

DIABÈTE, OBÉSITÉ ET COMPLICATIONS CARDIAQUES

Le cœur du patient diabétique est à haut risque. À côté de l'ischémie myocardique qui résulte du cumul des facteurs de risque, l'insuffisance cardiaque est une complication plus méconnue mais grave du diabète et de l'obésité.



François Picard, Pierre dos Santos, Bogdan Catargi

Services de cardiologie et d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France.

bogdan.catargi@chu-bordeaux.fr

Le diabète a atteint des proportions épidémiques en raison de la prévalence croissante de l'obésité d'une part et de l'évolution de la pyramide des âges dans les pays développés d'autre part. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à plus de 347 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde et ce chiffre devrait doubler d'ici 2030.^{1,2} En 2004, on estimait que 3,4 millions de personnes étaient décédées des conséquences d'une hyperglycémie à jeun qui précède le diabète.³ L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde malgré les progrès thérapeutiques.⁴

Diabète, coronaropathie et maladies cardiovasculaires

On estime que plus de la moitié des patients atteints de diabète de type 2 vont mourir de causes liées à une maladie cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, maladie artérielle périphérique ou insuffisance cardiaque. Dans la population diabétique, la mortalité cardiovasculaire est 2 à 3 fois plus élevée que dans la population générale et ce chiffre serait même plus élevé chez les femmes. Cette ma-

joration du risque est indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Inversement, dans la population cardiologique générale, on retrouve environ 20 à 30 % de patients diabétiques. Dans les grands essais portant sur l'insuffisance cardiaque, 20 à 35 % des sujets inclus sont diabétiques. Pour ce qui est du syndrome coronaire aigu, on estime à environ 30 % la proportion de patients diabétiques.

Le diabète est donc un facteur de risque majeur de développer une cardiopathie. Il multiplie par 2 à 4 le risque de développer une coronaropathie. Les sujets diabétiques, même sans autre facteur de risque, sont considérés comme étant d'emblée à haut risque cardiovasculaire.⁵ Une augmentation de 1 % de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) augmente de 10 à 30 % le risque de complication cardiovasculaire.

Lors d'une hospitalisation pour syndrome coronaire aigu, la présence d'un diabète mais aussi le niveau de la glycémie à l'admission, prédisent la mortalité précoce et à 1 an (multipliée d'un facteur 1,5 à 2), le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'un état de choc et le risque de complication hémorragique. À 5 ans d'un syndrome coronaire aigu, le taux de mortalité peut atteindre

50 % chez les patients diabétiques, soit plus du double de celui des sujets non diabétiques.⁶ Le contrôle strict de la glycémie améliore significativement le pronostic et réduit ces complications.

Ces différences de pronostic entre sujets diabétiques et non diabétiques s'expliquent non seulement par le caractère plus étendu et plus complexe des lésions des artères coronaires mais également par l'accumulation des facteurs de risque, le profil plus athérogène des lipoprotéines, les troubles neurovégétatifs, l'augmentation de la production de substances vasoconstrictrices et pro-inflammatoires, la majoration du stress oxydant, la dysfonction endothéliale conduisant à une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne, l'activité fibrinolytique réduite, l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire et de la coagulation. L'utilisation de *stents* actifs lors d'un syndrome coronaire aigu chez un sujet diabétique est recommandée pour toutes ces raisons.⁷

Dans un contexte cliniquement stable, toutes les études montrent qu'il faut préférer une technique de revascularisation chirurgicale, indépendamment de la fonction ventriculaire gauche. À titre d'exemple, l'étude FREEDOM, publiée il y a quelques mois, confirme la nette

supériorité de la revascularisation par pontage chez le patient coronarien diabétique stable et bien traité avec une réduction à 5 ans du risque relatif de mortalité toute cause, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal de 30 %.⁸ Les bénéfices de la revascularisation par pontage étaient indépendants du caractère bi- ou tritronculaire des atteintes coronariennes, de la fraction d'éjection du ventricule gauche, du sexe, de l'origine ethnique, de l'atteinte ou non de l'interventriculaire antérieure, du degré d'insuffisance rénale ou du taux d'HbA1c. La baisse spectaculaire de la mortalité d'origine coronarienne observée au cours des 20 dernières années, attribuée au progrès du traitement médical, a été telle que le dépistage même de l'ischémie myocardique en vue d'une revascularisation est sujet à controverse.⁹

L'effet protecteur de l'équilibre glycémique sur la survenue de la microangiopathie et des maladies cardiovasculaires est désormais bien établi par les résultats des études UKPDS/EDIC dans le diabète de type 2. Cet effet protecteur cardiovasculaire n'a pas été confirmé par trois grandes études (ACCORD, ADVANCE, VADT) chez les patients diabétiques de type 2 anciens. En revanche, le suivi de la cohorte UKPDS suggère que l'HbA1c doit être contrôlée ($\leq 7\%$) précocement, dès le diagnostic. En pratique clinique, il est recommandé d'adapter cette cible glycémique aux patients âgés ou avec des comorbidités ($\leq 8\%$).¹⁰

Le traitement des autres facteurs de risque est essentiel pour réduire le risque de complications macrovasculaires. Le contrôle de la pression artérielle avec un objectif inférieur à 130-80 mmHg doit faire appel en priorité à l'utilisation des molécules qui modulent le système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] ou sartans). Une baisse trop marquée de la pression artérielle, à moins de 110-60 mmHg, se traduit par une augmenta-

tion de l'incidence des atteintes cardiovasculaires.¹¹ L'indication d'un traitement par statine reste d'actualité chez tous les diabétiques. L'objectif du taux de cholestérol lié aux protéines de basse densité doit être bas ($< 0,7$ g/L) en prévention secondaire, et inférieur à 1 g/L en prévention primaire. Toutes ces recommandations sont de classe I et de niveau de preuve A dans les dernières recommandations européennes de cardiologie.¹²

L'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire chez les patients diabétiques, mais peut être utilisée chez les sujets à très haut risque et notamment en cas d'atteinte rénale.

Insuffisance cardiaque : une complication méconnue mais grave du diabète

L'insuffisance cardiaque est la seule maladie cardiovasculaire dont l'incidence et la prévalence continuent d'augmenter. Elle est la première cause d'hospitalisation après 65 ans et génère un coût considérable pour l'Assurance maladie. Comme son épidémiologie est liée à l'âge, au diabète, à l'obésité et à l'hypertension artérielle, on s'attend à une véritable épidémie dans les années à venir.¹³ Son pronostic reste sombre avec une mortalité annuelle estimée à 10 % et environ 50 % à 5 ans, pronostic finalement plus péjoratif que celui de nombreux cancers ! Près de 40 % des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque sont diabétiques.

L'insuffisance cardiaque n'est pas à proprement parler une maladie. Il s'agit plutôt d'un syndrome clinique regroupant des entités très variées ayant finalement comme seul socle commun la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque en rapport avec une cardiopathie. L'insuffisance cardiaque est le point d'aboutissement ultime de toutes les cardiopathies et son origine peut être multifactorielle (cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, valvulopathie). Pour schématiser, on distingue deux

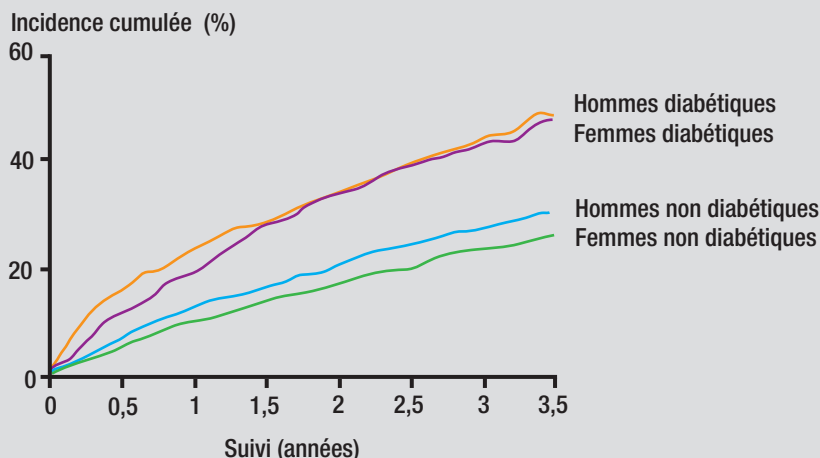
entités de présentation de cette maladie mais dont la physiopathologie, l'épidémiologie et la prise en charge diffèrent :

- l'insuffisance cardiaque systolique à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) altérée ; le cas typique est celui d'un homme d'une soixantaine d'années, aux antécédents d'infarctus du myocarde. On estime actuellement que l'insuffisance cardiaque systolique représente environ la moitié des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Sa prise en charge est bien codifiée, comprenant une trithérapie par IEC ou sartan (en cas d'intolérance), bêtabloquant, antagoniste du récepteur minéralocorticoïde. L'ivabradine est indiquée si le patient est en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 batt/min ;¹⁴

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche peu altérée ou préservée ; elle touche préférentiellement la femme hypertendue âgée de plus de 75 ans. Elle touche l'autre moitié de la population des insuffisants cardiaques, mais est moins bien connue ; elle semble être finalement liée à une anomalie du couplage ventriculo-artériel et à un excès de rigidité ventriculaire. Il existe également dans ce syndrome des anomalies infracliniques de la fonction systolique, ce qui explique pourquoi on ne parle plus désormais d'insuffisance cardiaque diastolique. Aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité et la seule recommandation est de prévenir l'apparition/aggravation de ce syndrome en contrôlant strictement la pression artérielle. Le pronostic est sombre, comparable à celui de l'insuffisance cardiaque systolique. Les comorbidités sont fréquentes : hypertension artérielle, insuffisance rénale, diabète, obésité et apnées du sommeil.¹⁵

Les patients diabétiques peuvent développer les deux formes d'insuffisance cardiaque. Dans l'étude CHARM qui a évalué l'intérêt du candésartan dans l'insuffisance cardiaque, on trouvait la même proportion de patients diabétiques

Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation due à une insuffisance cardiaque



Mortalité toutes causes

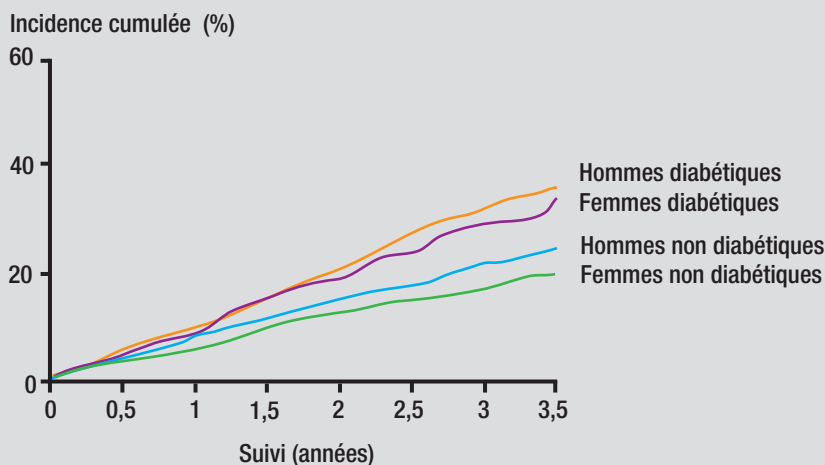


FIGURE 1 Évolution du pronostic des patients insuffisants cardiaques inclus dans le programme CHARM selon leur statut diabétique ou non. D'après la réf.16.

dans le groupe qui avait une FEVG $\leq 40\%$ que dans le groupe à FEVG $> 40\%$.¹⁶ Dans l'étude historique de Framingham, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est 3,5 fois plus élevée chez le sujet diabétique (risque multiplié par 2 chez l'homme et par 5 chez la femme). Environ 12 % des patients diabétiques de type 2 ont une insuffisance cardiaque documentée, et plus de 30 % dès qu'il

s'agit de patients diabétiques âgés. Environ 3 % des patients diabétiques de type 2 développent chaque année une insuffisance cardiaque.¹⁷ Chaque augmentation de 1 % du taux d'HbA1c majore le risque de développer une insuffisance cardiaque de 12 à 15 %, et ce risque est même multiplié par 4 si l'HbA1c est supérieure à 10,5 %.¹⁸ La présence d'un diabète est un facteur

indépendant de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque quelle que soit la FEVG, et ce risque apparaît même plus marqué en cas de FEVG peu altérée ou préservée (fig. 1).

Les patients diabétiques ont une capacité d'exercice plus réduite que des sujets insuffisants cardiaques non diabétiques. Par ailleurs, la dyspnée, principal symptôme d'insuffisance cardiaque, est souvent moins ressentie par les patients diabétiques et moins précocement, sans doute en raison d'une moindre activité physique. Réciproquement, la présence d'une insuffisance cardiaque favoriserait la survenue de diabète.¹⁹ L'explication serait l'hyperactivité du système nerveux sympathique, la sédentarité souvent associée à l'insuffisance cardiaque et l'insulinorésistance.

Cardiomyopathie diabétique

La fréquence de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques est directement liée à l'incidence de l'hypertension artérielle et à l'ischémie myocardique. Cette ischémie peut être la conséquence d'une coronaropathie, mais aussi d'une altération de la microcirculation cardiaque et de la dysfonction endothéliale. Indépendamment de ces facteurs, il existe une altération cardiaque propre aux personnes diabétiques, la cardiomyopathie diabétique. Elle résulte d'un ensemble d'anomalies fonctionnelles, biochimiques et morphologiques qui sont spécifiques du cœur diabétique. Elle débute par une atteinte de la fonction diastolique.

Structuellement, le cœur d'un sujet diabétique présente des modifications par rapport à celui d'une personne non diabétique : masse ventriculaire gauche augmentée, parois plus épaisses, dilatation plus importante de l'oreillette gauche (témoignant d'une élévation chronique des pressions de remplissage du ventricule gauche), fibrose interstitielle, dysfonction diastolique et systolique. Les deux ventricules sont touchés. Il faut souligner que ces anomalies architectu-

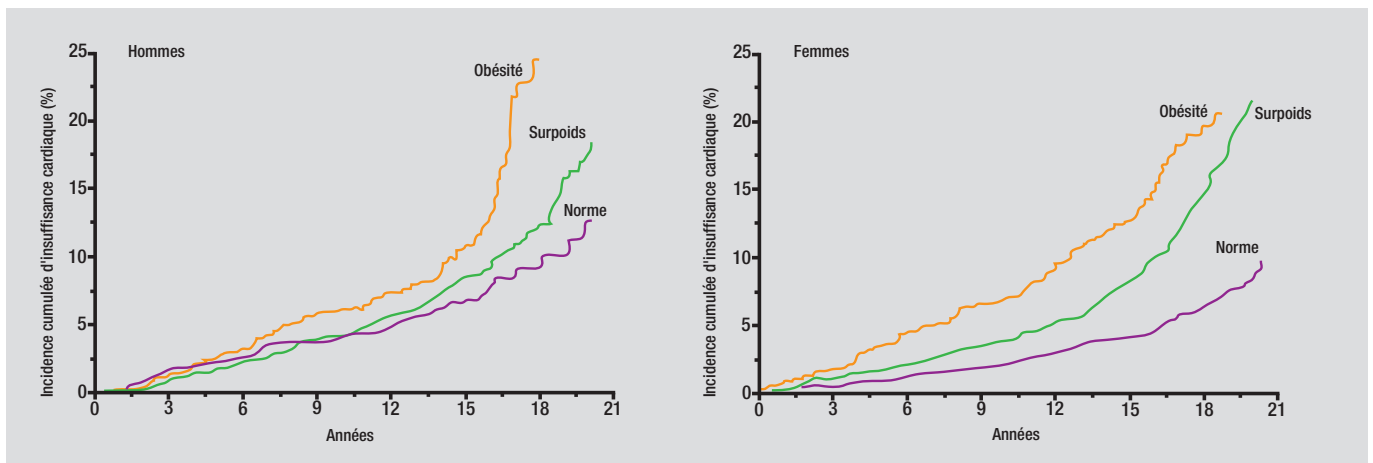


FIGURE 2 Risque croissant de développer une insuffisance cardiaque en fonction de la présence d'une surcharge pondérale ou d'une obésité, chez l'homme à gauche et chez la femme à droite. D'après la réf.22.

rales sont aussi observées chez le patient obèse.

L'altération de la contractilité cardiaque de la cardiomyopathie diabétique résulte de plusieurs phénomènes complexes :²⁰

- l'hyperglycémie au long cours qui favorise l'inflammation et la réticulation du collagène et induit de fibrose, à l'origine d'une diminution de la complaisance ventriculaire (glucotoxicité myocardique) ;
- les acides gras libres en excès qui sont à l'origine de la perturbation de la bio-énergétique myocardique avec leur utilisation aux dépens de la glycolyse aérobie. De plus, l'accumulation de lipides dans le myocarde induit une stéatose cardiaque ;
- une altération de l'homéostasie calcique avec réduction de la recapture de calcium par le réticulum sarcoplasmique ;
- des altérations de la microcirculation associant dysfonction endothéliale, diminution de la densité capillaire et augmentation de la perméabilité vasculaire conduisant à une majoration du volume extracellulaire. L'augmentation de la distance pour la diffusion de l'oxygène favorise l'apoptose des cellules myocardiques et la fibrose ;
- une stimulation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui favorise une hypertrophie cardiomyo-

cytaire et un excès de fibrose ;

- une augmentation de la rigidité artérielle induisant une majoration de la postcharge ventriculaire gauche et réduisant la perfusion coronarienne ;
- une neuropathie autonome cardiaque avec un système sympathique dominant, responsable d'une accélération délétère du rythme cardiaque au repos, d'une baisse de la variabilité du rythme sinusal, d'une moindre réduction de la fréquence cardiaque en récupération d'un effort et d'un excès d'arythmies.

Certains de ces éléments sont précoces dans la cardiopathie métabolique et précèdent le diabète.²¹

Obésité et maladies cardiovasculaires

L'obésité abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire important. Outre le cumul des facteurs de risque classiques (le syndrome métabolique) y compris le diabète, l'obésité favorise la dysfonction endothéliale et augmente le risque de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque, de fibrillation atriale, d'accident vasculaire cérébral et de dysautonomie sympathique. Le syndrome d'apnées du sommeil, souvent présent, est un facteur de risque indépendant d'hypertension artérielle.

Inversement, on estime qu'une réduction pondérale de 1 kg permet de réduire d'environ 1 mmHg les pressions artérielles diastolique et systolique.

Obésité et insuffisance cardiaque

L'obésité altère le fonctionnement cardiaque, et est en soi un puissant facteur prédictif de survenue d'une insuffisance cardiaque. Elle expose à une incidence élevée de dilatation et d'hypertrophie ventriculaire gauche, elle augmente la masse myocardique et provoque fréquemment une dysfonction diastolique. Dans la cohorte de Framingham,²² chaque augmentation d'un point de l'indice de masse corporelle (IMC) est associée à un excès de risque de développer une insuffisance cardiaque de 5 % chez l'homme et de 7 % chez la femme. Comparativement aux sujets normaux, le risque de développer une insuffisance cardiaque est globalement multiplié par 2 chez les obèses. Et ce risque est croissant en fonction du degré d'obésité (fig. 2).

L'adipocyte, qui agit comme un organe endocrine qui sécrète des cytokines pro-inflammatoires, joue un rôle central dans la pathogenèse et les complications de l'obésité (fig. 3).

Les éléments qui concourent à la

genèse d'une cardiopathie métabolique sont assez similaires à ceux présents dans la cardiopathie diabétique (*v. supra*). Si plusieurs études ont clairement montré qu'une réduction du poids volontaire (régime, activité physique) est bénéfique, une perte de poids non intentionnelle est associée à un pronostic péjoratif. En effet, en cas d'insuffisance cardiaque sévère, on assiste à un état hypercatabolique d'origine multifactoriel évoluant vers la cachexie cardiaque. Dans l'analyse rétrospective du programme CHARM, un IMC à l'inclusion inférieur à 20 kg/m² et une perte de plus de 5 % du poids initial sont clairement associés à une majoration du risque de mortalité.²³

Effet des traitements de l'insuffisance cardiaque sur le diabète

Le traitement de l'insuffisance cardiaque du patient diabétique n'a pas de particularités par rapport aux patients non diabétiques. Certaines molécules peuvent avoir des effets significatifs

sur l'équilibre glycémique. Les bêtabloquants, pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque, favorisent l'insulinorésistance et la prise de poids et peuvent dégrader l'équilibre glycémique. En fait, tous les bêtabloquants ne sont probablement pas égaux devant cet effet délétère, et les plus récents (nébivolol, carvedilol...) sont à privilégier. Les bêtabloquants cardiosélectifs masquent moins les signes d'hypoglycémie. L'effet hyperglycémiant des diurétiques, et particulièrement des thiazidiques, est bien connu. Plusieurs études suggèrent un bénéfice de l'utilisation des IEC ou des sartans sur la prévention de l'apparition de nouveaux cas de diabète. Dans l'essai NAVIGATOR qui a évalué l'intérêt du valsartan dans une population de sujets intolérants au glucose et à haut risque cardiovasculaire, on a noté une réduction très significative de l'incidence de diabète de 14 % dans le groupe « sartan » par rapport au groupe « placebo ».²⁴ Enfin, le bénéfice des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (éplérénone, spironolactone) est aussi important dans les sous-groupes de patients

diabétiques que non diabétiques, mais une vigilance particulière de la kaliémie en cas d'insuffisance rénale est recommandée.

Traitements antidiabétiques et insuffisance cardiaque

Si le traitement de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique n'a pas de particularités, il en est de même pour le traitement du diabète chez l'insuffisant cardiaque. Une relation causale directe entre hyperglycémie et insuffisance cardiaque n'ayant pas été établie à ce jour, les objectifs d'HbA1c doivent être prudents en présence de cette comorbidité, et les hypoglycémies sont à éviter.¹⁰ Les glitazones qui majorent significativement le risque d'insuffisance cardiaque ne sont plus disponibles en France. La metformine a été « revisitée » par plusieurs grandes études, certes rétrospectives mais partant sur un grand nombre de patients. Le risque d'acidose lactique sous metformine n'est pas significatif. Le pronostic des patients diabétiques insuffisants cardiaques est meilleur sous metformine que sous sulfamides hypoglycémiant ou insuline ;²⁵ celle-ci est toujours contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale associée. À l'instar des recommandations sur la prise en charge du patient diabétique en post-infarctus, les sulfamides de nouvelle génération qui interfèrent moins avec le préconditionnement cardiaque sont à privilégier.²⁶ Enfin, la classe des incrétines ne semble pas affecter la fonction cardiaque et ces molécules pourraient même avoir un effet positif, mais les résultats des grandes études sont en cours.

Conclusion

Le cœur du patient diabétique est à haut risque. À côté de l'ischémie myocardique qui résulte du cumul des facteurs de risque, l'insuffisance cardiaque est une complication plus méconnue mais grave du diabète et de l'obésité. Des

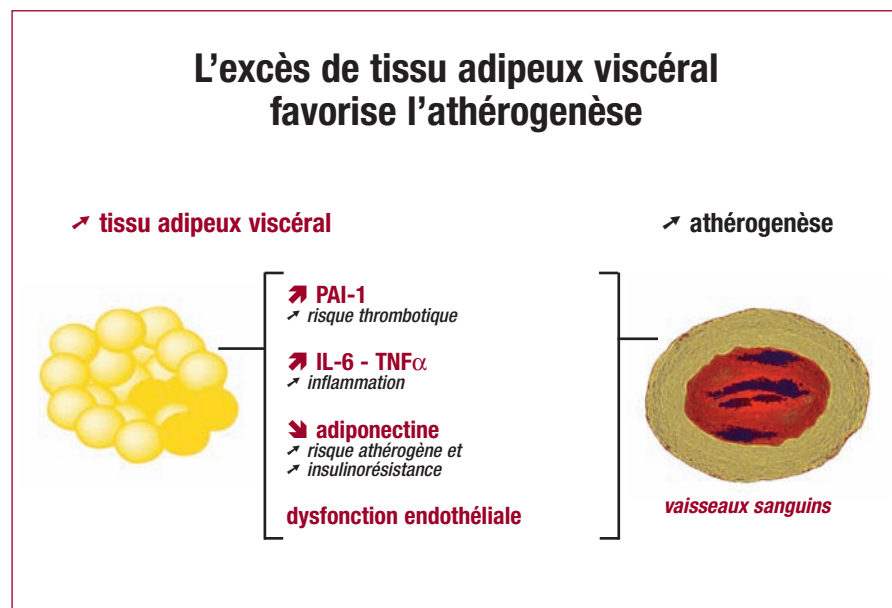


FIGURE 3 IL-6 : Interleukine 6 ; PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor 1 ; TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
D'après Després JP et al. Facteurs de risque associés à l'obésité : le point de vue du métabolicien. Ann Endocrinol 2000;61:31-8.

progrès thérapeutiques sont donc nécessaires. Ces progrès doivent à la fois être prudents mais aussi tenir compte de ce risque pour ne pas qu'il y ait confusion entre bénéfices et risques des nouveaux médicaments. Enfin, la prise en charge du patient diabétique cardiaque est complexe et doit être assurée de façon moderne, pluridisciplinaire, en regroupant cardiologues, endocrinologues-diabétologues et médecins généralistes. •

F. Picard déclare ne pas avoir de liens d'intérêt, P. dos Santos et B. Catargi n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

SUMMARY Diabetes, obesity and heart complications

Although epidemiologic analyses suggest a correlation between higher rates of cardiovascular disease and chronic hyperglycemia, to date, no randomized clinical trial has convincingly demonstrated a beneficial effect of intensive therapy on macrovascular outcomes in individuals with long-standing type 2 diabetes. In contrast, intensive initial control in individuals with newly diagnosed diabetes has long-term benefit in decreasing the risk of myocardial infarction, diabetes-related death, and overall death. There is strong, consistent evidence that the relationship between blood glucose levels and cardiovascular risk extends into the no diabetic range and obesity. Therefore, multifactorial risk reduction should be a top priority for prevention of macrovascular complications. We should keep in mind that obesity and diabetes also increase the risk of heart failure independent of coronary heart disease and hypertension and may cause a cardiomyopathy, a frequent, forgotten,

and often fatal complication. This multifactorial disease should be treated by a multidisciplinary team.

RÉSUMÉ Diabète, obésité et complications cardiaques

Si le diabète est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires démontré par les études rétrospectives, les bénéfices de l'équilibre glycémique ne sont pas clairement établis par les études d'intervention. En revanche, un contrôle précoce de la glycémie diminue les complications cardiovasculaires car le risque débute probablement tôt, dès l'hyperglycémie à jeun et l'obésité. La réduction des autres facteurs de risque doit être vigoureuse et précoce pour éviter les complications cardiovasculaires. Parmi celles-ci, l'insuffisance cardiaque est une complication fréquente, méconnue et grave du diabète et de l'obésité. La prise en charge doit être moderne, pluridisciplinaire, basée sur la collaboration entre cardiologues, endocrinologues-diabétologues et médecins généralistes.

RÉFÉRENCES

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
2. World Health Organization. Diabetes fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>
3. World Health Organization. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobaHealthRisks_report_Front.pdf
4. World Health Organization. Global status report on non communicable diseases 2010. Geneva, 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
5. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
6. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
7. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. ; Task force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
8. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. FREEDOM trial investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
9. Valensi P. Ischémie myocardique silencieuse. Dépister ou ne pas dépister. Telle est la question. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:509-11.
10. Haute Autorité de santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique, janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
11. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. ; INVEST investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension*. 2004;44:637-42.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
13. Dhirga R, Vasan RS. Diabetes and the risk of heart failure. *Heart Fail Clin* 2012;8:125-33.
14. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
15. Ennezat PV, Le Jemtel TH, Logeart D, Maréchaux S. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: une maladie de système? *Rev Med Interne* 2012;33:370-80.
16. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. CHARM investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377-85.
17. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-41.
18. Erqou S, Lee CT, Suffoletto M, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2013;15:185-93.
19. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224-40.
20. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010;16: 971-9.
21. Mandavia CH, Pulakat L, DeMarco V, et al. Over-nutrition and metabolic cardiomyopathy. *Metabolism* 2012;61:1205-10.
22. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
23. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:2641-50.
24. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. ; NAVIGATOR study group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
25. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
26. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab* 2012;38:113-27.