

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : une relation à double sens

J. DE FLINES (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'article analyse les relations étroites entre diabète sucré et insuffisance cardiaque. Ces relations sont à double sens. D'un côté, il est bien connu que le diabète sucré, notamment de type 2, prédispose à la survenue d'une décompensation cardiaque par une intrication de différents mécanismes. Ceux-ci combinent généralement divers facteurs de risque associés bien connus, comme l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne, et une cardiomyopathie diabétique spécifique, de physiopathologie complexe. D'un autre côté, il est apparu récemment que l'insuffisance cardiaque congestive représente une condition hémodynamique qui accroît le risque de développer un diabète de type 2, sans doute suite à l'hypoperfusion musculaire et la riposte neuro-humorale. De façon remarquable, ce risque peut être réduit par la prescription d'un médicament inhibant l'activité du système rénine-angiotensine, comme déjà décrit chez le patient avec hypertension artérielle. La commercialisation récente et l'utilisation croissante des thiazolidinediones (glitazones) ont réactivé l'intérêt pour la décompensation cardiaque chez le patient diabétique. En effet, si cette classe thérapeutique, par son effet positif sur l'insulinorésistance et divers effets pléiotropes, paraît avoir un profil d'action favorable sur le plan cardio-vasculaire, tant la rosiglitazone que la pioglitazone sont associées à une rétention hydro-sodée, susceptible de révéler ou d'aggraver une insuffisance cardiaque.

MOTS-CLÉ : *Cardiomyopathie diabétique - Diabète sucré - Insuffisance cardiaque - Insulinorésistance - Système rénine-angiotensine - Thiazolidinedione*

INTRODUCTION

Le diabète sucré est, de plus en plus, considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier le diabète de type 2. Ce diabète est caractérisé par une insulinorésistance, elle-même en relation étroite avec ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique. Ce dernier comprend, notamment, une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, tous facteurs reconnus comme aggravant le pronostic cardio-vasculaire (1, 2). Les causes de l'insulinorésistance sont sans doute multiples, mais il est admis qu'il existe une certaine composante hémodynamique (3).

La thématique générale de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) en présence d'un diabète a déjà été abordée dans la revue (4). Dans cet article, nous analyserons les relations étroites, mais complexes, qui existent entre diabète sucré et ICC. Cette relation est, à l'évidence, à double sens (Fig. 1). D'une part, il est bien

CONGESTIVE HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS : AN INTRICATED RELATIONSHIP

SUMMARY : The present article analyses the intimate relationship between diabetes mellitus and congestive heart failure. This relationship is indeed «bidirectional». On the one hand, it is well known that diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, predisposes to congestive heart failure due to intricated mechanisms. In most cases, there is a combination of various well-known risk factors, such as obesity, arterial hypertension and coronary heart disease, with a specific diabetic cardiomyopathy, whose pathophysiology is complex. On the other hand, several studies showed that congestive heart failure increases the risk of new type 2 diabetes, probably due to decreased muscular perfusion and excessive neurohumoral response. Remarkably, such a risk could be reduced by a drug capable of inhibiting the renin-angiotensin system, as previously reported in patients with arterial hypertension. The recent launch and the increasing use of thiazolidinediones (glitazones) raise the interest for congestive heart failure in diabetic patients. Indeed, because of their positive effect on insulin resistance and various pleiotropic effects, glitazones may exert some cardiovascular protection; however, both rosiglitazone and pioglitazone are associated with fluid retention, which could reveal or aggravate episodes of congestive heart failure.

KEYWORDS : *Congestive heart failure - Diabetic cardiomyopathy - Diabetes mellitus - Insulin resistance - Renin-angiotensin system - Thiazolidinedione*

connu que le diabète sucré prédispose à la survenue d'une ICC et ce, par différents mécanismes plus ou moins intriqués. D'autre part, il est apparu récemment que l'ICC est une situation hémodynamique qui accroît le risque de développer un diabète de type 2. De façon remarquable, ce risque peut être réduit par la prescription d'un médicament inhibant l'activité du système rénine-angiotensine (5), classe pharmacologique occupant par ailleurs une place de choix dans le traitement de l'ICC (4, 6). Une autre classe de médicament mérite assurément d'être discutée dans un article traitant du diabète de type 2 et de l'ICC : il s'agit des thiazolidinediones ou glitazones dont les effets sur le statut cardiaque des patients diabétiques suscite régulièrement des discussions animées (7).

DIABÈTE SUCRÉ, UNE CONDITION FAVORISANT LA DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le diabète est considéré comme un facteur de risque indépendant d'ICC (4, 8, 9). Ainsi, l'étude de Framingham a montré une augmen-

(1) Assistante (2) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

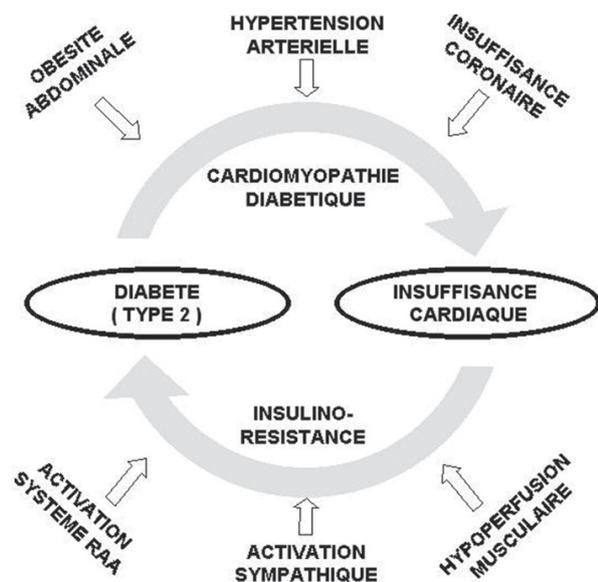


Figure 1 : Relation à double sens entre diabète de type 2 et insuffisance cardiaque : dans les deux directions, les mécanismes physiopathologiques sont complexes, même si la cardiomyopathie diabétique, d'une part, et l'insulinorésistance, d'autre part, paraissent jouer un rôle clé dans cette problématique. Système RAA = système rénine-angiotensine-aldostérone.

tation du risque d'ICC symptomatique de 2,4 fois chez l'homme et de 5 fois chez la femme en présence d'un diabète par rapport à une population non diabétique et ce, indépendamment de la coexistence d'une hypertension artérielle ou d'une ischémie myocardique (10). Les patients diabétiques ont un risque annuel supérieur à 3 % de développer une ICC (11, 12). Dans une population de sujets avec ICC, environ 15 à 30 % des patients présentent un diabète sucré, alors que la prévalence du diabète est de 4 à 6 % dans une population de sujets sans ICC appariés pour l'âge (12, 13). Les patients diabétiques représentent environ 25 % des sujets inclus dans les grandes études concernant l'ICC. Dans ces différents essais cliniques, le pronostic des personnes diabétiques était systématiquement moins favorable que celui des sujets non diabétiques (12).

MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Diabète de type 2 et comorbidités

Le diabète, notamment le diabète de type 2, est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque classiques d'ICC, en particulier l'obésité, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne. Il est donc difficile, chez bon nombre de patients diabétiques, de séparer le rôle du diabète *per se* de celui exercé par d'autres comorbidités (4, 9).

L'obésité abdominale joue un rôle majeur dans la survenue tant du diabète de type 2 que de l'hypertension artérielle. Elle est également considérée comme un facteur indépendant d'ICC (14). Comme plus de 80 % des patients diabétiques de type 2 ont un surpoids ou sont obèses, avec une localisation préférentiellement péri-viscérale, cette surcharge pondérale doit sans doute contribuer au développement plus fréquent d'une ICC dans la population diabétique, même si le rôle exact de ce facteur reste difficile à préciser. La coexistence d'un syndrome d'apnée du sommeil, fréquente en cas d'obésité tronculaire, est un facteur de risque supplémentaire d'ICC.

L'hypertension artérielle représente en tant que telle un facteur de risque bien connu d'ICC (15). Plus de la moitié des patients diabétiques de type 2 présentent une hypertension, très souvent découverte avant même le diagnostic du diabète et liée au syndrome d'insulinorésistance (1). L'hypertension artérielle, en augmentant de façon chronique la post-charge, conduit d'abord à une hypertrophie ventriculaire gauche et à une dysfonction diastolique puis à diverses anomalies structurelles qui aboutissent à une ICC (15).

L'insuffisance coronarienne, souvent silencieuse, est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 (2). Ce type de patient présente, dans 65 à 80 % des cas, un syndrome métabolique combinant plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose, dont une dyslipidémie athérogène (hypertriglycéridémie et taux de cholestérol HDL abaissé) (16). Cette situation contribue à favoriser une ischémie myocardique, susceptible d'entraver la fonction contractile et de précipiter une ICC, *a fortiori* après un infarctus du myocarde (2, 10).

Diabète et cardiomyopathie

Les arguments en faveur d'une cardiomyopathie diabétique sont à la fois expérimentaux et cliniques. Sur le plan expérimental, des changements structuraux et des modifications fonctionnelles ont été mises en évidence dans divers modèles animaux. Sur le plan clinique, il apparaît que la présence d'un diabète reste un facteur d'ICC même après appariement pour l'hypertension artérielle et pour la coronaropathie. Divers mécanismes, plus ou moins complexes et souvent intriqués, ont été proposés pour expliquer cette cardiomyopathie diabétique (17). La physiopathologie de l'ICC liée au diabète et, en particulier, les mécanismes responsables de la cardiomyopathie diabétique ont été revus en détail récemment (9). Cette cardiomyopathie diabétique implique, de façon plus ou moins marquée, diverses perturbations métaboliques,

conduisant à une apoptose des cardiomyocytes et à une fibrose, auxquelles s'ajoutent souvent une microangiopathie et une neuropathie autonome (17).

DÉCOMPENSATION CARDIAQUE, UNE CONDITION PRÉDISPOSANT AU DIABÈTE DE TYPE 2

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence de diabète et des anomalies de la glycémie chez les patients décompensés cardiaques est importante, dépassant les 40 % dans certaines études (18). Il est impossible de dire dans ce type d'études observationnelles si c'est le diabète qui cause l'ICC (voir ci-dessus) ou si c'est l'ICC qui prédispose au diabète. Seules des études prospectives sont capables de répondre à cette question.

Il est démontré que la présence d'une ICC représente un facteur de risque de développer un diabète. Dans une étude italienne ayant inclus des sujets décompensés cardiaques non diabétiques, un diabète est survenu dans 29 % des cas après 3 ans de suivi, alors qu'il n'a été diagnostiqué que dans 18 % des cas chez des sujets témoins non décompensés (19). Une sous-analyse de l'étude «Bezafibrate Infarction Study» a également montré que l'ICC était plus fréquemment associée au développement d'une insulino-résistance et à de nouveaux cas de diabète : après un suivi de près de 8 ans, des patients atteints de cardiopathie ischémique avec une ICC de grade III avaient un risque 1,7 fois plus élevé de développer un diabète de type 2, comparés à des patients atteints de cardiopathie ischémique sans ICC associée; par contre, la différence n'était pas statistiquement significative pour les patients avec une ICC de grade II (20).

MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Insuffisance cardiaque et insulino-résistance musculaire

Plusieurs études expérimentales ont mesuré la sensibilité à l'insuline chez des sujets décompensés cardiaques, et ont conclu, à l'existence d'une insulino-résistance par comparaison à des sujets non décompensés appariés, pour les autres caractéristiques, susceptibles d'influencer ce paramètre (21-23). L'importance des anomalies métaboliques paraît être corrélée au degré de sévérité de l'ICC, appréciée par la classification clinique de la New York Heart Association (NYHA) (24, 25). Plusieurs mécanismes paraissent être impliqués.

Rôle de l'hypoperfusion musculaire

D'une manière générale, l'ICC entraîne une diminution de la perfusion périphérique. D'un point de vue métabolique, cette anomalie hémodynamique conduit à une diminution de l'apport de glucose aux cellules, notamment musculaires, ce qui entraîne un certain degré de résistance à l'insuline. Cette insulino-résistance cellulaire entraîne une moindre inhibition de la lipolyse par l'insuline, conduisant à une augmentation des concentrations plasmatiques en acides gras libres, et une modification dans l'utilisation des substrats, avec une moindre consommation du glucose au profit de celle des acides gras. Les acides gras libres ont cependant une double action néfaste sur les cellules musculaires: d'une part, ils diminuent la contractilité myocardique, d'autre part, ils augmentent les besoins en oxygène du muscle myocardique et squelettique (26, 27). L'afflux d'acides gras peut donc conduire à un véritable cercle vicieux aggravant à la fois la dysfonction cardiaque et l'insulino-résistance (concept de la lipotoxicité).

Rôle de l'activation neuro-humorale

La présence d'une ICC, quelle qu'en soit son étiologie, est responsable d'une activation du système nerveux sympathique, d'une part, et du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), d'autre part (28).

L'activation du système nerveux sympathique a des répercussions à la fois hémodynamiques et métaboliques susceptibles de conduire à une insulino-résistance. Sur le plan hémodynamique, les catécholamines induisent une vasoconstriction, responsable d'une hypoperfusion musculaire comme décrit ci-dessus. Sur le plan métabolique, elles stimulent la glycogénolyse hépatique, contribuant à augmenter la production de glucose par le foie, elles stimulent la lipolyse, et elles diminuent l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques, notamment par la théorie de compétition de substrats privilégiant l'utilisation des acides gras (voir ci-dessus).

L'activation du système RAA entraîne une expression prolongée de l'angiotensine 2. Celle-ci agit comme une hormone circulante, mais aussi localement comme un facteur autocrine et/ou paracrine. L'effet le mieux connu de l'angiotensine 2 est l'effet vasoconstricteur. Celui-ci aggrave l'hypoperfusion musculaire avec les conséquences sur l'insulino-résistance précédemment décrites. Par ailleurs, le système RAA est impliqué dans le contrôle de la balance sodium-potassium. Comme une hypokaliémie est connue pour altérer l'action de l'insuline, la fuite potassique résultant d'une hypersécrétion

d'aldostérone pourrait également contribuer aux troubles métaboliques observés. Enfin, il a été montré que l'angiotensine 2 joue un rôle inhibiteur direct sur la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline (alors que la bradykinine exerce plutôt un rôle facilitateur) (5).

Insuffisance cardiaque et troubles insulino-sécrétoires

L'ICC pourrait également contribuer à perturber la fonction des cellules B, paramètre crucial dans le développement d'un diabète de type 2. Le concept de lipotoxicité, déjà mentionné, touche également le pancréas. En effet, l'augmentation des acides gras libres peut conduire à un trouble fonctionnel de la cellule B et même à une apoptose cellulaire. Par ailleurs, d'autres mécanismes, assez similaires à ceux précédemment décrits à propos de l'insulinorésistance, peuvent également être évoqués. Ils font appel, notamment, à la riposte neuro-hormonale à la fois sympatho-adrénergique et rénine-angiotensine (28). La vasoconstriction résultant de la stimulation des deux systèmes conduit à une hypoperfusion des îlots de Langerhans du pancréas et donc, potentiellement, à une diminution de l'insulinosécrétion. Par ailleurs, l'hypokaliémie secondaire à la stimulation du système RAA contribue également à réduire la capacité insulinosécrétoire des cellules B (5).

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 PAR L'INHIBITION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE CHEZ LE SUJET DÉCOMPENSÉ CARDIAQUE

L'inhibition du système RAA permet de réduire significativement l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 (5). Cet effet a été démontré soit avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, soit avec un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, avec une efficacité sensiblement comparable (29). La très grande majorité de ces études a concerné des patients avec hypertension artérielle, avec une réduction de l'incidence du diabète entre 14 % et 34 % après blocage du système RAA (5, 29). Cet effet a été confirmé dans deux essais cliniques contrôlés *versus* placebo chez des sujets avec ICC. Dans une sous-analyse limitée de l'étude SOLVD ("Studies Of Left Ventricular Dysfunction"), une diminution spectaculaire des nouveaux cas de diabète a été rapportée dans le groupe énalapril par rapport au groupe placebo : ainsi, seulement 9 parmi 153 patients (5,9 %) ont développé un diabète après 2,9 années de suivi sous énalapril par comparaison à 31 patients

parmi 138 (22,4 %) dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) (30). En analyse multivariée, l'énalapril est le facteur le plus prédictif de réduction du risque de diabète (hazard ratio = 0,22; IC 95 %, 0,10 to 0,46; $p < 0,0001$). Ces observations ont été confirmées dans l'étude CHARM («Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity») (31), quoique avec des résultats moins spectaculaires, en fait proches de ceux observés chez les patients hypertendus (5, 29). Cet essai clinique contrôlé a comparé les effets du candesartan (titration jusque 32 mg/jour) et d'un placebo chez des sujets avec ICC (31). Parmi les sujets non diabétiques au départ, 163/2.715 (6 %) patients traités par candesartan *versus* 202/2.721 (7 %) patients sous placebo ont développé un diabète durant le suivi de 37,7 mois, ce qui correspond à un hazard ratio de 0,78 (IC 95 %, 0,64-0,96; $p = 0,020$).

Les mécanismes impliqués pour expliquer cet effet favorable du blocage du système RAA sur le risque de développer un diabète de type 2 sont complexes et ont été analysés en détail par ailleurs (5). Ils sont dans la suite logique de ce qui vient d'être décrit concernant les mécanismes expliquant la prédisposition à la survenue d'un diabète chez les sujets avec ICC. De façon résumée, le blocage du système RAA peut améliorer la sensibilité à l'insuline, par ses effets hémodynamiques, ioniques et cellulaires, mais il peut aussi, sans doute, améliorer l'insulinosécrétion. Quoiqu'il en soit, ces observations sont un argument supplémentaire pour privilégier le recours au blocage du système RAA chez tout patient présentant une ICC, qu'il soit diabétique ou à risque de le devenir comme en attestent une élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou une diminution de la tolérance au glucose (6).

GLITAZONES, INSULINORÉSISTANCE ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

Les relations entre thiazolidinediones (glitazones) et maladie cardio-vasculaire chez le patient diabétique sont ambivalentes, ainsi que l'ont bien montré les résultats en demi-teinte de l'étude PROactive avec la pioglitazone (32). Les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) améliorent la sensibilité à l'insuline et sont utilisées, en combinaison avec la metformine ou un sulfamide, pour améliorer le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 (33). Outre leur effet antihyperglycémiant, elles exercent également des effets pléiotropes (effet anti-inflammatoire, ...) susceptibles d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire (34, 35). Si les glitazones corrigent divers facteurs de risque

d'athérosclérose, elles devraient, théoriquement, réduire le risque d'infarctus du myocarde, une des principales causes d'ICC chez le patient diabétique (36). Par ailleurs, les glitazones améliorent également le métabolisme énergétique du myocarde, effet susceptible de contribuer à une meilleure fonction contractile cardiaque (27).

Cependant, parmi les effets indésirables liés au traitement par glitazone figure le risque d'ICC, ce qui, *a priori*, peut paraître paradoxal (7, 37). Il ne semble cependant pas que les glitazones exercent un effet inotrope négatif sur le cœur, comme l'ont montré diverses études échographiques. L'explication réside plutôt dans une rétention hydro-sodée, ce qui, chez des patients diabétiques avec une fonction cardiaque déjà limitée, est susceptible de révéler et/ou d'aggraver une ICC, comme l'a confirmé l'étude PROactive (32). Les diurétiques se sont d'ailleurs montrés très efficaces pour améliorer cette problématique. Quoi qu'il en soit, la prescription d'une glitazone est contre-indiquée chez les patients avec une ICC de grade II-IV selon la classification NYHA (7, 37). Actuellement, en Europe (contrairement aux Etats-Unis), les glitazones sont également contre-indiquées chez les patients diabétiques déjà traités par insuline, précisément en raison d'un risque un peu plus élevé d'ICC dans ce sous-groupe de patients (38). Les spécificités du traitement de l'ICC chez le patient diabétique et du diabète chez le patient avec ICC ont été décrites en détail précédemment (4, 9).

CONCLUSION

Le diabète sucré représente incontestablement un facteur de risque d'ICC, de par l'hyperglycémie chronique qui le caractérise (responsable d'une cardiomyopathie diabétique *stricto sensu*) et, en présence d'un diabète de type 2, de par la présence de comorbidités favorisant l'insuffisance cardiaque comme l'obésité, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne. Par ailleurs, il a été montré que l'ICC prédispose à la survenue d'un diabète de type 2. Ce phénomène s'explique essentiellement par une aggravation de l'insulinorésistance, liée à l'hypoperfusion musculaire et à l'activation neuro-humorale touchant à la fois le système sympatho-adrénergique et le système RAA.

Ces observations ont des implications thérapeutiques importantes. D'une part, l'approche globale du patient diabétique doit viser à corriger, autant que faire se peut, tous les facteurs de risque cardio-vasculaires, y compris ceux prédisposant à l'ICC. D'autre part, tout patient décompensé cardiaque doit être surveillé sur

le plan de la glycémie, aussi bien pour ne pas négliger un diabète méconnu que pour déceler précocement l'apparition d'une détérioration de la tolérance au glucose.

Dans ce contexte, deux classes pharmacologiques méritent certainement une attention toute particulière. Tout d'abord, les inhibiteurs du système RAA ont démontré tout leur intérêt dans le traitement de l'ICC, mais aussi, plus récemment, dans la prévention du diabète de type 2. Ensuite, les thiazolidinediones, médicaments insulinosensibilisateurs, sont certes prometteurs dans une optique de prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2, mais sont hélas grevées d'un risque accru d'oedèmes et, dans un petit nombre de cas, d'ICC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED.— Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2001, **37**, 1053-1059.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
3. Paquot N, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Contribution hémodynamique à l'insulinorésistance : du concept physiopathologique aux perspectives thérapeutiques. *Med Hyg*, 1995, **53**, 1633-1637.
4. Ancion A, Lancellotti P, Piérard LA.— Insuffisance cardiaque et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 536-540.
5. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al.— ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Available at <http://www.acc.org> [Accessed August 28, 2004].
7. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al.— Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 256-263.
8. Solang L, Malmberg K, Ryden L.— Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J*, 1999, **20**, 789-795.
9. De Flines J, Scheen AJ.— Diabète sucré et décompensation cardiaque : spécificités étiopathogéniques et thérapeutiques. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, sous presse.
10. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP.— Role of diabetes in congestive heart failure : the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 1974, **34**, 29-34.
11. Nichols GA, Erbey JR, Hillier TA, et al.— Congestive heart failure in type 2 diabetes : prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 2001, **23**, 1614-1619.
12. Bell DSH.— Heart failure. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2433-2441.

13. Fonarow GC.— An approach to heart failure and diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2005, **96** (Suppl), 47E-52E.
14. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al.— Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2006, **113**, 898-918.
15. Gradman AH, Alfayoumi F.— From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure : management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, **48**, 326-341.
16. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
17. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH.— Diabetic cardiomyopathy : evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2004, **25**, 543-567.
18. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al.— Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2000, **21**, 1368-1375.
19. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al.— Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*, 1997, **23**, 213-218.
20. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al.— Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*, 2003, **114**, 271-275.
21. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, et al.— Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism*, 1991, **40**, 972-977.
22. Swan JW, Walton C, Godsland IF, et al.— Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 1994, **15**, 1528-1532.
23. Coats AJ, Anker SD, Anker S.— Insulin resistance in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, **35** (Suppl 4), S9-14.
24. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al.— Insulin resistance in chronic heart failure : relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**, 527-532.
25. Norhammar A, Malmberg K.— Heart failure and glucose abnormalities : an increasing combination with poor functional capacity and outcome. *Eur Heart J*, 2000, **21**, 1293-1294.
26. Grynberg A.— Modifications du métabolisme énergétique cardiaque chez le diabétique. *Diabetes Metab*, 2001, **27**, 4S12-4S19.
27. Young LH.— Insulin resistance and the effects of thiazolidinediones on cardiac metabolism. *Am J Med*, 2003, **115** (Suppl 8A), 75S-80S.
28. Adams KF Jr.— Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, **61** (Suppl. 2), S4-S13.
29. Scheen AJ.— Réduction comparable des nouveaux cas de diabète de type 2 sous sartan et sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.
30. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, et al.— Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003, **107**, 1291-1296.
31. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees.— Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, **362**, 759-766.
32. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.— Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1279-1289.
33. Yki-Järvinen H.— Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1106-1118.
34. Staels B, Fruchart JC.— Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*, 2005, **54**, 2460-2470.
35. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R.— A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2097-2104.
36. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR-g, nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
37. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al.— Glitazones and heart failure : critical appraisal for the clinician. *Circulation*, 2003, **107**, 1350-1354.
38. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Les demandes de tirés à part doivent être adressées
au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU
Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.