



Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique

A poorly known complication of diabetes: Diabetic cardiomyopathy

**B. Bauduceau¹, L. Bordier¹,
X. Chanudet²**

¹ Service d'endocrinologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin,
Saint-Mandé.

² Service de cardiologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin,
Saint-Mandé.

Résumé

Les complications cardiovasculaires du diabète représentent la première cause de mortalité des diabétiques et la maladie coronaire y occupe une place prépondérante. Cependant, la cardiomyopathie diabétique mérite d'être mieux connue en raison de sa fréquence et de sa gravité. Elle se présente, cliniquement, par une insuffisance cardiaque en rapport avec une dysfonction diastolique précédant une altération de la fonction systolique. Le pronostic de l'insuffisance cardiaque des diabétiques est mauvais. Un dépistage plus précoce s'avère donc nécessaire afin d'améliorer la prise en charge par une équipe réunissant cardiologues et diabétologues.

Mots-clés : Diabète – complications – coronaropathie – cardiomyopathie – insuffisance cardiaque.

Summary

Diabetic cardiovascular complications are the main cause of diabetic patients' mortality. Due to its severity and frequency, diabetic cardiomyopathy should be better known. Heart failure via diastolic dysfunction is the consequence of diabetic cardiomyopathy; afterwards decrease of systolic function can appear. Heart failure prognosis in diabetic patients is poor. Detection of diabetic cardiomyopathy could improve this prognosis through a better collaboration between cardiologists and diabetologists.

Key-words: Diabetes – complications – coronaropathy – cardiomyopathy – heart failure.

Introduction

Chacun sait que les manifestations cardiovasculaires occupent le premier rang des complications du diabète. En effet, la maladie coronaire, l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque et la neuropathie végétative font l'objet de nombreuses publications. En revanche, la cardiomyopathie diabétique n'est habituellement mentionnée que de façon succincte, en fin de chapitre [1]. Ce fait

tient au caractère relativement récent de son individualisation et à la difficulté de son diagnostic [2, 3]. Toutefois, cette entité, dont la physiopathologie est très particulière, est à l'origine, ou concourt à l'installation, d'une insuffisance cardiaque dont le pronostic fait toute la gravité. Une meilleure connaissance de la cardiomyopathie diabétique rend donc nécessaire une étroite collaboration entre cardiologues et diabétologues.

Correspondance :

Lyse Bordier
Service d'endocrinologie
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
69, avenue de Paris
94160 Saint-Mandé
lbordier@club-internet.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Une définition clinique par défaut

À un stade évolué, la cardiomyopathie diabétique se présente cliniquement comme une insuffisance cardiaque qui survient chez des diabétiques de type 1 ou de type 2. Comme ce tableau n'offre aucun signe distinctif, il est difficile de juger la part de responsabilité d'une maladie coronaire ou d'une HTA, qui sont fréquemment associées chez les diabétiques.

La caractéristique de la cardiomyopathie diabétique tient à son mécanisme qui associe, du moins au début, une dysfonction diastolique et une conservation de la fonction systolique. Cette particularité s'explique, sur le plan anatomique, par une fibrose interstitielle et une hypertrophie du myocarde [3]. Bien que cette insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée ne soit pas l'apanage du diabète, les constatations échographiques d'une dysfonction diastolique chez un diabétique normotendu et sans coronaropathie fait fortement évoquer le diagnostic [4]. Malheureusement, cette situation exemplaire n'est pas fréquente, en raison de l'intrication habituelle des différents facteurs pouvant générer une insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque : une complication fréquente du diabète

Si la maladie coronaire est longtemps apparue comme la complication cardiovasculaire vedette du diabète, l'insuffisance cardiaque, qui peut en être la conséquence, fait aujourd'hui partie des préoccupations essentielles des diabétologues et des cardiologues.

L'étude de Framingham avait déjà montré que les hommes et les femmes diabétiques avaient, respectivement, deux et cinq fois plus de risque de développer une insuffisance cardiaque que les sujets non diabétiques [5]. Toutes les études plus récentes confirment ces premières observations [6]. Globalement, dans les différents essais et registres, 20 à 40 % des insuffisants cardiaques sont diabétiques. Toutefois, alors que la particularité de la cardiomyopathie diabétique tient à

la prépondérance de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, la prévalence du diabète chez les insuffisants cardiaques est identique, que la fonction systolique soit conservée ou non [7]. Ce fait tient à l'intrication des autres facteurs d'insuffisance cardiaque, notamment l'HTA et l'insuffisance coronarienne. Enfin, l'insuffisance cardiaque diastolique n'est pas l'apanage du diabète et, notamment, s'observe fréquemment chez les sujets âgés, qu'ils soient diabétiques ou non [8, 9].

Une physiopathologie complexe

Les particularités hémodynamiques de la cardiomyopathie diabétique tiennent aux modifications histologiques du myocarde, qui sont les conséquences de mécanismes multiples, complexes et imparfaitement connus.

Les particularités hémodynamiques

L'altération longtemps silencieuse de la relaxation diastolique du ventricule gauche constitue la caractéristique la plus remarquable de la cardiomyopathie diabétique. Ce phénomène est en rapport avec un remodelage ventriculaire et une hypertrophie du myocarde, qui entraînent une diminution de la compliance.

Cette dysfonction diastolique est relativement précoce et très fréquente, puisqu'elle intéresserait près de la moitié des diabétiques normotendus et bien équilibrés [10]. Elle précède, en moyenne de 10 ans, la survenue d'une dysfonction systolique. Ainsi, dans l'histoire de la cardiomyopathie diabétique, le myocarde est hypertrophié, ce qui entraîne une diminution de ses facultés de relaxation avant qu'une dilatation du ventricule gauche puisse être observée au stade de l'insuffisance cardiaque congestive.

L'anatomopathologie du myocarde à l'origine des perturbations hémodynamiques

Les différentes études nécropsiques ont permis de rattacher l'hypertrophie du myocarde à celle des cardiomyocytes, ainsi qu'à une augmentation des fibro-

blastes et du collagène responsables d'une fibrose interstitielle. Ces constatations sont à l'origine de la diminution de l'élasticité des parois cardiaques. L'altération de la compliance ventriculaire conduit à une majoration de l'activité de la systole auriculaire qui aide activement au remplissage ventriculaire.

Des mécanismes biochimiques et cellulaires multiples

La multiplicité des explications mécanistiques rend malaisée la compréhension des phénomènes à l'origine de la dysfonction ventriculaire. Les acteurs incriminés ne s'excluent d'ailleurs pas entre eux [4, 11] :

- l'hyperinsulinémie, conséquence de l'insulinorésistance, pourrait entraîner une hypertrophie des cardiomyocytes et le développement de la matrice extracellulaire à l'origine de l'hypertrophie myocardique [12] ;
- l'accumulation de triglycérides et d'acides gras non estérifiés jouerait un rôle central, en induisant cette insulinorésistance et en majorant le stress oxydatif par la production de radicaux superoxydes cytotoxiques [13]. Ces mécanismes altèrent la contractilité cellulaire myocardique et peuvent même conduire à une apoptose cellulaire ;
- les propriétés vasomotrices des petites artères du myocarde peuvent être diminuées par la dysfonction endothéliale, très fréquente et très précoce au cours du diabète ;
- les qualités structurales des protéines sont susceptibles d'être altérées par l'accumulation des produits de la glycation. Une anomalie de la synthèse et une dégradation accélérée des protéines assurant la contractilité des cellules myocardiques ont également été mises en évidence chez l'animal ;
- une inflammation de bas grade, marquée par une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou de l'interleukine-6 (IL-6), peut également jouer un rôle, puisqu'elle est associée de façon indépendante à l'incidence de l'insuffisance cardiaque et ce, dès le stade du « pré-diabète » [9, 14] ;
- enfin, l'implication de la neuropathie autonome dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique semble probable [15].

Ces différents mécanismes, dont certains restent hypothétiques, expliquent globalement de quelle façon la dysfonction diastolique peut s'installer, par le développement d'une hypertrophie myocardique à l'origine de la diminution de la compliance ventriculaire.

Une présentation clinique non spécifique

Rien ne permet cliniquement de rattacher un tableau d'insuffisance cardiaque à une cardiomyopathie diabétique. En effet, la symptomatologie n'a pas de caractère spécifique et peut se manifester sous la forme d'épisodes intermittents paroxystiques, mais également de façon plus chronique. La cardiomyopathie diabétique intéresse vraisemblablement un grand nombre de malades, mais il est bien difficile de faire la part de ce qu'il convient d'imputer au vieillissement, à la coronaropathie ou à l'HTA. D'ailleurs, à un stade évolué, une cardiopathie hypertensive voit disparaître l'élévation tensionnelle initiale, de sorte qu'une dysfonction diastolique peut sembler isolée, mais être en réalité secondaire. Les données échocardiographiques apportent des éléments intéressants, montrant un respect de la fonction systolique et une altération des indices de remplissage du ventricule gauche [16]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque ne fait pas encore partie des examens de routine, faute d'une disponibilité des appareillages, bien qu'il s'agisse de l'examen de référence pour l'évaluation de l'hypertrophie cardiaque [17].

Deux situations se présentent en pratique clinique :

- soit une dysfonction diastolique est observée chez un patient âgé, hypertendu ou coronarien : le diagnostic de cardiomyopathie associée est possible, mais sans certitude ;
 - soit, plus rarement, cette dysfonction diastolique est découverte chez un diabétique encore relativement jeune, qui n'a jamais été hypertendu, et qui n'est pas coronarien : le diagnostic de cardiomyopathie est alors probable.
- Une fibrillation auriculaire, favorisée par l'âge et la surcharge de l'oreillette

gauche, peut compliquer l'évolution [8]. Après une période plus ou moins longue de dysfonction diastolique, qui peut être cliniquement silencieuse, un tableau plus habituel de dysfonction systolique est susceptible de s'installer. La présentation clinique et échocardiographique rejoint alors celle des insuffisances cardiaques congestives quelles qu'en soient les causes. Son pronostic dépend de la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mais il s'agit d'une affection grave, puisque le taux de survie à 5 ans, dans l'étude de Framingham, était de 25 % chez l'homme et de 38 % chez la femme. Ainsi, dans toutes les études, la présence d'une insuffisance cardiaque est de mauvais pronostic et expose, en moyenne, à une mortalité de 20 % à 1 an et de 50 % à 5 ans [18].

Un dépistage précoce est donc souhaitable, avec des modalités variables et complémentaires selon les auteurs, et notamment la réalisation :

- d'un ECG ;
- d'une échographie cardiaque ;
- d'une épreuve d'effort ;
- d'un dosage du *brain natriuretic peptide* (BNP).

Toutefois, l'élévation du BNP ne permet pas de faire la différence entre dysfonction systolique et diastolique.

La découverte d'une cardiomyopathie débutante amène à recommander un exercice physique régulier, à améliorer le contrôle glycémique et à lutter contre les autres facteurs favorisant l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

Traitement

Le traitement de la cardiomyopathie diabétique ne se distingue pas des principes habituels de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. La question de l'intérêt d'un contrôle glycémique optimal dans la prévention et l'amélioration clinique de cette complication est naturellement essentielle. Cependant, la présence d'une insuffisance cardiaque peut modifier les conditions d'emploi des traitements hypoglycémisants et se heurter, notamment chez les diabétiques âgés, à des difficultés liées au terrain et aux pathologies associées.

Intérêt d'un contrôle glycémique optimal

La qualité du contrôle glycémique semble conditionner la survenue d'une insuffisance cardiaque. L'élévation de 1 % du taux de l'HbA_{1c} au cours de l'*United Kingdom prospective study* (UKPDS) était responsable d'une majoration de 8 % de l'incidence de l'insuffisance cardiaque [19]. Enfin, le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque est corrélé à la rétinopathie diabétique, ce qui plaide en faveur de la responsabilité de la micro-angiopathie et, par conséquent, de l'équilibre glycémique.

Au cours du diabète de type 1, le risque de développer une insuffisance cardiaque était multiplié par un facteur proche de 4, après ajustement sur les autres facteurs en cause, chez les sujets dont le taux d'HbA_{1c} était supérieur à 10,5 %, par rapport à ceux dont le taux d'HbA_{1c} était inférieur à 6,5 %. Ces résultats, observés dans une étude d'une durée moyenne de 9 ans, portant sur 20 985 diabétiques de type 1, plaident en faveur d'un rôle bénéfique joué par un contrôle glycémique optimal [18].

Les résultats des études observationnelles chez des diabétiques de type 2, bien que certains soient discordants, s'inscrivent également en faveur de l'effet favorable d'un bon contrôle glycémique sur l'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque [6, 19, 20]. Toutefois, les différentes études d'intervention publiées en 2008, et rassemblées au sein d'une méta-analyse, ne montrent pas de protection de l'insuffisance cardiaque dans les groupes à traitement glycémique intensif [21]. Cependant, ces études sont hétérogènes et ont une durée de suivi relativement courte.

Les moyens du contrôle glycémique

Les différentes options thérapeutiques du traitement du diabète de type 2 nécessitent de prendre en compte l'existence d'une insuffisance cardiaque, même débutante, qu'elle soit en rapport ou non avec une cardiomyopathie.

- **Les mesures portant sur l'amélioration du mode de vie, de la diététique et de l'activité physique** permettent de réduire l'incidence de l'insuffisance

cardiaque des diabétiques. Leur mise en œuvre doit être encouragée lors de séances d'éducation thérapeutique permettant, de façon conjointe, de réduire l'incidence de l'insuffisance cardiaque et d'améliorer le contrôle du diabète [15].

- **L'utilisation de la metformine** a fait longtemps l'objet d'une crainte, qui paraît aujourd'hui très exagérée. En effet, plusieurs études récentes montrent que la morbidité et la mortalité des diabétiques insuffisants cardiaques s'avère plus faible lorsque la metformine est utilisée seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux, comparativement aux malades traités par sulfamides hypoglycémiant [22-24]. Des précautions d'emploi doivent cependant être observées lors des épisodes de décompensation.

- Toutes les études portant sur **les gli-tazones** (pioglitazone, rosiglitazone) faisaient état d'une majoration des épisodes d'insuffisance cardiaque, en rapport avec une rétention hydrosodée. Ainsi, la présence d'une insuffisance cardiaque, même débutante, constituait une contre-indication formelle à cette classe médicamenteuse [21]. Le retrait de ces molécules a réglé ce problème, du moins en France, puisque la piogli-

tazone est encore disponible dans pratiquement tous les pays, à l'exception de l'Allemagne et de la France.

- **Les sulfamides hypoglycémiant et l'insuline** ont fait l'objet d'études dont les résultats sont contradictoires en ce qui concerne les liens entre ces médicaments et l'insuffisance cardiaque. Quoi qu'il en soit, la présence d'une insuffisance cardiaque ne doit pas limiter leur prescription chez les diabétiques qui le nécessitent.

- Les médicaments agissant sur l'axe des incrétines, **inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-4), et analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) surtout**, présentent un intérêt potentiel sur le plan cardiovasculaire, mais ce dernier est encore imprécis du fait du manque de recul dans l'utilisation de ces molécules récentes. En revanche, il n'existe pas de contre-indication cardiovasculaire à leur utilisation.

- Enfin, **l'espoir serait qu'un traitement plus spécifique des complications du diabète puisse être développé**, permettant de rompre les produits de glycation dont l'accumulation est impliquée dans la pathogénie de la cardiomyopathie [25].

Traitement de l'insuffisance cardiaque des diabétiques

La restriction sodée, la prescription des diurétiques, des bêtabloquants et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine constituent la base du traitement de l'insuffisance cardiaque, que les malades soient diabétiques ou non. Quelques points méritent toutefois d'être soulignés.

- **Les bêtabloquants** sont moins utilisés chez les diabétiques, en raison d'une mauvaise réputation qu'ils ne méritent pas. En effet, le bénéfice que l'on peut en attendre dans le traitement de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique est comparable à celui observé chez les non-diabétiques. Leur place, en cas d'insuffisance cardiaque diastolique, est moins bien définie, mais ils paraissent toutefois également intéressants dans cette situation.

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)** sont très utilisés chez les diabétiques pour leurs effets antihypertenseurs, ainsi que pour leur rôle favorable sur la néphroprotection et le pronostic des cardiopathies ischémiques. Ces classes médicamenteuses procurent le même bénéfice chez les diabétiques et les non-diabétiques en cas d'insuffisance cardiaque systolique. Ces médicaments sont également probablement utiles en cas d'insuffisance cardiaque liée à une dysfonction diastolique. Toutefois, l'effet des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II serait moindre chez les diabétiques. Enfin, aucune donnée spécifique aux diabétiques n'est disponible avec les antagonistes de l'aldostérone. L'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine nécessite une surveillance régulière chez les patients diabétiques, en raison du risque majoré d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Ce traitement médical de l'insuffisance cardiaque permet d'améliorer les symptômes. En revanche, les différentes thérapeutiques utilisées dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée ne modifient pas la mortalité, selon une méta-analyse regroupant près de 54 000 malades issus de 30 études [26].

Les points essentiels

- La cardiomyopathie diabétique est une complication cardiaque particulière, mais mal connue, du diabète de type 1 ou de type 2.
- Sa physiopathologie est complexe et fait intervenir de multiples facteurs.
- Elle se caractérise par une insuffisance cardiaque liée, initialement, à une dysfonction diastolique qui précède une altération de la fonction systolique.
- Le diagnostic de cardiomyopathie est probable – mais cette situation est rare – si une dysfonction diastolique est découverte chez un diabétique sans aucune autre cause d'insuffisance cardiaque.
- Le diagnostic de cardiomyopathie est possible, mais sans certitude, si une dysfonction diastolique est observée chez un patient âgé, hypertendu ou coronarien.
- Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est mauvais, puisque la mortalité est estimée en moyenne à 20 % à 1 an et à 50 % à 5 ans.
- Un équilibre glycémique optimal semble limiter l'incidence et la gravité de l'insuffisance cardiaque des diabétiques.
- À quelques nuances près, le traitement de la cardiomyopathie du diabétique ne se distingue pas de celui des insuffisants cardiaques non diabétiques.
- Une meilleure connaissance de cette complication permet une amélioration de la prise en charge du patient par une collaboration étroite entre cardiologues et diabétologues.

Conclusion

Les diabétiques sont particulièrement exposés aux complications cardiovasculaires. La cardiomyopathie diabétique, bien qu'elle se situe au second plan par rapport à la maladie coronaire, mérite d'être mieux connue. Elle est en effet directement responsable – ou contribue – à l'apparition d'une insuffisance cardiaque qui est initialement en rapport avec une dysfonction diastolique.

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit la cause, est sombre chez les patients diabétiques. Un dépistage plus précoce, permettant de mettre en place des mesures de prévention et d'adapter la prise en charge de ces patients, est indispensable. Cette démarche doit s'appuyer sur un renforcement de la collaboration, généralement déjà établie, entre diabétologues et cardiologues, pour la prise en charge de la maladie coronaire des diabétiques.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et, en particulier, les laboratoires AstraZeneca, Bayer, Becton-Dickinson, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Ipsen, Lilly, Merck Lipha, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda. Ils déclarent n'avoir aucune participation financière dans le capital, ni de lien durable, avec une entreprise liée au médicament.

Références

- [1] Chanudet X, Chenilleau MC, Schiano P, et al. Insuffisance coronaire, cardiomyopathie et neuropathie autonome chez le diabétique. EMC (Elsevier Masson) Paris, Endocrinologie-Nutrition 2008;10-366-J-20.
- [2] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
- [3] Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884-99.
- [4] Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596-605.
- [5] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- [6] Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
- [7] Cohen-Solal A, Logeart D. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2007;100:535-46.
- [8] Verny C. Congestive heart failure in the elderly diabetic. *Diabetes Metab* 2007;33(Suppl.1):S32-9.
- [9] Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775-83.
- [10] Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;87:320-3.
- [11] Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
- [12] Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, et al. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004;93(Suppl.8A):13A-16A.
- [13] Opie LH. Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2. *Lancet* 2011;378:103-4.
- [14] Garcia C, Fève B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab* 2010;36:327-38.
- [15] Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883-903.
- [16] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
- [17] Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:741-60.
- [18] Lind M, Bounias I, Olsson M, et al. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011;378:140-6.
- [19] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- [20] Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-73.
- [21] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- [22] Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
- [23] Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106:1006-10.
- [24] Rousset R, Travert F, Pasquet B, et al.; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9.
- [25] Susic D, Varagic J, Ahn J, Frohlich ED. Crosslink breakers: a new approach to cardiovascular therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:336-40.
- [26] Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1676-86.