

REVUES GÉNÉRALES

Métabolisme

Dyslipidémie et diabète

RÉSUMÉ : Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients diabétiques de type 2. Elles sont définies par des taux élevés de triglycérides, des taux bas d'HDL-C et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes. Plusieurs études ont démontré la relation linéaire entre les taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Les traitements par statines ont prouvé leur efficacité sur la diminution du LDL-C et la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Malgré un LDL-C dans l'objectif cible, il persiste chez ces patients un risque cardiovasculaire résiduel. Ce risque est en partie lié au fait que les statines agissent principalement sur le LDL-C et faiblement sur les anomalies typiques de la dyslipidémie athérogène du patient diabétique de type 2. Des thérapeutiques complémentaires ont été envisagées, mais leurs niveaux de preuve sont encore faibles.



→ **B. TANGUY, V. ABOYANS**
Service de Cardiologie,
CHU de LIMOGES.

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardiovasculaire. Les anomalies lipidiques typiques du patient diabétique de type 2 sont particulières car elles associent l'hypertriglycémie à un HDL-C bas. Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Or, ces anomalies restent largement incontrôlées chez ces patients malgré les traitements par statines qui agissent principalement sur le LDL-C.

Spécificités des anomalies lipidiques

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les

anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives, observées chez 50 % des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté. Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses non diabétiques.

Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène. On note comme principales anomalies : des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides, une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille, une augmentation de l'oxydation du LDL-C, un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des apolipoprotéines. Les LDL oxydés et glyqués ont *in vitro* une clairance réduite, leur élimination par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogenèse. Les mêmes anomalies

REVUES GÉNÉRALES

Métabolisme

sont retrouvées chez les sujets insulino-résistants non encore diabétiques.

Dyslipidémie et risque cardiovasculaire

De nombreuses études ont étudié la relation entre les anomalies lipidiques et le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

1. LDL-C et risque cardiovasculaire

Plusieurs études ont montré la relation linéaire entre le taux de LDL-C et la survenue d'événements cardiovasculaires aussi bien en prévention primaire que secondaire (**fig. 1**) [1]. Les taux élevés de LDL-C sont plus pathogènes chez les personnes diabétiques de type 2 en raison de la présence de petites particules denses de LDL et d'autres lipoprotéines potentiellement athérogènes telles que la lipoprotéine VLDL et de densité intermédiaire (IDL).

Des analyses de sous-groupes de patients diabétiques ont apporté la preuve de l'efficacité des statines dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 dans certaines études (4S, HPS) mais pas dans d'autres (ALLHAT-LLT, ASPEN, 4D) [2] (**tableau 1**). L'étude CARDS, première grande étude spécifiquement réalisée chez les patients diabétiques de type 2, a apporté la preuve de l'efficacité de l'atorvastatine pour réduire

le risque cardiovasculaire [3]. Chez 3000 patients diabétiques de type 2 ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, le traitement par atorvastatine 10 mg comparé au placebo était associé à une réduction de 37 % du risque d'événement cardiovasculaire majeur.

La récente méta-analyse réalisée par les *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT), incluant 26 études randomisées et 170 000 patients, a montré qu'un traitement par statines réduit l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans d'environ 20 % pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-C quel que soit le taux initial de LDL-C [2].

Une controverse quant à l'utilisation des statines est récemment apparue suite à la publication d'une méta-analyse [4] rapportant une augmentation de 9 % de l'incidence du diabète chez les patients traités par statines. Ces résultats ne doivent pas remettre en cause l'usage des statines en prévention cardiovasculaire. En revanche, cela doit remettre en question l'usage des statines chez les personnes à faible risque en pesant le rapport risque/bénéfice.

2. HDL-C, triglycérides et risque cardiovasculaire résiduel

Le LDL-C n'est pas le seul responsable du risque cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2. Les anomalies des triglycérides et du HDL-C que l'on désigne sous le nom de dys-

lipidémie athérogène sont caractéristiques du diabète et sont à l'origine de complications macrovasculaires et microvasculaires.

Dans l'étude TNT, les patients ayant des taux de HDL-C < 0,37 g/L ont eu un risque de 40 % supérieur comparé aux patients dont le HDL-C était > 0,55 g/L malgré un LDL-C < 0,7 g/L [5]. De même, dans l'essai PROVE IT-TIMI 22 [6], malgré un taux de LDL cholestérol < 0,70 g/L sous statines, les patients dont les triglycérides étaient > 2,0 g/L ont eu un risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu 56 % supérieur à celui des patients qui avaient des triglycérides < 2 g/L. Enfin, dans STENO 2, plus de 50 % des patients ont présenté des complications microvasculaires malgré un traitement intensif incluant des statines [7].

Le risque cardiovasculaire résiduel des patients diabétiques de type 2 est en partie lié à la non correction de la dyslipidémie athérogène sous traitement par statines. D'autres anomalies participent également à ce risque résiduel. Les anomalies lipidiques qualitatives (VLDL1 enrichies en cholestérol et triglycérides, des LDL et des HDL enrichies en triglycérides, une augmentation de l'oxydation des LDL, une glycation des apolipoprotéines) ne sont pas non plus corrigées par les statines et sont susceptibles de participer au risque cardiovasculaire résiduel. Enfin, le diabète de type 2 est responsable d'anomalies athérogènes propres : hyperglycémie chronique, inflammation et stress oxydatif.

Objectifs du traitement

Les recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) [8] préconisent comme principal objectif un taux de LDL-C < 1,0 g/L pour l'ensemble des patients diabétiques de type 2. L'objectif secondaire pour

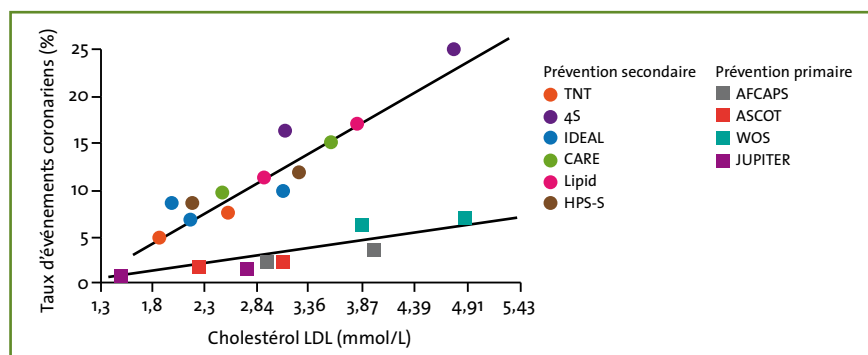


FIG. 1: Relation linéaire entre la concentration de LDL-C et les événements coronariens.

Étude	Traitement	Nombre total de sujets	Nombre de patients diabétiques (%)	Âge moyen des patients	Critères d'inclusion	Durée moyen de suivi	Résultats
4S	Simvastatine 20 à 40 mg vs placebo	1444	202 (14 %)	60 ans	ATCD d'IDM ou d'angor	5,4 ans	Réduction de 55 % du risque d'accident cardiovasculaire (p = 0,002)*
HPS	Simvastatine 40 mg vs placebo	20 536	5 963 (29 %)	64 ans	ATCD de maladie coronarienne ou d'artériopathie occlusive	5 ans	Réduction de 33 % (p = 0,0003) du risque de survenue d'événements cardiovasculaires*
ALLHAT-LLT	Pravastatine 40 mg vs traitement habituel	10 355	3 638 (35 %)	66 ans	HTA traitée et au moins 3 autres FDR CV associés	4,9 ans	Réduction non significative de la morbidité cardiovasculaire* chez les diabétiques comme chez les non diabétiques
ASPEN	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 410	2 410 (100 %)	61 ans	Avec ou sans ATCD d'IDM ou de revascularisation coronarienne	4 ans	Réduction non significative du critère primaire composite (décès cardiovasculaire, événements cardiovasculaires)
4D	Atorvastatine 20 mg vs placebo	1 255	1 255 (100 %)	66 ans	Insuffisants rénaux hémodialysés	4 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM, décès cardiaque, AVC)
CARDS	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 838	2 838 (100 %)	62 ans	1 FDR CV associé	4 ans	Réduction de 37 % (p = 0,001) du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs (AVC, revascularisation coronarienne, IDM)
VA-HIT	Gemfibrozil vs placebo	2 528	769 (30 %)	64 ans	ATCD de coronaropathie, HDL-C ≤ 0,4 g/L et taux de LDL-C ≤ 1,40 g/L	5 ans	Réduction de 32 % (p = 0,004) du risque de survenue d'IDM, de décès d'origine cardiaque ou d'AVC*
FIELD	Fénofibrate 200 mg vs placebo	9 795	9 795 (100 %)	62 ans	CT entre 1,16 et 2,51 g/L, ratio CT/HDL-C ≥ 4 et triglycéridémie entre 0,88 et 4,42 g/L	5 ans	Réduction non significative du risque d'événements coronariens
ACCORD-Lipid	Simvastatine 20 à 40 mg + fénofibrate vs simvastatine 20 à 40 mg + placebo	5 518	5 518 (100 %)	62 ans	Maladie CV ou au moins 2 FDR CV associés	4,7 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM non fatal, AVC non fatal et décès cardiovasculaires)

* : Analyse du sous-groupe des patients diabétiques. ATCD : antécédents ; CV : cardiovasculaire ; CT : cholestérol total ; FDR : facteur de risque ; IDM : infarctus du myocarde.

TABEAU I : Efficacité des statines et des fibrates chez les patients diabétiques.

ces patients est un taux de non-HDL-C < 1,3 g/L et un taux d'apoB < 1,0 g/L. Le non-HDL-C est une estimation du nombre de particules plasmatiques athérogènes (VLDL + IDL + LDL) et peut être facilement calculé en utilisant la formule

suivante : cholestérol total - HDL-C. Elle permet d'évaluer le risque athérogène même si le LDL ne peut être calculé quand le taux de TG est > 4 g/L, situation fréquente notamment lors d'un diabète non équilibré. Pour les patients diabé-

tiques de plus de 40 ans avec un autre facteur de risque cardiovasculaire ou une atteinte d'un organe cible, l'objectif principal est encore plus strict : LDL-C < 0,7 g/L. Un non-HDL < 1 g/L et une Apo B < 0,8 g/L sont les cibles secondaires.

REVUES GÉNÉRALES

Métabolisme

Traitement

1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques font systématiquement partie du traitement, que le patient soit sous traitement pharmacologique ou non. Les conseils diététiques doivent être adaptés à chaque patient selon ses besoins [8]. La réduction des taux sériques de cholestérol total et de LDL-C peut être obtenue par une diminution de la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras trans ainsi que par la consommation de fibres et de phytostérols.

Les mesures les plus efficaces sur la baisse des triglycérides sont la réduction pondérale, la réduction de la consommation d'alcool et de sucres ainsi que la lutte contre la sédentarité. La supplémentation en acides gras oméga 3 est également citée par les recommandations européennes. Enfin, l'augmentation du niveau d'activité physique, la réduction pondérale et la diminution des apports en graisses saturées et en sucres se sont montrés efficaces pour augmenter le HDL-C.

2. Traitement médicamenteux

Selon les recommandations européennes, pour les patients diabétiques de type 2, âgés de moins de 40 ans, dont le traitement diabétique est récent, sans autre facteur de risque cardiovasculaire et sans complications, le traitement médicamenteux hypolipémiant n'est pas indispensable si le LDL-C < 1,0 g/L [8].

● Statines

Ces molécules ont bien démontré leur effet dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en réduisant le LDL-C. La baisse de LDL-C dépend à la fois de la molécule et du dosage utilisé (*tableau II*) [9].

Les statines agissant principalement sur le LDL-C, des thérapeutiques com-

plémentaires peuvent être envisagées pour réduire les taux de triglycérides et augmenter les taux de HDL-C, et réduire ainsi le risque cardiovasculaire résiduel. Mais les preuves de l'efficacité de ces associations restent encore limitées.

● Statines et fibrates

Le fénofibrate en association avec des statines peut être prescrits avec prudence afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques [8], mais le niveau de preuve reste encore faible avec ces molécules. Dans le sous-groupe des patients diabétiques de l'étude VA-HIT, le traitement par gemfibrozil a permis une réduction de 32 % du risque relatif et de 10 % du risque absolu d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès d'origine cardiaque) [10].

Dans l'étude FIELD, le traitement par le fénofibrate n'a pas permis de montrer une réduction significative des événements coronaires [11]. En revanche, une analyse post hoc a montré que le fénofibrate réduisait les événements cardiovasculaires de 27 % chez les patients avec des taux de triglycérides élevés et des taux de HDL-C bas.

Dans l'étude ACCORD-Lipids, les patients qui ont à la fois un taux de TG élevé et un HDL-C bas ont semblé profiter de l'ajout du fénofibrate à la simvastatine,

avec une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs à la limite de la significativité [12]. Une méta-analyse utilisant des fibrates en prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 montre que les fibrates réduisent significativement le risque d'infarctus non fatal de 21 %, mais n'ont aucun effet sur la mortalité coronarienne ou le risque de mortalité totale [13].

● Statines et acide nicotinique

La combinaison d'acide nicotinique avec des doses modérées de statines peut également être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 [8]. Elle permet une augmentation significative du taux de HDL-C et une réduction de triglycérides. Des études nous suggèrent l'efficacité de cette association sur les lésions d'athérome.

Dans l'étude HATS, l'association de simvastatine et d'acide nicotinique chez des patients dont le taux de HDL-C était bas a permis une diminution significative des lésions coronariennes et une réduction de 60 % du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs [14]. Dans l'étude ARBITER 6-HALTS qui incluait des patients à haut risque cardiovasculaire (dont 36 % de patients diabétiques), l'association de l'acide nicotinique à la simvastatine ralentissait la progression de l'athérosclérose mesurée par l'épaisseur intima-média après

Molécules	Baisse moyenne de LDL-C [IC 95 %]
Pravastatine 10 mg	20 % [17 %-22 %]
Simvastatine 10 mg	27 % [25 %-29 %]
Simvastatine 20 mg	32 % [30 %-34 %]
Simvastatine 40 mg	37 % [35 %-40 %]
Atorvastatine 10 mg	37 % [34 %-41 %]
Rosuvastatine 5 mg	38 % [36 %-40 %]
Rosuvastatine 10 mg	43 % [41 %-45 %]
Rosuvastatine 20 mg	48 % [46 %-51 %]
Atorvastatine 80 mg	55 % [48 %-62 %]

TABEAU II : Réduction du LDL-C selon le type de statines utilisé.

1 an de traitement [15]. L'hypothèse d'une amélioration de la prévention par le HDL-C a toutefois été remise en question récemment par les résultats de l'étude AIM-HIGH. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de l'inefficacité de l'acide nicotinique sur les événements cliniques malgré une efficacité sur le taux de HDL-C.

Il faudra attendre les résultats de l'étude HPS2-THRIVE qui a inclus 25 000 patients pour avoir des éléments de réponse quant à l'intérêt d'un traitement par acide nicotinique.

Conclusion

La prise en charge des anomalies lipidiques, en raison de leur grande fréquence et de leur implication directe dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, représente un enjeu majeur dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. La réduction du taux de LDL-C reste le principal objectif. Néanmoins, il persiste chez les patients diabétiques un risque cardiovasculaire résiduel malgré un LDL-C dans l'objectif cible. Ce risque résiduel est lié en partie au fait que les statines agissent principalement sur le LDL-C mais peu sur la dyslipidémie athérogène du patient diabétique. Pour réduire ce risque, nous devons prendre en charge l'hypertriglycéridémie et le HDL-C bas par des thérapies complémentaires aux statines; mais le niveau de preuve de ces molécules est encore faible.

Bibliographie

1. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005;352:1425-1435.
2. BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010;376:1670-1681.

POINTS FORTS

- ➔ Les anomalies lipidiques typiques de la dyslipidémie athérogène du patient diabétique de type 2 associent une hypertriglycéridémie, une diminution du taux de HDL-C et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes.
- ➔ La réduction du LDL-C est la priorité de la prise en charge de la dyslipidémie chez le patient diabétique de type 2.
- ➔ Les recommandations européennes 2011 préconisent des valeurs cibles de LDL-C abaissées par rapport aux recommandations SFC/ALFEDIAM de 2004, < 1 g/L pour les patients à haut risque et < 0,7 g/L pour les patients à très haut risque cardiovasculaire.
- ➔ Malgré un LDL-C dans l'objectif thérapeutique, il persiste un risque cardiovasculaire résiduel chez les patients diabétiques de type 2.

3. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004;364:685-696.
4. SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010;375:735-742.
5. SHEPHERD J, BARTER P, CARMENA R *et al.* Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006;29:1220-1226.
6. MILLER M, CANNON CP, MURPHY SA *et al.* PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:724-730.
7. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003;348:383-393.
8. REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011;32:1769-1818.
9. LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003;326:1423.
10. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D *et al.* Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*, 2002;162:2597-2604.
11. KEECH A, SIMES RJ, BARTER P *et al.* FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1849-1861.
12. ACCORD Study Group, GINSBERG HN, ELAM MB *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010;362:1563-1574.
13. SAHA SA, ARORA RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*, 2010;141:157-166.
14. ZHAO XQ, MORSE JS, DOWDY AA *et al.* Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol*, 2004;93:307-312.
15. VILLINES TC, STANEK EJ, DEVINE PJ *et al.* The ARBITER 6-HALT Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2721-2726.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.