

# FAUT-IL TRAITER SYSTEMATIQUEMENT LES DIABETIQUES... PAR STATINES ?

par

B. VERGES<sup>1</sup>

En raison du risque particulièrement accru d'affections cardio-vasculaires, au cours du diabète, la prise en charge thérapeutique de tous les facteurs de risques cardio-vasculaires s'avère indispensable. Les anomalies du métabolisme lipidique sont particulièrement nombreuses et fréquentes au cours du diabète, et plus particulièrement du diabète de type 2, ce qui amène à considérer avec intérêt le traitement des dyslipidémies du patient diabétique. Les années 90 ont été marquées par la publication de plusieurs études d'intervention primaire et secondaire réalisées avec les statines, mettant en évidence leur efficacité pour réduire la morbidité coronarienne dans la population générale. Ces résultats ont assez rapidement fait émerger la question du traitement des patients diabétiques par statines en raison de leur risque cardio-vasculaire particulièrement élevé. Cependant, dans cette discussion, l'objectivité scientifique a parfois été dépassée par le " harcèlement commercial ", venant semer la confusion dans les esprits. Après un rappel des principales anomalies du métabolisme lipidique, observées au cours du diabète, nous examinerons l'effet des statines sur les anomalies lipidiques chez les patients diabétiques, nous analyserons les données des études d'intervention réalisées avec des hypolipémiants en focalisant notre attention sur la population diabétique et nous discuterons de la place que peuvent prendre les statines dans la thérapeutique des dyslipidémies du sujet diabétique.

## RAPPEL DES PRINCIPALES ANOMALIES DU METABOLISME LIPIDIQUE AU COURS DU DIABETE [4-6]

Il est nécessaire de distinguer le diabète de type 2, au cours duquel sont observées des anomalies *quantitatives* et *qualitatives* des lipoprotéines, du diabète de type 1 traité, au cours duquel ne sont retrouvées, principalement, que des anomalies *qualitatives*.

Les principales anomalies *quantitatives* des lipoprotéines, observées au cours du diabète de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-cholestérol. Le taux plasmatique de LDL-cholestérol est, chez le diabétique de type 2, normal ou légèrement augmenté.

L'hypertriglycéridémie à jeun, observée au cours du diabète de type 2, est essentiellement liée à une augmentation des VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) mais aussi des IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) [7, 8]. Cet accroissement du pool des lipoprotéines riches en triglycérides s'explique, d'une part par une augmentation de production hépatique de VLDL, et d'autre part par un ralentissement du catabolisme des VLDL et des IDL [9-11]. Il est par ailleurs observé chez les patients diabétiques de type 2 des anomalies franches et précoces du métabolisme lipidique en période post-prandiale, caractérisées par une rétention prolongée dans la circulation, des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, chylomicron-remnants, VLDL, VLDL-remnants) [12].

La diminution du HDL-cholestérol est liée à un accroissement de son catabolisme [13]. Si le taux de LDL-cholestérol est le plus souvent normal chez le patient diabétique de type 2, son métabolisme est profondément modifié puisqu'il est observé une diminution conjointe du taux de production et de catabolisme des LDL [11]. Cette réduction du catabolisme des LDL se traduit par une augmentation de leur temps de résidence, avec pour conséquence un accroissement du risque d'oxydation et de glycation de ces lipoprotéines, susceptible d'augmenter leur athérogénicité.

À côté des anomalies *quantitatives* des lipoprotéines, il est observé au cours du diabète, des anomalies *qualitatives* encore imparfaitement connues. Il apparaît cependant évident que ces dernières confèrent au profil lipidique du sujet diabétique, un caractère particulièrement athérogène. Parmi ces anomalies, on note principalement :

- †des VLDL de grande taille, enrichies en cholestérol et en triglycérides ;
- †des LDL denses, de petite taille, enrichies en triglycérides, dont on connaît le caractère particulièrement athérogène, en raison d'une oxydabilité accrue et d'une captation préférentielle par les récepteurs " scavenger " des

---

<sup>1</sup>Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU de Dijon, 21000 Dijon.

macrophages. Ces derniers vont ainsi s'enrichir en cholestérol en donnant naissance aux cellules spumeuses qui forment le lit de la plaque d'athérome ;

- une augmentation des LDL oxydées, dont la présence va favoriser le chimiotactisme vis-à-vis des monocytes et favoriser la production de cytokines, alimentant ainsi la réaction inflammatoire de l'athérosclérose ;

- un enrichissement des HDL en triglycérides ;

- une augmentation de la glycation des apolipoprotéines (en particulier apolipoprotéines B), susceptibles de modifier leur activité et leur métabolisme.

## EFFETS DES STATINES SUR LES ANOMALIES LIPIDIQUES DU PATIENT DIABETIQUE

Les statines modifient de façon significative le bilan lipidique du patient diabétique de type 2 avec un effet en particulier net sur le LDL-cholestérol. Ainsi, sous simvastatine, il est observé une baisse moyenne de 25 à 36 % du LDL-cholestérol, une réduction modérée des triglycérides (comprise entre 11 et 15 %) et une élévation du HDL-cholestérol comprise entre 4 et 7 % [14-16]. Sous pravastatine, à une dose comprise entre 20 et 40 mg par jour, il est noté chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2, une réduction du LDL-cholestérol de 27,6 %, des triglycérides de 12,8 % et une augmentation de 4,4 % du HDL-cholestérol [17]. Des effets comparables sont observés avec la lovastatine dans le diabète de type 2 [18]. La cérivastatine à la dose de 0,3 mg/jour permet d'obtenir dans le diabète de type 2, une réduction du LDL-cholestérol de 33,8 %, des triglycérides de 12,8 % et une augmentation du HDL-cholestérol de 6,2 % [19]. Chez les patients diabétiques de type 2, il est observé sous atorvastatine à la dose de 10 mg/jour, une diminution de 36 % du LDL-cholestérol, de 21 % des triglycérides, et une augmentation de 7 % du HDL-cholestérol [20].

D'une façon générale, les statines apparaissent, chez les patients diabétiques, avoir une action prédominante sur la réduction du LDL-cholestérol. En comparaison avec les fibrates, les statines sont plus efficaces pour réduire le cholestérol total et le LDL-cholestérol, alors que les fibrates semblent supérieurs pour diminuer le taux plasmatique des triglycérides et augmenter celui du HDL cholestérol [21].

En dehors de l'action des statines directement sur les lipides, quelle est réellement l'efficacité du traitement par statines dans la prévention des accidents cardio- vasculaires chez nos patients diabétiques ? À ce titre, qu'avons-nous appris des études d'intervention réalisées au cours des dernières années ?

## DONNEES ISSUES DES ETUDES D'INTERVENTION

Dans la population générale, la prise en charge thérapeutique des hyperlipidémies n'est plus remise en cause, dans la mesure où plusieurs études d'intervention, en prévention primaire et secondaire, ont nettement montré qu'elles permettaient de réduire de façon significative le risque cardio-vasculaire [22-26]. En revanche, les données concernant la population diabétique restent encore très limitées. En effet, la majorité des résultats dont nous disposons actuellement sont issus d'analyses de sous-groupes.

En ce qui concerne les études de prévention primaire, une analyse d'un sous- groupe de 135 patients atteints d'un diabète de type 2 de l'étude d'Helsinki objective sur un suivi de 5 ans, une incidence d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiaque de 3,4 % dans le groupe traité par gemfibrozil, contre 10,5 % dans le groupe traité par placebo. Cependant, cette différence n'apparaît pas significative, vraisemblablement en raison du nombre limité de patients diabétiques [27]. De la même façon, dans l'étude AFCAPS-TEXCAPS, au sein d'un sous-groupe de 155 patients diabétiques de type 2, le nombre d'accidents cardio-vasculaires apparaît plus faible dans le groupe traité par lovastatine (n = 4) que dans le groupe traité par placebo (n = 6) [28]. Cependant, le nombre très faible d'événements cliniques, dans ce sous-groupe, ne permet pas de tirer de conclusions significatives. Dans l'étude de prévention primaire WOSCOPS, par la pravastatine, le nombre de sujets diabétiques inclus était trop faible (n = 76) pour réaliser une analyse de sous-groupes performante [24].

En ce qui concerne les études de prévention secondaire, nous disposons actuellement d'une analyse de sous-groupes issue de certaines grandes études réalisées avec des statines (4S, CARE, LIPID) et des fibrates (VAHIT). Dans l'étude 4S, l'analyse du sous-groupe de 202 patients diabétiques suivis pendant 5,4 ans met en évidence, chez des patients traités par simvastatine, une réduction de 55 % des accidents cardio-vasculaires (p = 0,002) [14]. Au cours de l'étude CARE, l'analyse d'un sous-groupe de 586 patients diabétiques objective que le traitement par pravastatine réduit de 25 % le risque cardio-vasculaire [25]. Cependant, dans l'étude LIPID, au sein du sous-groupe des 782 patients diabétiques, le traitement par pravastatine n'a pas permis de réduire significativement le risque de survenue d'accident cardio-vasculaire [26].

Il apparaît nécessaire de regarder avec un œil critique les résultats des analyses de sous-groupes réalisées à partir des études d'intervention avec les statines. En effet, dans l'étude 4S, les patients diabétiques inclus présentaient tous une triglycéridémie < 2,5 mmol/l (2,17 g/l) excluant ainsi une majorité des patients représentative de la dyslipidémie du diabète de type 2. En outre, dans l'étude CARE, la réduction du risque cardio-vasculaire n'a été observée que chez les patients présentant des triglycérides < 1,44 g/l, alors que la majorité des sujets diabétiques de type 2 arbore des valeurs de triglycérides à jeun nettement supérieures. Ainsi, en raison des biais de recrutement et des résultats de ces études d'intervention secondaire avec les statines, il n'est pas possible de tirer de conclusions générales sur le bénéfice potentiel d'un traitement par statines de l'hyperlipidémie des patients diabétiques (caractérisés essentiellement par une hypertriglycéridémie et une hypoHDLémie). En effet, ces études apportent surtout la preuve que le traitement d'une hypercholestérolémie associée au diabète, au moyen d'une statine, réduit le risque vasculaire dans des proportions comparables à celles observées dans la population non diabétique.

En ce qui concerne les essais d'intervention avec les fibrates, il est observé dans l'étude de prévention secondaire VAHIT, avec le gemfibrozil, au sein du sous- groupe des patients diabétiques (25 % des sujets de l'étude), une diminution significative des risques relatifs de morbi-mortalité cardio-vasculaire [29].

Cependant, les résultats des études précitées ne sont que des analyses de sous- groupes. Des études réalisées spécifiquement dans la population diabétique, cherchant à déterminer si le traitement des anomalies lipidiques propres au diabète (essentiellement hypertriglycéridémie et hypoHDLémie) est susceptible de réduire le risque cardio-vasculaire, sont indispensables et essentielles. Nous disposons actuellement des résultats de deux études angiographiques réalisées spécifiquement chez des patients diabétiques : l'étude SENDCAP et l'étude DAIS. Dans l'étude SENDCAP, 164 patients diabétiques de type 2 (117 hommes, 47 femmes), sans antécédents cardio-vasculaires connus, présentant une hyperlipidémie (cholestérol total  $\geq 5,2$  mmol/l, triglycérides  $\geq 8$  mmol/l, HDL < 1,1 mmol/l) ont été traités par 400 mg de bezafibrate par jour ou placebo. Trois ans après le début de l'étude, il était observé dans le groupe bezafibrate, une diminution significative des événements ischémiques (cliniques et électriques) [30]. Dans l'étude DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), 418 diabétiques de type 2, présentant une dyslipidémie typique associée au diabète (hypertriglycéridémie, hypoHDLémie), ont été traités soit par fénofibrate, soit par placebo. Au terme des trois ans de l'étude, il était observé dans le groupe traité par fénofibrate, une réduction significative (- 40 %) de la progression des lésions angiographiques d'athérosclérose. Il était par ailleurs observé, dans le groupe traité par fénofibrate, une diminution de 23 % des événements cliniques, cardio-vasculaires (qui cependant n'atteignaient pas le stade de la significativité). Cependant, si les résultats des études SENDCAP et DAIS sont intéressants, il ne s'agit que d'études angiographiques et nous attendons avec impatience les larges études de prévention en cours chez les diabétiques de type 2, avec les fibrates (FIELD), avec les statines (CARDS, HPS, ASPEN) et avec l'association statines-fibrates (UKLDS) [31].

## QUELLE PLACE POUR LES STATINES ?

En raison des nombreuses inconnues qui persistent dans le domaine de la physiopathologie des anomalies lipidiques au cours du diabète, et du manque d'études d'intervention, il n'est pas possible actuellement de déterminer la place précise des statines dans la prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient diabétique. En effet, de nombreuses questions restent encore posées...

Dans le cas d'une hypercholestérolémie associée à un diabète de type 1 ou de type 2, il apparaît recommandé d'utiliser les statines en première intention, comme semblent l'indiquer les résultats des études de prévention. En revanche, dans le cas de la dyslipidémie typique du patient diabétique de type 2 (hypertriglycéridémie, hypoHDLémie), la place des statines est beaucoup moins claire. En effet, les statines semblent surtout réduire le LDL-cholestérol alors que leur effet sur les triglycérides et le HDL-cholestérol apparaît beaucoup plus limité. Il n'est pas encore possible de savoir si la réduction de l'hypertriglycéridémie associée à l'augmentation du HDL cholestérol, plus facilement obtenue avec les fibrates, aura, sur la réduction du risque cardio-vasculaire au cours du diabète, un effet supérieur à la diminution du LDL-cholestérol, observée sous statines. Il est aussi possible de se demander si chez le patient diabétique de type 2, l'utilisation combinée de statines et de fibrates ne présenterait pas un intérêt. En effet, comme nous l'avons vu, la dyslipidémie typique du patient diabétique s'accompagne d'une hypertriglycéridémie et d'une hypoHDLémie qui semblent bien répondre à un traitement par fibrates. Par ailleurs, il existe une diminution significative du catabolisme du LDL- cholestérol qui pourrait être réversible sous statines. À ce titre, le résultat de l'étude UKLDS, qui comporte un bras de patients recevant l'association statines-fibrates, sera très intéressant.

En outre, la question d'un traitement hypolipidémiant chez tous les diabétiques reste posée. Les études de prévention secondaire CARE et LIPIDS nous ont appris que dans la population générale, le bénéfice d'un traitement par statines n'était observé que chez les sujets ayant des valeurs initiales de LDL-cholestérol supérieures à 1,25 g/l pour l'étude CARE, ou supérieures à 1,35 g/l pour l'étude LIPID. Les grandes études d'intervention actuellement en cours chez les patients diabétiques devraient permettre aussi de préciser si le traitement hypolipidémiant quel qu'il soit n'apporte un

bénéfice cardio-vasculaire, que chez les seuls patients présentant des anomalies lipidiques ou au contraire, chez tous les diabétiques quel que soit le niveau initial de leurs constantes lipidiques.

Enfin, dans les recommandations qui pourront être proposées dans les années futures au vu des résultats des études d'intervention en cours chez les patients diabétiques, il ne faudra pas oublier de prendre en compte le coût collectif des différentes thérapeutiques, qui amènera à favoriser, à efficacité et effets secondaires comparables, les traitements les moins onéreux.

## BIBLIOGRAPHIE

1. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, *16* : 434-444.
2. WELIN L, ERIKSSON H, LARSSON B et al. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia*, 1992, *35* : 766-770.
3. PANZRAM G. Mortality and survival in type two (non-insulin-dependant) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1987, *30* : 123-131.
4. HOWARD BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev*, 1995, *3* : 423-432.
5. VERGES BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab*, 1999, *25 (suppl 3)* : 32-40.
6. BETTERIDGE DJ. Diabetic dyslipidaemias. *Acta Diabetol*, 1999, *36* : S25-S29.
7. PATTI L, SWINBURN B, RICCARDI G et al. Alterations in very low density subfractions in normotriglyceridemic non insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis*, 1991, *91* : 15-23.
8. STEINER G, TKAC I, UFFELMAN KD, LEWIS GF. Important contribution of lipoprotein particle number to plasma triglyceride concentration in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 1998, *137* : 211-214.
9. KISSEBAH AH, ALFARSI S, EVANS DJ, ADAMS PW. Integrated study of low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1982, *31* : 217-225.
10. HOWARD BV, ABBOTT WG, BELTZ WF et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non insulin dependent diabetes. *Metabolism*, 1987, *36* : 870-877.
11. DUVILLARD L, PONT F, FLORENTIN E et al. Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes : a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest*, 2000, *30* : 685-694.
12. COPPACK SW. Postprandial lipoproteins in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Med*, 1997, *14* : S67-S74.
13. GOLAY A, ZECH L, SHI MZ et al. High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus : measurement of HDL turn-over using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, *65* : 512-518.
14. PYRÖRÄLÄ K, PEDERSEN TR, KJEKSHUS J et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*, 1997, *20* : 614-620.
15. BACH L, WIRTH A, O'BRIEN RC et al. Cholesterol lowering effects of simvastatin in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*, 1991, *4* : 123-128.
16. BEST JD, NICHOLSON GC, O'NEAL DN et al. Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 1996, *9* : 74-80.
17. RASKIN P, GANDA OP, SCHWARTZ S et al. Efficacy and safety of pravastatin in the treatment of patients with type I or type II diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Am J Med*, 1995, *99* : 362-369.
18. GARG A, GRUNDY SM. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988, *318* : 81-86.
19. RUBINSTEIN A, MARITZ FJ, SOULE G et al. Efficacy and safety of cerivastatin for type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *J Cardiovasc Risk*, 1999, *6* : 399-403.
20. BEST JD. The role of atorvastatin in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*, 1999, *36* : S39-S43.
21. RUSTEMEIJER C, SCHIOUTEN JA, VOERMAN HJ et al. Pravastatin compared to bezafibrate in the treatment of dyslipidemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, *16* : 82-86.
22. FRICK MH, ELO O, HAAPA K et al. Helsinki Heart Study : primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 1987, *317* : 1237-1245.
23. THE SCANDINAVIAN SIMVASTATINE SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, *344* : 1383-1389.
24. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, *333* : 1301-1307.
25. SACKS FM, PFEFFER M, MOYE LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, *335* : 1001-1009.
26. PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND DEATH WITH PRAVASTATIN IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND A BROAD RANGE OF INITIAL CHOLESTEROL LEVELS. The Lipid Study Group. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1349-1357.
27. KOSKINEN P, MÄNTIÄRI M, MANNINEN V et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki heart study. *Diabetes Care*, 1992, *15* : 820-825.
28. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, *279* : 1615-1622.

29. RUBBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low level of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group. *N Engl J Med*, 1999, *341* : 410-418.
30. ELKELES RS, DIAMOND JR, POULTER C et al. Cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate : the St. Mary's, Ealing, Northwick Park diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*, 1998, *21* : 641-648.
31. ARMITAGE J. Lipid lowering trials in diabetes. *Eur Heart J* 1999, *1 (suppl. M)* : M13-M17.