



B. VERGES

Service Endocrinologie, Diabétologie
et Maladies Métaboliques, CHU, DIJON.

Les anomalies lipidiques, très fréquentes au cours du diabète de type 2, sont caractérisées essentiellement par une hypertriglycéridémie, une diminution du HDL-cholestérol et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes telles la présence de LDL de petite taille riches en triglycérides, des VLDL de grande taille ou une augmentation des LDL oxydées.

De nombreuses études épidémiologiques ont permis de souligner le rôle majeur des anomalies lipidiques dans la survenue des accidents cardiovasculaires au cours du diabète.

Ainsi, l'hypertriglycéridémie et le HDL-cholestérol sont associés au risque cardiovasculaire. L'association hypertriglycéridémie-hypoHDLémie est associée de façon indépendante au risque coronaire et une relation positive entre le LDL-cholestérol et le risque de maladie coronaire est observée dans différentes études.

La majorité des études d'intervention ont objectivé une réduction significative du risque cardiovasculaire sous statines dans le diabète de type 2, mais avec un risque cardiovasculaire "résiduel" vraisemblablement lié à l'activité réduite des statines sur les anomalies "typiques" de la dyslipidémie du diabète de type 2.

Il apparaît donc nécessaire d'envisager, chez les patients diabétiques de type 2, un traitement hypolipidémiant au-delà du LDL-cholestérol.

Complications cardiovasculaires du diabète de type 2 et lipides

Il est maintenant clairement établi que les patients diabétiques de type 2 présentent un risque cardiovasculaire significativement augmenté, 3 à 5 fois supérieur à celui de la population non diabétique [1, 2]. Parmi les facteurs en cause dans la plus grande fréquence et la plus grande gravité des accidents cardiovasculaires dans le diabète de type 2, les anomalies lipidiques jouent un rôle primordial [3]. La réduction du risque cardiovasculaire, au cours du diabète de type 2, nécessite une prise en charge thérapeutique hypolipidémiante efficace qui prendra en compte les particularités de la dyslipidémie du diabétique de type 2.

■ RAPPEL DES PRINCIPALES ANOMALIES DU METABOLISME LIPIDIQUE AU COURS DU DIABETE DE TYPE 2

Chez les patients de type 2, des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines (*tableau I*) sont régulièrement observées [4]:

- Les principales *anomalies quantitatives des lipoprotéines* sont ici l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-cholestérol; le taux plasmatique de LDL-cholestérol est quant à lui le plus souvent normal.

Lipoprotéine	Taux plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production ↘ Catabolisme	● ↗ VLDL de grande taille (VLDL ₁) ● Glycation apolipoprot.
LDL	Normal (ou légèrement ↗)	↘ Catabolisme ↘ Turn-over	● LDL petites et denses ● LDL riches en TG ● ↗ Oxydation ● Glycation apolipoprot.
HDL	↘	↗ Catabolisme	● HDL riches en TG ● Glycation apolipoprot.

Tableau I: Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2. TG: triglycé-

L'hypertriglycéridémie s'explique, d'une part, par une augmentation de la production hépatique des VLDL, et d'autre part, par un ralentissement du catabolisme des VLDL et IDL [5], et la diminution du HDL-cholestérol est liée à un accroissement de son catabolisme. Enfin, si le taux de LDL-cholestérol est le plus souvent normal chez les diabétiques de type 2, son métabolisme est profondément modifié puisqu'on observe une diminution conjointe du taux de production et du catabolisme des LDL [5]. Cette diminution du catabolisme des LDL se traduit par une augmentation de leur temps de résidence plasmatique, potentiellement athérogène.

● A côté des anomalies quantitatives des lipoprotéines, *des anomalies qualitatives* à caractère athérogène sont constantes chez les diabétiques de type 2. Les VLDL sont majoritairement des VLDL de grande taille (VLDL₁), enrichies en cholestérol et en triglycérides. Les LDL sont petites et denses, enrichies en triglycérides. Les VLDL et LDL ainsi modifiées sont facilement captées par les macrophages, donnant naissance à des cellules spumeuses qui forment le lit de la plaque d'athérome. L'oxydation des LDL est également augmentée. En outre, les HDL de ces diabétiques sont enrichies en triglycérides, ce qui pourrait réduire leur efficacité dans la voie de retour du cholestérol.

■ LIPIDES ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU DIABÈTE DE TYPE 2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La relation franche entre anomalies lipidiques et risque cardiovasculaire au cours du diabète de type 2 a clairement été démontrée par plusieurs études épidémiologiques (*tableau II*).

1. – Triglycérides et risque cardiovasculaire

Dans trois grandes études épidémiologiques, l'étude Prospective Parisienne [6], l'étude OMS [7] et l'étude Schwabing [8], l'hypertriglycéridémie était le seul facteur lipidique corrélé étroitement au risque coronaire chez les patients diabétiques. Dans une étude finlandaise réalisée chez plus de 1 000 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 7 ans, l'association hypertriglycéridémie-hypoHDLémie était associée de façon indépendante au risque coronarien [9].

2. – HDL-cholestérol et risque cardiovasculaire

Une relation inverse entre le taux de HDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire au cours du diabète de type 2 est

Triglycérides	Association positive avec le risque cardiovasculaire : – étude OMS [7] – étude Prospective Parisienne [6] – étude Schwabing [8]
HDL-cholestérol	Association négative avec le risque cardiovasculaire : – étude UKPDS [10] – étude Strong Heart Study [11]
Couple hypertriglycéridémie/hypoHDLémie	Association positive avec le risque cardiovasculaire : – étude Finlandaise [9]
LDL-cholestérol	Association positive avec le risque cardiovasculaire : – étude UKPDS [10] – étude Strong Heart Study [11] – étude Finlandaise [9]

Tableau II : Association indépendante (en analyse multivariée) entre les lipides plasmatiques et le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

retrouvée dans deux larges études : l'étude UKPDS [10] et la Strong Heart Study [11]. Ainsi, dans l'UKPDS [10], une augmentation de 0,1 mmol/L (\approx 0,04 g/L) du taux de HDL-cholestérol est associée à une diminution de 15 % du risque de maladie coronaire. Dans la Strong Heart Study, une diminution de 0,10 g/L (\approx 0,26 mmol/L) du taux de HDL-cholestérol est associée à une augmentation de 28 % du risque de maladie cardiovasculaire [11].

3. – LDL-cholestérol et risque cardiovasculaire

Une relation entre le taux de LDL-cholestérol et le risque de maladie coronaire est observée au cours du diabète de type 2 dans plusieurs études telles l'étude UKPDS [10], l'étude Finlandaise [9] et la Strong Heart Study [11]. Dans l'UKPDS, le risque d'infarctus du myocarde est deux fois plus élevé chez les patients ayant un LDL-cholestérol $>$ 1,50 g/L que chez ceux qui ont un LDL-cholestérol $<$ 1,17 g/L. De même, dans la Strong Heart Study, toute augmentation de 0,10 g/L (\approx 0,26 mmol/L) du taux de LDL-cholestérol est associée à une augmentation de 12 % du risque d'événement cardiovasculaire. Une relation linéaire entre le taux de LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire est observée chez les patients diabétiques, même pour des concentrations de LDL-cholestérol normales, reflétant probablement les anomalies qualitatives athérogènes des particules LDL observées dans le diabète de type 2.

■ LIPIDES ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU DIABETE DE TYPE 2. DONNEES DES ETUDES D'INTERVENTION

1. – Etudes réalisées avec les statines

Dans plusieurs grandes études d'intervention avec les statines, des analyses de sous-groupes de patients diabétiques ont pu être réalisées. Si les études 4S, CARE ou HPS ont apporté la preuve de l'efficacité des statines dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2, d'autres essais – LIPID, ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT et AFCAPS/TEXCAPS – n'ont pas montré d'effet significatif des statines chez ces patients [12]. Récemment, CARDS, étude d'intervention spécifiquement réalisée chez les patients diabétiques de type 2, a comparé l'effet de l'atorvastatine 10 mg au placebo et a montré dans le groupe traité une diminution moyenne de 30 % du cholestérol, et de 17 % des triglycérides, et une augmentation de 9 % du HDL-cholestérol. Le traitement par atorvastatine était associé à une réduction de 37 % du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (OR = 0,63 [0,48-0,83]), de 36 % des événements coronaires aigus (OR = 0,64 [0,45-0,91]) et de 48 % des accidents vasculaires cérébraux (OR = 0,52 [0,31-0,89]) [13]. Ainsi, l'étude CARDS, première étude avec les statines réalisée spécifiquement dans le diabète de type 2, a apporté la preuve de l'efficacité du traitement par atorvastatine pour réduire le risque cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 à risque vasculaire élevé.

D'une façon générale, les études réalisées avec les statines confirment, chez les patients diabétiques de type 2, l'intérêt de la diminution du taux plasmatique de LDL-cholestérol pour réduire le risque cardiovasculaire, et alimentent la discussion actuelle visant à définir des objectifs de LDL-cholestérol particulièrement bas dans les populations à risque cardiovasculaire élevé.

Cependant, il existe, chez les diabétiques traités par statines, un risque cardiovasculaire "résiduel", témoignant d'une amélioration qui n'est que partielle. En effet, à titre d'exemple, dans HPS, en prévention secondaire, le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire à 5 ans chez les diabétiques traités par simvastatine est de 33,4 %, largement supérieur au risque des sujets non diabétiques traités par placebo qui est de 25,7 % [14]. L'effet incomplet ou partiel des statines sur le risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 est en partie lié au fait que les statines ont comme cible principale le LDL-cholestérol, avec une activité réduite sur les anoma-

lies lipidiques "typiques" de la dyslipidémie du diabète de type 2 (hypertriglycéridémie, hypoHDLémie, présence de particules LDL petites et denses). Il apparaît donc nécessaire d'envisager, chez ces patients, un traitement hypolipidémiant au-delà du LDL-cholestérol. C'est à ce titre que les agonistes PPAR α et PPAR γ pourraient trouver une place.

2. – Etudes avec les fibrates (ou agonistes PPAR α)

Les études avec les fibrates au cours du diabète sont encore peu nombreuses. Nous disposons de deux études angiographiques réalisées spécifiquement chez les patients diabétiques: l'étude SENDCAP et DAIS, ainsi que d'une analyse de sous-groupes d'une étude clinique, VAHIT [12]. L'étude angiographique SENDCAP réalisée avec le bézafibrate et l'étude DAIS avec le fénofibrate ont apporté la preuve d'une amélioration significative des scores angiographiques sous fibrates chez les diabétiques de type 2.

Dans l'étude VAHIT, réalisée avec le gemfibrozil, on observait, dans le sous-groupe des patients diabétiques, une diminution de 32 % de survenue d'accidents vasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès d'origine cardiaque [p = 0,004]) et une réduction significative de 41 % de la mortalité coronaire (p = 0,02) chez les sujets traités.

L'étude FIELD, menée chez 9 795 diabétiques de type 2 avec le fénofibrate (200 mg/j) a montré sur une durée de 5 ans une réduction significative de 11 % du risque d'événement cardiovasculaire majeur (p = 0,035) et de 24 % du risque d'infarctus du myocarde (p = 0,001) [15]. L'effet du fénofibrate sur la réduction du risque cardiovasculaire n'était, dans l'étude FIELD, significative que chez les patients en prévention primaire (-19 %, p < 0,001), mais pas en prévention secondaire. Notons que l'analyse des résultats de l'étude FIELD est rendue délicate en raison d'une prescription de statines chez un nombre non négligeable de patients. Nous ne disposons pas encore d'une analyse précise des patients ayant reçu des statines afin de savoir si le traitement par fénofibrate + statines a eu un effet supérieur à celui du traitement par statines seul.

3. – Agonistes PPAR γ , ou glitazones

Les agonistes PPAR γ , ou glitazones, ont un effet favorable sur les anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2. C'est ainsi qu'il est observé sous pioglitazone et rosiglitazone une diminution significative des acides gras libres, une augmentation du HDL-cholestérol et une réduction des LDL petites et denses. Par ailleurs, il est noté, sous pioglitazone

zone, une diminution significative des triglycérides [16]. Des travaux réalisés chez l'animal ont montré un effet anti-athérogène significatif des glitazones. L'étude d'intervention PROactive, réalisée chez 5 238 patients diabétiques de type 2 à haut risque vasculaire, a montré sur une durée de 3 ans une réduction significative de 16 % des accidents cardiovasculaires majeurs sous traitement par pioglitazone [17]. En outre, les données de l'étude PROactive suggèrent un effet de la pioglitazone additionnel et indépendant des statines sur la réduction du risque cardiovasculaire. ■

Bibliographie

1. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENWORTH D. For the multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993 ; 16 : 434-44.
2. HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M. 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 : 229-34.
3. LEHTO S, RONNEMAA T, HAFFNER SM, PYORALA K, KALLIO V, LAAKSO M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes*, 1997 ; 46 : 1354-9.
4. VERGES B. Hyperlipidémies des diabétiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Endocrinologie, 2004 ; Ed. Elsevier : pp. 106-16.
5. VERGES B. Physiopathologie des dyslipidémies du diabétique. In : John Libbey Eurotext Ed. Dyslipidémies du diabétique. Paris, 2002 : pp. 17-39.
6. FONTBONNE A, ESCHWEGE E, CAMBIEN F, RICHARD JL, DUCIMETIERE P, THIBULT N, WARNET JM, CLAUDE JR, ROSSELIN GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*, 1989 ; 32 : 300-4.
7. WEST KM, AHUJA MM, BENNETT PH, CZYZYK A, DE ACOSTA OM, FULLER JH, GRAB B, GRABAUSKAS V, JARRETT RJ, KOSAKA K *et al*. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care*, 1983 ; 6 : 361-9.
8. JANKA HU. Five-year incidence of major macrovascular complications in diabetes mellitus. *Horm Metab Res Suppl*, 1985 ; 15 : 15-9.
9. LEHTO S, RONNEMAA T, HAFFNER SM, PYORALA K, KALLIO V, LAAKSO M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes*, 1997 ; 46 : 1354-9.
10. TURNER RC, MILLNS H, NEIL HA, STRATTON IM, MANLEY SE, MATTHEWS DR, HOLMAN RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23). *BMJ*, 1998 ; 316 : 823-8.
11. HOWARD BV, ROBBINS DC, SIEVERS ML, LEE ET, RHOADES D, DEVEREUX RB, COWAN LD, GRAY RS, WELTY TK, GO OT, HOWARD WJ. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL : The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000 ; 20 : 830-5.
12. VERGES B. Etudes d'intervention sur les anomalies lipidiques du diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2004 ; 16 : 282-8.
13. COLHOUN MH, 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 : 685-96.
14. MCR/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002 ; 360 : 7-22.
15. KEECH A, SIMES RJ, BARTER P, BEST J, SCOTT R, TASKINEN MR, FORDER P, PILLAI A, DAVIS T, GLASZIOU P, DRURY P, KESANIEMI YA, SULLIVAN D, HUNT D, COLMAN P, D'EMDEN M, WHITING M, EHNHOLM C, LAAKSO M. 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 : 1849-61.
16. VERGES B. Clinical interest of PPARs ligands. Particular benefit in type 2 diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metabolism*, 2004 ; 30 : 7-12.
17. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, MOULES IK, SKENE AM, TAN MH, LEFEBVRE PJ, MURRAY GD, STANDL E, WILCOX RG, WILHELMSSEN L, BETTERIDGE J, BIRKELAND K, GOLAY A, HEINE RJ, KORANYI L, LAAKSO M, MOKAN M, NORKUS A, PIRAGS V, PODAR T, SCHEEN A, SCHERBAUM W, SCHERNTHANER G, SCHMITZ O, SKRHA J, SMITH U, TATON J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1279-89.