

**RÉSUMÉ :** Les maladies cardio-vasculaires constituent la complication la plus fréquente chez les patients diabétiques. Le profil lipidique des patients diabétiques de type 2 et de type 1, mal équilibrés, comprend des triglycérides élevés, un HDL bas et des LDL petites et denses, plus athérogènes. La stratégie de traitement repose sur les Recommandations Européennes qui évaluent le risque global du patient par la méthode SCORE et qui fixent des objectifs lipidiques plus sévères chez les diabétiques. Après les mesures hygiéno-diététiques, la lutte contre les facteurs de risque et le contrôle correct de la glycémie, les statines et les fibrates sont recommandés. Si les statines sont efficaces dans beaucoup de situations, les fibrates semblent être plus efficaces chez les patients diabétiques ou porteurs d'un syndrome polymétabolique.

**MOTS-CLÉS :** *Dyslipidémie - Diabète - Fibrates - Statines*

## DYSLIPIDAEMIA AND DIABETES MELLITUS

**SUMMARY :** Cardiovascular diseases are the main complications in diabetes. The lipid pattern includes high triglycerides, low HDL and increased small dense LDL. The treatment strategy is based upon the European Guidelines which insist on global risk evaluation and recommend more severe lipid targets for diabetic than for non diabetic patients. After changes of life-style and control of risk factors, statins or fibrates are the drugs of choice, even if fibrates have specific impact on patients with diabetes or the metabolic syndrome.

**KEYWORDS :** *Dyslipidaemia - Diabetes - Fibrates - Statins*

Au contraire, un contrôle glycémique insuffisant est associé avec une hypertriglycéridémie et chez certains patients avec des taux élevés de LDL et bas de HDL.

## 1) INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires constituent la complication la plus fréquente chez les patients diabétiques (1). La mortalité cardio-vasculaire ajustée pour l'âge est multipliée par 2 (chez l'homme) et par 4 (chez la femme) en cas de diabète. Les complications cardio-vasculaires apparaissent plus tôt et semblent grevées d'un pronostic plus péjoratif, à tel point que le sujet diabétique, sans antécédents cardio-vasculaires, présente un risque de décès cardio-vasculaire équivalent à celui d'un patient avec antécédent d'infarctus du myocarde. Les patients diabétiques doivent être considérés comme étant en prévention secondaire. Cette constatation se traduit en pratique dans le concept de gestion globale du risque cardio-vasculaire où les patients diabétiques sont d'emblée classés dans le groupe à «haut risque», ce qui signifie une prise en charge plus vigoureuse.

## 2) DYSLIPIDÉMIE

### A) DYSLIPIDÉMIE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le profil lipidique des patients avec un diabète de type 1 est largement lié au contrôle glycémique. L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a trouvé que les patients avec un diabète de type 1, bien contrôlé sur le plan de la glycémie, avaient des valeurs lipidiques semblables à celles des sujets normaux, sauf chez les femmes jeunes qui ont souvent un taux plus élevé de cholestérol et un taux plus bas de HDL (2).

### B) DYSLIPIDÉMIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

La dyslipidémie du diabète de type 2 consiste en une association de composants athérogènes incluant des triglycérides (TG) élevés, des LDL petites et denses (small, dense LDL) et des concentrations basses de HDL. La coexistence de ces 3 facteurs aggrave l'accumulation des lipides dans la paroi artérielle et doit être traitée énergiquement (3,4).

### C) TROUBLES DU MÉTABOLISME DES VLDL

L'augmentation de la sortie d'acides gras libres (FFA) venant du tissu adipeux viscéral, ainsi qu'une altération de la captation musculaire des acides gras libres, médiée par l'insuline, ont pour conséquence une augmentation de la production de VLDL par le foie et, en particulier, la surproduction des particules appelées VLDL1 (Figure 1). Les mécanismes qui règlent l'assemblage des VLDL dans le foie sont complexes et ne sont pas encore bien établis. La question est de savoir comment le foie est capable de réguler la quantité de triglycérides incorporés dans les particules de VLDL pour produire soit des grosses particules VLDL1, soit de plus petites particules VLDL2.

Les facteurs possibles qui modulent l'assemblage des VLDL dans le foie incluent :

- l'augmentation du flux d'acides gras libres,
- l'excès de disponibilité de graisses dans les hépatocytes, ce qui stabilise l'Apo B et sa durée de vie,
- l'up-regulation du récepteur nucléaire SREBP-1C qui, au niveau des hépatocytes, augmente la lipogénèse de manière importante,
- le taux bas d'adiponectine.

(1) Professeur, Chef de Service de Médecine, CHU Tivoli, La Louvière

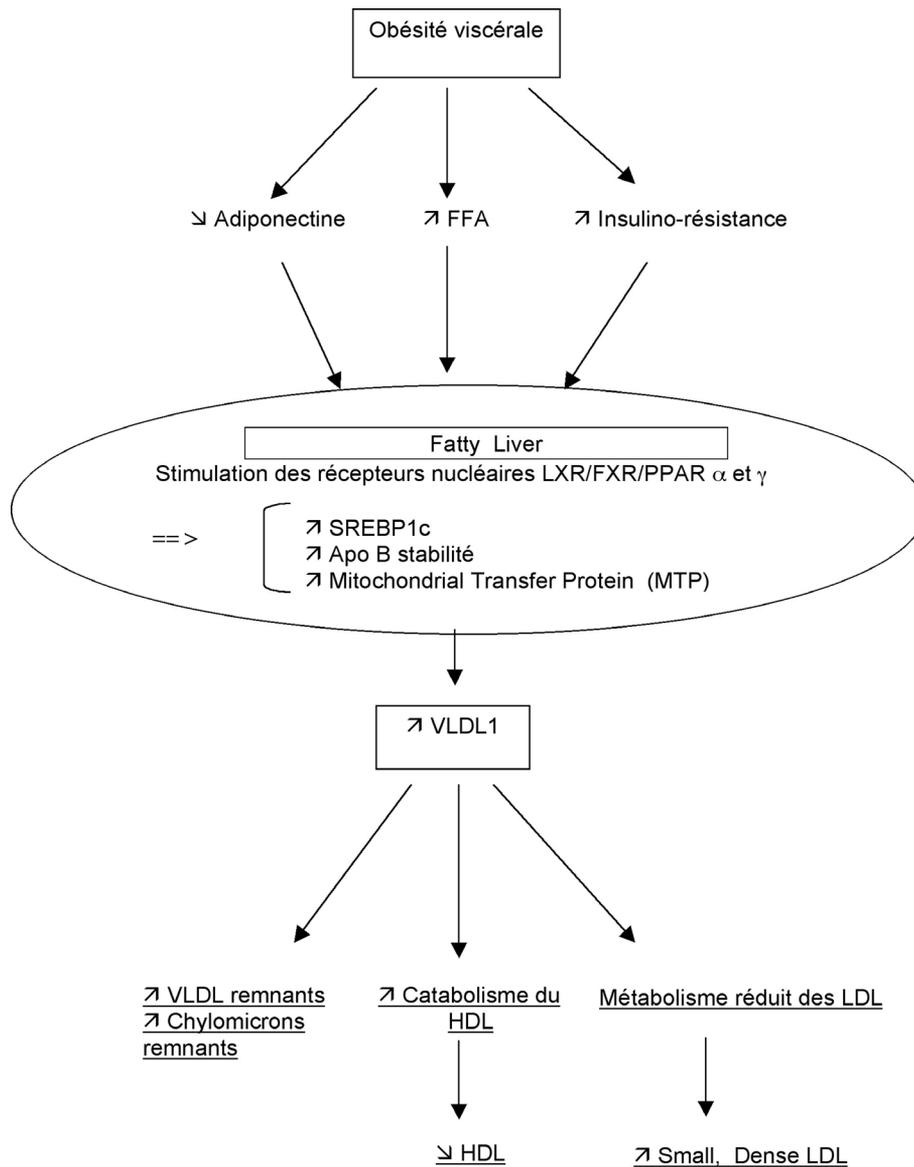


Fig. 1 : Mécanismes de la dyslipidémie du diabète 2 (d'après 4).

Néanmoins, le rôle le plus important semble joué par l'insulinorésistance. L'accroissement des VLDL1 lié à l'insulinorésistance entraîne l'augmentation des VLDL remnants.

Les résultats de l'étude FIELD (étude qui a inclus 9.795 patients diabétiques randomisés en 2 groupes : fénofibrate *versus* placebo) ne sont pas encore connus, mais ce qui est déjà acquis, c'est que, après 2 ans d'étude, la production de VLDL1 est réduite de 30% dans le groupe traité par le fénofibrate par rapport au groupe traité par le placebo.

D) TROUBLES DU MÉTABOLISME DES LDL

- La concentration des LDL est souvent normale chez les diabétiques, mais une augmentation modérée du taux de LDL au-dessus de 160

mg/dl est néanmoins souvent retrouvée chez les patients atteints de diabète de type 2, peut-être en rapport avec une diminution d'activité des récepteurs du LDL.

La relation curvilinéaire entre la cholestérolémie et la mortalité coronaire est similaire chez les personnes diabétiques et chez les non diabétiques, mais avec une incidence quatre fois plus élevée chez les patients diabétiques. Ceci permet de supposer qu'une même quantité de LDL est plus athérogène chez un patient diabétique que chez un sujet non diabétique.

Trois mécanismes pourraient expliquer ce caractère plus athérogène des LDL :

1) Chez les sujets diabétiques, de petites LDL denses sont souvent observées. Puisque les chylomicrons sont un substrat préférentiel pour la

lipoprotéine lipase (LPL), la présence des VLDL va être prolongée dans la circulation. Ceci favorise l'échange d'esters de cholestérol (CE), des LDL et des HDL contre des triglycérides provenant des lipoprotéines riches en TG (TRL), grâce à l'intermédiaire de la navette CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) (4).

Dès lors, les particules de LDL et de HDL seront proportionnellement enrichies en triglycérides. Elles deviennent ainsi de bons substrats pour la lipase hépatique, ce qui aboutit à la formation de particules de LDL plus petites, plus denses, plus athérogènes (Figure 2).

2) Une autre anomalie constatée et interférant avec la clairance des LDL, est la glycosylation non-enzymatique (glycation) de l'apoprotéine B (la principale protéine des LDL et des VLDL), liée à l'augmentation de la glycémie. La glycation des LDL empêche l'apoprotéine B d'être reconnue par les récepteurs aux LDL, mais favorise la captation du cholestérol-LDL par les macrophages via des récepteurs spécifiques (scavenger receptors).

3) La réduction de la clairance des LDL associée au diabète entraîne une augmentation de l'oxydation des LDL. L'hyperglycémie peut provoquer un stress oxydatif, notamment par l'augmentation de la voie des polyols qui induit une diminution de l'activité antioxydante glutathion-dépendante.

#### E) TROUBLES DU MÉTABOLISME DES HDL

Le HDL est produit à trois endroits : le foie, l'intestin et la circulation au cours de la lipolyse des VLDL et des chylomicrons. La synthèse hépatique et intestinale d'HDL commence par la production d'Apo A1 qui est la protéine de structure du HDL. Celle-ci se charge du cholestérol grâce à l'interaction de l'Apo A1 et du récepteur ABCA1 sur les macrophages et se transforme en pré  $\beta$  HDL qui, à son tour, est transformé en HDL mûr, grâce à la LCAT. Le HDL ramène le cholestérol vers le foie par 2 voies : soit captation hépatique directe par le récepteur SRB1, soit échange de cholestérol et de TG avec les lipoprotéines

TABLEAU I : SYNTHÈSE DES ANOMALIES LIPIDIQUES OBSERVÉES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2.

↗	TG
↗	VLDL1 > VLDL2
↘	HDL
↗	LDL petites et denses
↗	OXLDL
↗	Lp(a) (+/-)

TABLEAU II : IDENTIFICATION CLINIQUE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE (PRÉSENCE DE 3 PARMIS LES 5 ANOMALIES SUIVANTES)

<b>Obésité abdominale</b>	Tour de taille
Homme	> 102 cm
Femme	> 88 cm
<b>Triglycérides</b>	> 150 mg/dl
<b>HDL</b>	
Homme	< 40 mg/dl
Femme	< 50 mg/dl
<b>Pression artérielle</b>	> 130/85 mmHg
<b>Glycémie</b>	> 110 mg/dl

riches en TG (VLDL - IDL - LDL) grâce à la «navette» CETP.

Le HDL joue aussi un rôle protecteur essentiel au niveau de la paroi artérielle, car il réduit l'oxydation du LDL et améliore la dysfonction endothéliale.

Chez le patient diabétique, le HDL est diminué pour diverses raisons, en partie liées à l'insulino-résistance : réduction de la synthèse de l'Apo A1, altération de la fonction de l'ABCA1, diminution de la lipolyse avec accroissement des lipoprotéines riches en TG. Tous ces effets contribuent à réduire le HDL et donc à diminuer le transport en retour de cholestérol vers le foie et aussi à accroître la dysfonction endothéliale puisque le HDL protecteur est moins présent (4).

#### F) ANOMALIES DE LA LIPOPROTÉINE (A)

De nombreuses études ont analysé les anomalies de la Lp(a) chez les sujets diabétiques (5). Les résultats sont controversés. Les taux de Lp(a) peuvent être élevés chez les patients atteints de diabète de type 1. Cette augmentation du taux de Lp(a) ne se retrouvent pas souvent dans le diabète de type 2. Certaines données plaident en faveur d'une corrélation entre l'augmentation de la

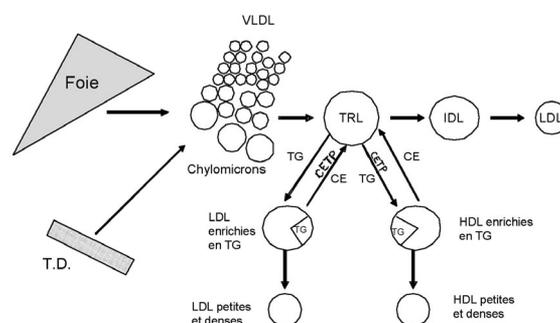


Fig. 2 : Echanges entre les lipoprotéines riches en triglycérides (TRL = chylomicrons et VLDL) et les lipoprotéines riches en cholestérol (LDL et HDL) par la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) et la HP (Hépatique Lipase) aboutissant à la formation de LDL petites et denses.

microalbuminurie et celle de la Lp(a), tant chez les patients atteints de type 1 que de type 2.

La tableau I résume les anomalies lipidiques observées dans le diabète de type 2.

### 3) SYNDROME MÉTABOLIQUE (SYNDROME X)

Depuis plusieurs années, l'accent est placé sur l'association fréquemment observée entre la résistance à l'insuline et une série d'anomalies métaboliques constatées dans le diabète de type 2 : la dyslipidémie, la lipémie post-prandiale, les anomalies du système fibrinolytique (augmentation du PAI-1 ou «Plasminogen Activator Inhibitor-1»), l'hypertension artérielle et surtout l'obésité de type viscéral intra-abdominal (tableau II). L'ensemble de ces altérations métaboliques, potentiellement athérogènes, constitue le syndrome métabolique ou syndrome X décrit par Reaven (6). Il s'agit probablement de l'anomalie métabolique la plus fréquemment observée dans les populations occidentales.

### 4) TOXICITÉ DU GLUCOSE

En dehors des problèmes lipidiques observés dans le diabète, d'autres mécanismes expliquent l'accroissement des complications vasculaires dans cette maladie :

a) L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la phosphokinase C avec, comme conséquences, une diminution de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO), une augmentation des facteurs de croissance (VEGF et TGF  $\beta$ ), une augmentation du facteur thrombogène PAI-1, une augmentation du NF $\kappa$ B avec stimulation des médiateurs inflammatoires et du stress oxydatif (4).

b) Un autre mécanisme important est l'augmentation de la glycation des protéines. Divers réarrangements chimiques aboutissent à des composés appelés «Produits Avancés de Glycation» ou «Advanced Glycosylated Endproducts» ou AGE, dont l'accumulation irréversible entraîne toute une série de complications vasculaires et, notamment, un vieillissement tissulaire accéléré.

c) L'hyperglycémie entraîne également une surproduction par les mitochondries de superoxydes par la glycosylation auto-oxydative.

Ces mécanismes interviennent dans le développement des complications microvasculaires (rétinopathie, polyneuropathie et néphropathie). Les perturbations de la microcirculation pourraient rendre compte de certaines particularités de la pathologie coronarienne du sujet diabé-

tique. En premier lieu, l'atteinte coronaire anatomique est différente de celle des sujets non diabétiques avec des lésions plus distales et des occlusions coronaires complètes plus fréquentes et un nombre non négligeable d'infarctus silencieux, notamment chez la femme.

### 5) PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES ET RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Les bases de la prévention cardio-vasculaire chez les patients diabétiques comportent la suppression des autres facteurs de risque, l'amélioration du contrôle glycémique et la correction des dyslipidémies.

Les Recommandations Européennes et celles du Belgian Lipid Club (7,8) ont proposé un tableau d'évaluation qui permet d'estimer en fonction de 5 paramètres le niveau de risque. Ce tableau est surtout utile en prévention primaire car, en prévention secondaire, il n'est pas nécessaire de calculer le risque cardio-vasculaire puisque le patient est de toute façon à haut risque. Le nouveau système de l'estimation du risque est basé sur le système SCORE, pour lequel il existe un tableau adapté à la Belgique (9,10). Pour estimer le risque global à 10 ans d'une personne de développer un accident cardio-vasculaire mortel, il faut trouver la table correspondante pour le sexe, le tabagisme et l'âge, puis trouver la cellule qui est la plus proche de la pression artérielle systolique du patient en mm Hg et du cholestérol total en mg/dl.

Il n'y a pas de tables distinctes pour les patients diabétiques, car les études sur lesquelles SCORE est basé ne comprennent pas clairement le diagnostic de diabète. Mais, puisque les relations entre les facteurs de risque et les maladies cardio-vasculaires sont pratiquement parallèles chez les patients diabétiques et chez les non diabétiques, quoique à un niveau supérieur, les tables de

TABLEAU III : OBJECTIFS RECOMMANDÉS POUR LES LIPIDES PLASMATIQUES (7,8)

#### Général :

Cholestérol < 190 mg/dl (5 mmol/l)  
LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l)

#### Diabétiques (diabète de type 2 et diabète de type 1 avec micro-albuminurie) et patients avec maladie cardio-vasculaire :

Cholestérol total < 175 mg/dl (4,5 mmol/l)  
LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l)

#### HDL et triglycérides : pas d'objectifs spécifiques. Marqueur d'un risque plus élevé si :

HDL < 40 mg/dl chez l'homme (1 mmol/l) ou < 46 mg/dl chez la femme (1,2 mmol/l)  
Triglycérides > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

SCORE peuvent être utilisées chez les diabétiques, en sachant que le risque sera 2 fois supérieur chez l'homme, 4 fois supérieur chez la femme diabétique, comparé à celui donné par les tables.

Le risque cardio-vasculaire total peut être supérieur à celui indiqué dans la table chez les patients présentant une intolérance au glucose ou avec des taux bas de HDL ou avec des concentrations élevées de triglycérides et, notamment, en cas de syndrome métabolique ou syndrome X.

Le tableau III rappelle que chez les patients diabétiques de type 2 et les patients diabétiques de type 1 avec microalbuminurie, les objectifs des lipides plasmatiques sont plus stricts (cholestérol < 175 mg/dl et LDL < 100 mg/dl).

En bref, la décision de traiter un patient diabétique ne doit pas être basée sur le niveau arbitraire d'un seul facteur de risque mais, au contraire, sur l'évaluation clinique globale.

## 6) MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Les recommandations diététiques conseillent de porter la part des hydrates de carbone à 55% de l'apport énergétique total, et de réduire la consommation de graisses à moins de 30%, en limitant les acides gras saturés à moins de 10% de l'apport énergétique et la consommation de cholestérol à moins de 300 mg/jour. Cependant, il est possible que ce régime hyperglucidique, hypolipidique puisse aggraver l'élévation des triglycérides et l'abaissement du cholestérol HDL si souvent observés dans le diabète de type 2. Il est probablement plus adéquat de recommander de prendre 50% d'hydrates de carbone et 35% de lipides. La composition en acides gras

est au moins aussi importante que l'apport total: il faut, certes, réduire les acides gras saturés (viandes grasses, beurre, fromage), à moins de 10%, mais les acides gras poly-insaturés ne doivent pas non plus dépasser 10%, car ils peuvent diminuer le cholestérol HDL et favoriser l'oxydation des LDL. Par contre, les acides gras mono-insaturés (acide oléique de l'huile d'olive et de l'huile d'arachide) doivent représenter au moins 12 à 15% de l'apport. Pour les hydrates de carbone, la préférence sera donnée à ceux à faible index glycémique. Il faut encourager une alimentation riche en fibres solubles (pectine, guar, gomme), mais il est probablement inutile d'en ajouter dans l'alimentation.

L'obtention d'un contrôle glycémique optimal est la première étape du traitement des dyslipidémies.

- Dans le diabète de type 1, lors des situations aiguës associées à une hypertriglycéridémie importante, l'insulinothérapie intensive permet de normaliser rapidement les troubles lipidiques et de réduire aussi le risque de pancréatite aiguë. Lors des déséquilibres plus modérés, l'adaptation de l'insulinothérapie entraîne souvent la diminution des triglycérides et du cholestérol.

- Dans le diabète de type 2, si le régime ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat, un traitement oral par sulfamides hypoglycémisants et/ou biguanides est nécessaire. Il a été démontré que la metformine améliore la sensibilité à l'insuline et influence favorablement le profil lipidique des patients de type 2 obèses. De plus, l'instauration de l'insulinothérapie a de multiples effets favorables sur le métabolisme des lipides chez ces patients, mais peut aussi favoriser une prise de poids supplémentaire.

TABLEAU IV : INVENTAIRE DES ÉTUDES AVEC STATINES ET AVEC FIBRATES ET RÉPARTITION DES PATIENTS DIABÉTIQUES (10)

<i>Etudes</i>	<i>Date</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Participants(n)</i>	<i>Diabétiques(n)</i>	<i>Diabète (%)</i>
<i>Statines</i>					
4S	1994	Simvastatine	4444	483	10,9
WOSCOPS	1995	Pravastatine	6595	76	1,2
CARE	1996	Pravastatine	4159	586	14,1
LIPID	1998	Pravastatine	9014	782	8,7
AFCAPS	1998	Lovastatine	6505	239	3,7
HPS	2002	Simvastatine	20536	5963	29,0
PROSPER	2002	Pravastatine	5804	623	10,7
ALLHAT	2002	Pravastatine	10357	3635	35,1
ASCOT	2003	Atorvastatine	10305	2532	24,6
CARDS	2004	Atorvastatine	2388	2388	100,0
<i>Fibrates</i>					
Helsinki	1987	Gemfibrozil	4081	135	3,3
VA-HIT	1999	Gemfibrozil	2531	769	30,4
BIP	2000	Bézafibrate	3090	309	10,0

Néanmoins, lorsque les lipides demeurent trop élevés malgré ces diverses mesures appliquées pendant au moins 3 à 6 mois, un traitement hypolipidémiant est alors nécessaire (8,11).

## 7) TRAITEMENT HYPOLIPIDÉMIANT

### 1. EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM)

De nombreuses études analysant l'effet des statines et des fibrates ont inclus des patients diabétiques (tableau IV) (12).

#### a) Statines :

Dans l'étude CARE (13) et l'étude LIPID, quoique la mortalité coronaire soit réduite de manière substantielle par la pravastatine (respectivement -22% et -27%) chez les patients sans diabète, la pravastatine n'a réduit la mortalité que de 3% chez les patients diabétiques (tableau V).

Dans l'étude 4S (12) et l'étude HPS (15), la réduction de la mortalité coronaire associée au traitement par simvastatine n'était pas différente significativement qu'il y ait ou non diabète (- 43 vs - 29% et - 16 vs - 19%, respectivement).

L'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) vient d'être publiée (16). Dans cette étude consacrée entièrement aux patients atteints d'un diabète de type 2, sans antécédents cardio-vasculaires, l'atorvastatine à la dose de 10 mg par jour, a entraîné une réduction de 37% des accidents cardio-vasculaires (infarctus, interventions de revascularisation, accidents vasculaires cérébraux ( $p=0,001$ )). Ces résultats importants ont été observés, quel que soit le taux de départ du LDL.

TABLEAU V : RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ CORONAIRE AVEC LES TRAITEMENTS HYPOLIPIDÉMIANTS CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES ET NON DIABÉTIQUES (12s)

Etudes	Présence de diabète	Différence Traitement/placebo(%)
CARE	Non	-22
	Oui	-3
LIPID	Non	-27
	Oui	-3
4S	Non	-43
	Oui	-29
HPS	Non	-16
	Oui	-19
CARDS	Oui	-37
VA-HIT	Non	-1
	Oui	-32

#### b) Fibrates :

Dans l'étude VA-HIT (17), qui comprenait 30% de patients diabétiques, le gemfibrozil a réduit significativement l'objectif principal combiné (mortalité par coronaropathie, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) de 32% ( $p = 0,004$ ) alors que lorsqu'il n'y a pas de diabète, le gemfibrozil n'a pas réduit la mortalité cardio-vasculaire (- 1%; NS) (tableau V).

Dans l'étude VA-HIT, chez les individus avec une insulino-résistance (suggérée par le tour de taille ou mesurée par la méthode HOMA), les événements cardio-vasculaires survenaient de manière beaucoup plus fréquente que chez les patients sans insulino-résistance et étaient significativement réduits avec le gemfibrozil, même s'il n'y avait pas de diabète franc (18).

Dans l'étude d'Helsinki (19), étude de prévention primaire, la réduction du risque dans le groupe gemfibrozil était liée au BMI. Elle était beaucoup plus grande chez les patients obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> que chez les patients minces (IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>). Ceci a été également confirmé par l'étude BIP avec le bezafibrate (18).

L'étude FIELD (Fenofibrate in Event Lowering in Diabetes) étudie l'effet du fenofibrate chez 9795 patients porteurs d'un diabète de type 2 avec un HDL moyen de 41 mg/dl, mais les résultats ne sont pas encore connus.

Les fibrates semblent être efficaces sélectivement chez les individus avec obésité, insulino-résistance ou syndrome polymétabolique.

#### c) Comparaison des statines et des fibrates

Contrairement aux statines, les fibrates entraînent moins de réduction du LDL, mais diminuent de manière plus importante les triglycérides et élèvent davantage le HDL. De plus, les fibrates réduisent les LDL petites et denses. Les fibrates élèvent le HDL en augmentant la synthèse de l'Apo A1 et de l'Apo A2 par le foie. De plus, ils accélèrent la lipolyse des lipopro-

TABLEAU VI : COMPARAISON DE L'IMPACT DE L'ÉTUDE HPS ET DE L'ÉTUDE VA-HIT SUR LA RÉDUCTION DU RISQUE ABSOLU ET LE NOMBRE DE PATIENTS À TRAITER POUR ÉVITER UN ÉVÉNEMENT CARDIO-VASCULAIRE (22)

Etudes	Réduction du risque absolu (RRA) %	Nombre de patients à traiter (NNT)
<i>HPS (simvastatine)</i>		
Infarctus myocardiques non fatals	2,0	50
Morts cardio-vasculaires	1,5	67
<i>VA-HIT (gemfibrozil)</i>		
Infarctus myocardiques non fatals	3,4	29
Morts cardio-vasculaires	5,8	17

téines riches en triglycérides par la lipoprotéine lipase (LPL) conduisant à la formation du HDL. Les effets moléculaires sont liés à l'activation des PPAR- $\alpha$ , avec augmentation de la transcription des gènes liée au métabolisme du HDL et du reverse cholesterol transport, notamment en augmentant les récepteurs SRB-1 et ABC-1.

Une partie des effets bénéfiques des fibrates pourrait être due aux effets pléiotropes de ces agonistes des PPAR- $\alpha$ . Il est clair que, comme les statines, les fibrates ont aussi des effets anti-inflammatoires sur la plaque. Ils réduisent d'ailleurs la hs-CRP et d'autres paramètres inflammatoires (21).

Il y a beaucoup moins d'études avec les fibrates qu'avec les statines et moins de patients diabétiques avec fibrates qu'avec statines dans ces études. Cependant, les résultats de l'étude VA-HIT, de l'étude d'Helsinki et de l'étude BIP montrent une réduction significative de la mortalité coronarienne chez les patients diabétiques ou chez les patients avec un syndrome métabolique ainsi qu'une réduction des événements cardio-vasculaires chez des patients avec insulino-résistance, même sans diabète (12,22).

Dans les grandes études par statines, seules l'étude HPS et l'étude CARDS ont montré que les statines réduisaient les événements coronariens chez les patients diabétiques, quel que soit le taux de LDL.

Malheureusement, il n'y a pas d'études comparant directement fibrates et statines. Cependant, si l'on confronte les résultats de HPS (simvastatine) et de VA-HIT (gemfibrozil), les constatations suivantes ont été faites : dans l'étude VA-HIT, la réduction absolue du risque d'infarctus du myocarde ou de mort coronarienne obtenue avec le gemfibrozil était plus de deux fois celle observée avec la simvastatine dans HPS de telle sorte que le nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir un événement coronarien dans l'étude VA-HIT, était beaucoup plus bas (29 vs 50 et 17 vs 67) pour les infarctus myocardiques non fatals et les morts cardio-vasculaires, respectivement. Ces comparaisons doivent cependant être prises avec prudence car elles proviennent d'études différentes (tableau VI) (22).

Il n'y a pas d'étude jusqu'à présent qui montre que le traitement par statines ait un effet bénéfique spécifique chez les patients atteints d'un syndrome métabolique à la différence de traitement par fibrates.

## 2. EN PRATIQUE :

Chez le sujet diabétique, comme chez tout patient dyslipidémique, les médicaments hypoli-

pidémians complètent les mesures diététiques plus qu'ils ne les remplacent (8,11,23).

- Les fibrates sont particulièrement indiqués pour le traitement initial des patients avec un HDL bas et/ou syndrome métabolique.

- Les statines entraînent des réductions substantielles du taux de cholestérol et de LDL et ont également des effets favorables, mais plus modérés, sur les triglycérides et le cholestérol HDL. Elles gardent des effets bénéfiques quel que soit le niveau de LDL de départ, peut-être en rapport avec leurs effets pléiotropes extra-lipidiques très marqués.

- L'association de fibrates et de statines doit être envisagée si le LDL reste élevé, en restant vigilant sur le risque de lyse musculaire.

- L'acide nicotinique élève le HDL cholestérol, diminue les triglycérides, le LDL et la Lp(a) (24). L'acide nicotinique peut cependant accroître l'insulino-résistance et altérer le contrôle glycémique. Récemment, une nouvelle forme galénique avec libération soutenue d'acide nicotinique (Niaspan<sup>®</sup>) semble être sûre chez les diabétiques. Les effets secondaires (flushing et hépatotoxicité) sont réduits avec cette forme. La combinaison d'acide nicotinique avec une statine a l'avantage additionnel, d'élever nettement le HDL et de déplacer la distribution des particules de LDL athérogènes, petites et denses vers des particules plus larges et moins athérogènes (25).

- Les séquestrants biliaires (résines) n'ont plus leur place, vu leurs effets secondaires. Ils ont été remplacés par l'ézétimibe qui diminue le LDL cholestérol, mais n'élève pas les triglycérides. La combinaison d'ézétimibe et d'une statine est particulièrement efficace sur le LDL. De plus, l'association d'ézétimibe et d'un fibrate semble prometteuse. Cependant, l'ézétimibe n'a pas encore été testée à long terme sur les événements cardio-vasculaires.

## 3. AVENIR

La découverte des nouveaux récepteurs (ABC-A1 et SRB1) a largement étendu nos connaissances dans le domaine moléculaire complexe du métabolisme du HDL et, en même temps, a créé la possibilité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques pour accroître l'expression de ABC. Ceci pourrait réduire l'athérogénèse en accroissant le «Reverse Cholesterol Transport»; de même, l'expression accrue de SRB1 pourrait, théoriquement, aussi avoir un effet favorable (8).

Les facteurs de transcription nucléaire comme les PPAR et les LXR jouent également des rôles

essentiels dans la régulation du métabolisme des graisses dans le foie. Ces facteurs fournissent des nouvelles cibles thérapeutiques qui pourraient jouer un rôle dans ces étapes initiales de l'assemblage des VLDL, étape cruciale de la dyslipidémie du diabétique.

## 8) EN CONCLUSION

Le diabète entraîne un accroissement majeur du risque cardio-vasculaire. Il est, en outre, associé à des troubles lipidiques significatifs qui sont plus profonds dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. Le clinicien doit être conscient de ces problèmes et y répondre par un traitement adéquat. Celui-ci comportera la modification nutritionnelle, l'amélioration du contrôle glycémique et, si nécessaire, un traitement médicamenteux. L'amélioration de notre compréhension de la physiopathologie du métabolisme des lipoprotéines dans le diabète doit être considérée comme une priorité si nous souhaitons contrôler le processus athérogène chez les patients diabétiques. Et même si les premières observations de Joslin datent de plus de 60 ans, un long chemin reste encore à parcourir pour résoudre les «troubles du métabolisme de graisses» associés au diabète (26).

## RÉFÉRENCES

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al.— Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 229-234.
- The DCCT Research Group.— Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM Diabetes Control and Complications Trial experience. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 886-894.
- Taskinen MR.— Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 1995, **6**, 153-160.
- Taskinen MR.— Diabetic dyslipidemia. *Diabetologia*, 2003, **46**, 733-749.
- Haffner SM.— Lipoprotein(a) and diabetes. An update. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 835-840.
- Reaven GM.— Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism*, 1987, **36**, 1-8.
- Debacker G.— European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiol Prev Rehab*, 2003, **10**, S1-S78.
- Belgian Lipid Club.— *Recommandations pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies* (Guide de Poche) – 4ème édition, 2004.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
- De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique : Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-Vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.
- American Diabetes Association.— Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27** Suppl 1, S58-S68.
- Ducobu J.— HDL, Syndrome polymétabolique et fibrates. *J Cardiol*, 2004, **16**, 170-178.
- Sacks FM, Pfeffer MA, 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.
- Scandinavian Simvastatin 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.
- Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-2016.
- 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.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.— Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-418.
- Robins SJ, Rubins HB, Fass FH, et al.— Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-cholesterol : the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1513-1517.
- Frick MH, Elo O, Haapa K et al.— Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1237-1245.
- The Bip Study Group.— Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*, 2000, **102**, 21-27.
- Fruchart JC, Duriez P, Saels B.— Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**, 245-257.
- Robins SJ.— Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome : should statins or fibrates be first line lipid therapy ? *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14**, 575-583.
- Vijan S, Hayward RA.— Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus : background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 650-658.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al.— Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 1568-1576.
- 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.
- Joslin EP.— Arteriosclerosis and diabetes. *Ann Clin Med*, 1927, **5**, 1061-1079.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Ducobu, Service de Médecine, CHU Tivoli, Avenue Max Buset, 34, 7100 La Louvière  
e-mail : jean.ducobu@chu-tivoli.be