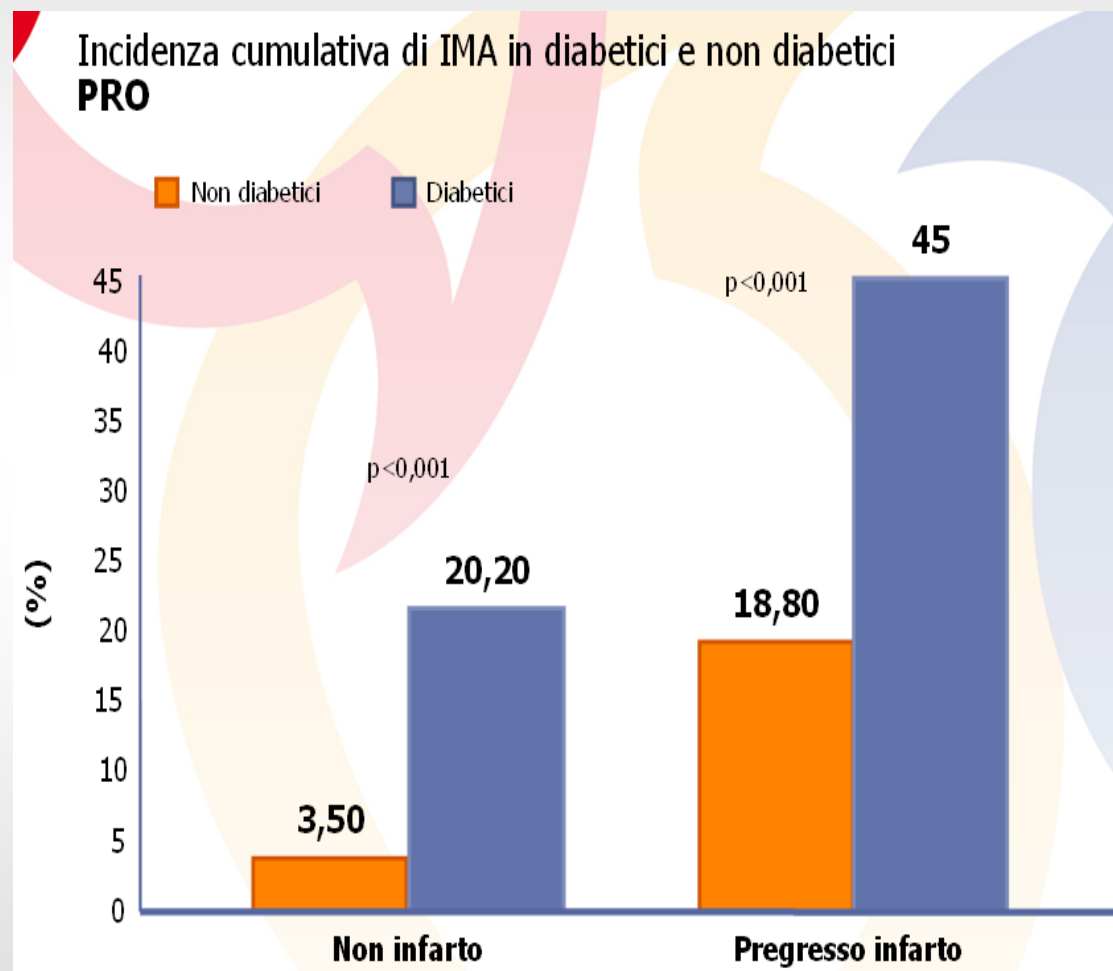


- Il legame fra diabete e malattie cardiovascolari è molto stretto ed ha risvolti pratici rilevanti sia per la prevenzione che per il trattamento.
- Molti dati epidemiologici sostengono questa relazione, mediata soprattutto dall'insulino-resistenza, causa insieme di lesione endoteliale e/o aterosclerotica e di diabete.

Cardiopatia ischemica

Lo studio di Haffner ha indicato un uguale rischio di IMA (circa il 20% in sette anni di follow-up) nei diabetici che non hanno avuto un infarto del miocardio e nei soggetti non diabetici che lo hanno già avuto.

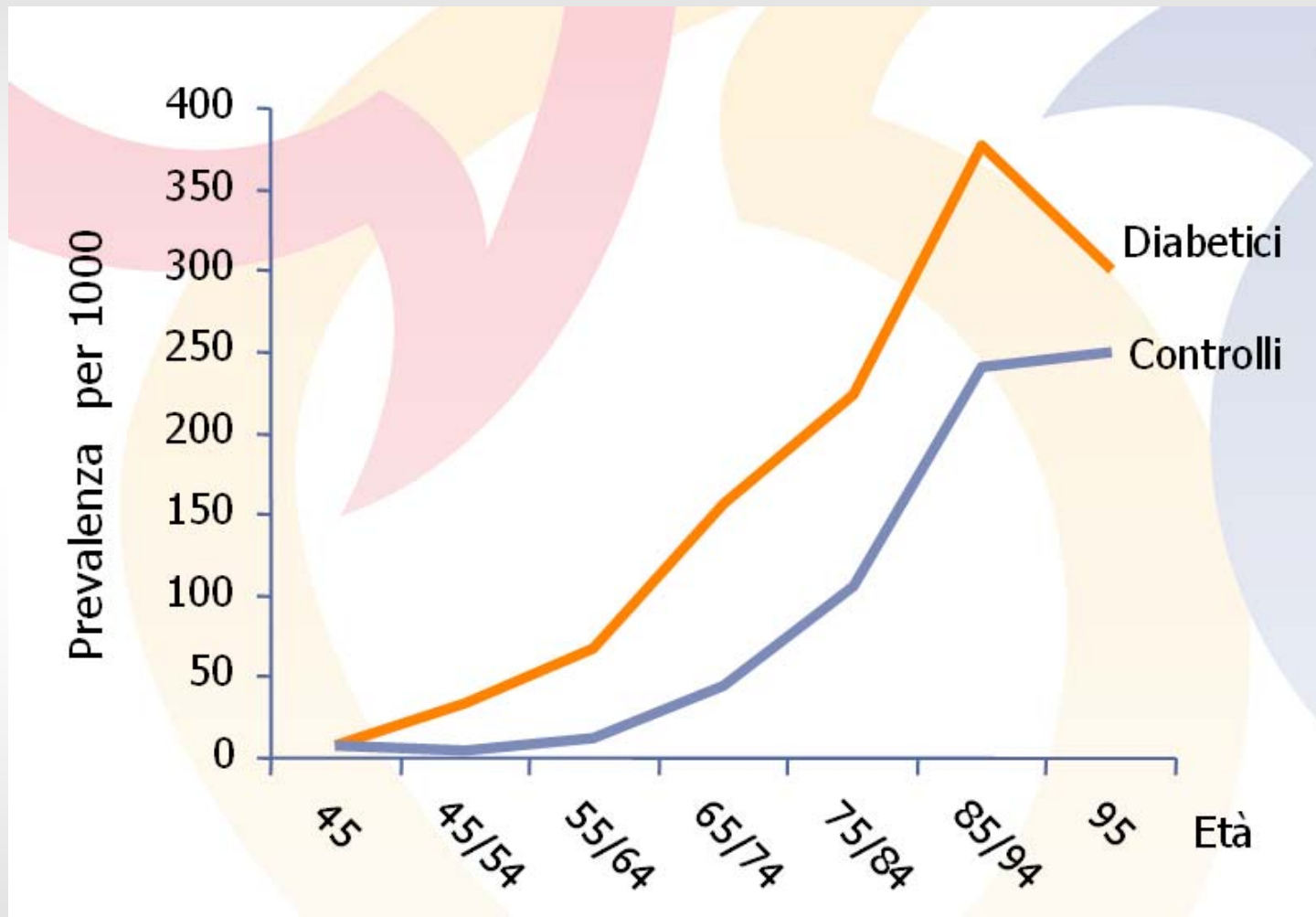


Haffner SM, et al. N Engl J Med. 1998; 339: 229-234.

Scompenso cardiaco

- Il diabete mellito è la più frequente patologia a carattere sistemico coinvolta nella patogenesi dello scompenso cardiaco
- La probabilità di scompenso è doppia nei maschi diabetici e cinque volte maggiore nelle femmine diabetiche (*Kannel WB et al. Am J Cardiol 1974; 34: 29-34 – Framingham Study*)
- La cardiomiopatia diabetica può causare insufficienza cardiaca indipendentemente dalla CHD (*Bell DS Diabetes care 2003; 26:2433-2411*)
- Il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da scompenso cardiaco ed il 30% dei ricoverati per scompenso cardiaco è diabetico (*Tarantini L. et al. Ital Heart J Suppl 2004; 5: 605-615*).

Prevalenza di insufficienza cardiaca nei diabetici



Nichols GA et al. Diabetes Care 2001; 24: 1614-1919.

Significato prognostico sfavorevole del diabete nell'insufficienza cardiaca

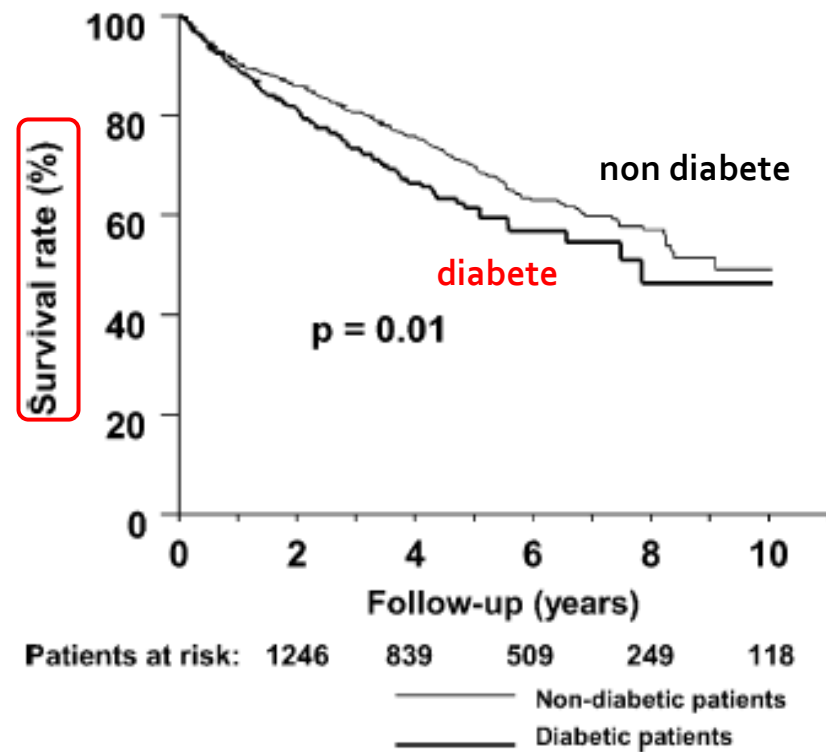
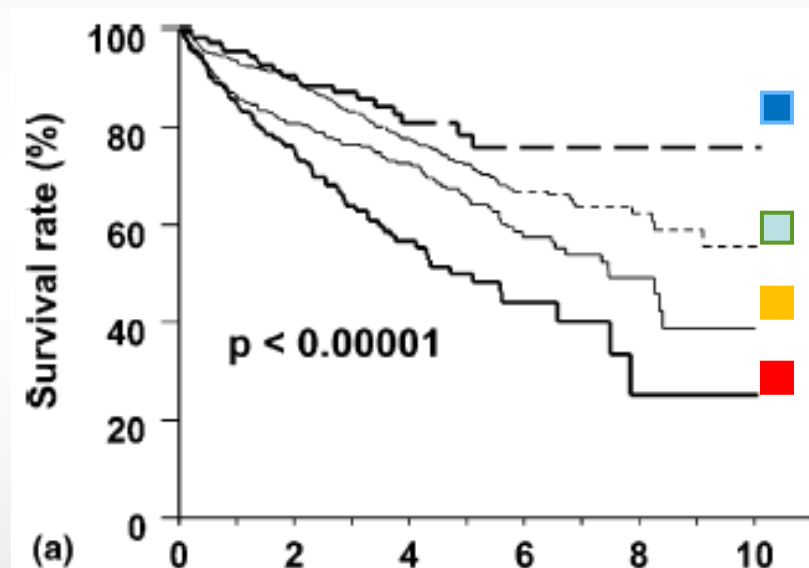


Fig. 1 Kaplan–Meier survival curve for cardiovascular mortality as a function of diabetic status at baseline (diabetes defined as treatment with hypoglycaemic drugs or fasting blood glucose >126 mg/dL).

Sopravvivenza di diabetici e non diabetici con disfunzione ventricolare sinistra in relazione all' eziologia

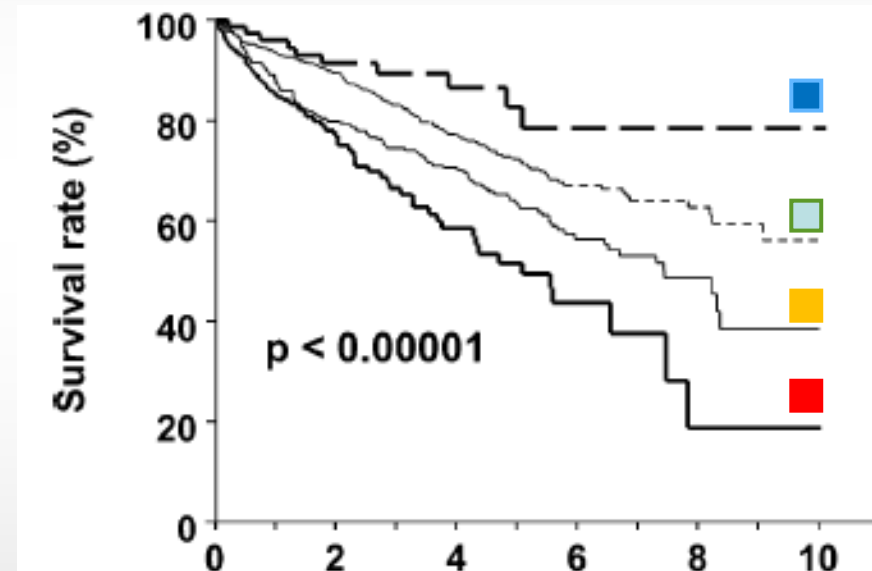
Diabete definito come glicemia > 126 mg/ dl o terapia orale



Anni di follow up

- Non ischemia, diabete
- Non ischemia, non diabete
- Ischemia, non diabete
- Ischemia + diabete

Diabetici in terapia orale

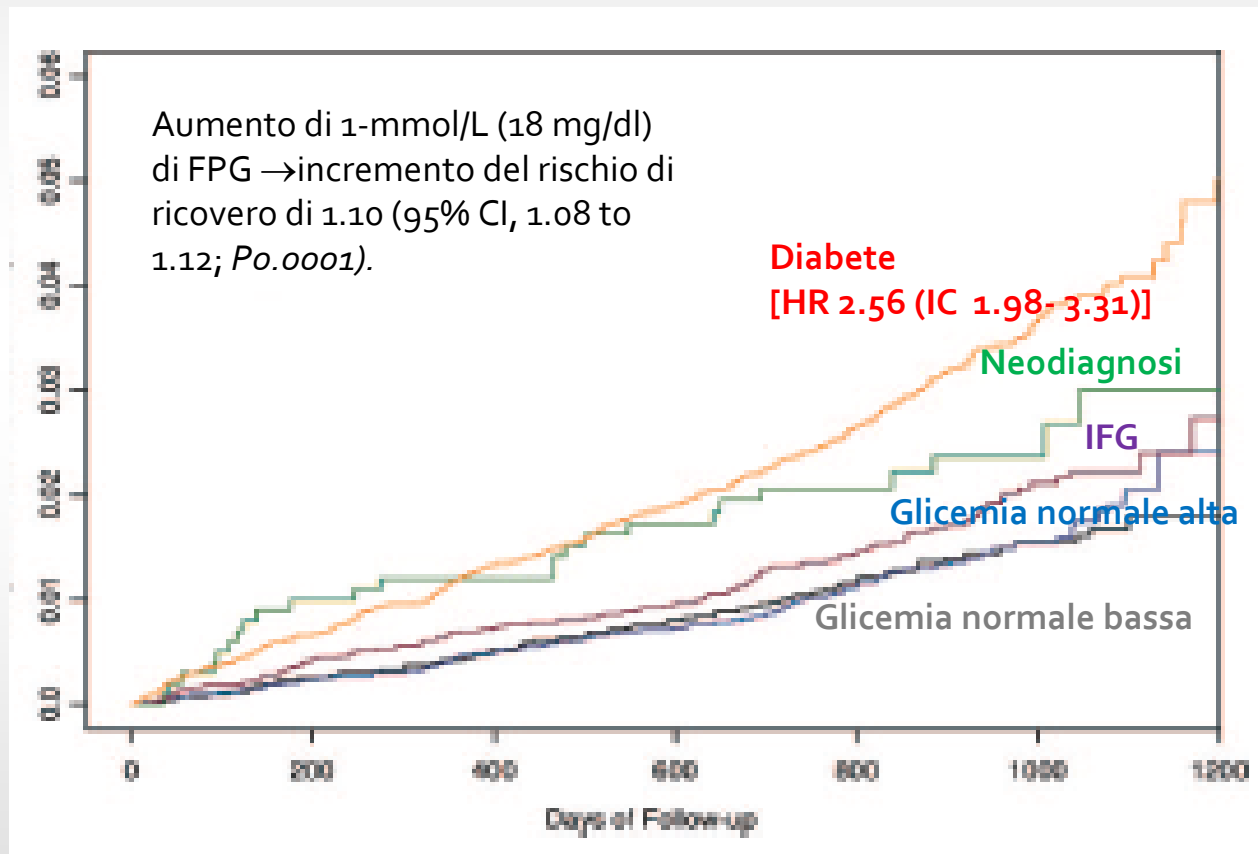


Anni di follow up

HbA_{1c} e ricoveri o morte per insufficienza cardiaca

- **Aumento 1%** in Hb A_{1c} → aumento 8% (95% IC 5% - 12%) del rischio di insufficienza cardiaca

Livelli glicemici ed ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia



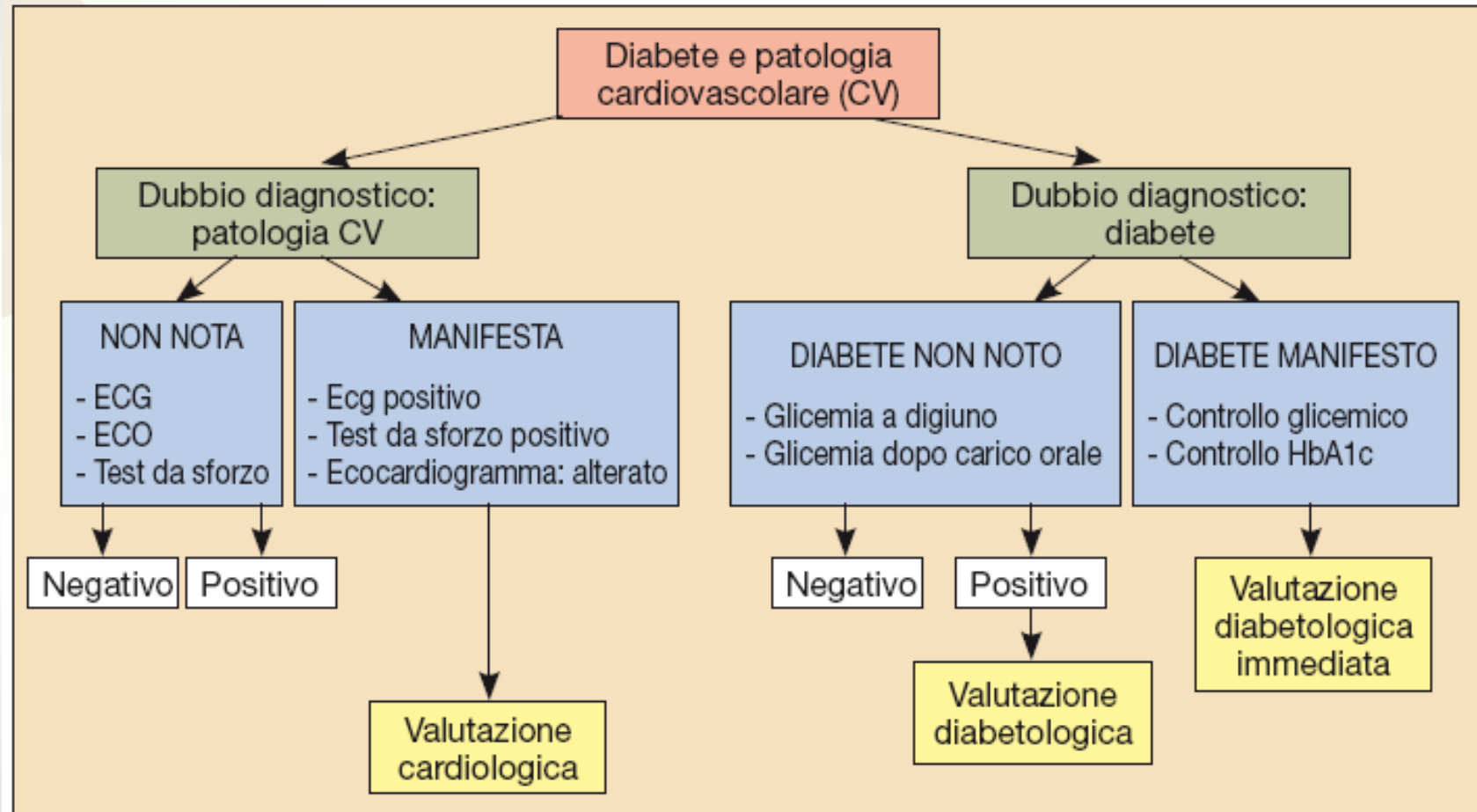
Diabete mellito e Scompenso cardiaco

Linee Guida ESC-EASD 2007

- esiste un profondo legame tra metabolismo e malattia cardiovascolare
- la lesione endoteliale e/o aterosclerotica può precedere di anni l'infarto miocardico o lo scompenso cardiaco in quanto sostenuta dalla resistenza insulinica, ovvero lo stesso fenomeno che sta alla base del diabete
- con la comparsa di diabete franco, conseguente al deficit insulinico beta-cellulare, la glucotossicità, con il suo effetto ossidativo, peggiora ulteriormente il danno endoteliale

Secondo le Linee Guida ESC/EASD l'approccio diagnostico dei pazienti con patologia cardiovascolare e diabete deve procedere secondo linee parallele

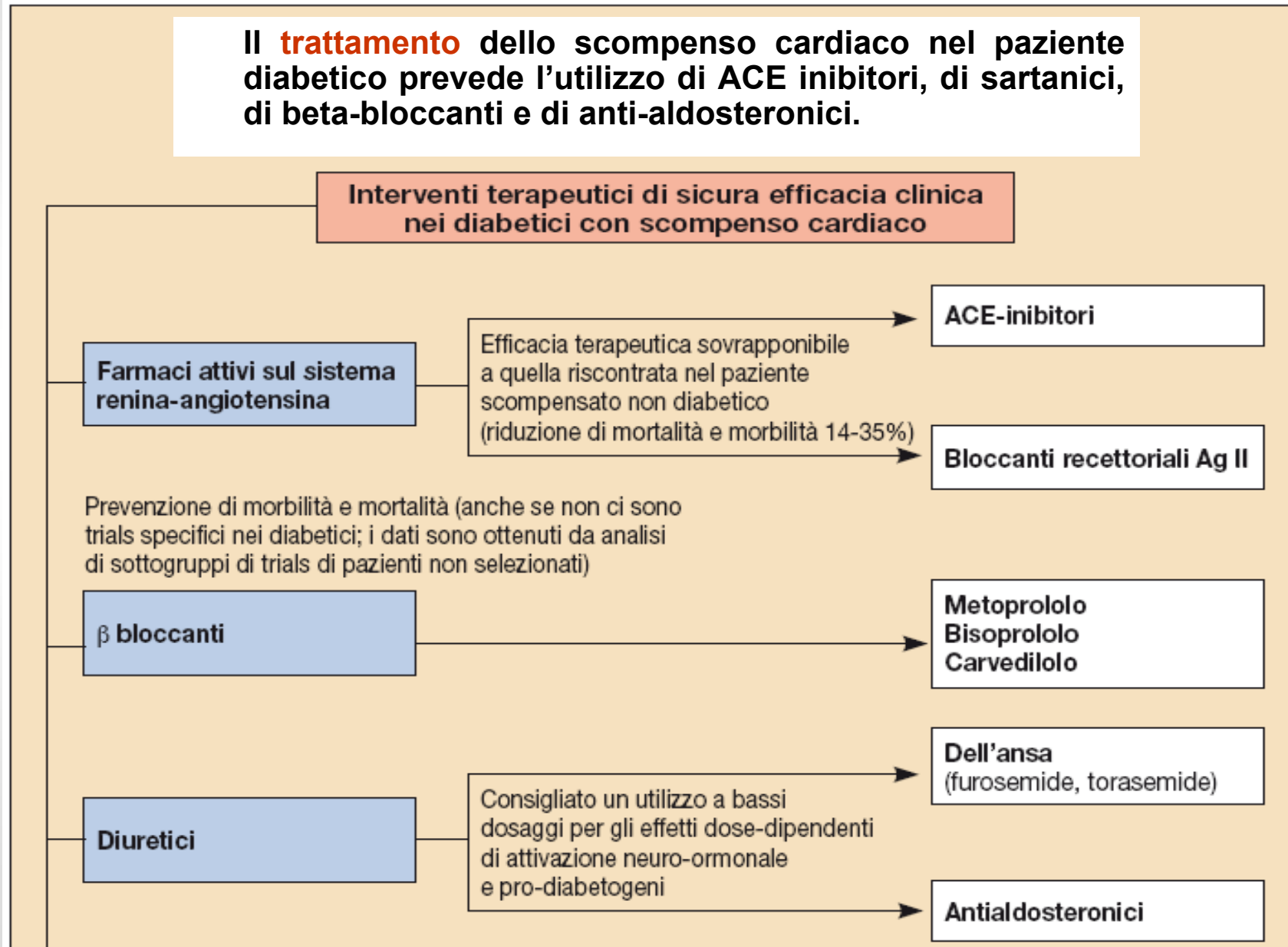
Linee Guida ESC-EASD 2007



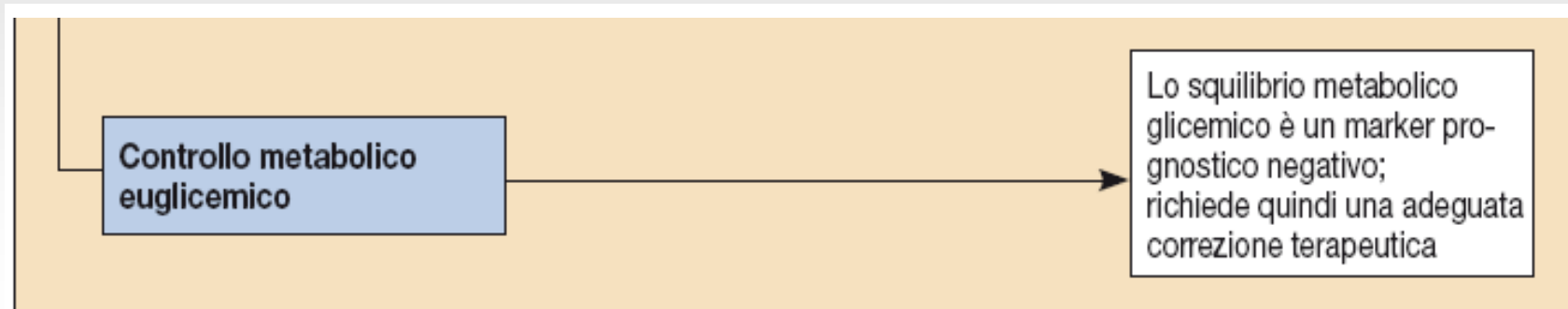
Il cardiologo deve porsi il sospetto di diabete o di alterata tolleranza ai carboidrati, il diabetologo di patologia cardiovascolare in atto

Linee Guida ESC-EASD 2007

Il **trattamento** dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico prevede l'utilizzo di ACE inibitori, di sartanici, di beta-bloccanti e di anti-aldosteronici.



Linee Guida ESC-EASD 2007



In merito al compenso metabolico l'unica raccomandazione è quella di perseguire il miglior controllo possibile.

September 2008 | Volume 32 | Supplement 1



Canadian Journal of Diabetes

Canadian Diabetes Association
2008 Clinical Practice Guidelines
for the Prevention and Management
of Diabetes in Canada

Treatment of Diabetes in People With Heart Failure

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee

KEY MESSAGES

- Heart failure is still underrecognized and misdiagnosed. This has significant clinical implications, as the prognosis of untreated or undertreated heart failure is poor, yet very effective proven therapies are widely available to most physicians.
- Diabetes can cause heart failure independently of ischemic heart disease by causing a diabetic cardiomyopathy. The incidence of heart failure is 2- to 4-fold higher in people with diabetes compared to those without.
- Generally, heart failure in people with diabetes should be treated similarly to heart failure in those without diabetes, although comorbidities such as renal dysfunction may be more prevalent in people with diabetes and may influence heart failure drug doses and monitoring of therapy.

Diabete mellito e Scompenso cardiaco quesiti

- Qual è il livello glicemico ottimale per i pazienti diabetici con insufficienza cardiaca?
- Quale è la terapia migliore per il diabetico con insufficienza cardiaca?

Il livello glicemico ottimale

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

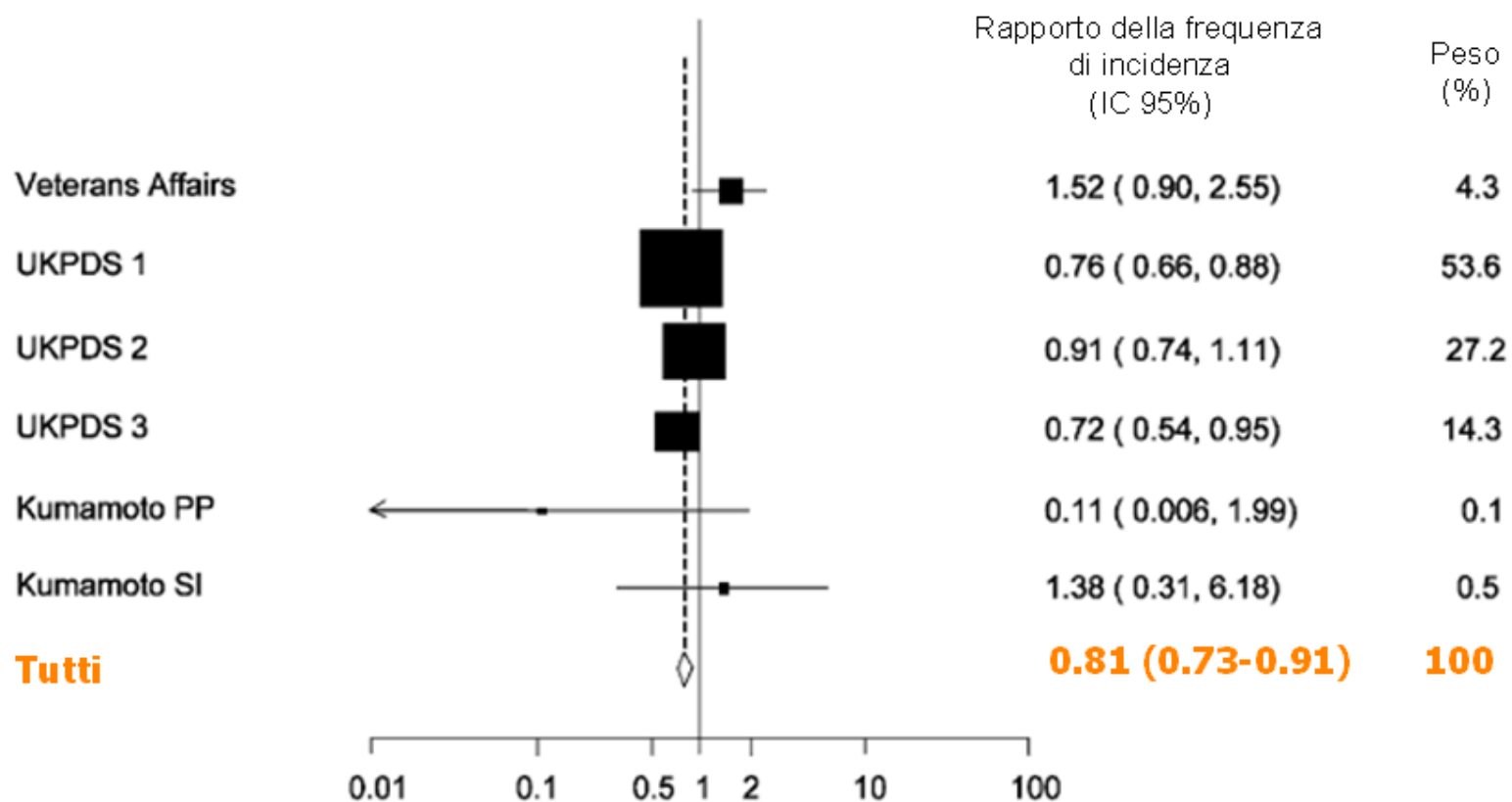
- HbA1c <7,0% (<6,5% in singoli pazienti)
- Glicemia a digiuno e pre-prandiale 90-130 mg/dl
- Glicemia post-prandiale <180 mg/dl
- Valori a digiuno <110mg/dl e valori post-prandiali <145 mg/dl sono perseguibili nel diabete di tipo 2 (IDF 2005)



Il livello glicemico ottimale

- I livelli di glicemia e HbA1C sono strettamente correlati con le complicanze micro e macrovascolari del diabete
- Nel diabetico un'adeguata prevenzione delle complicanze è possibile attraverso il controllo glicemico

Una meta-analisi di 10 studi randomizzati (1.800 diabetici di tipo 1 e 2) ha dimostrato che il controllo glicemico intensivo si associa ad una riduzione del rischio di eventi macrovascolari



Relazione fra Hb A_{1c} e complicanze micro e macrovascolari nel diabete tipo 2

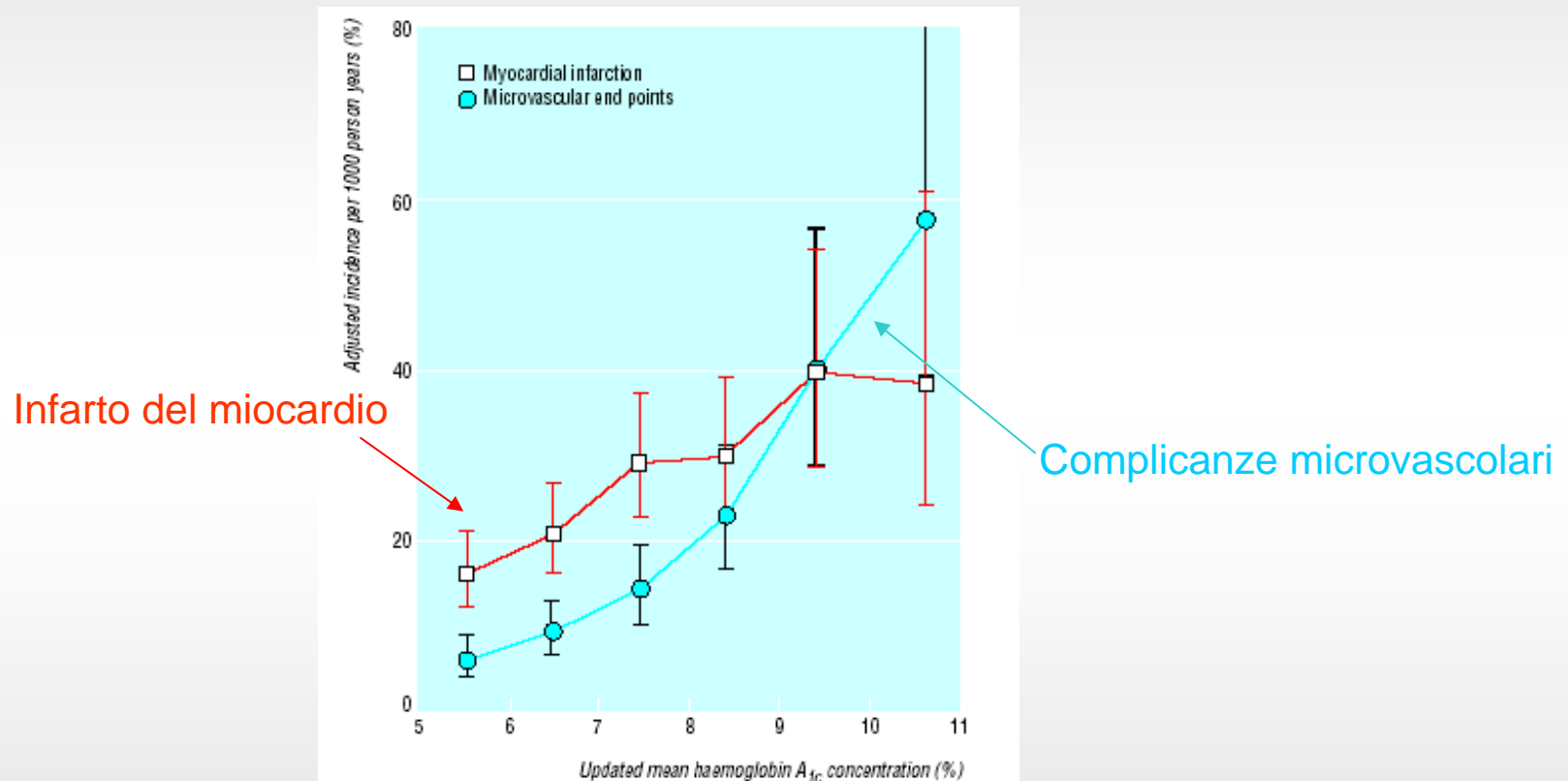
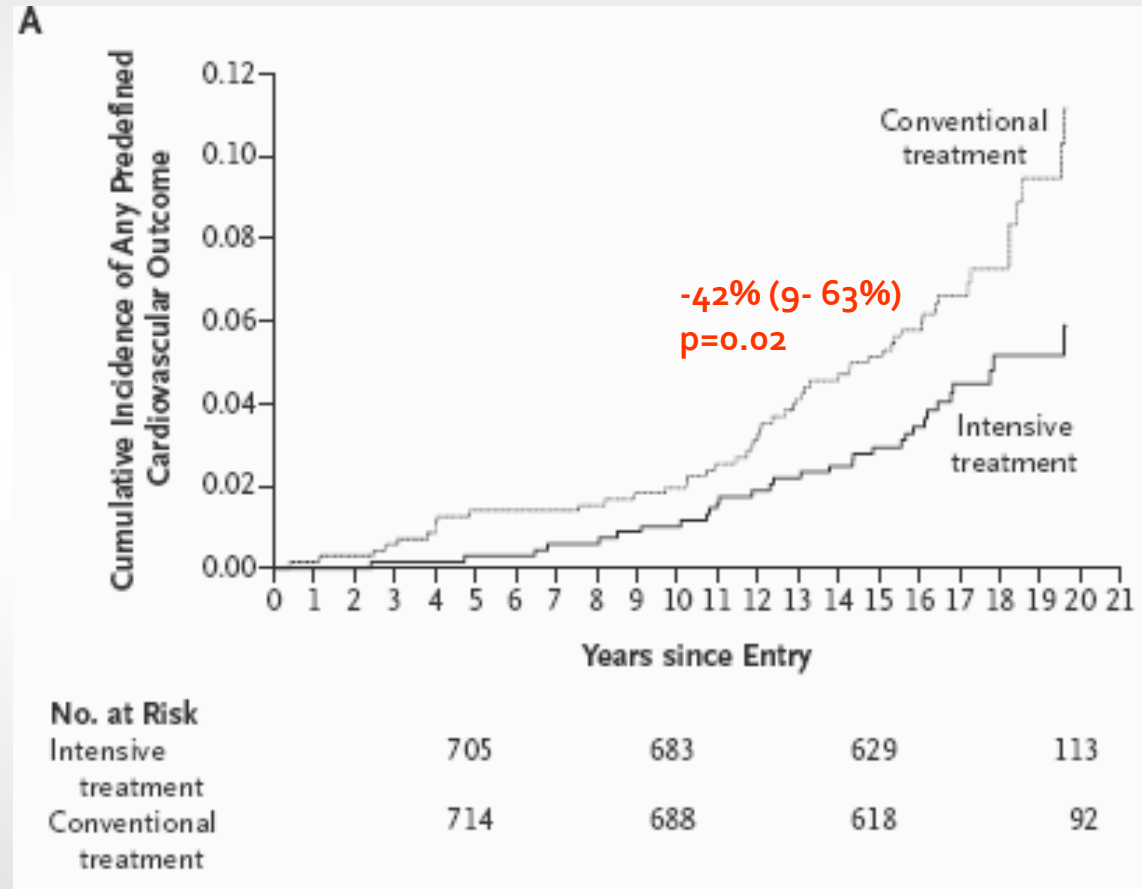


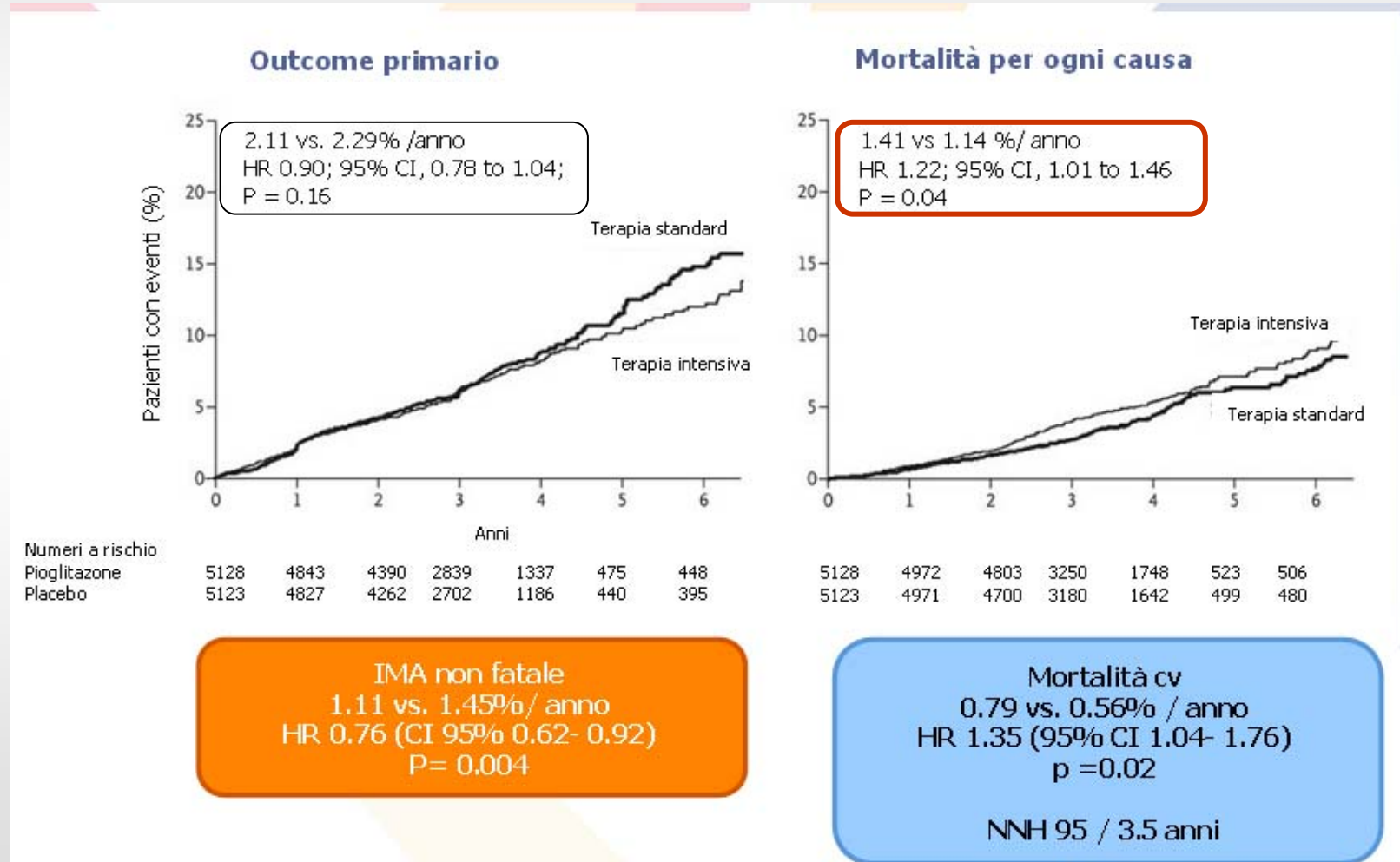
Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete tipo 1



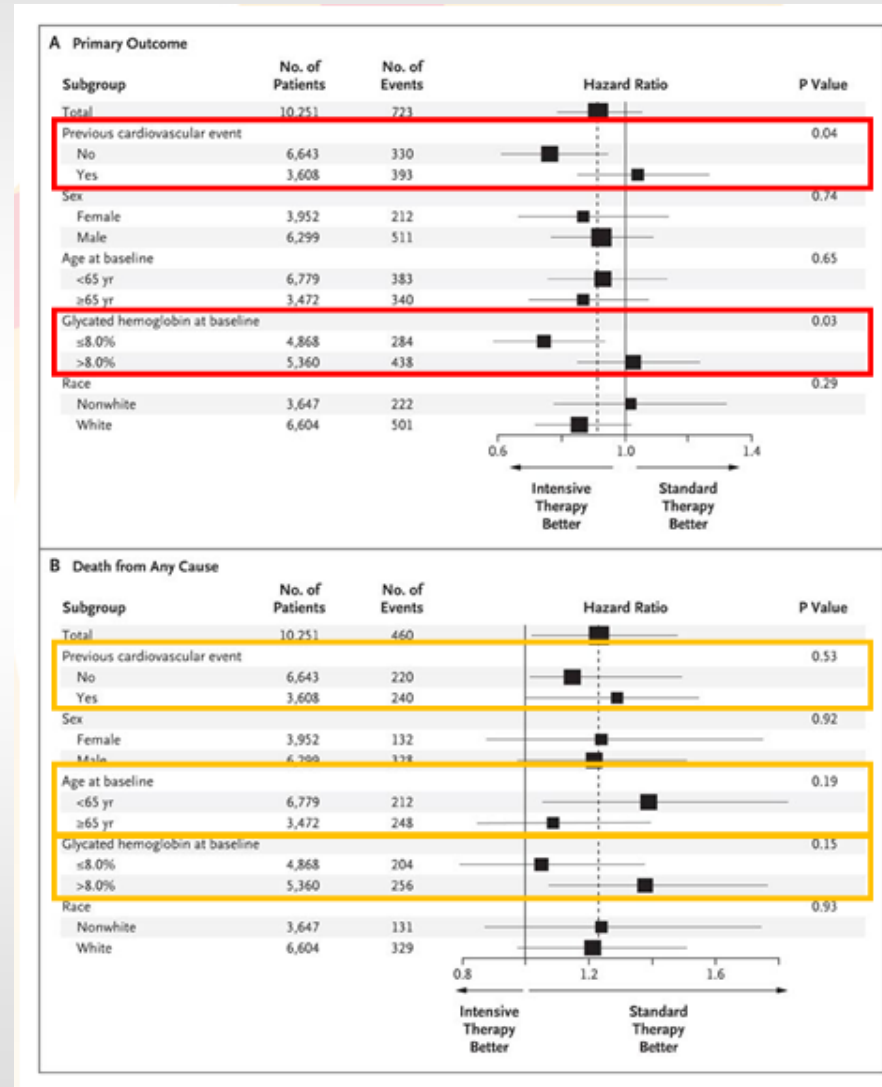
Il livello glicemico ottimale

L'ACCORD ha dimostrato un aumento di mortalità in pazienti in cui si era ottenuto un compenso glicemico troppo stretto (HbA1c <6,5%)



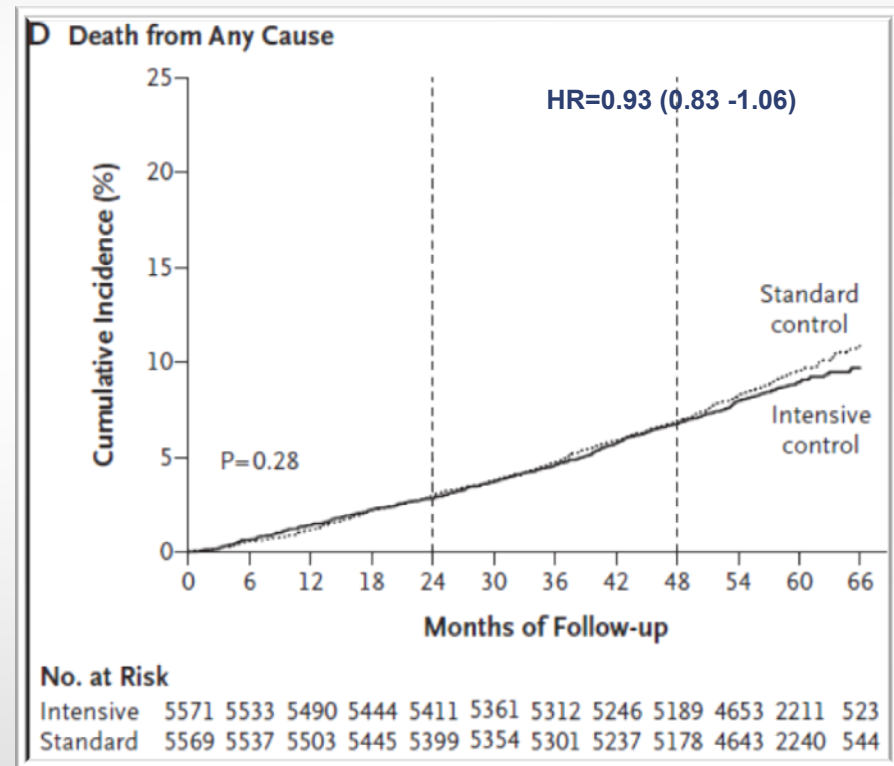
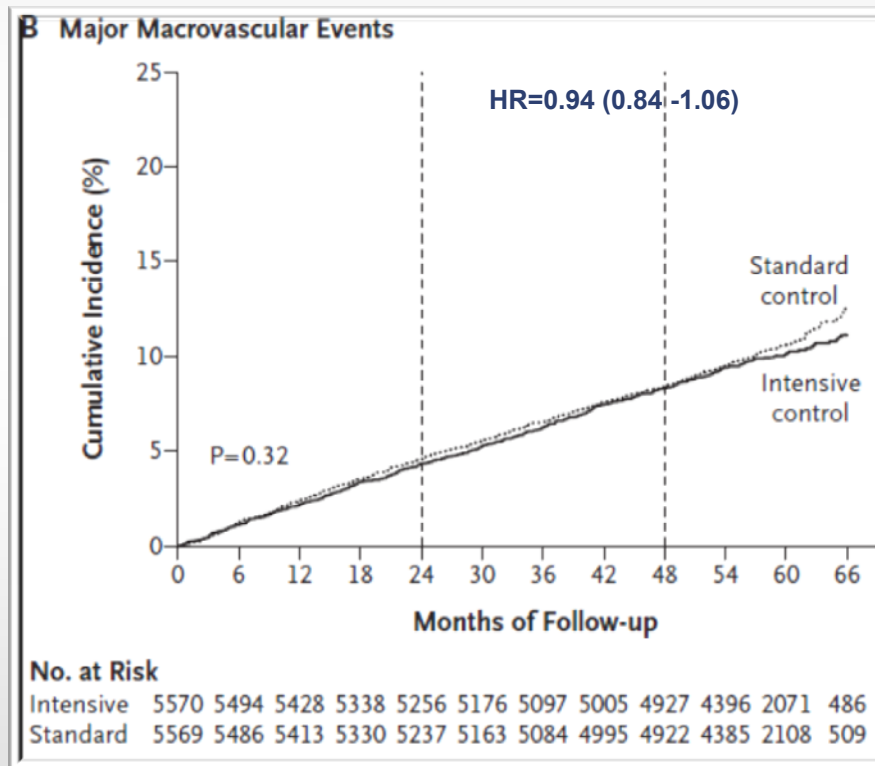
Il livello glicemico ottimale

L'ACCORD ha dimostrato un aumento di mortalità nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari, con livelli basali di HbA1c più elevati (>8.0%), con età < 65 aa



Il livello glicemico ottimale

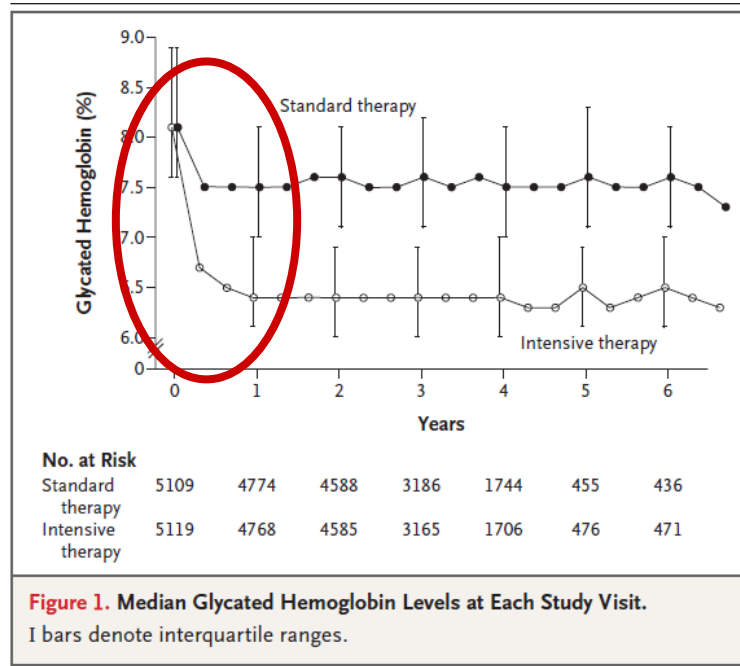
L'ADVANCE ha dimostrato che il trattamento intensivo si associa ad una riduzione significativa di eventi micro e macro-vascolari combinati, in particolar modo della nefropatia, ma non degli eventi macrovascolari maggiori e della mortalità.



Il livello glicemico ottimale

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*

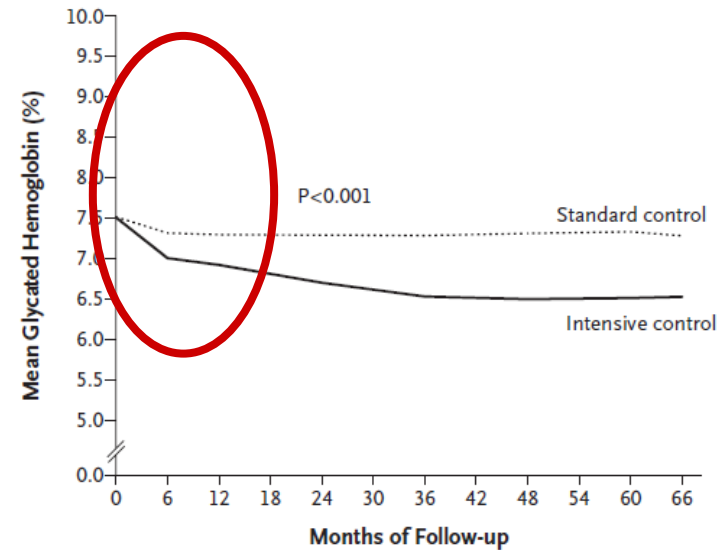


N Engl J Med 2008;358:2545-59.

Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group*

A



Value	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Standard	7.32	7.30	7.29	7.29	7.31	7.33	7.29					
Intensive	7.01	6.93	6.70	6.53	6.50	6.52	6.53					

N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Il livello glicemico ottimale

Table 9—Summary of glycemic recommendations for non-pregnant adults with diabetes

A1C	<7.0%*
Preprandial capillary plasma glucose	70–130 mg/dl (3.9–7.2 mmol/l)
Peak postprandial capillary plasma glucose	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)

Key concepts in setting glycemic goals:

- A1C is the primary target for glycemic control.

- Goals should be individualized based on:

- duration of diabetes
- age/life expectancy
- comorbid conditions
- known CVD or advanced microvascular complications
- hypoglycemia unawareness
- individual patient considerations

- More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients.
- Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals.

*Referenced to a nondiabetic range of 4.0–6.0% using a DCCT-based assay. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

Diabete mellito e Scompenso cardiaco

- Qual è il livello glicemico ottimale per i pazienti diabetici con insufficienza cardiaca?
- È preferibile un controllo intensivo, da valutare in base alle caratteristiche del paziente

Diabete mellito e Scompenso cardiaco

- Quale è la terapia migliore per il diabetico con insufficienza cardiaca?
 - *Quale terapia migliora la prognosi?*
 - *Quale terapia può peggiorare la prognosi o indurre complicanze?*

Terapia con metformina in pazienti con insufficienza cardiaca

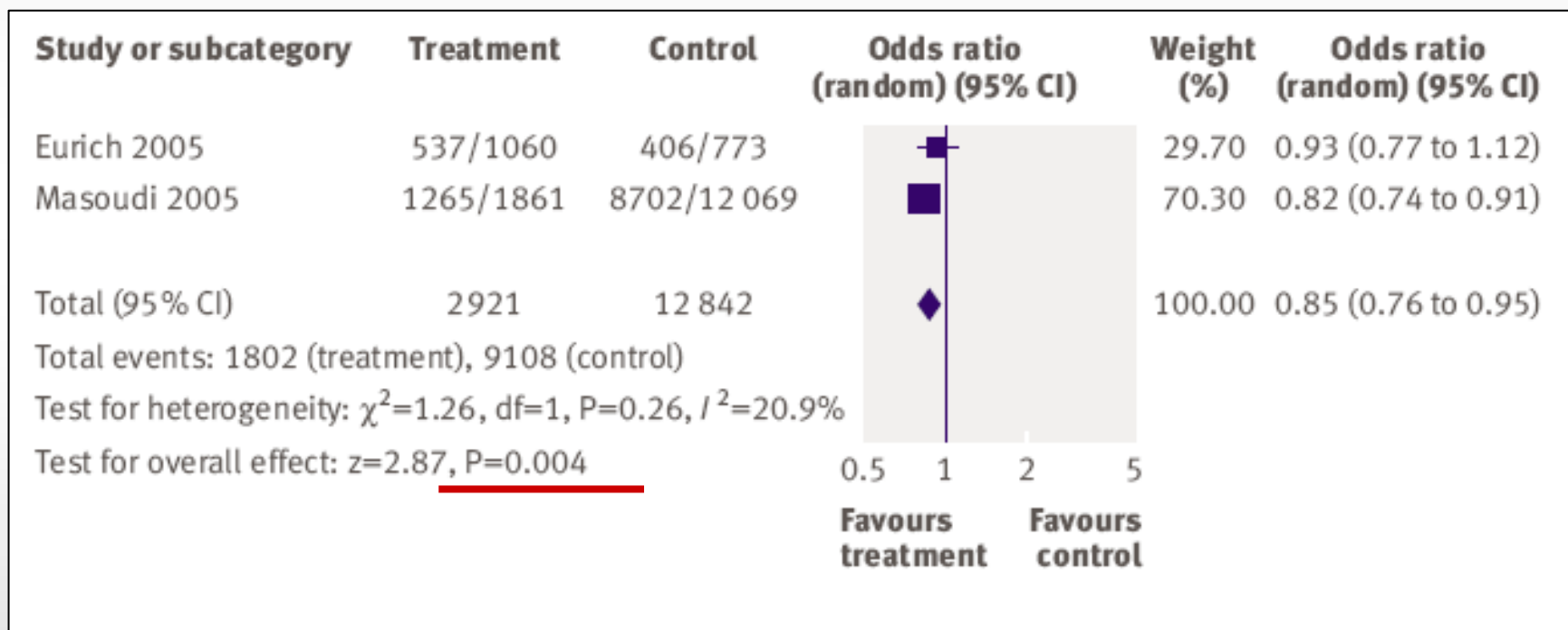
Confrontata con altri ipoglicemizzanti orali è risultata essere associata ad una ridotta incidenza di scompenso cardiaco, ad una ridotta mortalità, ad una ridotta ospedalizzazione per tutte le cause e per scompenso cardiaco

Metformina vs. altre terapie in LVD: mortalità per ogni causa ad un anno

Autore	Terapia	Farmaci di raffronto	HR
Inzucchi SE <i>Diabetes Care</i> 2005; 28: 1680-1689.	Metformina	Sulfonilurea, altri secretagoghi, Inibitori α glucosidasi, Isulina	0.92 (0.72-1.18)
Masoudi FA, <i>Circulation</i> 2005; 111: 583-590	Metformina	Sulfonilurea, altri secretagoghi, Inibitori α glucosidasi, Insulina	0.86 (0.78-0.97)
Eurich DT	Metformina	Sulfonilurea	0.66 (0.44- 0.97)
Eurich DT <i>Diabetes Care</i> 2005; 28: 2345-2351.	Metformina + sulfonilurea	Sulfonilurea	0.54 (0.42- 0.70)

Eurich DT, BMJ 2007; 335: 497. Epub 2007 Aug 30

Metformina vs. altre terapie in LVD: ricoveri per ogni causa ad un anno



Terapia con metformina in pazienti con insufficienza cardiaca

In associazione con le sulfoniluree la metformina sembra perdere la sua cardioprotezione (*UKPDS 34 – Lancet 1998; 352:854-65*)

Lo studio di Eurich et al. non ha evidenziato un aumento di scompenso nei pazienti in terapia combinata (*Diabetes Care 2005; 28: 2345-2351*)

Terapia con metformina: pratica clinica

Alla luce dei dati disponibili in letteratura la metformina sembra essere un farmaco ipoglicemizzante prescrivibile nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco.

Il suo utilizzo è precluso in coloro che presentano valori elevati di creatinina, situazione molto frequente in pazienti portatori di scompenso cardiaco congestizio.

Terapia con metformina: pratica clinica

- According to the manufacturer, metformin should be used with **caution** in patients with congestive heart failure...
- **Acute congestive heart failure** characterized by acute hypoxia **has been associated with the development of lactic acidosis** in patients taking metformin.
- To reduce the risk of lactic acidosis, metformin should be promptly withheld in the presence of any condition associated with **hypoxemia**.
- Acute hypoxia and acute cardiac disease (e.g., acute congestive heart failure, cardiogenic shock, or acute myocardial infarction) and other conditions characterized by acute hypoxia have been associated with the development of lactic acidosis and may cause prerenal azotemia. **If such events occur, discontinue metformin.**

<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/p/drugs.do?method=displayMonograph&decorator=popup&eid=4-u1.0-B978-1-4160-2805-5..X5001-0--TOP&cpnum=379&type=full>

Terapia con segretagoghi in pazienti con insufficienza cardiaca

Lo UKPDS non ha evidenziato alcuna differenza nella mortalità per infarto miocardio tra coloro che erano in terapia con sulfoniluree e coloro non in terapia con questi farmaci (*UKPDS 33 Lancet 1998; 352: 837-853.*)

Nello studio ADVANCE che considerava gli effetti di un buon controllo glicemico (HbA1c = 6,5%) sugli eventi cardiovascolari, la terapia ipoglicemizzante con gliclazide non ha dimostrato alcun effetto negativo sullo scompenso cardiaco (*ADVANCE Collaborative Group, N Engl J Med. 2008; 358: 2560-2572*)

Sulfonilurea vs. altri ipoglicemizzanti: mortalità per ogni causa ad un anno

Autore	Farmaci di raffronto	HR
Masoudi FA, <i>Circulation 2005;</i> <i>111: 583-590</i>	Altri secretagoghi, Inibitori α glicosidasi, Metformina, TZD, Insulina	0.99 (0.91- 1.08)

Effetti del trattamento con sulfoniluree nei confronti dello scompenso cardiaco: in una coorte di più di 16.000 diabetici di Tipo 2 non si è osservato alcun aumento di mortalità cardiovascolare in coloro che assumevano sulfoniluree rispetto a coloro in terapia con altri ipoglicemizzanti

Terapia con sulfonilurea in pazienti con insufficienza cardiaca

Un gran numero di studi ha messo in evidenza come la glibenclamide, è in grado di interferire con il preconditionamento ischemico (*Scognamiglio R et al. Diabetes. 2002; 51:808-812.*)

Due studi hanno dimostrato un aumentato rischio di infarto in coloro che usavano sulfoniluree di vecchia generazione (*Simpson SH et al. CMAJ. 2006; 174: 169-174 -Monami M et al. Diabetes Metab Res Rev. 2007; 23:479-484.*)

Nello studio ADOPT è stato osservato che i pazienti in terapia con glibenclamide presentavano un'incidenza di scompenso cardiaco decisamente inferiore rispetto a coloro che erano in terapia con rosiglitazone e metformina (*ADOPT Study Group N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43*)

Terapia con sulfonilurea: pratica clinica

- Non esiste evidenza confermata di una pericolosità delle sulfoniluree: possono essere utilizzate nei pazienti con scompenso cardiaco
- Non sembrano comunque i farmaci di prima scelta
- Appare saggio evitare l'uso di sulfoniluree a lunga durata d'azione in pazienti diabetici con scompenso cardiaco specie se determinato da cardiopatia ischemica.

*Eurich DT, BMJ 2007; 335: 497. Epub 2007 Aug 30
Bell DSH, CMAJ 2006 ; 174:1 85-6*

Terapia con glitazonici in pazienti con insufficienza cardiaca

In tutti gli studi in cui questi farmaci sono stati impiegati, il loro uso è stato gravato da un considerevole aumento nell'incidenza di edema e scompenso cardiaco.

I glitazonici non sono prescrittibili in Italia in tutti coloro che presentano scompenso cardiaco dalla classe NYHA I alla IV, mentre negli Stati Uniti il loro uso nelle classi I e II è solo limitato.

Terapia con glitazonici in pazienti con insufficienza cardiaca

L'elevata incidenza di scompenso cardiaco in corso di trattamento con glitazonici potrebbe essere secondario, almeno in parte, all'aumento del volume plasmatico secondario a ritenzione idrica

Alcuni lavori, soprattutto sperimentali, hanno segnalato un'azione diretta di tali farmaci a livello cardiaco (aumento del contenuto lipidico a livello miocardico).

Glitazonici verso altri ipoglicemizzanti: recidive di ricoveri per insufficienza cardiaca

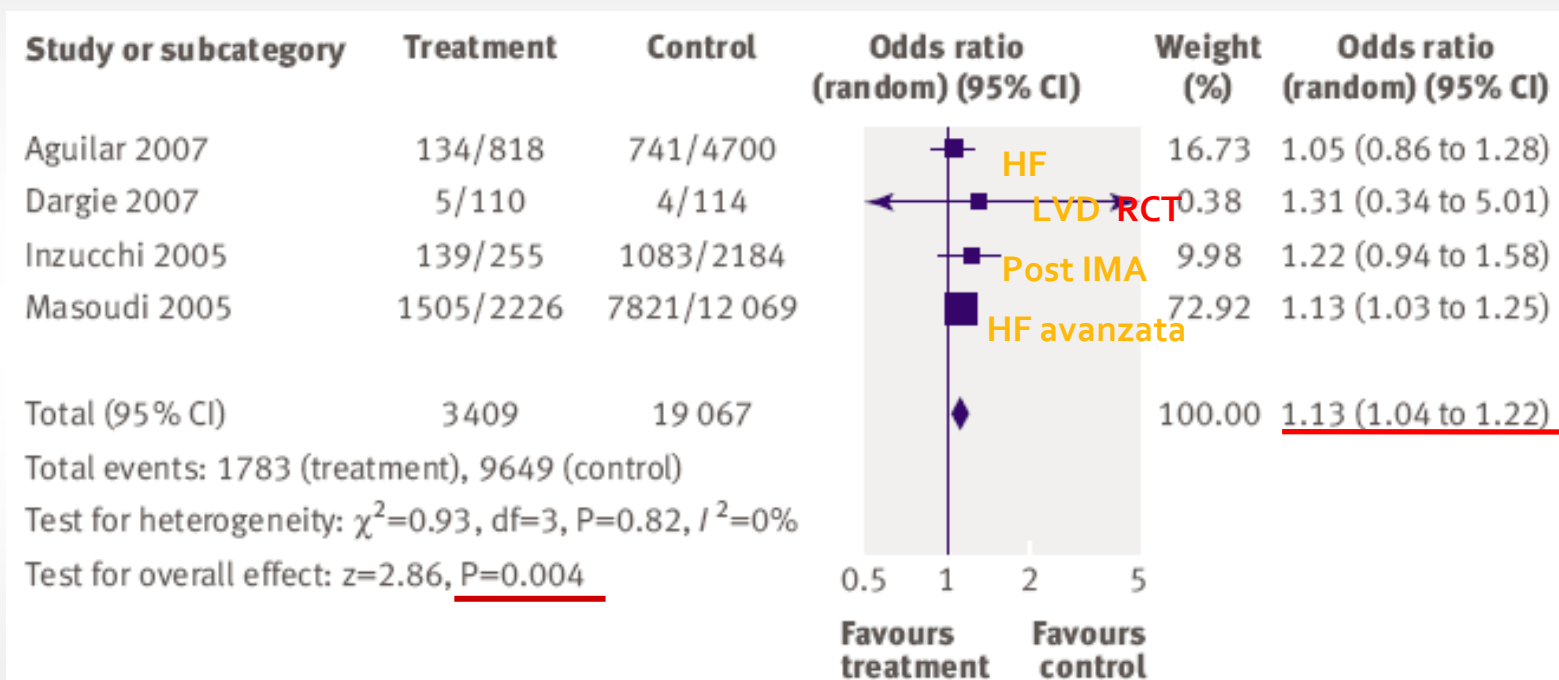


Fig 4 | Pooled odds ratio for thiazolidinediones compared with other treatments on hospital admission for heart failure

Studio ProActive: insufficienza cardiaca

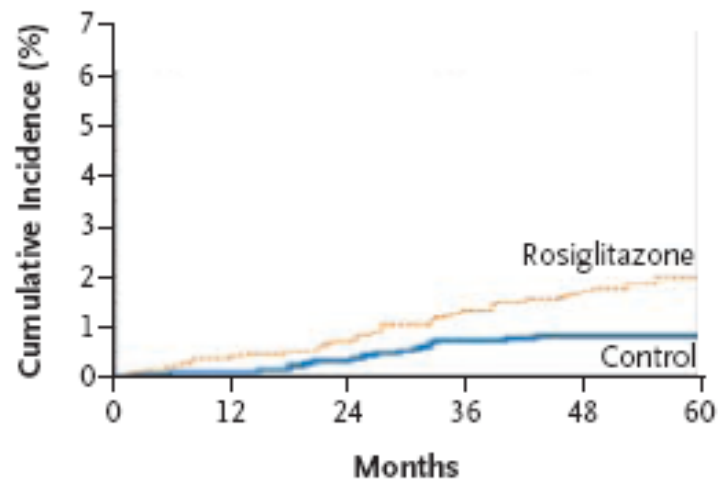
	Pioglitazone (n=2605)		Placebo (n=2633)		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

Table 9: Reports of heart failure

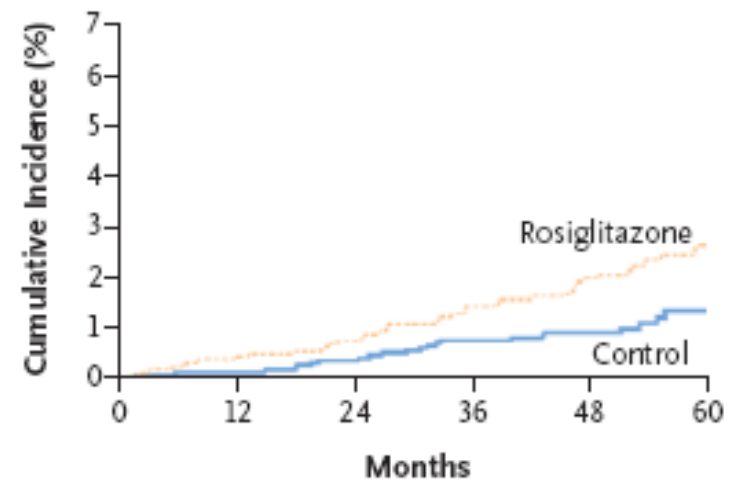
Studio RECORD: insufficienza cardiaca

† Congestive Heart Failure (Adjudicated)



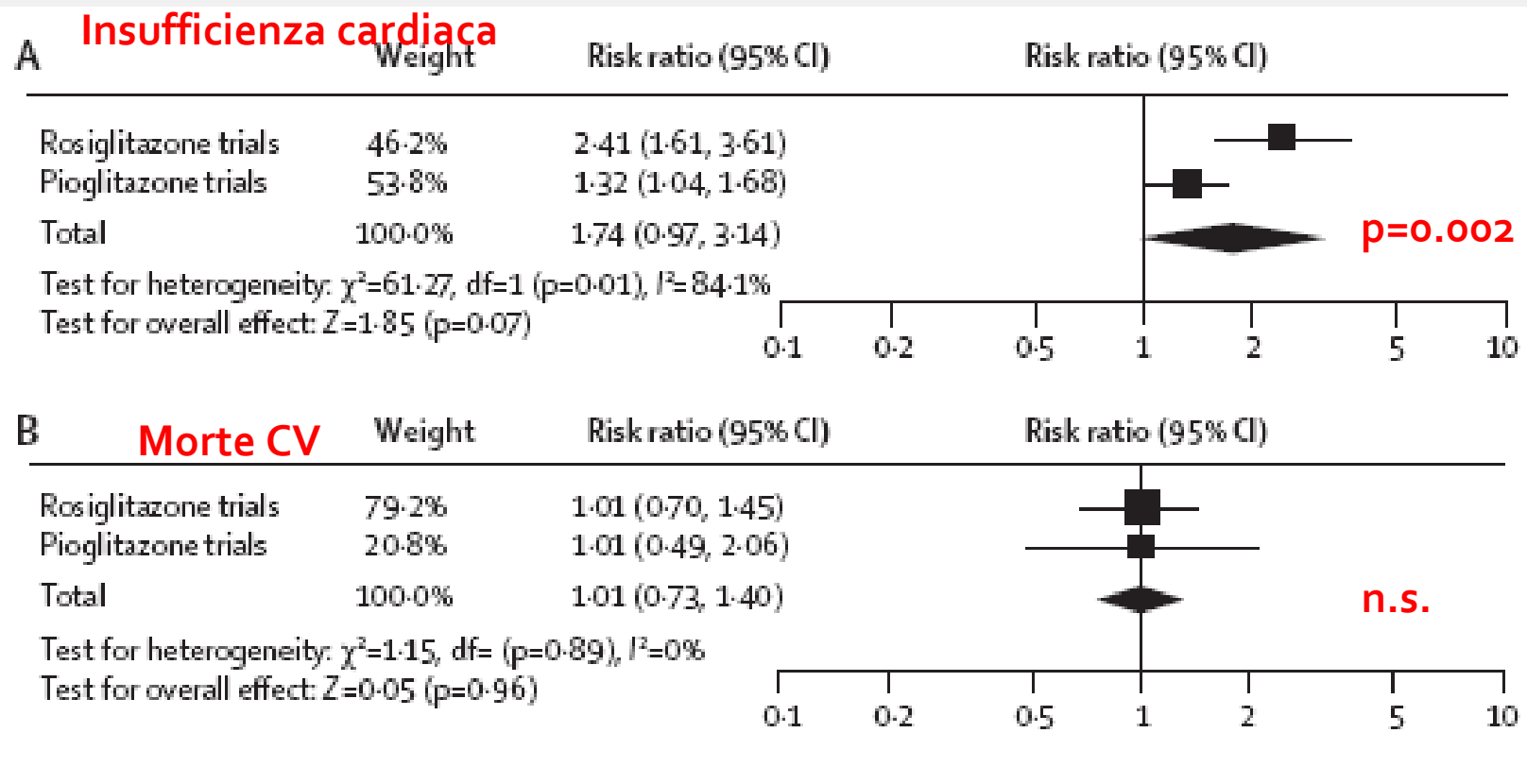
HR 2.15; (95% CI, 1.30 to 3.57)

‡ Congestive Heart Failure (Adjudicated plus Pending)



HR 3.0 (95% CI, 1.0 to 5.0)

Pioglitazone e rosiglitazone: rischio di insufficienza cardiaca e morte cv in studi randomizzati controllati



Glitazoni: FDA Alert

- ❑ Thiazolidinediones.....may **cause or exacerbate congestive heart failure in some patients.**
- ❑ Initiation of these drugs in patients with established **NYHA Class III or IV** heart failure is contraindicated.
- ❑ After initiation of thiazolidinediones, and after dose increases, **observe patients carefully** for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema).
- ❑ If these signs and symptoms develop and heart failure is confirmed, appropriate **management of heart failure** should be initiated. Discontinuation or dose reduction of thiazolidinediones should be considered

*<http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/rosiglitazone/default.htm>
<http://www.fda.gov/CDER/Drug/infopage/pioglitazone/default.htm>*

Terapia con glitazonici: pratica clinica

I glitazonici sono farmaci efficaci nel ridurre l'insulino-resistenza e nel migliorare il compenso metabolico nel paziente diabetico di Tipo 2.

Il loro uso è però gravato da un eccesso di ritenzione di fluidi e, conseguentemente, di scompenso cardiaco; il loro effetto sugli eventi coronarici è probabilmente neutro.

I glitazonici non modificano invece la mortalità.

È pertanto logico impiegare con estrema cautela i glitazonici in coloro che hanno fattori di rischio per scompenso cardiaco mentre il loro uso è da proscrivere in pazienti con questa patologia in atto.

Terapia con incretino-mimetici in pazienti con insufficienza cardiaca

In pazienti con scompenso cardiaco cronico (classe NYHA III e IV) l'infusione di GLP-1 per 5 settimane migliorava significativamente la frazione di eiezione ($21\pm 3\%$ a $27\pm 3\%$ $p=0,01$) e la VO_2 max (da $10,8\pm 0,9$ ml/O₂/min/kg a $13,9\pm 0,6$ ml/O₂/min/kg; $p<0,001$). I benefici erano osservati sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici; gli effetti collaterali erano assai modesti. (Sokos GG et al. *J Card Fail.* 2006; 12: 694-699.)

In pazienti sottoposti ad angioplastica che ricevevano infusione di GLP-1 veniva richiesta una minor quantità di farmaci inotropi e si aveva una minor incidenza di aritmie. (Sokos GG et al. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-829)

I primi studi effettuati sembrano dimostrare un possibile effetto cardioprotettivo degli incretino-mimetici e suggeriscono un loro impiego nei pazienti diabetici con scompenso di cuore.

Insulina e scompenso cardiaco

Per aumentare la riserva metabolica utile alla contrazione del miocardio sono necessari l'incremento dell'utilizzazione di glucosio e la riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi.

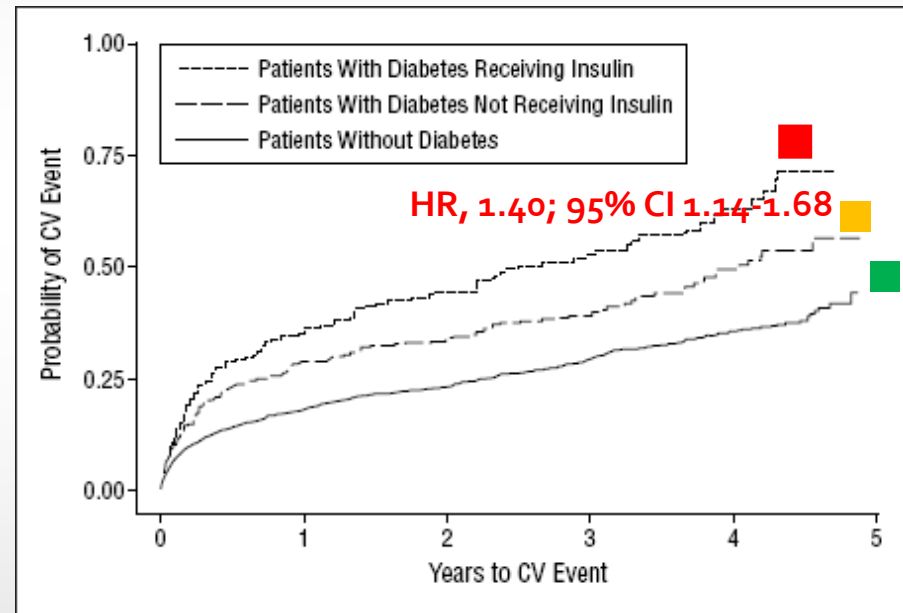
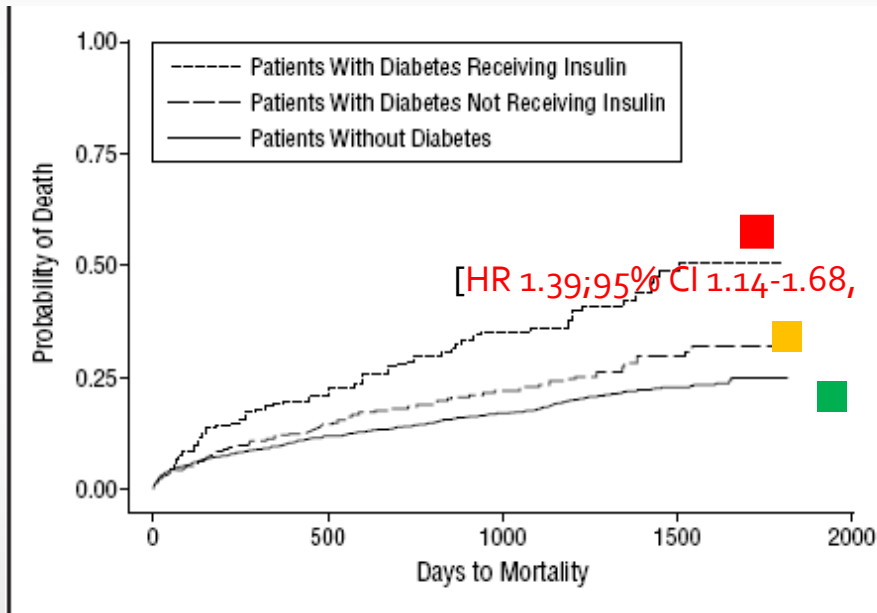
La terapia insulinica sembra essere la terapia ideale per conseguire questi obiettivi.

E' stata messa in evidenza l'associazione insulina-aumentata mortalità per scompenso cardiaco: è un rapporto causale o la terapia è un "marker di gravità"?

Insulina vs. altri trattamenti in pazienti con pregresso IMA e LVD (FE < 40%) (SAVE study)

Rischio cumulativo di mortalità totale

Rischio cumulativo di mortalità cv



■ Insulina, ■ non insulina, ■ non diabete

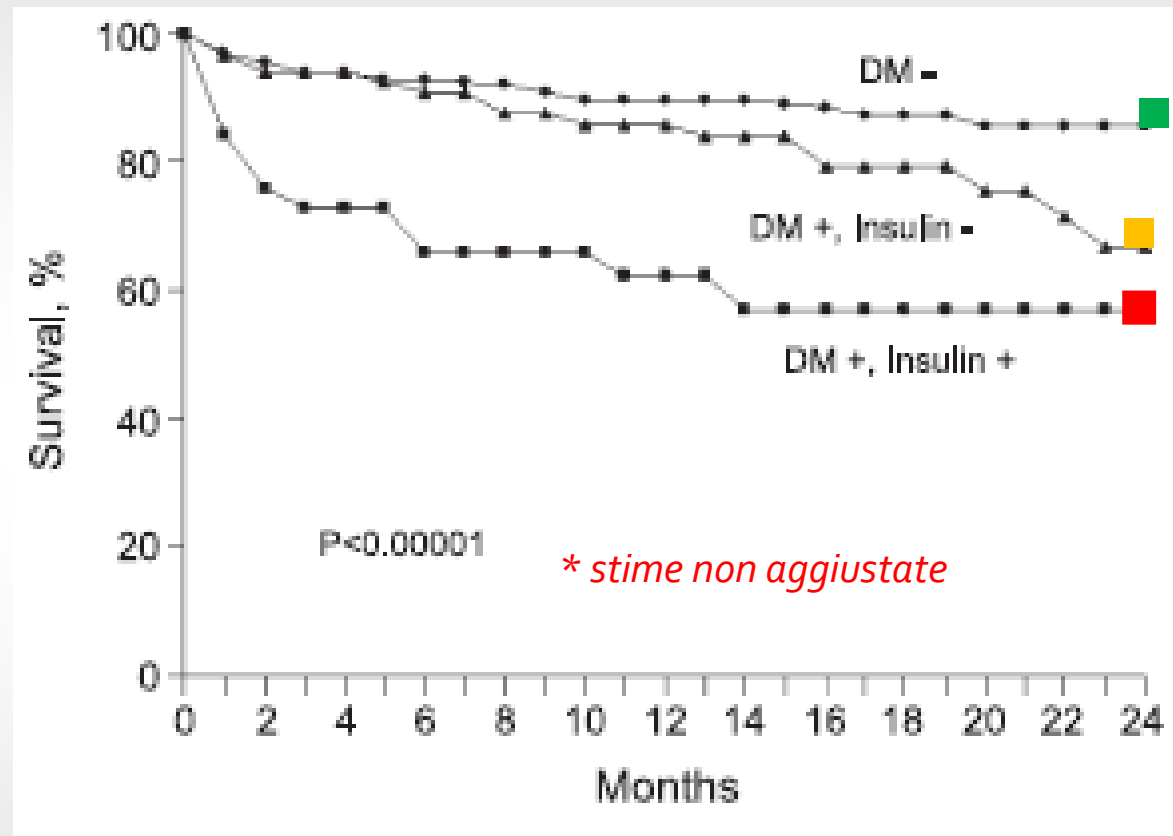
Insulina vs. altri trattamenti in pazienti con LVD (studio CHARM)

	HR*
Mortalità per tutte le cause	1.25 (95% IC 1.03- 1.51)
Mortalità CV o ricovero per insufficienza cardiaca	1.55 (95% IC 1.29- 1.86)

***Stime non aggiustate**

Pocock SJ, European Heart Journal 2006: 27, 65– 75

Insulina vs. altri trattamenti in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata



Sopravvivenza in pazienti con insufficienza cardiaca

■ Insulina, ■ non insulina, ■ non diabeto

Insulina vs. altri trattamenti in pazienti con insufficienza cardiaca

	HR
Mortalità per ogni causa a 1 anno	0.96 (95% IC 0.88- 1.05)*

***Stime aggiustate**

Terapia insulinica in pazienti con insufficienza cardiaca

- Gli studi sono eterogenei e non è possibile eseguire una metanalisi formale
- In nessuno studio il trattamento con l'insulina è stato randomizzato
- Nello studio in cui la mortalità non è aumentata sono state calcolate le variabili cliniche di gravità del diabete
- Il trattamento con insulina potrebbe essere un semplice marcatore di diabete o malattia cv più avanzati

Terapia insulinica in pazienti con insufficienza cardiaca

- L'insulina a piccole dosi ha effetti positivi sulla funzione cardiaca, indipendentemente dall'azione ipoglicemizzante
- L'insulina ha azione antiinfiammatoria
- In corso di IMA l'insulina ha dimostrato azioni benefiche
- L'insulina, soprattutto a dosi alte, ha azione sodio ritentiva e può influenzare negativamente il bilancio dei fluidi in pazienti con insufficienza ventricolare

Terapia con insulina: pratica clinica

Il trattamento insulinico sembra non avere alcuna controindicazione al mantenimento dell'euglicemia nel paziente diabetico con scompenso cardiaco soprattutto nelle fasi di acuzie di deficit contrattile.

September 2008 | Volume 32 | Supplement 1



Canadian Journal of Diabetes

Canadian Diabetes Association
2008 Clinical Practice Guidelines
for the Prevention and Management
of Diabetes in Canada

Treatment of Diabetes in People With Heart Failure

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee

Terapia in pazienti con insufficienza cardiaca

Lo scompenso cardiaco nel paziente diabetico deve essere trattato come nel paziente non diabetico

Le comorbidità, come IRC, più frequenti nel diabetico, possono influenzare lo scompenso stesso ed il monitoraggio della terapia

Molti dei farmaci comunemente usati per il controllo della glicemia possono interferire non solo con la funzione contrattile del miocardio ma anche con il compenso idrosalino ed essere così in grado di precipitare o aggravare uno scompenso cardiaco.

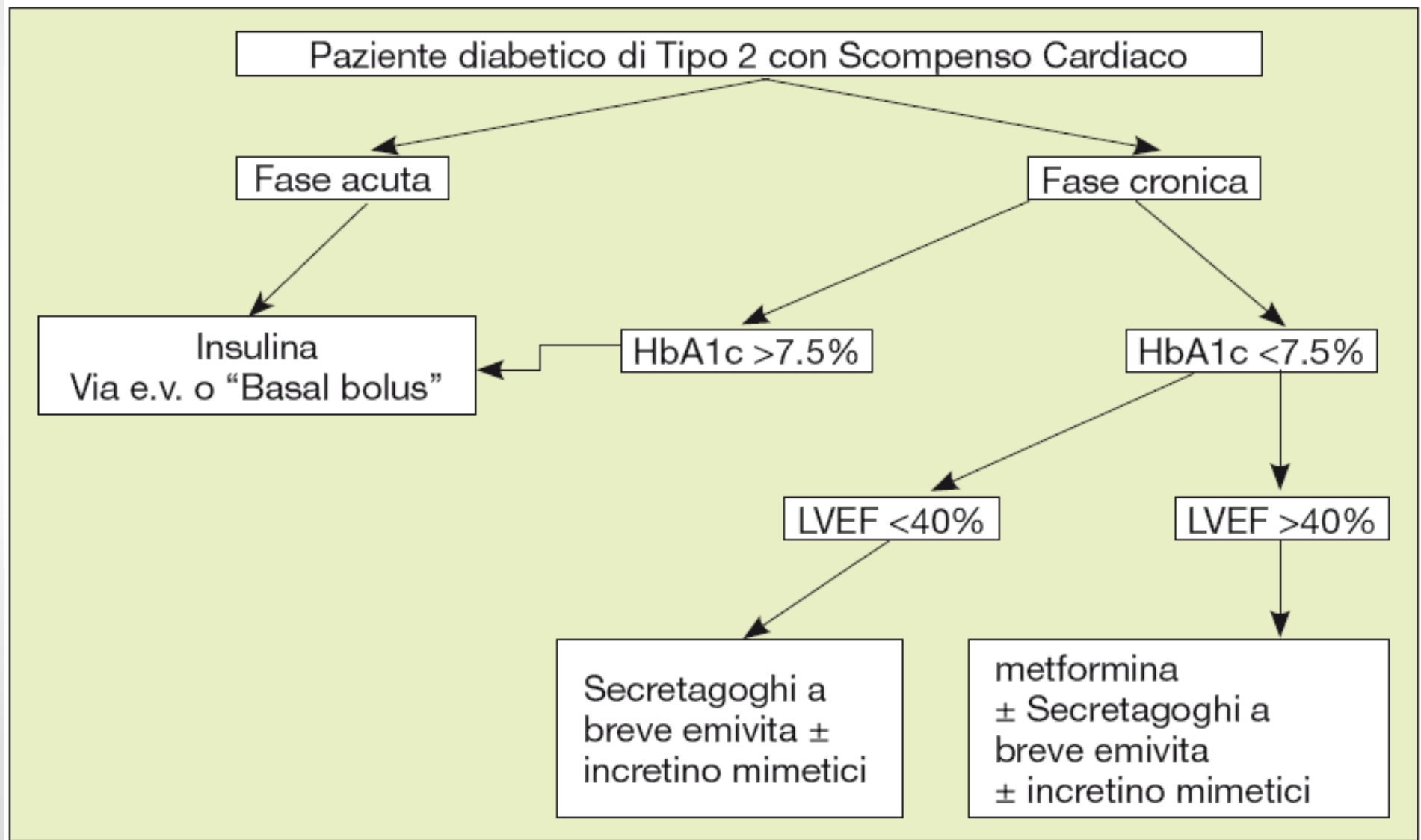
Un uso oculato dei farmaci ipoglicemizzanti disponibili e soprattutto una scelta rigorosa del paziente a cui prescriverli, basata su grado di scompenso metabolico e cardiaco, può limitare gli effetti avversi sul sistema cardiovascolare

Terapia in pazienti con insufficienza cardiaca

- Il trattamento deve iniziare con interventi sullo stile di vita, spesso non facili in questi pazienti
- La metformina è l'unico farmaco non associato a pericoli ed associato a ridotta mortalità
- La metformina è comunque controindicata nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata o con IRC
- In questi pazienti sono possibili terapie diverse
- Al momento l'unica terapia ipoglicemizzante che deve essere evitata nel paziente con scompenso cardiaco è quella con glitazoni.

*Masoudi FA, Inzucchi SE, Am J Cardiol 2007; 99: 113B– 132B
Eurich DT, BMJ 2007; 335: 497. Epub 2007 Aug 30*

Algoritmo per il trattamento del paziente diabetico con insufficienza cardiaca



grazie per l'attenzione

RECOMMENDATIONS

1. Individuals with diabetes and heart failure should receive the same heart failure therapies as those identified in the evidence-based Canadian Cardiovascular Society heart failure recommendations (<http://www.hfcc.ca>) [*Grade D, Consensus*].
2. Unless contraindicated, metformin may be used in people with type 2 diabetes and heart failure [*Grade C, Level 3 (16,17)*]. Metformin should be temporarily withheld if renal function acutely worsens, and should be discontinued if renal function significantly and chronically worsens [*Grade D, Consensus*].
3. Physicians should be aware that people taking TZDs are at increased risk of heart failure and may present with symptoms such as increased dyspnea and peripheral edema [*Grade B, Level 2 (19,20)*].

RECOMMENDATIONS

4. In people with diabetes and heart failure and an eGFR <60 mL/min:
 - Starting doses of ACE inhibitors or angiotensin receptor II antagonists (ARBs) should be halved [*Grade D, Consensus*].
 - Serum electrolytes and creatinine, blood pressure and body weight, as well as heart failure symptoms and signs, should be monitored more frequently [*Grade D, Consensus*].
 - Dose up-titration should be more gradual (with monitoring of blood pressure, serum potassium and creatinine) [*Grade D, Consensus*].
 - The target drug doses should be those identified in the evidence-based Canadian Cardiovascular Society recommendations on heart failure (<http://www.hfcc.ca>), if well tolerated [*Grade D, Consensus*].
5. Beta blockers should be prescribed when indicated for systolic heart failure, as they provide similar benefits in people with diabetes compared with people without diabetes [*Grade B, Level 2 (25,26)*]. Where hypoglycemia is a particular concern, a selective beta blocker such as bisoprolol or metoprolol may be preferred [*Grade D, Consensus*].