artérielle systolique ainsi que des concentrations plasmatiques en HDL et triglycérides, et ce indépendamment du mode de pratique physique associé au régime alimentaire. Ces résultats sont globalement en accord avec des travaux antérieurs dans le SM et dont le programme interventionnel repose également sur une diète alimentaire couplée à l'exercice en endurance (Yamaoka et al 2012, Tančić-Gajić et al 2012, Anderssen 2007) mais également en résistance (Strasser et al 2013). Ils peuvent être expliqués par la bonne compliance au programme de nos patients, tant sur le versant nutritionnel que de la pratique physique, point important rappelé par de nombreux auteurs lorsqu'il s'agit d'analyser les effets d'une modification du style de vie reposant sur l'exercice et /ou une diète alimentaire chez des patients présentant une pathologie métabolique chronique (SM, obésité, diabète). A noter que l'efficacité

de notre intervention est bien établie par une réduction du poids corporel et des changements de la composition corporelle et pour ce qui concerne plus spécifiquement l'activité physique par une amélioration des performances aux tests de marche de 6 min ainsi que de force maximale volontaire, rejoignant en cela les résultats de la littérature obtenus pour chacune des modalités de pratique. Le fait que ces améliorations de l'aptitude physique soient retrouvées quels que soient les groupes et les tests est probablement expliqué par l'association des deux modalités dans les programmes proposés, même si le volume et l'intensité diffèrent. Nos résultats concernant plus particulièrement le métabolisme du glucose et sa régulation sont également conformes à la littérature. En effet, sur les 7 études de la méta-analyse de Pattyn et al (2013) consacrées au SM, une réduction de la glycémie à jeun est généralement observée après un programme interventionnel reposant sur des exercices d'endurance en mode continu ou intermittent, de résistance ou la combinaison des deux. Pour ce qui concerne l'insulino-résistance, en revanche aucun effet n'est observé sur l'insulinémie basale et l'HOMA-IR dans cette même méta-analyse, résultat potentiellement expliqué par les auteurs par le fait que dans la large majorité des études intégrées, les sujets présentaient un état pré-diabétique sans modification importante de l'insulinémie basale, résultat en accord avec nos propres résultats obtenus tant à l'inclusion qu'à l'issue de l'intervention.

Effets d'un programme interventionnel sur le remodelage cardiaque et la fonction cardiaque globale.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour aux effets de différentes modalités d'exercice physique couplées à une diète alimentaire sur le remodelage et la fonction ventriculaire gauche ou droite chez des patients asymptomatique présentant un SM.

Dans notre travail, une modification du style de vie reposant sur une restriction calorique associée à l'exercice physique, induit, quelle que soit la modalité de pratique, une réduction significative de la masse ventriculaire gauche indexée, principalement expliquée par une diminution de l'épaisseur pariétale, les diamètres internes ventriculaires gauches des patients SM, pourtant différents à l'inclusion de ceux de la

population contrôle, n'étant en effet pas modifiés. Ces résultats divergent de ceux rapportés dans les 3 études actuellement disponibles dans le SM (Fournier et al 2015, Lalande et al 2013, Baynard et al 2008) pour lesquelles aucun effet de l'intervention n'est rapporté. A noter toutefois que pour ces études, et à la différence de nos propres résultats, la masse ventriculaire gauche indexée (Fournier et al 2015, Lalande et al 2013) ainsi que l'épaisseur de la paroi postérieure du VG (Baynard et al 2008) chez les SM ne différaient pas significativement des contrôles avant intervention. Le fait que 77% de nos patients présentaient à l'inclusion une hypertrophie ventriculaire gauche permet certainement de mieux « intégrer » cet impact favorable de l'intervention sur le remodelage ventriculaire gauche au sein de notre population SM. D'ailleurs, ce résultat est en accord avec la majorité des études utilisant une diète alimentaire parallèlement à l'exercice physique chez l'obèse, population qui classiquement présente une hypertrophie ventriculaire gauche (Varli et al 2010, De las Fuentes et al 2009, Kosmala et al 2009). En revanche, aucun effet du changement de style de vie n'est observé sur la surface de l'atrium gauche, paramètre pourtant significativement supérieur chez nos patients par rapport aux témoins au début de l'étude. En absence de travaux scientifiques sur le SM, ces résultats sont toutefois en cohérence avec la majorité des travaux chez l'obèse (Kosmala et al 2009, Gondoni et al 2006) ou le diabétique de type 2 (Ofstad et al 2013, Brassard et al 2007), sans que la perte d'adhérence au programme (exercice et/ou nutrition) ou encore les durées, intensités et volume de pratique sportive ne permettent d'expliquer ce constat.

Il n'existe pas à notre connaissance de données concernant l'impact de mesures interventionnelles prophylactiques sur la morphologie du cœur droit, que ce soit dans le SM ou encore l'obésité et le TDM2. Dans notre étude 1, les diamètres basaux ventriculaires droits ainsi que les surfaces de l'atrium droit ne diffèrent pas entre les sujets contrôles et les patients SM à l'inclusion et demeurent inchangés chez ces derniers après le programme interventionnel.

La fonction systolique globale ventriculaire gauche comme droite, appréhendée respectivement à partir de la FE et de raccourcissement de surface, n'apparaît pas altérée à l'inclusion chez nos patients SM asymptomatiques, en accord avec les travaux de la littérature (**Tableau 8 et 9**) et n'est pas modifiée après intervention, même si une

légère augmentation significative de la FE ventriculaire gauche est observée (60.2 ± 4.3 vs 61.8 ± 2.6 , $p < 0.01$). Ces résultats concernant l'effet de l'intervention sur le VG sont également conformes à la littérature dans le SM (**Tableau 16**) mais également l'obésité (**tableau 17**) et le DMT2 (**tableau 18**). Notre étude 1 sur la fonction ventriculaire droite est à notre connaissance la seule disponible concernant les effets d'une intervention basée sur des changements du style de vie dans le SM. Nos résultats sont toutefois en accord avec les travaux de Eriksson et al. (2010) chez des patients présentant une obésité centrale, qui ne rapportent également pas de modifications de la FR droite après 6 mois d'un programme d'entraînement en endurance à faible intensité.

La fonction diastolique globale gauche et droite, appréhendée respectivement à partir de l'analyse en mode doppler-pulsé du flux mitral et du flux tricuspide, apparaît altérée sur la base de ratio E/A et Et/At significativement réduits chez les patients SM comparés aux contrôles ; résultats expliqués dans tous les cas par une onde de remplissage actif diminuée, l'onde de remplissage passif étant non affectée par le SM. Ces résultats sont en accord avec la très large majorité des travaux de la littérature dédiés au SM (**tableau 8**). Une diète alimentaire couplée à une pratique sportive, conduites toutes deux sur 3 mois pour le cœur droit (étude 1) et 6 mois pour le cœur gauche (étude 2) n'ont pas eu d'impact sur les divers paramètres des flux mitral et tricuspide ; en accord pour le VG avec les études conduites dans le SM (**Tableau 16**). Le seul paramètre de la fonction diastolique globale significativement impacté par notre intervention est le TRIV dont la valeur moyenne est réduite quelle que soit la modalité de pratique, résultat dans le SM également retrouvé par Baynard et al (2008) mais pas par Fournier et al (2015) et Lalande et al (2013), sans véritablement que la durée (10 jours pour Baynard et al 2008 vs 1 an pour Lalande et al 2013) ni l'intensité (élevée à très élevée dans les 3 études) ne puissent expliquer ces divergences. Une analyse plus globale de la fonction diastolique gauche, ne reposant pas uniquement sur un flux trans-mitral, par ailleurs fortement influencé par les conditions de charge (Pirat et Zoghbi 2007), mais intégrant d'autres paramètres (**figure 16**) permet toutefois d'appréhender avec plus de discernement l'effet de notre programme interventionnel. En effet, alors qu'une dysfonction diastolique globale est observée chez environ 37% de nos patients à l'inclusion, elle ne touche plus que 4% ($p < 0.001$) des sujets SM après

intervention. Une seule étude est à notre connaissance actuellement disponible concernant l'impact d'une prise en charge à partir de mesures prophylactiques sur la fonction diastolique globale du VD dans le SM. Sur une population de patients SM par ailleurs hypertendus, Guirado et al (2012) ne rapportent aucune modification des paramètres dérivés du flux tricuspide après 6 mois d'entraînement mixte endurance/résistance à intensité élevée, et ce malgré une réduction de la post-charge, résultat qui contraste donc avec nos propres résultats. A noter dans leur travail, l'absence de diète alimentaire et également de perte de poids, facteurs qui pourraient potentiellement expliquer ces divergences inter-études.

Effets d'un programme interventionnel sur la fonction régionale myocardique.

Ce travail de recherche est à notre connaissance le premier à étudier l'impact de différentes modalités d'exercice physique couplées à une diète alimentaire sur la fonction longitudinale myocardique gauche comme droite appréhendée à partir de l'imagerie de déformation dans le SM.



Fonction longitudinale myocardique gauche.

Concernant la fonction systolique, dans notre travail, alors qu'aucune différence entre les patients et les sujets témoins n'est observée à l'inclusion pour le pic de vitesse de l'onde S_m , les strains et strain rate systoliques apparaissent en revanche significativement réduits chez les sujets SM, témoignant chez ces patients asymptomatiques à FR préservée, d'une altération précoce et subtile de la fonction régionale myocardique systolique gauche. Conformément à nos propres résultats, la totalité des études scientifiques actuellement disponibles dans la littérature ayant eu recours à l'évaluation des déformations myocardiques gauches, mesurées par STI ou TDI en mode couleur, rapportent des valeurs maximales de strain et strain rate systoliques également inférieures chez les patients SM comparés à leurs homologues contrôles appariés en âge et en sexe (**tableau 11**). Les travaux ayant investigués cette même fonction longitudinale gauche par TDI en mode pulsé font en revanche état de

résultats plus contrastés, le pic de vitesse de l'onde S_m étant significativement diminué pour certaines études (Panemi et al 2013, Tadic et al 2012, Seo et al 2011, De las Fuentes et al 2007, Wong et al 2005) mais inchangé pour d'autres (Ayalon et al 2015, Crendal et al 2014, Crendall et al 2013, Tadic et al 2011, Ivanovic et al 2012, Mahmud et al 2009). En réponse à notre programme interventionnel, aucune modification de la vitesse maximale de l'onde S_m n'est observée chez les patients SM, alors qu'au contraire, les strain et strain rate systoliques apparaissent significativement améliorés. Ces résultats témoignent vraisemblablement d'une moins bonne sensibilité du doppler tissulaire par rapport à l'imagerie de déformation à une dysfonction myocardique systolique subtile et à sa modulation par un programme interventionnel. Ces améliorations des déformations maximales systoliques sont retrouvées sur l'ensemble des segments ventriculaires gauches, à l'exception du segment apical septal qui n'atteint pas le seuil de significativité (**figure 52**).

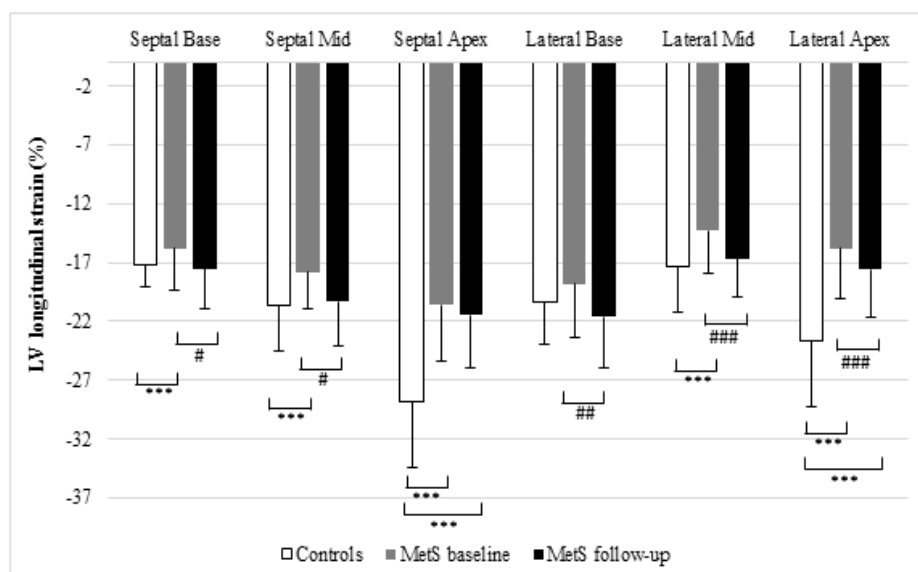


Figure 70. Impact du programme interventionnel sur le strain longitudinal régional ventriculaire gauche : analyse segmentaire. *, **, ***: significativement différent des témoins à $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectivement; #, ##, ###: significativement différent du début de l'intervention à $p < 0.05$, $p < 0.01$ et $p < 0.001$, respectivement.

A noter toutefois que l'altération des déformations systoliques globales (i.e. moyenne des 6 segments) retrouvée chez les patients SM à l'inclusion n'est pas totalement annihilée par une modification du style de vie, les valeurs du pic de strain systolique

différant encore de manière significative de celles de la population contrôles à 6 mois. Une analyse segmentaire plus fine (**figure 52**) permet d'établir que ce constat est toutefois essentiellement lié aux déformations des segments apicaux, particulièrement altérées avant intervention chez les sujets SM, reflétant ici potentiellement des atteintes micro-circulatoires, et ainsi de la perfusion, des vaisseaux irriguant cette zone plus marquées. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude comparative dans la littérature concernant l'impact de mesures hygiéno-diététiques combinant diète et exercice sur la fonction longitudinale myocardique systolique gauche dans le SM. Pour comparaison, dans l'obésité, élément en effet central des atteintes cardiovasculaires liées au SM, les effets de programmes interventionnels reposant sur l'exercice physique associé ou pas à une diète (**tableau 17**) sont controversés dès lors que le bilan fonctionnel repose sur le doppler tissulaire. Une amélioration du pic de vitesse de l'onde S_m est en effet rapportée par certains auteurs (Kosmala et al 2009, De las Fuentes et al 2009, Gondoni et al 2006) mais pas d'autres (Schuster et al 2012, Varli et al 2010, Skilton et al 2007, Wong et al 2006), sans que ni l'intensité d'exercice ni l'association ou pas de l'exercice à un régime alimentaire ou encore la perte de poids ne puissent vraiment expliquer ces divergences inter-études. La durée du programme interventionnel est un élément à prendre en considération dans notre étude, pouvant potentiellement expliquer l'absence d'effet sur la vitesse maximale de déplacement systolique de l'anneau mitral. Un suivi longitudinal à 3, 6, 12 et 24 mois post-intervention réalisé par De las Fuentes et al (2009) chez des patients obèses n'a en effet permis d'établir une amélioration significative du pic de vitesse de l'onde S_m qu'à partir de 12 mois. Il est ainsi possible qu'une durée plus importante ait été nécessaire afin d'enregistrer des améliorations de l'onde S_m chez nos sujets SM. Ceci reste à vérifier mais apparaît peu probable, des améliorations ayant été observées par exemple dès 6 mois par Kosmala et al. (2009) ou encore dès 2 mois par Schuster et al. (2012) chez des sujets obèses, présentant par ailleurs une bonne compliance au programme interventionnel, comme c'est le cas dans notre étude. En revanche, la moins bonne sensibilité du TDI par rapport à l'imagerie de déformation à une modification subtile de la fonction contractile régionale longitudinale constitue très probablement un élément explicatif. Il convient de ne pas oublier que le doppler tissulaire enregistre une vitesse de déplacement et non une déformation tissulaire,

vitesse par ailleurs mesurée dans une zone précise du myocarde (e.g. segments basaux au niveau de l'anneau mitral) et donc non représentative de l'ensemble, et dont la mesure peut être affectée par les mouvements du cœur dans la cage thoracique, l'échantillon doppler s'écartant potentiellement de la zone d'intérêt, le tout conduisant à une moins bonne reproductibilité du TDI par rapport au STI (Yamada et al 2014, Fontana et al 2012, Sjoli et al 2009). En accord avec nos résultats, une large majorité des travaux de la littérature chez l'obèse rapportent une amélioration post-intervention de la fonction myocardique régionale systolique gauche lorsque son évaluation repose sur l'imagerie de déformation STI (**tableau 17**). De façon très intéressante et en concordance avec nos propres données, Schuster et al. (2012) établissent suite à un programme d'entraînement modéré de 8 semaines chez l'obèse une amélioration des strain et strain rate systoliques par STI alors que les vitesses pics de l'onde S_m étaient inchangées.

Concernant la fonction diastolique gauche, les vitesses maximales de déplacement de l'anneau mitral (e.g. onde E_m) ou encore les strain rate du VG, en protodiastole, apparaissent significativement altérés chez nos patients SM, en accord avec la très large majorité des travaux de la littérature (Tableau 11). La mise en place sur 6 mois d'un programme interventionnel reposant sur une diète alimentaire couplée à l'exercice physique conduit à une amélioration significative de ces paramètres diastoliques issus du mode TDI comme STI. Au contraire de la fonction régionale systolique, cette bonne concordance entre paramètres fonctionnels diastoliques évalués à partir des modes TDI et STI, à l'inclusion comme à l'issue du programme interventionnel, est peut-être expliquée par le fait que les atteintes de la fonction régionale diastolique sont initialement peut-être plus marquées et de fait «favorisent» l'obtention de réponses au changement du style de vie plus importantes. Ces résultats concernant l'impact des mesures hygiéno-diététiques sont en désaccord les 2 études de la littérature scientifique actuellement disponibles dans le SM (Fournier et al 2015, Lalande et al 2013, **tableau 16**), études pour lesquelles l'examen fonctionnel repose uniquement sur le TDI. Il est peu probable que la durée (1 an pour Lalande et al. 2013), l'intensité (élevée à très élevée pour les 2 études) et même la modalité (résistance combinée à l'endurance pour Lalande et al. 2013) puissent expliquer cette divergence

de résultats. Une différence importante dans le programme interventionnel entre notre travail et ces 2 études concerne l'absence de mise en place d'une diète alimentaire. Il n'est dans notre travail pas possible de déterminer le rôle spécifique de la restriction calorique sur les effets favorables enregistrés sur la fonction diastolique régionale en absence de groupes avec diète alimentaire seule. Cette hypothèse est toutefois peu probable si on s'en réfère aux travaux disponibles chez l'obèse, pour lesquels soit une amélioration de l'onde E_m évaluée par TDI est constatée après mise en place d'un programme d'activité physique seul (Schuster et al 2012) ou associé à une diète (Kosmala et al 2009, De las Fuentes et al 2009, Wong et al 2006), ou une absence d'effet est enregistrée à plusieurs mois d'une diète seule (Varli et al 2010). Il est en revanche important de noter dans les 2 travaux de Lalande et al (2013) et Fournier et al (2015) référencés plus haut l'absence de perte de poids et de modifications de la composition corporelle (tableau 16). L'importance de la perte de poids dans l'amélioration de la fonction diastolique régionale est bien mise en évidence par De La Fuentes et al (2009), qui démontrent une amélioration du pic de vitesse de l'onde E_m de 3 à 12 mois parallèle à une réduction du poids corporel suivie d'une dégradation de 12 à 24 mois accompagnée d'une reprise de poids corporel (**figure 50**). Cette perte de poids n'apparaît toutefois pas une condition nécessaire et obligatoire, des améliorations de la fonction régionale diastolique évaluée par TDI ayant été décrites dans l'obésité en absence de perte de poids par Schuster et al (2012). La compliance au programme, élément important rapporté par de nombreux auteurs, ne peut constituer une variable explicative, l'entraînement ayant été supervisé dans les 2 études, avec pour chacune une compliance similaire à celle enregistrée dans notre étude. Nos résultats sur la fonction myocardique diastolique ventriculaire gauche par STI sont en cohérence avec la seule étude à notre connaissance disponible ayant utilisé cette modalité d'imagerie avant et après intervention et qui montre également des strain rate protodiastoliques après 8 semaines d'entraînement en endurance à intensité modérée (Schuster et al 2012).

Au total, nos travaux établissent que des améliorations de la fonction longitudinale myocardique tant systolique que diastolique sont possibles chez le patient SM asymptomatique présentant initialement des atteintes infracliniques, même sur un

laps de temps assez réduit (6 mois), et que celles-ci sont retrouvées pour des modalités très variées de pratique (en intensités et modes) en association avec une restriction alimentaire, ce qui au plan clinique constitue un résultat très important. Autre fait à souligner pour le clinicien et le thérapeute, les patients SM présentant les altérations les plus marquées de la fonction régionale longitudinale à l'inclusion sont ceux qui enregistrent consécutivement à la mise en place du programme hygiéno-diététique les améliorations les plus conséquentes.



Fonction longitudinale myocardique droite.

A ce jour, très peu de travaux sont disponibles concernant la fonction myocardique régionale droite dans le SM.

Dans notre travail, avant mise en place du programme interventionnel, la fonction longitudinale systolique évaluée à partir des vitesses maximales de déplacement systoliques de l'anneau tricuspide ou encore des strain et strain rate systoliques de la paroi libre du VD apparaît significativement altérée chez nos patients SM. Pour ce qui concerne les déformations de la paroi libre du VD par STI, ces atteintes concernent d'ailleurs chacun des segments (i.e. basal, médian et apical) de la paroi libre du VD. Ces résultats pour le pic de vitesse de l'onde S_{tri} sont en accord avec certains travaux de la littérature, des valeurs inférieures chez des patients SM en comparaison de sujets témoins sains appariées en âge et en sexe ayant également été établies par Paneni et al (2013) ou encore Karakurt et al (2011) mais en contradiction avec d'autres n'ayant établis aucune différence inter-groupes (Ertürk et al 2015, Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014, Tadic et al 2011). En ce qui concerne l'examen des strain et strain rate systoliques, les 2 études disponibles à ce jour rapportent comme dans notre étude 1 une altération de la fonction systolique de la paroi libre du VD dans le SM (Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014). A noter que dans ces 2 travaux, les pics de vitesse de l'onde S_{tri} n'étaient pas altérés chez les patients SM, démontrant à nouveau la plus grande sensibilité du mode STI sur le mode TDI pour la mise en évidence de dysfonctions systoliques précoces et discrètes. En ce qui concerne la fonction régionale diastolique, un consensus est établi dans la littérature scientifique pour dire que celle-ci est altérée

dans le SM. En comparaison à des sujets témoins appariés en âge et en sexe, les pics de vitesse de l'onde E_{tri} (Ertürk et al 2015, Paneni et al 2013, Karakurt et al 2011) ainsi que du strain rate protodiastolique (Gökdeniz et al 2014, Tadic et al 2014) apparaissent en effet diminués chez les patients SM (**tableau 12**), résultats en accord avec nos propres données.

En réponse à la mise en place sur 3 mois d'une modification du style de vie reposant sur une restriction calorique couplée à un programme d'activités physiques mixte endurance/résistance d'intensité modérée, aucune modification des vitesses maximales de déplacement systolique comme diastolique de l'anneau tricuspide n'est observée alors qu'au contraire les strain et strain rate systoliques et diastoliques de la paroi libre du VD sont significativement améliorés et retournent même à des valeurs non différentes au plan statistique de celles des témoins. A notre connaissance aucune étude scientifique à ce jour n'a évaluée dans les maladies métaboliques (SM, obésité, DMT2) l'impact de mesures hygiéno-diététiques sur la fonction régionale systolique comme diastolique droite. Nos résultats corroborent ceux de Varli et al (2010) chez des sujets obèses, étude pour laquelle les auteurs ne rapportent aucun effet sur la vitesse maximale de déplacement systolique de l'anneau tricuspide d'un traitement de 6 mois reposant sur une diète couplée à une statine.

Approche mécanistique.

Les mécanismes précis responsables de l'altération des fonctions longitudinales myocardiques tant droites que gauches chez nos patients SM à l'inclusion ainsi que de leurs améliorations consécutivement à notre programme interventionnel ne peuvent être clairement élucidés. Toutefois sur la base des relations univariées et multivariées réalisées tant sur les valeurs basales que sur leurs variations post-intervention (e.g. % de changement), des hypothèses sérieuses peuvent être avancées, lesquelles incriminent l'obésité viscérale, et en particulier l'adiposité cardiaque, ainsi que l'inflammation et la régulation de la glycémie.

Le tissu adipeux dans l'organisme est traditionnellement réparti en deux compartiments principaux: le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux sous-cutané présente une grande plasticité et capacité de stockage des triglycérides, par hypertrophie des adipocytes, différenciation des pré-adipocytes et multiplication des cellules souches conduisant à un phénomène d'hyperplasie (Porter et al 2009, Cinti 2005). Le tissu adipeux viscéral n'est pas un tissu de stockage par excellence et sa capacité de prolifération et d'accumulation des triglycérides est plus faible. Les facteurs qui conduisent au développement de l'adiposité viscérale sont complexes et multiples, faisant intervenir à la fois des facteurs environnementaux, hormonaux et génétiques. Dans le SM, le TAV est augmenté de manière significative. Une prévalence très élevée de SM est également constaté sur des sujets avec une grande quantité de TAV, étant ceci constaté aussi chez des sujets normo-pondérés (Shah et al 2014), et son développement, plutôt que celui du tissu adipeux sous-cutané, conduit à un phénotype métabolique défavorable (Shah et al 2014). En cas d'hypertrophie marquée, l'adipocyte viscéral devient en effet dysfonctionnel. Les stress métaboliques et mécaniques qu'il subit, lié à la forte accumulation de TG, conduisent à une importante sécrétion d'acides gras libres (AGL), en lien avec sa forte activité métabolique, mais aussi de chémokines et cytokines pro-inflammatoires (Isakson et al 2009, Takahashi et al 2003). L'inflammation métabolique du tissu adipeux viscéral, est depuis peu considérée comme un élément majeur de la physiopathologie des maladies métaboliques, dont notamment le SM (Donath et al 2011). Cette inflammation a notamment pour conséquence une majoration de l'insulino-résistance, du stress oxydatif cellulaire et de la fibrose tissulaire (Sun et al 2014). Dans nos travaux, les relations étroites à l'inclusion, mais aussi dans la réponse au programme interventionnel, tout au moins pour le VG, entre la masse grasse centrale mesurée par DEXA ainsi que divers marqueurs d'inflammation systémique (comme PAI-1 ou encore TNF- α) et les strains de la paroi libre du VD ou les strains globaux du VG confirment leur rôle important dans la physiopathologie cardiaque liée au SM. La limite d'expansion du tissu adipeux, a pour conséquence une augmentation des dépôts de graisse ectopique, en particulier au niveau hépatique, pancréatique, musculaire mais aussi cardiaque (Gaborit et al 2013). Ces dépôts de graisses au niveau de tissus dont la fonction première n'est pas le stockage des TG ont des effets indésirables suivant leur

localisation systémiques ou locaux, et de plus en plus de travaux montrent aujourd'hui leur association avec les anomalies cardiovasculaires et métaboliques liées au SM (Despres 2012, Unger et Orci 2000). Nos propres travaux permettent d'établir un rôle central du TAE dans les atteintes de la fonction longitudinale myocardique gauche liées au SM. Le TAE est un tissu métaboliquement très actif qui, dans des conditions pathologiques telles que le SM, croit fortement et se développe sur toute la surface myocardique (Wang et al 2009, Iacobellis et al 2003), en accord avec nos propres données obtenues par échocardiographie. Le TAE a la même origine que le tissu adipeux viscéral et en cas d'hypertrophie majeure, tout comme pour ce dernier, est le siège d'une importante production locale de médiateurs pro-inflammatoires, en lien avec l'infiltration des macrophages et des lymphocytes T, avec pour résultat notamment une majoration du stress oxydatif (Cherian et al 2012, Guzzardi et al 2011). Les conséquences pour le myocarde sont potentiellement importantes, sachant qu'en absence de fascia, le TAE est en contact direct avec les artères coronaires et les cardiomyocytes sous-jacents (Iacobellis et al 2009, Marchington et al 1989), facilitant ainsi les communications entre ces divers tissus. Des études expérimentales sur cardiomyocytes isolés de rats ont clairement établi des effets délétères du TAE (prélevés lors de pontages chez des patients présentant des perturbations métaboliques), avec notamment altération de la signalisation calcique et activation des voies de l'apoptose et de la fibrose, conduisant à des anomalies de contractilité et relaxation (Venteclef et al 2015, Cherian et al 2012, Greulich et al 2011). Au cours de ces dernières années, un nombre important d'études expérimentales et cliniques ont permis d'établir que le TAE est associé à l'athérosclérose coronaire, contribuant au développement et à l'instabilité de la plaque, ainsi qu'à la fibrillation auriculaire (Al Chekatie et Akar 2012, Jeong et al 2007). La prévalence de la coronaropathie est d'ailleurs augmentée chez l'homme proportionnellement à l'augmentation du TAE (Abdesselam 2016), en lien très probablement avec la forte activité inflammatoire de ce tissu et ses effets délétères sur le remodelage et la fonction vasculaire coronaire (Gaborit et al 2013, Iacobellis et Bianco 2011, Baker et al 2006). Des études cliniques récentes ont également établi une association entre le TAE et la dysfonction diastolique globale VG chez des patients asymptomatiques présentant un SM (Park et al 2014, Nyman et al 2013). Pour exemple, Park et al (2013) ont démontré que

l'épaisseur du TAE est indépendamment associée à la dysfonction diastolique évaluée à partir du flux transmitral chez 346 sujets présentant un SM comparées à 1140 sujets sans pathologies cardiovasculaires. Ces résultats ont été confirmés, même après ajustement sur d'autres facteurs de risque cardiométaboliques, tels que l'âge, la pression artérielle systolique, l'IMC, la glycémie et le LDL-cholestérol. De manière générale, aucun lien n'est en revanche observé avec la fonction systolique globale, les FE étant préservées au sein de ces populations asymptomatiques (Park et al 2014, Nyman et al 2013). Une critique majeure de ces études cliniques est l'évaluation d'une fonction globale, par ailleurs à partir d'indices largement influencés par les conditions de charge. En outre, leur nature transversale ne permet pas d'établir un lien de causalité. Pour la première fois à notre connaissance, le présent travail de recherche démontre dans le SM une relation étroite entre le TAE et les indices de déformation longitudinale myocardique VG (strain $r=0.84$, $p<0.001$; strain rate systolique $r=0.67$ $p<0.001$; strain rate diastolique $r=0.62$, $p<0.001$), mais également leurs variations suite à l'intervention (Δ strain $r=-0.75$, $p<0.001$; Δ strain rate systolique $r=-0.34$ $p<0.01$; Δ strain rate diastolique $r=-0.33$, $p<0.01$). En outre, dans une analyse multivariée intégrant en co-facteurs l'ensemble des variables corrélées (en absolu et relatif à l'intervention) au strain longitudinal VG, le TAE émerge à l'inclusion comme un important contributeur ($\beta=0.73$, $P=0.003$) et comme le seul paramètre indépendant après intervention ($\beta=-0.74$, $P<0.001$). Des résultats similaires sur la fonction diastolique globale évaluée à partir de l'approche combinée détaillée à la figure 63 (*chapitre 2.2.2.*) ou sur le pic de vitesse protodiastolique à l'anneau mitral ont été récemment mis en évidence chez des patients en obésité sévère à l'issue d'une diète alimentaire appliquée sur un an (Fenk et al 2015). Dans cette étude, la réduction de graisse épicaudique post-intervention, plutôt que celle liées à d'autres données métaboliques et de composition corporelle, constitue l'unique contributeur indépendant permettant d'expliquer les améliorations fonctionnelles diastoliques. Dans une étude très récente chez des patients SM portant sur la fonction myocardique régionale VD évaluée en mode STI, l'épaisseur du TAE est indépendamment associée à la dysfonction systolique et diastolique (Gökdeniz et al 2015), en accord avec nos propres résultats (strain $r=0.31$, $p<0.05$; strain rate systolique $r=0.40$ $p<0.01$; strain rate diastolique $r=-0.21$, $p=0.11$) témoignant également d'une contribution des dépôts

graisseux épocardiques sur la fonction régionale myocardique VD. Si les approches in vitro sur cellules isolées précédemment évoquées permettent d'établir des effets délétères autocrines et paracrines du TAE sur le myocarde, il n'est cependant pas possible d'établir dans notre travail si les dysfonctions longitudinales basales gauches et droites et leurs améliorations post-intervention sont médiées par des effets systémiques, avec un rôle majeur du tissu adipeux viscéral et de l'inflammation systémique associée, ou locaux, avec un rôle de le TAE et de l'inflammation locale, voir des deux. En analyse multivariée, la masse grasse centrale n'apparaît plus à l'inclusion comme un contributeur indépendant du strain longitudinal VG dès lors que le TAE est entré comme co-facteur ; de plus, aucune relation n'est observée entre les changements liés au programme interventionnel du strain longitudinal VG et de la masse grasse centrale, alors qu'une corrélation très significative est observée avec les variations d'EAT, celle-ci apparaissant, comme déjà précisé plus haut, comme le seul et unique contributeur de l'amélioration de la fonction longitudinale VG après intervention. Dans l'ensemble, ces résultats plaident en faveur d'effets locaux plutôt que systémiques. Sur cette base, et avec toute les précautions qui s'imposent, il est possible d'émettre l'hypothèse que la réduction du TAE liée à nos mesures hygiéno-diététiques ait pu contribuer à une réduction de l'inflammation locale à l'étage du cardiomyocyte mais également de la vasculature coronaire, réduisant ainsi le stress oxydatif de ces tissus, avec pour conséquence une amélioration de la fonction endothéliale coronaire, de la perfusion du myocarde et du couplage excitation-contraction des cardiomyocytes (Paulino et al 2010, Kojda et al 2005). Les résultats de l'analyse multivariée sur le VD diffèrent quelque peu de ceux décrits ci-dessus pour le VG. En effet, en dépit d'une relation significative univariée ($r=0.30$ $p<0.05$), le TAE n'apparaît pas en analyse multivarié comme un contributeur indépendant du strain longitudinal de la paroi libre du VD. Ces résultats peuvent potentiellement être expliqués par la plus faible étendue des valeurs de strain VD et nos plus petits effectifs, un seul sous-groupe ayant été évalué dans le cadre de l'étude 1. A noter toutefois que la fonction myocardique longitudinale est étroitement liée à la perfusion du sous-endocarde. Des travaux expérimentaux ont toutefois rapporté que le VD est moins susceptible de développer une ischémie que le VG en raison de sa moindre consommation et plus grande capacité d'extraction de l'oxygène, de sa

microcirculation dense et capacité accrue de création de vaisseaux collatéraux, et de perfusion du sous-endocarde tant en systole que diastole (Haddad et al 2008). La fonction régionale myocardique et les paramètres STI qui la caractérise sont également dépendants du stress s'appliquant à la paroi, lequel est en grande partie déterminé par les conditions de charge. Il est peu probable dans notre travail que les résultats observés à l'inclusion ou en réponse au programme interventionnel au plan de la fonction longitudinale gauche comme droite aient pu être expliqués par des modifications des conditions de charge, les divers paramètres échocardiographiques rendant compte du niveau de pré- ou post-charge VG et VD ne différant pas entre les témoins et les SM et par ailleurs n'étant pas corrélés aux paramètres STI de fonction longitudinale.

Les résultats observés à l'inclusion et en réponse au changement du style de vie sur la fonction longitudinale, tant gauche que droite, peuvent vraisemblablement aussi être expliqués par l'adiponectine. Cette adipocytokine a en effet des propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et anti-oxydants (Ohashi et al 2012). Par ailleurs, via l'activation de la voie de signalisation du monoxyde d'azote, elle a également la capacité d'exercer des effets directs sur l'endothélium coronaire et le cardiomyocyte, contribuant en cela à des effets cardio-protecteurs (Grossini et al 2014, Zhu et al 2008). Une hypo-adiponectinémie est classiquement retrouvée dans le SM et l'obésité, en accord avec les résultats de notre travail. Des niveaux bas d'adiponectine plasmatique ont été associés à une dysfonction diastolique globale du VG (Ohashi et al 2012, Negi et al 2012) ainsi qu'à une dysfonction systolique VD (Harhay et al 2015). Il a par ailleurs été démontré dans les maladies métaboliques qu'une diète alimentaire et/ou un programme d'activités physiques induisent une augmentation des concentrations plasmatiques d'adiponectine (Bouassida et al 2010), en accord avec nos résultats. Dans nos deux études, l'adiponectine apparaît en analyse univariée significativement corrélée au strain de la paroi libre du VD ($r=-0.53$, $p<0.001$) ou au strain global du VG ($r=-0.47$, $p<0.001$) ainsi que comme un important contributeur indépendant en analyse multivariée (strain VG : $\beta=-0.13$, $p=0.03$, strain VD : $\beta = 0.51$, $p< 0.001$). Dans le cas du VG, les variations post-intervention d'adiponectine se montre également corrélée de façon significative à celles des strains longitudinaux ($r=0.40$,

$p < 0.01$). Confortant ce rôle de l'adiponectine dans nos résultats cliniques, des rats soumis à un régime riche en graisses présentent une atteinte de la fonction systolique et diastolique gauche évaluée par cathétérismes intra-ventriculaires ainsi que des niveaux faibles d'adiponectine plasmatiques et d'expression des ARNm au niveau ventriculaire gauche, tous ces paramètres étant améliorés grâce à un programme d'entraînement en endurance (Sakr et al 2013).

Nos résultats sur la fonction myocardique pourraient enfin être expliqués par l'hyperglycémie chronique. Des différences significatives sont rapportées à 3 mois (étude 1) comme à 6 mois (étude 2) entre patients SM et sujets témoins concernant tant la glycémie basale que l'HbA1c. Ces variables biologiques apparaissent également significativement impactées par notre changement du style de vie. Des corrélations significatives sont par ailleurs observées pour le VG et le VD à l'inclusion ($r = 0.51$, $p < 0.001$, $r = 0.36$, $p < 0.01$) et le VG uniquement en réponse au programme interventionnel ($r = -0.37$, $p < 0.01$) entre les strain longitudinaux et l'HbA1c. Des modèles cellulaires et animaux appuient cette hypothèse en montrant clairement que l'hyperglycémie induit une glucotoxicité à l'échelle du cardiomyocyte et de l'endothélium coronaire par une augmentation du stress oxydant médié par la formation accélérée des produits de la glycation avancée (Sharma et al 2006). Une exposition prolongée à l'hyperglycémie diminue également le transport du glucose, ce qui limite son oxydation et impose un plus grand recours à la β -oxydation dans le myocarde, qui à son tour peut contribuer à une accumulation exacerbée d'intermédiaires lipotoxiques (Von Bibra et al 2004). Par ailleurs, l'amélioration du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2 augmente la contractilité du myocarde par l'intermédiaire d'un métabolisme myocardique plus efficace et une meilleure perfusion microvasculaires (Von Bibra et al 2004).

Conclusion et perspectives.

Conclusion et perspectives.

En conclusion, le présent travail contribue tout d'abord à mieux caractériser le patient SM au plan cardiométabolique et apporte en particulier des informations nouvelles sur sa fonction régionale myocardique gauche et droite. En premier lieu, nous avons pu établir grâce à l'imagerie de déformation une atteinte précoce de la fonction systolique comme diastolique portant tant sur le cœur gauche que le cœur droit, ces anomalies étant mises en évidence chez des patients asymptomatiques et dont la fonction cardiaque globale apparaît préservée. Ces résultats diffèrent sensiblement des travaux antérieurs en particulier sur la fonction contractile, habituellement rapportée non altérée, ce qui est vraisemblablement expliqué par la bonne reproductibilité et sensibilité de cette technologie par rapport aux méthodes plus conventionnelles empruntant le doppler pulsé ou même tissulaire. Ces résultats incitent à une introduction de ces nouvelles technologies d'imagerie échocardiographique en routine clinique dans l'évaluation de la fonction cardiaque chez des personnes asymptomatiques présentant un SM, mais appellent également à une surveillance du cœur droit.

Nos travaux apportent également des informations importantes sur la prise en charge du patient SM et ont des applications cliniques réelles. Ils démontrent en effet qu'un programme d'activités physiques, de haute intensité à dominante « résistance » ou « endurance » ou soit mixte et d'intensité modérée, couplé à une diète alimentaire conduit à une réduction de la prévalence du SM et de ses facteurs individuels. L'application de ces mesures hygiéno-diététiques autorisent par ailleurs des améliorations significatives de la fonction longitudinale myocardique gauche et droite, tant systolique que diastolique. Le recouvrement fonctionnel est pour le VG partiel au bout de 6 mois et est observé quelle que soit la modalité d'exercice ; il est en revanche total pour le VD consécutivement à un programme mixte d'intensité modérée. D'autres travaux devront être conduits sur des populations plus conséquentes et avec des durées d'intervention plus longues afin de confirmer nos résultats mais aussi de vérifier si un recouvrement total de la fonction régionale gauche est possible. Il serait aussi très intéressant de tester les effets spécifiques de nos diverses modalités de

pratique sur le cœur droit, une seule combinaison ayant été évaluée dans le cadre de l'étude 1, mais aussi de l'entraînement intermittent de haute intensité, ayant déjà fait ses preuves au plan fonctionnel cardiaque dans d'autres pathologies. Si la prise en charge du patient SM se doit d'être globale, au plan purement de la connaissance scientifique, isoler les effets propres de l'exercice physique seul et d'une diète alimentaire seule pourrait également être utile. Les améliorations les plus conséquentes sont obtenues chez les individus qui présentent initialement les fonctions régionales myocardiques les plus déprimées, ce qui incite à un diagnostic et à une prise en charge précoces de ces patients, dans une perspective d'efficacité thérapeutique et de limitation des coûts de santé publique.

Enfin, nos résultats, obtenus tant à l'inclusion qu'à l'issue du programme interventionnel, permettent d'établir pour la première fois un rôle déterminant de l'obésité viscérale, et en particulier du TAE, de l'inflammation (adipokines pro- mais également anti-inflammatoires) et de l'hyperglycémie chronique dans l'explication des anomalies de la fonction régionale myocardique droite et gauche. Il convient toutefois de noter que le TAE dans nos travaux a été évalué à partir de l'échographie transthoracique, technique d'imagerie qui n'autorise qu'une mesure linéaire de l'épaisseur en un point précis et unique du myocarde. Si cette méthode présente une bonne reproductibilité (Eroğlu et al 2015,) et a été validée par rapport à des méthodes de référence (Iacobellis et al 2003), il conviendrait toutefois à l'avenir de reconduire nos travaux mais en disposant cette fois d'une mesure plus robuste du TAE, en ayant par exemple recours aux « gold-standards » que sont l'IRM ou la tomographie, qui présentent l'avantage majeur, au-delà de leur excellente reproductibilité, de fournir une information sur le volume total et de la distribution (analyse segmentaire et régionale) de la graisse épicaudique. Parallèlement, il serait fort intéressant chez ces patients SM ou plus largement présentant une pathologie métabolique, d'obtenir concomitamment à la fonction régionale myocardique une information du niveau de stéatose myocardique, ce qui pourrait être appréhendé de manière non invasive grâce à la spectroscopie du proton par résonance magnétique, technologie validée chez l'homme et qui présente une bonne reproductibilité (Szczeplaniak et al 2014, Nelson et al 2009, Lamb et al 2007). De nombreuses études cliniques ont mis en évidence une

augmentation des TG intramyocardiques dans les pathologies métaboliques, incluant le SM (Graner et al 2013, Gaborit et al 2012, Iozzo et al 2009). Cette accumulation lipidique est présentée comme possiblement responsable de la cardiomyopathie liée à l'obésité et au diabète de type 2. Si le lien entre surcharge en acides gras libres cardiomyocytaire et cardiomyopathie a été clairement identifié dans des modèles animaux transgéniques (Yagyu et al 2003, Chiu et al 2001), via en particulier l'accumulation de dérivés lipidiques comme les céramides ou les diacylglycérols, l'implication réelle chez l'homme de la stéatose dans la dysfonction myocardique régionale tant gauche que droite associée reste toutefois fortement débattue, en raison très certainement de l'évaluation dans cette littérature de la fonction cardiaque à partir d'indices très globaux, peu affectés et fortement dépendants des conditions de charge. D'autres travaux s'avèrent ainsi nécessaires.

Bibliographie

- Abdelaziz AA. Left atrial volume index in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Egypt Heart J*; 1(66):55-62.
- Abdesselam, Ines, et al. "Time Course of Change in Ectopic Fat Stores After Bariatric Surgery." *Journal of the American College of Cardiology* 67.1 (2016): 117-119.
- Abergel E. Echocardiographic indices of diastolic function put to the practical test. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(4):325-30.
- Abraham T, Laskowski C, Zhan W, Belohlavek M, Martin EA, Greenleaf JF, Sieck GC. Myocardial contractility by strain echocardiography: comparison with physiological measurements in an in vitro model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H2599–H2604.
- Abraham TP, Dimaano VL, et al. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116.22 (2007): 2597-2609.
- Abu-Farha, M., Behbehani, K., & Elkum, N. (2014). Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol*, 13(76), 76-13.
- Ahonen, T. M., Saltevo, J. T., Kautiainen, H. J., Kumpusalo, E. A., & Vanhala, M. J. (2012). The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(3), 285-291.
- Aigbe IF, Kolo PM, et al. Left ventricular structure and function in black normotensive type 2 diabetes mellitus patients. *Ann Afr Med*. 2012;11(2):84-90.
- Aijaz B, Ammar KA, et al 2008. Abnormal cardiac structure and function in the metabolic syndrome: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(12):1350-7
- akahashi K., Mizuarai S., Araki H., Mashiko S., Ishihara A., Kanatani A., Itadani H., Kotani H. 2003. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J. Biol. Chem*. 278:46654–46660 .
- Akbarpour M. The Effect of Resistance Training on Serum Levels of Adipokine and Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease in Obese Men, [in Persian]. *Qom Univ Med Sci*. 2013;7(3):1.
- Akbas EM, Hamur H, Demirtas L, Bakirci EM, Ozcicek A, Ozcicek F, Kuyruklyildiz U. Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:55.
- Akintunde A, Akinwusi O, et al. Left ventricular hypertrophy, geometric patterns and clinical correlates among treated hypertensive nigerians. *Pan Afr Med J*. 2010;4:8.
- Akkoç A, Uçaman B, et al. Right and Left Ventricular Diastolic Filling Parameters in Essential Hypertension. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 1999; 7(3) 214-220.
- Al Naggar et Al-Daydamony. Left Ventricular Hypertrophy in Metabolic Syndrome Patients without Hypertension. *Int J science research*. 2015;4(9).
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition: a consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–48.

- Alberti, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation
- Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas J. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:797-806. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.
- AlJaroudi W, Halley C, et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutrition & Diabetes.* 2012;2(8):e39.
- Alpaydin MS, Aksakal E, Erol MK et al. [Assessment of regional left ventricular functions by strain and strain rate echocardiography in type II diabetes mellitus patients without microvascular complications]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39: 378-84.
- Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Slørdahl SA, Støylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(2):229-37.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):789-93.
- Andersen NH, Poulsen SH, L et al. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1218-25.
- Andersen, Lars Juel, et al. "Structural and functional cardiac adaptations to 6 months of football training in untrained hypertensive men." *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 24.S1 (2014): 27-35.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, et al. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2007;17(6):687-695.
- Antonini-Canterin F, Pellegrinet M, et al. Role of cardiovascular ultrasound in the evaluation of obese subjects. *J Cardiovasc Echography* 2014;24:67-71.
- Anwar AM, Mostafa MM, et al. Left Ventricular Remodeling in Diabetic Patients with and without Hypertension. *J Diabetes Metab.* 2010; 1:108.
- Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992;9:437-45.
- Apridonidze T, Essah PA, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
- Arora, R. C., et al. "Porcine intrinsic cardiac ganglia." *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 271.1 (2003): 249-258.

- Arsenault BJ, Lachance D, et al . Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2007 ;167(14):1518-25.
- Atabek, Mehmet Emre, et al. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes research and clinical practice* 2006; 72(3): 315-321.
- Atilgan D, Bilge AK, Onur I et al. Assessment of longitudinal left ventricular systolic function by different echocardiographic modalities in patients with newly diagnosed mild-to-moderate hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 247-52.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
- Avelar E1, Cloward TV, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension.* 2007;49(1):34-9.
- Ayalon N, Gopal DM, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2014 Sep 15;114(6):838-42.
- Ayalon N, Gopal DM, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):838-42.
- Aydin, S., Aksoy, A., et al . Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition.* 2014;30(1), 1-9.
- Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, Santos AC, Abreu-Lima C, Hense HW, Barros H. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities – cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:17–22.
- Azza, M. A., et al. "Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue in obese children and its relation to clinical parameters of the metabolic syndrome." *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 14.1 (2012): 7-11.
- Azza, M. A., et al. "Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue in obese children and its relation to clinical parameters of the metabolic syndrome." *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 14.1 (2011): 7-11.
- Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M, Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *CLINICS.* 2006;61(5):433-40.
- Baker, Adam R., et al. "Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease." *Cardiovascular diabetology* 5.1 (2006): 1.
- Balci B, Yilmaz O. Influence of left ventricular geometry on regional systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. *Scand Cardiovasc J.* 2002 Sep;36(5):292-6.

- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608–617.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608–617. doi: 10.1016/j.numecd.2009.04.015.
- Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2007 ;33(6):405-13.
- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwège E. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003; 29(5):526-32.
- Ballo P, Cameli M, et al. Impact of diabetes and hypertension on left ventricular longitudinal systolic function. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 209-15.
- Bambace C , Telesca M , et al . Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men . *Cardiovasc Pathol*2011 ; 20 : e153 – e156.
- Barbosa JA, Mota CC, et al. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 882-9.
- Bateman LA1, Slentz CA, Willis LH, Shields AT, Piner LW, Bales CW. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol.* 2011;108(6):838-44.
- Baynard, Tracy, et al. "Short-term Training Effects on Diastolic Function in Obese Persons With the Metabolic Syndrome." *Obesity* 16.6 (2008): 1277-1283.
- Bella JN et Göring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiovascular Disease.* 2012;2(4):267-278.
- Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Paranicas M. et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol.* 2001;87:1260–1265.
- Berenson GS (1985) Epidemiologic investigations of cardiovascular risk factor variables in childhood-an overview. *Acta Paediatr Scand Suppl* 318:7-9.
- Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definimeasurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e18-28.
- Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002;106:1930 –7.

- Bobbioni-Harsch E, Sztajzel J, Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(2):247-53.
- Boulé, Normand G., et al. "Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials." *Jama* 286.10 (2001): 1218-1227.
- Bountiukos M, Schinkel AF, Bax JJ et al. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 2006; 151: e7-12.
- Brassard P, Legault S, Garneau C et al. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1896-901.
- Brinkley T E , Ding J , Carr J J , Nicklas B J . Pericardial fat loss in postmenopausal women under conditions of equal energy deficit . *Med Sci Sports Exerc* 2011 ; 43 : 808 – 814
- Britton, Kathryn A., and Caroline S. Fox. "Ectopic fat depots and cardiovascular disease." *Circulation* 124.24 (2011): e837-e841.
- Broekhuizen LN, Boekholdt SM, et al . Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(2):209-17.
- Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 1990; 81:1236–1244.
- Buckberg G, Hoffman JI, Nanda NC, Coghlan C, Saleh S, Athanasuleas C. Ventricular torsion and untwisting: further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint. *Echocardiography*. 2011; 8(7):782-804.
- Burchiel CM, Skelton TN, et al. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2005 9;112(6):819-27.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078–83.
- Carr DB, Utzschneider KM, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
- Catenacci, Victoria A., and Holly R. Wyatt. "The role of physical activity in producing and maintaining weight loss." *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 3.7 (2007): 518-529.
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, Haber P. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *Eur J Clin Invest*. 2005 ; 35:745–751.
- Chahal H, McClelland RL, et al. Obesity and right ventricular structure and functions: the MESA-right ventricle study. *Chest*. 2012;141(2):388–395.
- Cheitlin MD, Alpert JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95(6):1686-744.
- Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1060-4
 - Cheng S, Larson MG et al. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 692-9.
 - chernof A, Belanger C, Morisset AS, Richard C, Mailloux J, Laberge P, Dupont P. Regional differences in adipose tissue metabolism in women: minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes*. 2006;55:1353–1360.
 - Chillo P, Lwakatare J, et al. Increased relative wall thickness is a marker of subclinical cardiac target-organ damage in African diabetic patients.
 - Chinali M, Devereux RB, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 40–44.
 - Chirinos et al 2009. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardial-arterial coupling in hypertension. *Circulation*. 2009 Jun 2;119(21):2798-807.
 - Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, Han X, Courtois M, Weinheimer CJ, Yamada KA, Brunet S, Xu H, Nerbonne JM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2005;96:225–233.
 - Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. 2007; 75(2):235-40.
 - Choi, Yeon-Kyung, et al. "Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes." *Diabetes research and clinical practice* 100.1 (2013): 96-101.
 - Christiansen, Tore, et al. "Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects: a 12-week randomized intervention study." *European Journal of Endocrinology* 160.5 (2009): 759-767.
 - Christophe Klimczak. *Techniques d'échographie cardiaque*. 2013, Elsevier Masson SAS.
 - Cicala S, Galderisi M, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3(2):135-42.
 - Cinti S, Mitchell G. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55.
 - Cocco, Giuseppe, and Stefano Pandolfi. "Physical exercise with weight reduction lowers blood pressure and improves abnormal left ventricular relaxation in pharmacologically treated hypertensive patients." *The journal of clinical hypertension* 13.1 (2011): 23-29.
 - Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML et al. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a case-control study with new echocardiographic techniques. *Diabetes Metab* 2007; 33: 61-7.
 - Crendal E, Walther G, et al . Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity*. 2013;21:E679–E686.

- Crendal E, Walther G, Vinet A, et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity* 2013;21:E679–E686.
- Crendal E1, Walther G, et al. Left ventricular myocardial dyssynchrony is already present in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):320-4.
- Cuspidi C, Meani S, et al. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives?. *J Hum Hypertens.* 2009;23(11):728-34.
- Cuspidi C, Rescaldani M, et al. Prevalence of echocardiographic left-atrial enlargement in hypertension: A systematic review of recent clinical studies. *Am J Hypertens.* 2013;26:456–464.
- Cuspidi C, Sala C, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9.
- D. Cuff, G. Meneilly, A. Martin, A. Ignaszewski, H. Tildesley, J. Frohlich. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26 (2003),. 2977–2982.
- Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Ducimetière P, Amouyel P. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care.* 2005; 28(2):409-15.
- Dâmaso, Ana Raimunda, et al. "Aerobic plus resistance training was more effective in improving the visceral adiposity, metabolic profile and inflammatory markers than aerobic training in obese adolescents." *Journal of sports sciences* 32.15 (2014): 1435-1445.
- Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging - clinical applications. *Int J Cardiol.* 2009;132:11–24
- Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging - clinical applications. *Int J Cardiol.* 2009;132:11–24.
- Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009.
- Dandona, Paresh, et al. "Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation." *Circulation* 111.11 (2005): 1448-1454.
- de las Fuentes L, Brown AL, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007; 28: 553-9.
- de las Fuentes, Lisa, et al. "Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function." *Journal of the American College of Cardiology* 54.25 (2009): 2376-2381.
- De Mora MM, Aranda P, Barakat S et al. Diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in mild to moderate essential arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 1997; (4); 233-238
- de Salles BF, Simao R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med.* 2010;31(7):441–50. doi: 10.1055/s-0030-1251994.

- de Simone G, Daniels SR et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20: 1251-1260.
- de Simone G, Devereux RB, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc.* 2013 Jun 6;2(3):e000144.
- de Simone G1, Daniels SR, et al Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension.* 2005;45(1):64-8.
- Dekker JM, Girman C, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005;112:666–673.
- Dekker, Mark J., et al. "An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus." *Metabolism* 56.3 (2007): 332-338.
- Demerath EW, Reed D, Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr.* 2008 Nov;88(5):1263-71.
- Deng Y, Alharthi MS, et al. Evaluation of left ventricular rotation in obese subjects by velocity vector imaging. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 424-8.
- Després J P , Lemieux I . Abdominal obesity and metabolic syndrome . *Nature* 2006 ; 444 : 881 – 887.
- Després JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol.* 2015; 31(2):216-22.
- Després, Jean-Pierre. "Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update." *Circulation* 126.10 (2012): 1301-1313.
- Devereux RB, Alonso DR, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986 ;57(6):450-8.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(3):154-70.
- Di Bello V, Santini F, et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1063-1071.
- Di Salvo V, Baron R, et al. Performance characteristics according to playing position in elite soccer. *Int J Sports Med.* 2007;28(3):222-7.
- Di Stante B1, Galandauer, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in obese persons with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1527-8.
- Donal, Erwan, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* (2009): jep095.

- Donal, Erwan, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2009; jep095.
- Donath, Marc Y., and Steven E. Shoelson. "Type 2 diabetes as an inflammatory disease." *Nature Reviews Immunology* 11.2 (2011): 98-107.
- Donato GB, Fuchs SC, et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006 Mar-Apr;13(2):280-5.
- Donnelly, Joseph E., et al. "Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial." *Archives of internal medicine* 163.11 (2003): 1343-1350.
- Dorbala, S. Crugnale S, et al. Effect of body mass index on left ventricular cavity size and ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97 (5):725–729.
- Dorosz, Jennifer L., et al. "Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis." *Journal of the American College of Cardiology* 59.20 (2012): 1799-1808.
- Douglas PS, Berko B, et al . Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(2):461-467.
- Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, et al. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2003;29(5):509–518.
- Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance – the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829–34.
- Dutheil F, Lac G, Lesourd B, et al. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE randomized trial. *Int J Cardiol* 2013;168:3634–3642.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;375:1415–1428.
- Edvardsen T1, Gerber BL, et al. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.
- Eiras, Sonia, et al. "Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP-1 expression." *Cytokine* 51.2 (2010): 207-212.
- El-Kader, SM Abd, A. M. Gari, and AEM Salah El-Den. "Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial." *African health sciences* 13.4 (2014): 857-863.
- Elshahed GS, Ahmed MI, Kamal HM, et al. Evaluation of right and left ventricular systolic and diastolic function in patients with type 1 diabetes using echocardiography and tissue Doppler imaging. *Suez Canal Univ Med J* 2008; 11 (1):65-74.

- Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012:476380.
- Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's/De Sedibus et causis morborum per anatomen indagata/. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:534-5.
- Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1997; 40:125–135.
- Eriksson, K-F., and F. Lindgärde. "Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malmö feasibility study." *Diabetologia* 34.12 (1991): 891-898.
- Eriksson, Michael, et al. "Impact of physical activity and body composition on heart function and morphology in middle-aged, abdominally obese women." *Clinical physiology and functional imaging* 30.5 (2010): 354-359.
- Ernande L, Rietzschel ER, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1266-72.
- Ernande L, Rietzschel ER, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1266-72.
- Eroglu, Serpil, et al. "Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 19.3 (2009): 211-217.
- Ertürk M1, Öner E, et al. The role of isovolumic acceleration in predicting subclinical right and left ventricular systolic dysfunction in patient with metabolic syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(1):42-9
- Eschwège E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s)? . *Annales d Endocrinologie .* 2005 ; 66(2):32-44 .
- Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009 ;10(5):554-63.
- Fang ZY, Yuda S, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611-7.
- Farinha, Juliano Bouffleur, et al. "Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome." *Sports medicine-open* 2.1 (2015): 1-10.
- Farrell S, Cheng YJ, Blair SN. Prevalence of the metabolic syndrome across cardio-respiratory fitness levels in women. *Obes Res.* 2004;12:824–30.
- Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):5970–7.

- Fenk S, Fischer M, Strack C, et al. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J.* 2015;56(2):196-202.
- Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(1):H188-95.
- Ferrara LA1, Cardoni O, et al . Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens.* 2007 Oct;21(10):795-801.
- Fezeu L, Czernichow S, et al . Le syndrome métabolique: une révolution en médecine cardiométabolique. *Revue Francophone des laboratoires.* 2010-Suplement n°419.
- Fisher, Gordon, et al. "Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women." *Obesity* 19.6 (2011): 1131-1136.
- Fisman, Enrique Z., and Alexander Tenenbaum. "Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary." (2014).
- Flegal, K.M., M.D. Carroll & C.L. Ogden. 2012. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 307: 491–497.
- Fontana A, Zambon A, et al .Tissue Doppler, triplane echocardiography, and speckle tracking echocardiography: different ways of measuring longitudinal myocardial velocity and deformation parameters. A comparative clinical study. *Echocardiography.* 2012;29(4):428-37.
- Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.* 2005 ;13(3):608-14.
- Fouad-Tarazi, F et Liebson P, et al. Echocardiographic studies of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension.* 1987 9(2 Pt 2), 1165.
- Fournier SB, Donley DA, et al. Improved arterial-ventricular coupling in metabolic syndrome after exercise training: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:2–11.
- French, Simone A., Robert W. Jeffery, and Rena R. Wing. "Food intake and physical activity: A comparison of three measures of dieting." *Addictive Behaviors* 19.4 (1994): 401-409.
- Fu, Chia-Po, et al. "Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men." *Clinica Chimica Acta* 421 (2013): 98-103.
- G. Di Salvo, V. Di Bello, A. Salustri, F. Antonini-Canterin, S. La Carrubba, C. Materazzo, L. Badano, P. Caso, A. Pezzano, R. Calabrò, and S. Carerj. Early left ventricular longitudinal systolic dysfunction and cardiovascular risk factors in 1,371 asymptomatic subjects with normal ejection fraction: a tissue doppler study. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.),* 28(3) :268–275, Mar. 2011.
- G. Tamborini, D. Brusoni, J. E. Torres Molina, C. A. Galli, A. Maltagliati, M. Muratori, F. Susini, C. Colombo, F. Maffessanti, and M. Pepi. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *The American journal of cardiology,* 102(4) :499–505, Aug. 2008.
- Gaber R, et Kotb NA. Early diagnosis of right ventricular dysfunction in type II diabetes mellitus: value of 3 dimensional strain/strain rate. *Heart mirror J.* 2010;4:80–85.

- Gaborit, B., et al. "Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat." *International Journal of Obesity* 36.3 (2012): 422-430.
- Gaborit, B., N. Venteclef, et al. (2015). "Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or pericoronary location." *Cardiovasc Res.* 108(1): 62-73.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812–9.
- Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1190-8.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14.
- Ganau A, Devereux RB. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8
- Garcia MJ, Thomas JD, et al. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):865-75.
- George K, Oxborough D, et al. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology.* 2005; 569(1) :305-313.
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058–1070.
- Giannopoulou, Ifigenia, et al. "Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes." *Metabolism* 54.7 (2005): 866-875.
- Giannopoulou, Ifigenia, et al. "Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90.3 (2005): 1511-1518.
- Girman CJ, Rhodes T, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 2004 Jan 15;93(2):136-41.
- Gökdeniz T, Erkol A, et al. Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2014.
- Gökdeniz T1, Erkol A, Kalaycıoğlu E, Çağrı Aykan A, Gül İ, Boyacı F. Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2015;32(2):248-56.

- Goldstein, Barry J., Rosario G. Scalia, and Xin L. Ma. "Protective vascular and myocardial effects of adiponectin." *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 6.1 (2009): 27-35.
- Gondoni LA, Titon AM, Silvestri G et al. Short term effects of physical exercise and low calorie diet on left ventricular function in obese subjects: a tissue Doppler study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:358–364.
- Gong H, Tan H, Fang N, Song T, Li S, Zhong M, Zhong M, Zhang W, Zhang Y. Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:300–307.
- Goodpaster BH, Krishnaswami s, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):777-83.
- Gorter, Petra M., et al. "Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease." *Atherosclerosis* 197.2 (2008): 896-903.
- Gower, Barbara A., and Amy M. Goss. "A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes." *The Journal of nutrition* 145.1 (2015): 177S-183S.
- Grandi, Anna M, et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *American journal of hypertension* 2006 ;19(2): 199-205.
- Granér, Marit, et al. "Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8.1 (2015): e001979.
- Greenberg NL, Firstenberg MS, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation.* 2002 Jan 1;105(1):99-105.
- Gregori M, Tocci G, Marra A, Pignatelli G, Santolamazza C, Befani A, Ciavarella GM, Ferrucci A, Paneni F. Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:725–733.
- Greulich S , de Wiza D H , Preilowski S , Ding Z , Mueller H , Langin D , Jaquet
- Greulich S , Maxhera B , et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction . *Circulation* 2012 ; 126 : 2324 – 2334.
- Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90:29–34.
- Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ., et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90:29–34.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):629-36.

- Guirado, Gabriel Negretti, et al. "Combined exercise training in asymptomatic elderly with controlled hypertension: effects on functional capacity and cardiac diastolic function." *Medical Science Monitor Basic Research* 18.7 (2012): CR461-CR465.
- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*. 2007 Sep;30(9):2381-7
- Gulati VK, Katz W, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):979-84.
- H. J. Nesser, W. Tkalec, A. R. Patel, N. D. Masani, J. Niel, B. Markt, and N. G. Pandian. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients : comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 23(8) :666–680, Sept. 2006.
- Haddad F, Doyle R, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008 ;117(13):1717-31.
- Hahn V, Halle M, et al . Physical activity and the metabolic syndrome in elderly German men and women: results from the population-based KORA survey. *Diabetes Care*. 2009 ;32(3):511-3.
- Hammer, Sebastiaan, et al. "Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function." *Journal of the American College of Cardiology* 52.12 (2008): 1006-1012.
- Hara T, Fujiwara H, Nakao H, Mimura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94(5-6):520–6. doi: 10.1007/s00421-005-1374-8.
- Hare, James L., et al. "Application of an exercise intervention on the evolution of diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus: efficacy and effectiveness." *Circulation: Heart Failure* (2011): CIRCHEARTFAILURE-110.
- Hartford M, Wikstrand J, et al. Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension. *Hypertension*. 1984;6(3):329-38.
- Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function--a new approach. *Eur Heart J*. 2000;21:1337–1357.
- Heymsfield SB, Ross R, Wang Z, Frager D. Imaging techniques of body composition: advantages of measurement and new uses. In: Carlson-Newberry SJ, Costello RB, editors. *Emerging technologies for nutrition research*. Washington, DC: National Academy of Science Press; 1997. 127–150.
- Hordern, Matthew D., et al. "Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes." *Heart* 95.16 (2009): 1343-1349.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357– 65.

- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1066–76.
- Hu T, Yao L. Which measures of adiposity predict subsequent left ventricular geometry? Evidence from the Bogalusa Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):319-26.
- Huguenin, Grazielle Vilas Bôas, et al. "Short term low-calorie diet improves insulin sensitivity and metabolic parameters in obese women." *Nutr Hosp* 30.1 (2014): 53-59.
- Hwang YC1, Jee JH, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with abnormal left ventricular diastolic function and structure independent of blood pressure and fasting plasma glucose level. *Int J Cardiol.* 2012 ;159(2):107-11.
- Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity.* 2008;16:1693–1697.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311–1319.
- Iacobellis G1, Ribaldo MC, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2002;10(8):767-73.
- Iacobellis, Gianluca, and Antonio C. Bianco. "Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22.11 (2011): 450-457.
- Iacobellis, Gianluca, and Howard J. Willens. "Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications." *Journal of the American Society of Echocardiography* 22.12 (2009): 1311-1319.
- Iacobellis, Gianluca, et al. "Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects." *Obesity* 16.7 (2008): 1693-1697.
- Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, et al. Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation *Mol Vis.* 2010 8;16:2033-42.
- Ichikawa, Ryoko, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 12 (2013): 38.
- Imbalzano E, Zito C, et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2011 Jul;28(6):649-57.
- Ingul CB, Tjonna AE, et al. Impaired cardiac function among obese adolescents: effect of aerobic interval training. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 852-9.
- Ingul CB, Tjonna AE, Stolen TO et al. Impaired cardiac function among obese adolescents: effect of aerobic interval training. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 852-9.
- Inouye I, Massie B, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1984 ;53(1):120-6.1984.
- Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S371-9.

- Iozzo, P., R. Lautamaki, et al. (2009). "Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity." *J Clin Endocrinol Metab* 94(11): 4472-4482.
- Iriarte M1, Caso R, et al. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1995;75(5):335-9.
- Irving BA, Weltman JY, Patrie JT, et al. Effect of exercise training intensity on nocturnal growth hormone secretion in obese adults with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1979–1986.
- Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ, Addy CL, Pate RR, Durstine JL. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res.* 2002 ;10(10):1030-7.
- Isakson, P., Hammarstedt, A., Gustafson, B., & Smith, U. (2009). Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity role of Wnt, tumor necrosis factor- α , and inflammation. *Diabetes*, 58(7), 1550-1557.
- Iskander, Kirolos, et al. "Obesity-related complications: few biochemical phenomena with reference to tumorigenesis." *The Malaysian journal of pathology* 35.1 (2013): 1.
- Ismail, Irfan, et al. "A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat." *Obesity reviews* 13.1 (2012): 68-91.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683–9.
- Ivanovic BA, Tadic MV, et al. Predictors of global left ventricular function in metabolic syndrome. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 96.5 (2011): 377-385.
- Ivanovic BA, Tadic MV, Simic DV. Are all criteria of metabolic syndrome equally harmful? *Acta Cardiol* 2011; 66: 189-96.
- J. Kjaergaard, C. L. Petersen, A. Kjaer, B. K. Schaadt, J. K. Oh, and C. Hassager. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *European Journal of Echocardiography : The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 7(6) :430–438, Dec. 2006.
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256(6):482-90.
- Janssen I, Craig WM et al . Associations between overweight and obesity with bullying behaviors in school-aged children. *Pediatrics.* 2004;113(5):1187-94.
- Jarnert, Christina, et al. "A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: a report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study." *European journal of heart failure* 11.1 (2009): 39-47.
- Jeong, Jin-Won, et al. "Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease." *Circulation Journal* 71.4 (2007): 536-539.

- Jonker, Jacqueline T., et al. "Exercise and type 2 diabetes mellitus: changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function." *Radiology* 269.2 (2013): 434-442.
- Jonker, Jacqueline T., et al. "Sustained cardiac remodeling after a short-term very low calorie diet in type 2 diabetes mellitus patients." *The international journal of cardiovascular imaging* 30.1 (2014): 121-127.
- Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 ;37(11):1849-55.
- K , Ouwens D M , Eckel J . Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function . *J Cell Mol Med* 2011 ; 15 : 2399 – 2410.
- Kadoglou, N. P. E., et al. "The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes." *Diabetic Medicine* 30.2 (2013): e41-e50.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2289–2304.
- Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC: Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 2000, 8:36-42.
- Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4689–4695.
- Karakurt O, Oztekin S, et al. Impaired right ventricular functions in metabolic syndrome patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39: 549-56.
- Karamitsos TD, Karvounis HI, et al. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study. *Diabetes Care.* 2008;31(2):325-7.
- Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care.* 2005 Feb;28(2):391-7.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014 :943162.
- Keser N, Yildiz S, Kurtog N, Dindar I. Modified TEI index: a promising parameter in essential hypertension? *Echocardiography* 2005; 22: 296-304.
- Khanna R, Kapoor A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Goel PK. Metabolic syndrome & Framingham Risk Score: Observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *The Indian Journal of Medical Research.* 2013;137(2):295-301.
- Khouri SJ, Maly GT, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. 2004. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):290-7.
- Kim H, Cho HO, Cho YK et al. Relationship between early diastolic strain rate imaging and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2008; 23: 271-8.

- Kim H, Cho HO, Cho YK et al. Relationship between early diastolic strain rate imaging and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2008; 23: 271-8.
- Kim HM, Kim KJ, et al. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 18;11:83.
- Kim, Dae Hyun, et al. "Adiponectin Levels and the Risk of Hypertension A Systematic Review and Meta-Analysis." *Hypertension* 62.1 (2013): 27-32.
- Kim, Maeng-Kyu, et al. "Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men." *Journal of Applied Physiology* 106.1 (2009): 5-11.
- Kim, Maeng-Kyu, et al. "Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men." *Journal of Applied Physiology* 106.1 (2009): 5-11.
- Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
- Klötting N Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 ; 15(4):277-87.
- Knuiman MW, Hung J, Divitini ML, et al. Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:235–241.
- Konstantinou DM, Chatzizisis YS, et al . Metabolic syndrome and angiographic coronary artery disease prevalence in association with the Framingham risk score. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(3):201-8
- Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Louridas GE, Giannoglou GD. Metabolic syndrome and angiographic coronary artery disease prevalence in association with the Framingham risk score. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:201–8.
- Koopman LP, McCrindle BW, et al. Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(4):401-410.
- Korosoglou G, Humpert PM, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Apr;35(4):804-11
- Kosmala W, Kucharski W, et al. Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2004 1;94(3):395-9.
- Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus—an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med.* 2007;24:656–663.
- Kosmala, W., et al. "Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance." *Diabetologia* 52.11 (2009): 2306-2316.

- Kouzu, Hidemichi, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 24.2 (2011): 192-199.
- Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res.Rev.* 2009;8:339–348.
- Kuk JL1, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome?. *Diabetes Care.* 2006; 29(3):679-84.
- Kukulski T, Hübbert L, et al. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(3):194-204.
- Kylin E. Studien ueber das Hipertonie-Hyperglyka "mie Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;183:175-6.
- Lafontan M. Inhibition of epinephrine-induced lipolysis in isolated white adipocytes of aging rabbits by increased alpha-adrenergic responsiveness. *J Lipid Res.* 1979;20(2):208-16.
- Lafontan, M. Expansion de la masse grasse, acides gras et adipokines: des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises.* Elsevier Masson, 2013. p. 13-26.
- Lakka TA1, Laaksonen DE, Lakka HM, Männikkö N, Niskanen LK, Rauramaa R, Salonen JT. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 ;35(8):1279-86.
- Lalande S, Petrella RJ, Shoemaker JK. Effect of exercise training on diastolic function in metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:545–550.
- Lamb HJ, van der Meer RW, de Roos A, Bax JJ. Cardiovascular molecular MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34 Suppl 1:99 –104.
- LaMonte MJ, Blair SN, Church TS. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* (1985). 2005 ;99(3):1205-13.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 ;28(1):1-39.
- Lang RM, Bierig M, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
- Lavie CJ, Milani RV, et al. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1460-4.

- Lean ME, Han TS, and Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995 ; 311(6998): 158–161.
- Leggio M, Sgorbini L, Pugliese M et al. Systo-diastolic ventricular function in patients with hypertension: an echocardiographic tissue doppler imaging evaluation study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 177-84.
- Leggio, Massimo, et al. "Effects of exercise training on systo–diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: an echocardiographic study with tissue velocity and strain imaging evaluation." *Hypertension Research* 37.7 (2014): 649-654.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: apremature association? *Endocr Rev* 2003;24:302–12.
- Levelt, E., Rodgers, C., Clarke, W. T., Mahmood, M., Ariga, R., Francis, J. M., ... Neubauer, S. (2015). Effect of exercise on myocardial energy metabolism and relationship between coronary microvascular dysfunction and abnormal myocardial energetics in diabetic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(Suppl 1),
- Levitt Katz L, Gidding SS, et al. Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):39-4.
- Lewington S, Clarke R , et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 14;360(9349):1903-13.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201–29
- Leyvraz C, Verdumo C, et al. Localization of adipose tissue: clinical implications. *Rev Med Suisse*. 2008 Apr 2;4(151):844-7.
- Linares-Segovia B, Guízar-Mendoza JM, Amador-Licon N, Barbosa-Sabanero G., Malacara JM. Effect of an exercise program, on hemodynamic, metabolic and inflammatory markers in obese Mexican adolescents. *Endocrinol Metab Syndr*. 2013;S2:003–008.
- Liu L, Yu S, Khan RS, Ables GP, Bharadwaj KG, Hu Y, Huggins LA, Eriksson JW, Buckett LK, Turnbull AV, et al. DGAT1 deficiency decreases PPAR expression and does not lead to lipotoxicity in cardiac and skeletal muscle. *J Lipid Res*. 2011;52:732–744
- Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M et al. Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 32.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207–258.
- Lorch SM et Sharkey A. Myocardial velocity, strain, and strain rate abnormalities in healthy obese children. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2(1):30-4.
- Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. 2007b. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest*. 117:175–184.

- Mahmud A, Almontaser I, Brown A et al. Left ventricular structural and functional changes in the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4: 81-8.
- Mahmud A, Almontaser I, Brown A et al. Left ventricular structural and functional changes in the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4: 81-8.
- Mancia G, Carugo S, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: Data from the pamela population. *Pressioni arteriose monitorate e loro associazioni. Hypertension*. 2002;39:744–749.
- Mancia G1, Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
- Marañón G. Prediabetic states. *R Novac & C*;1927.
- Marchington, Jacqueline M., Christine A. Mattacks, and Caroline M. Pond. "Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties." *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* 94.2 (1989): 225-232.
- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 4;47(7):1313-27.
- Marwick, Thomas H., et al. "Exercise training for type 2 diabetes mellitus impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association." *Circulation* 119.25 (2009): 3244-3262.
- Matsuzawa N, Nagao T et al 2006 Patched homologue 1 mutations in four Japanese families with basal cell nevus syndrome.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." *Diabetologia* 28 (7): 412–9.
- McGavock, J., R. Victor, et al. (2006). "Adiposity of the heart, revisited." *Ann Intern Med* 144(7): 517-524.
- McManus DD, Xanthakis V, et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community. *Circulation* 2010;121:667-74.
- Mekary, Rania A., et al. "Weight training, aerobic physical activities, and long-term waist circumference change in men." *Obesity* 23.2 (2015): 461-467.
- Messerli FH, Ventura HO, et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1984;77(1):18-22.
- Millen, Aletta, et al. "Effects of short-term exercise training on tissue Doppler indices of left ventricular diastolic function in overweight and obese individuals." *Journal of sports sciences* 32.5 (2014): 487-499.

- Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:443–7.
- Miller LW et Missov. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin.* 2001 Nov; 19(4):547-55.
- Min-Soo Ahn, Jang-Young Kim, et al. Cardiovascular Parameters Correlated with Metabolic Syndrome in a Rural Community Cohort of Korea: The ARIRANG Study. *J Korean Med Sci.* 2010 ; 25(7): 1045–1052.
- Misra A, et Khurana L. The metabolic syndrome in South Asians: epidemiology, determinants, and prevention. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;7(6):497-514
- Mitrovska, S., S. Jovanova, and B. Lazeska. Tissue Doppler Imaging in the Early Detection of Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Diabetic Patients. *Enliven: Clin Cardiol Res.* 2014.1(1): 004.
- Mittal SR. Right ventricular functions in patients with type 2 diabetes below 50 years. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:599-600.
- Mohebhi H, Talebi E, Rahbarizadeh F. Effect of intensity raining on plasma adiponectin concentration in male rat, [in Persian]. *Olympic .* 2008;16(4):13.
- Molmen-Hansen, Harald Edvard, et al. "Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients." *European journal of preventive cardiology* 19.2 (2012): 151-160.
- Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views* 2010; 11: 103-8.
- Moradi, F. (2015). Changes of Serum Adiponectin and Testosterone Concentrations Following Twelve Weeks Resistance Training in Obese Young Men. *Asian Journal of Sports Medicine*, 6(4), e23808.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:167–205.
- Moreno-Ruíz LA, Ibarra-Quevedo D, et al. Oxidative Stress State Is Associated with Left Ventricular Mechanics Changes, Measured by Speckle Tracking in Essential Hypertensive Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:502107.
- Morricone L, Malavazos AE, et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res* 2002;10:489–498.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
- Movahed MR et Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol.* 2008;13(2):89-91.

- Mulè G, Calcaterra I, et al. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(9):890-907.
- 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. *Echocardiography* 2009; 26: 262-71.
- Myśliński W, Mosiewicz J, et al. Right ventricular function in systemic hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998;12(3):149-55.
- Nagarajan, Vijayasarithi, et al. "Cardiac function and lipid distribution in rats fed a high-fat diet: in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 304.11 (2013): H1495-H1504.
- Nagueh [1] SF, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33
- Nagueh [2] SF, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165-93.
- Nahar, S, Ahmed C, et al. Early Detection of Right Ventricular Dysfunction by Myocardial Performance Index in Diabetic Patients. *2015 University Heart Journal* 10.1: 3-6.
- Nakai H, Takeuchi M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 926-32.
- Nakajima T, Fujioka S, et al Noninvasive study of left ventricular performance in obese patients: influence of duration of obesity. *Circulation*. 1985;71(3):481-6.
- Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M et al. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 382-90.
- Nassis, George P., et al. "Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls." *Metabolism* 54.11 (2005): 1472-1479.
- Nelson, M., L. Szczepaniak, et al. (2014). "Cardiac steatosis and left ventricular dysfunction in HIVinfected patients treated with highly active antiretroviral therapy." *JACC Cardiovasc Imaging* 7(11): 1175-1177.
- 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.
- 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.
- Nicolini E1, Martegani G, et al. Left ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome: influence of gender. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(8):771-5.
- Nyman K, Graner M, Pentikainen MO, Lundbom J, Hakkarainen A, Sirén Nieminen MS, Taskinen MR, Lundbom N, Lauerma K. Cardiac steatosis and left ventricular function in men with metabolic syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:10.

- Nyman, Kristofer, et al. "Cardiac steatosis and left ventricular function in men with metabolic syndrome." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15.1 (2013): 1-11.
- O'Leary, Valerie B., et al. "Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat." *Journal of Applied Physiology* 100.5 (2006): 1584-1589.
- Obadah Al Chekatie, M., and Joseph G. Akar. "Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: A Review." *JAFIB: Journal of Atrial Fibrillation* 2.10 (2012).
- Obert P, Gueugnon C, et al. Two-dimensional strain and twist by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 2397-405.
- Ofstad, Anne Pernille, et al. "Neutral impact on systolic and diastolic cardiac function of 2 years of intensified multi-intervention in type 2 diabetes: The randomized controlled Asker and Bærum Cardiovascular Diabetes (ABCD) study." *American heart journal* 168.3 (2014): 280-288.
- Ogawa, Kishiko, et al. "Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women." *Mediators of inflammation* 2010 (2010).
- Oh JK1, Appleton CP, et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(3):246-70.
- Ojji DB, Adebisi AA, et al. Left ventricular geometric patterns in normotensive type 2 diabetic patients in Nigeria: an echocardiographic study. *Prev Cardiol.* 2009;12(4):184-8.
- Okura, Tomohiro, et al. "Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction." *Obesity* 15.10 (2007): 2478-2484.
- Olson, T. P., et al. "Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women." *International journal of obesity* 31.6 (2007): 996-1003.
- Orhan AL, Uslu N, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography* 2010; 27: 236-43.
- Orhan AL, Uslu N, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography* 2010; 27: 236-43.
- Ostman J, Arner P, et al. Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism.* 1979 Dec;28(12):1198-205.
- Otto ME, Belohlavek M, Khandheria B, Gilman G, Svatikova A, Somers V. Comparison of right and left ventricular function in obese and nonobese men. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1569–1572.
- Paneni F, Gregori M, et al. Do diabetes, metabolic syndrome or their association equally affect biventricular function? A tissue Doppler study. *Hypertens Res* 2013; 36: 36-42
- Paris, Michael, and Marina Mourtzakis. "Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 19.2 (2016): 125-130.
- Park HS1, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med.* 2005 Mar;22(3):266-72.

- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003. 24;163(4):427-36.
- Park, Sang-Kab, et al. "The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women." *Journal of physiological anthropology and applied human science* 22.3 (2003): 129-135.
- Parsaee M, Bahmanziari P, et al. Obvious or subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus (Type II): an echocardiographic tissue deformation study. *J Tehran Heart Cent.* 2012;7:177–181.
- Pascual M, Pascual DA, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart.* 2003 Oct;89(10):1152-6.
- Patel DA1, Srinivasan SR, et al 2009. Influence of the metabolic syndrome versus the sum of its individual components on left ventricular geometry in young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2009 Jul 1;104(1):69-73.
- Pattyn N. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* 2013;43(2):121-33.
- Pauliks LB, Chan KC, et al. Regional myocardial velocities and isovolumic contraction acceleration before and after device closure of atrial septal defects: a color tissue Doppler study. *Am Heart J.* 2005;150(2):294-301.
- Pedrinelli R1, Canale ML, et al. Right ventricular dysfunction in early systemic hypertension: a tissue Doppler imaging study in patients with high-normal and mildly increased arterial blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28(3):615-21.
- Pela G, Bruschi G, Cavatorta A et al. Doppler tissue echocardiography: myocardial wall motion velocities in essential hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 108-17.
- Pelà G, Regolisti G, et al. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5(4):262-71.
- Perk G, et Tunick PA. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography—From Technical Considerations to Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:234–243.
- Peterson LR, Waggoner AD, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1399-404.
- Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. « Assessment of myocardial function. A review of quantification methods and results using tagged MRI. » *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005; 7: 501-6
- Phillips, Melody D., et al. "Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women." *Med Sci Sports Exerc* 44.11 (2012): 2099-2110.

- Pierdomenico, Sante D., et al. "Prediction of carotid plaques in hypertensive patients by risk factors, left ventricular hypertrophy, and epicardial adipose tissue thickness." *Heart and vessels* 28.3 (2013): 277-283.
- Porter SA, Massaro JM. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1068-75.
- Rabkin, S. W. "Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity." *Obesity reviews* 8.3 (2007): 253-261.
- Rakowski H, Appleton C, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(5):736-60.
- Rath, V. K., Doyle, M., Yamrozik, J., Williams, R. B., Caruppennan, K., Truman, C., Biederman, R. W. (2008). Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: A practical approach. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 10(1), 36.
- Ratto E, Viazi F, et al. Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. *J Human Hypertension* 2015;6: 1-6.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Redon J1, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26(10):1891-900.
- Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2013;4(6):270-81.
- Reingold, J. S., J. M. McGavock, et al. (2005). "Determination of triglyceride in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289(5): E935-939.
- RI Yaseen, Ahmed M, et al . Assessment of abnormal LV myocardial deformation properties in obese patients by 2D based strain and strain rate imaging. *The Egyptian Heart Journal*. 2015; 67(3):83–191.
- Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, de Jong HW, Lubberink M, Romijn JA, Bax JJ, de Roos A, Twisk JW, Heine RJ, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1524–1532.
- Ring-Dimitriou, Susanne, et al. "The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome." *European journal of applied physiology* 98.5 (2006): 472-481.
- Roberts CK1, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013; 3(1): 1–58.

- Roche AF, Siervogel RM, et al. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(12):2831–2838.
- Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X, Liao D. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009 ;40(1):200-5
- Rosa EC, Moysés VA, et al. Left Ventricular Hypertrophy Evaluation in Obese Hypertensive Patients. Effect of Left Ventricular Mass Index Criteria. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78(4): 347-351.
- Ross, Robert, et al. "Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial." *Obesity research* 12.5 (2004): 789-798.
- Roussel, Anne-Marie, et al. "Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese." *Journal of the American College of Nutrition* 28.1 (2009): 16-21.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713.
- Russo C, Jin Z, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1368–1374.
- Ryu J1, Yong HS, et al. Relation of coronary atherosclerosis and metabolic syndrome in asymptomatic subjects: evaluation with coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29 Suppl 2:101-7.
- Saba MM, Ibrahim MM, et al. Gender and the relationship between resting heart rate and left ventricular geometry. *J Hypertens.* 2001;19:367–373.
- Sacre, Julian W., et al. "Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes." *JACC: Cardiovascular Imaging* 3.12 (2010): 1207-1215.
- Salas-Salvadó, J., et al. "Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease." *European journal of clinical nutrition* 62.5 (2008): 651-659.
- Saltijeral A, Isla LP, et al. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obes (Silver Spring).* 2011;19:2268–73.
- Santos M et Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428.

- Santra S1, Basu AK, et al. Comparison of left ventricular mass in normotensive type 2 diabetes mellitus patients with that in the nondiabetic population. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2(1):50-6.
- Schillaci G, Pirro M, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45:1078–1082.
- Schmidt, Jakob Friis, et al. "Soccer training improves cardiac function in men with type 2 diabetes." *Med Sci Sports Exerc* 45.12 (2013): 2223-2233.
- Schmitz, K. H., et al. "Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study." *International journal of obesity* 24.11 (2000): 1475-1487.
- Schmitz, Kathryn H., et al. "Strength training and adiposity in premenopausal women: strong, healthy, and empowered study." *The American journal of clinical nutrition* 86.3 (2007): 566-572.
- Schrauwen-Hinderling, Vera B., et al. "Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.4 (2010): 1932-1938.
- Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29(4):531-56.
- Schuster, Iris, et al. "Diastolic dysfunction and intraventricular dyssynchrony are restored by low intensity exercise training in obese men." *Obesity* 20.1 (2012): 134-140.
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2013). Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*, 12, 48.
- Seligman, Beatriz GS, et al. "Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial." *Metabolism* 60.12 (2011): 1736-1740.
- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1988-2001.
- Seo JM, Park TH, Lee DY et al. Subclinical Myocardial Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients without Hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19: 134-9.
- Shafiee, G., Ahadi, Z., Qorbani, M., Kelishadi, R., Ziauddin, H., Larijani, B., & Heshmat, R. (2015). Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian-III study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14(1), 1.
- Shaw SM, Fox DJ, Williams SG. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. *Int J Cardiol* 2008; 130:319–325.
- Shibata, Wataru, et al. "Cutting edge: the I κ B kinase (IKK) inhibitor, NEMO-binding domain peptide, blocks inflammatory injury in murine colitis." *The Journal of Immunology* 179.5 (2007): 2681-2685.

- Silaghi, Alina, et al. "Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293.5 (2007): E1443-E1450.
- Singh, Navneet, et al. "Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue—a marker of visceral adiposity." *Mcgill J Med* 10.2 (2007).
- Sivesgaard K, Christensen SD, et al. Speckle tracking ultrasound is independent of insonation angle and gain: an in vitro investigation of agreement with sonomicrometry. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):852–858.
- Sjøli B1, Ørn S, et al. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):24-33.
- Skilton, M. R., et al. "The effects of obesity and non-pharmacological weight loss on vascular and ventricular function and structure." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10.10 (2008): 874-884.
- Slentz, Cris A., et al. "Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study." *Archives of internal medicine* 164.1 (2004): 31-39.
- Sliem H, Nasr G, et al. Global left ventricular performance in non-diabetic non-hypertensive metabolic syndrome adults. *World Journal of Cardiology*. 2011;3(2):48-53.
- Snowling, Neil J., and Will G. Hopkins. "Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients a meta-analysis." *Diabetes care* 29.11 (2006): 2518-2527.
- Sokmen A, Sokmen G, et al. The impact of isolated obesity on right ventricular function in young adults. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Aug;101(2):160-8.
- Soldatos G, Jandeleit-Dahm K, et al. Large artery biomechanics and diastolic dysfunction in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 54-60.
- Solomon SD1, Zelenkofske S, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2581-8.
- Sousa, C., Gonçalves, S. et al. (2010). Treated arterial hypertension-which echocardiographic parameters should we monitor. *Rev Port Cardiol*, 29(01), 49-54.
- Spirito P, Maron BJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(3):518-26.
- Srikanthan, Krithika, et al. "Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population." *International Journal of Medical Sciences* (2015).
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010; 53: 1331-40.
- Stefanidis A, Bousboulas S, Kalafatis J et al. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 647-53.

- Stensvold D, Tjønnå AE, Skaug EA, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol*. 2010; 108(4):804–810.
- Stewart, Kerry J. "Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health." *Jama* 288.13 (2002): 1622-1631.
- Stewart, Kerry J., et al. "Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance." *Heart* 92.7 (2006): 893-898.
- Stoddard MF, Tseuda K, et al. The influence of obesity on left ventricular filling and systolic function. *Am Heart J*. 1992;124(3):694-9.
- Strackowski, Marek, et al. "Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.10 (2002): 4602-4606.
- Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:141-59.
- Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet*. 2002 20;359(9315):1430-2.
- Sun JP, Lam YY, Wu CQ et al. Effect of age and gender on left ventricular rotation and twist in a large group of normal adults - A multicenter study. *Int J Cardiol* 2012.
- Sun JP, Lam YY, Wu CQ et al. Effect of age and gender on left ventricular rotation and twist in a large group of normal adults - A multicenter study. *Int J Cardiol* 2012.
- Sürücü H, Tatlı E, et al . Evaluation of the effects of obesity on heart functions using standard echocardiography and pulsed wave tissue Doppler imaging. *South Med J*. 2008;101(2):152–157
- Sutherland GR, Di Salvo G, et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:788–802.
- Tadic M, Cuspidi C, et al . Effects of the metabolic syndrome on right heart mechanics and function. *Can J Cardiol*. 2014;3:325–331
- Tadic M, Cuspidi C, Slijivic A, Andric A, Ivanovic B, Scepanovic R, Ilic I, Jozika L, Marjanovic T, Celic V. Effects of the metabolic syndrome on right heart mechanics and function. *Can J Cardiol*. 2014;3:325–331.
- Tadic M, Ilic S, et al. Prediabetes, Diabetes and Left Heart Deformation. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:1062-4.
- Tadic M, Ivanovic B, et al . Metabolic syndrome impacts the right ventricle: true or false? *Echocardiography*. 2011;28:530–538.
- Tadic M, Ivanovic B, Kostic N et al. Metabolic syndrome and left ventricular function: is the number of criteria actually important? *Med Sci Monit* 2012; 18(5): CR282-9.
- Tadic M1, Ivanovic B, et al. Metabolic syndrome and right ventricle: an updated review. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):608-16.

- Tadic, Marijana, et al. "Left Ventricular Mechanics in Untreated Normotensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Two-and Three-dimensional Speckle Tracking Study." *Echocardiography*. 2015;32(6): 947-955.
- Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:16405.
- Tassan-Mangina S., Codorean D., Metivier M. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141–146.
- Tayyareci Y, Yurdakul S, et al. Impact of myocardial acceleration during isovolumic contraction in evaluating subclinical right ventricular systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Echocardiography*. 2010;27:1211–1218.
- Thomas, Jennifer L. "Helpful or harmful? Potential effects of exercise on select inflammatory conditions." *The Physician and sportsmedicine* 41.4 (2013): 93-100.
- Thorstensen A, Dalen H, et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Mar;11(2):149-56.
- Tigen K, Karaahmet T, Kirma C et al. Diffuse late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance predicts significant intraventricular systolic dyssynchrony in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 416-22.
- Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346–354. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822.
- Tong C, Li C, Song J, Liu H, Deng Y. Assessment of right ventricular free wall longitudinal myocardial deformation using speckle tracking imaging in normal subjects. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28:194–196.
- Trøseid, Marius, et al. "The effect of exercise on serum levels of interleukin-18 and components of the metabolic syndrome." *Metabolic syndrome and related disorders* 7.6 (2009): 579-584.
- Tumuklu MM, Etikan I, et al . Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography* 2007; 24: 802-9.
- Tuomilehto, Jaakko, et al. "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance." *New England Journal of Medicine* 344.18 (2001): 1343-1350.
- Turhan H, Yasar AS, Yagmur J et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular function: evaluated by using the index of myocardial performance. *Int J Cardiol* 2009; 132: 382-6.
- Turner, Michael J., et al. "Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55.4 (2000): M245-M251.

- Uematsu M. Speckle tracking echocardiography - Quo Vadis? *Circ J.* 2015;79(4):735-41.
- Ueno, Koji, et al. "Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions." *Circulation Journal* 73.10 (2009): 1927-1933.
- Umpierre, Daniel, et al. "Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Jama* 305.17 (2011): 1790-1799.
- Unger, R. H., and L. Orci. "Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity." *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 24 (2000).
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158–1164.
- Utter, Alan C., et al. "Influence of diet and/or exercise on body composition and cardiorespiratory fitness in obese women." *International journal of sport nutrition* 8.3 (1998): 213-222.
- Utz, Wolfgang, et al. "Moderate dietary weight loss reduces myocardial steatosis in obese and overweight women." *International journal of cardiology* 167.3 (2013): 905-909.
- Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the form of obesity. *Press Med* 1947;30:339-40.
- Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013 ;62:1513–1521.
- Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014 1;14:9.
- Varli, Murat, et al. "Effects of weight loss on ventricular systolic and diastolic functions and left ventricular mass assessed by tissue Doppler imaging in obese geriatric women: preliminary report." *Aging clinical and experimental research* 22.3 (2010): 206-211.
- Veille JC et Hanson R. Obesity, pregnancy, and left ventricular functioning during the third trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):980-3.
- Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(10):1043-51.
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinines. *Eur Heart J.* 2013 Mar 22; [Epub ahead of print].
- Ventetuolo CE, Lima JA, Barr RG, Bristow MR, Bagiella E, Chahal H, Kizer JR, Lederer DJ, Bluemke DA, Kawut SM. The renin-angiotensin system and right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Pulm Circ.* 2012;2:379–386.
- Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, Hercberg S, Castetbon K. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health* (2013) 58:855–864.

- Vinereanu D, Khokhar A, Tweddel AC, Fraser AG. Estimation of global left ventricular function from the velocity of long-axis shortening. *Echocardiography*. 2002;19:177–185.
- Vinereanu D, Khokhar A, Tweddel AC, Fraser AG. Estimation of global left ventricular function from the velocity of long-axis shortening. *Echocardiography*. 2002;19:177–185.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014 Sep 22;9(9):e107294
- Vogel M, Schmidt MR, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*. 2002;105(14):1693-9.
- Voigt JU, Pedrizzetti G 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-1.
- Von Bibra, H., et al. "Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes." *Heart* 90.12 (2004): 1483-1484.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):697-738.
- Wang J, Houry DS, Yue Y et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1283-9.
- Wang JJ, Li HB, et al. How well does the metabolic syndrome defined by five definitions predict incident diabetes and incident coronary heart disease in a Chinese population?. *Atherosclerosis*. 2007 May;192(1):161-8.
- Weidemann F, Jamal F et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002.
- Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283(2):H792-9.
- Wierzbowska-Drabik K, Chrzanowski L, Kapusta A et al. Severe obesity impairs systolic and diastolic heart function - the significance of pulsed tissue Doppler, strain, and strain rate parameters. *Echocardiography* 2013; 30: 904-11.
- Wierzbowska-Drabik K1, Chrzanowski L, et al. Severe obesity impairs systolic and diastolic heart function - the significance of pulsed tissue Doppler, strain, and strain rate parameters. *Echocardiography*. 2013;30(8):904-11.
- Wildman RP, Muntner P, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008 ;168(15):1617-24.

- Willens HJ, Chakko SC, et al. Tissue Doppler imaging of the right and left ventricle in severe obesity (body mass index >35 kg/m²) *Am J Cardiol*. 2004; 94(8):1087–1090.
- Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al. Recreational physical activity and ten-year weight change in a us national cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:279–86.
- Williamson, David F. "Descriptive epidemiology of body weight and weight change in US adults." *Annals of internal medicine* 119.7_Part_2 (1993): 646-649.
- Wing, RENA R. "Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues." *Medicine and science in sports and exercise* 31.11 Suppl (1999): S547-52.
- Wong CY, Byrne NM, O'Moore-Sullivan T et al. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index >30 kg/m²). *Am J Cardiol* 2006;98:1593–1598.
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081-7.
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):611–616.
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY et al. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1686-91.
- Wood, P.L. (2014). Mass spectrometry strategies for clinical metabolomics and lipidomics in psychiatry, neurology, and neuro-oncology. *Neuropsychopharmacology*, 39(1): 24-33.
- Woodiwiss AJ, Libhaber CD, et al . Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodelling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2008;21:1144-51.
- Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, Hirata K, Augustus A, Kako Y, Seo T, Hu Y, Lutz EP, Merkel M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2003;111:419–426.
- Yalçın F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart*. 2002;87(4):336–9
- Yalçın F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart*. 2002;87(4):336–9.
- Yamada A, Luis SA, et al. Reproducibility of regional and global longitudinal strains derived from two-dimensional speckle-tracking and doppler tissue imaging between expert and novice readers during quantitative dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Aug;27(8):880-7.
- Yamaoka, Kazue, and Toshiro Tango. "Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis." *BMC medicine* 10.1 (2012): 1.

- Yildirimturk O, Tayyareci Y, et al. The impact of body mass index on right ventricular systolic functions in normal and mildly obese healthy patients: a velocity vector imaging study. *Echocardiography*. 2011;28:746–752.
- Zahiti BF, Gorani DR, Gashi FB et al. Left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients: detection and evaluation by tissue Doppler imaging. *Acta Inform Med* 2013; 21: 120-3.
- Zambon S, Zanoni S, Romanato G, et al. Metabolic Syndrome and All-Cause and Cardiovascular Mortality in an Italian Elderly Population The Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care* 2009;32:153–159.
- Zarich SW, Kowalchuk GJ, et al. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol*. 1991 1;68(4):377-81.
- Zhang C, Rexrode KM, et al. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008; 117(13):1658-67.
- Zheng, Huan, et al. "Improved left ventricular diastolic function with exercise training in hypertension: a Doppler imaging study." *Rehabilitation research and practice* 2011 (2011).
- Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004 ;53(11):1503-11.
- Zile MR et Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:295–300.

Résumé

Le syndrome métabolique (SM) est une entité clinique caractérisée par le regroupement d'un ensemble de facteurs de risque, dont l'accumulation contribue à un accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Sa prévalence n'a cessé de croître au cours de ces dernières décennies au niveau de la population mondiale, en lien notamment avec des changements du style de vie incluant une plus grande sédentarité et une alimentation riche en graisses. Le SM est classiquement associé à un remodelage et à des anomalies diastoliques qui concernent le cœur gauche ; et des travaux récents ayant eu recours à l'imagerie de déformation témoignent également d'une dysfonction régionale systolique précoce. Le cœur droit est très peu documenté et pour l'ensemble de la pompe cardiaque les mécanismes explicatifs des atteintes fonctionnelles restent largement inexpliqués. Nos connaissances quant à l'impact de mesures hygiéno-diététiques sur la fonction myocardique régionale, gauche comme droite, sont également très pauvres. Ainsi, les objectifs majeurs du présent travail sont d'évaluer dans le SM l'effet d'une intervention reposant sur une diète alimentaire couplée à un programme d'activités physiques sur la fonction myocardique régionale ventriculaire droite et gauche, et d'étudier les inter-relations, à l'inclusion et en réponse aux modifications du style de vie, entre les principaux facteurs du SM et la fonction myocardique régionale. La population est composée de 100 sujets SM asymptomatiques répartis aléatoirement en 3 groupes selon la modalité d'exercice physique (dominante « résistance » ou « endurance à intensité élevée, mixte à intensité modérée), la restriction calorique (de 500 à 700 kcal/j) étant commune à tous les patients. Un groupe témoin (n=40) apparié en âge et sexe est également étudié. Le recours à l'échographique transthoracique en mode « speckle tracking imaging » permet l'évaluation des déformations longitudinales myocardiques du ventricule gauche (VG) et de la paroi libre du ventricule droit (VD). Nos résultats confirment les anomalies régionales diastoliques et systoliques VG mais démontrent pour la première fois qu'elles concernent également le cœur droit. Notre programme interventionnel réduit la prévalence du SM et de ses facteurs individuels, et améliore significativement la fonction régionale VG et VD, tant systolique que diastolique. Le tissu adipeux viscéral, et en particulier le tissu adipeux épicaudique, l'inflammation systémique, impliquant à la fois les adipocytokines pro- (PAI-1, TNF- α) et anti-inflammatoires (adiponectine) et l'hyperglycémie chronique, facteurs impactés par le SM et améliorés en réponse à l'intervention, apparaissent comme des contributeurs indépendants importants de la dysfonction régionale droite et gauche. Le rôle du tissu adipeux épicaudique semble central, potentiellement via des effets autocrines et paracrines, ce tissu devrait ainsi constituer une cible thérapeutique future d'intérêt majeur dans le traitement des maladies cardiométaboliques.

Mots clés : Syndrome métabolique, Tissu adipeux épicaudique, Inflammation, Dysfonction myocardique, Exercice, Nutrition.

Abstract

The metabolic syndrome (MetS) is a clinical entity which is characterized by the combination of a set of risk factors, the accumulation of which contributes to a high risk of cardiovascular disease. Its prevalence has grown steadily during the past decades, principally as a result of poor eating habits and sedentary lifestyle. The SM is classically associated with cardiac remodeling and diastolic abnormalities involving the left heart; and recent studies using cardiac imaging deformation also reflect a regional early systolic dysfunction. The right heart is poorly documented and for both right and left heart underlying mechanisms of functional impairments remain largely unknown. Our knowledge about the impact of lifestyle changes on left and right myocardial function are also very poor. Thus, the main objectives of this thesis were to evaluate in MetS patients the effect of lifestyle intervention based on food diet with exercise training on right and left ventricular regional myocardial function, and to study the relationships, at baseline and in response to changes in lifestyle, among the main factors of MetS and regional myocardial function. The population consisted of 100 asymptomatic MetS male and female randomly divided into 3 groups according to exercise modality (dominant high-intensity "resistance" or "endurance", or mixed of moderate intensity), caloric restriction (500 to 700 kcal / d) being common to all patients. A control group (n = 40) matched by age and sex was also evaluated. The use of transthoracic ultrasound in the "speckle tracking imaging" mode allowed the assessment of longitudinal myocardial deformations of the left ventricle (LV) and the free wall of the right ventricle (RV). Our results confirmed the regional LV diastolic and systolic abnormalities previously described in the literature but demonstrated for the first time they also concern the right heart. Our interventional program reduced MetS prevalence and its individual factors, and significantly improved both systolic and diastolic LV and RV regional dysfunction. Visceral adipose tissue, especially epicardial adipose tissue, systemic inflammation, involving both pro- (PAI-1, TNF- α) and anti-inflammatory (adiponectin) adipocytokines as well as chronic hyperglycemia, all factors affected by MetS and significantly improved in response to the intervention, appeared as significant independent contributors of the right and left regional dysfunction. The role of the epicardial adipose tissue seems central, potentially via autocrine and paracrine effects, and this tissue should thus be considered as future therapeutic target of major interest in the treatment of cardiometabolic diseases.

Key words: Metabolic syndrome, epicardial adipose tissue, inflammation, myocardial dysfunction, Exercise, Nutrition.