

# PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

N. PAQUOT (1), A.J. SCHEEN (2)

**RÉSUMÉ :** Près de 80 % des sujets diabétiques de type 2 meurent de maladies cardio-vasculaires. Plusieurs facteurs expliquent cette athérosclérose accélérée chez le patient diabétique. Il s'agit de l'hyperglycémie, des dyslipidémies, de l'hypertension artérielle ou encore d'un état procoagulant. Au cours des dernières années, plusieurs études interventionnelles ont montré qu'un traitement par des agents hypoglycémisants, par des statines ou des fibrates, par des antiagrégants plaquettaires, par des agents hypotenseurs ou par des modifications du style de vie réduisent la morbidité et la mortalité liées aux maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique de type 2. Récemment, il a été démontré qu'une approche multifactorielle visant à améliorer les facteurs de risque modifiables diminuait, de façon très importante, les accidents cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Au vu de ces résultats, il apparaît nécessaire de proposer à ces sujets une intervention intensifiée qui vise à corriger les différents facteurs de risque cardio-vasculaires.

## CARDIOVASCULAR PREVENTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

**SUMMARY :** It is estimated that 80 % of individuals with type 2 diabetes die of cardiovascular diseases. Several factors account for the accelerated atherosclerosis present in diabetic patients. These include hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and prothrombotic state. Hypoglycaemic agents, statin or fibrates that improve dyslipidaemia, anti-hypertensive agents, aspirin and healthy lifestyle can modify these factors and have been shown to reduce morbidity and mortality caused by coronary heart disease in diabetic patients. It was recently demonstrated that a multifactorial intervention on modifiable risk factors of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients dramatically reduces the incidence of cardiovascular events. Thus, an intensified intervention aimed at multiple risk factors should be recommended in patients with type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** Hypertension - Hyperlipidaemia - Hyperglycaemia - Macroangiopathy - Type 2 diabetes

## INTRODUCTION

Les complications cardio-vasculaires, comme la coronaropathie et les accidents vasculaires cérébraux, rendent compte de la majorité des décès des patients qui présentent un diabète de type 2. En effet, près de 80 % d'entre eux décèdent d'une maladie cardio-vasculaire. Par rapport à une population témoin non diabétique, le risque relatif est multiplié par 2 à 6 suivant les cas (1). De plus, les patients diabétiques de type 2 indemnes de toute pathologie coronarienne présentent un risque de présenter un infarctus du myocarde similaire à celui observé dans une population non diabétique qui a déjà présenté un événement coronarien (2). Tous ces éléments indiquent que le sujet diabétique de type 2 présente une athérosclérose accélérée qui conduit à une morbi-mortalité considérable. Il est, dès lors, indispensable d'instaurer une prise en charge agressive (3-5). Le but de cette revue est de présenter la stratégie de prévention cardio-vasculaire telle qu'elle doit être menée actuellement chez le patient diabétique de type 2.

## CORRECTION DES FACTEURS DE RISQUE

### *Hyperglycémie*

La cible la plus évidente pour améliorer le risque cardio-vasculaire chez le sujet diabétique de type 2 est représentée par l'hyperglycémie. Cet aspect de la prévention est abordé, de façon

plus détaillée, dans un autre article spécifiquement consacré à ce sujet (6). En résumé, il apparaît que la réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par un niveau satisfaisant du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), permet de prévenir ou, au moins, de ralentir la survenue des complications vasculaires. La médecine factuelle a déjà apporté de nombreuses preuves en ce qui concerne le risque de microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie). L'évidence est moins nette en ce qui concerne la macroangiopathie, plus particulièrement la coronaropathie. Cette dernière observation doit amener à élargir la prise en charge du patient avec diabète de type 2 en prenant en compte tous les facteurs de risque. De même, ces résultats suggèrent que l'objectif glycémique doit combiner différents paramètres, à savoir bien évidemment l'HbA<sub>1c</sub>, mais sans doute aussi ses déterminants que sont la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale (6).

### *Dyslipidémies*

La coexistence d'une élévation du cholestérol LDL et d'un profil lipidique athérogène (élévation des triglycérides et des VLDL, présence de LDL petites et denses, HDL abaissé) contribue à l'athérosclérose chez les patients diabétiques (7). Les analyses *a posteriori* des sous-groupes de patients diabétiques, dans trois études de prévention secondaire visant à abaisser le cholestérol LDL au moyen d'une statine, ont montré, sans équivoque, un bénéfice similaire dans la réduction du risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques comparés aux sujets non diabétiques (8-10). Plus récemment, les résultats

(1) Agrégé, Chef de Clinique associé, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

de l'étude "Heart Protection Study" (HPS), qui comptait un sous-groupe de près de 4.000 sujets diabétiques, ont confirmé ces données (11). Après un suivi moyen de 5 ans, un traitement par 40 mg de simvastatine a permis d'obtenir, chez les sujets diabétiques, une réduction de 23 % du risque cardio-vasculaire et une réduction également significative de la mortalité globale (-12 %), ces valeurs étant comparables à celles observées dans la population non diabétique.

Un niveau de cholestérol HDL abaissé est souvent rencontré chez les sujets diabétiques de type 2. La "Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)" a démontré qu'un traitement par du gemfibrozil était associé à une diminution de 24 % du risque de développer des accidents cardio-vasculaires chez les patients diabétiques en prévention secondaire (12).

Les objectifs thérapeutiques du traitement des dyslipidémies chez les sujets diabétiques sont repris dans le tableau I. L'utilisation d'une statine constitue le premier choix chez un patient diabétique hypercholestérolémique. Les fibrates pourraient être utilisés en première intention chez les patients dyslipidémiques avec une valeur de cholestérol LDL inférieure à 100 mg/dl.

### Hypertension

La prévalence de l'hypertension artérielle est au moins deux fois plus importante chez les patients diabétiques de type 2 que chez les sujets non diabétiques (13). Dès 1997, il avait été proposé de recommander un objectif tensionnel chez le patient diabétique inférieur à celui recherché chez le sujet non diabétique (130/85 *versus* 140/90 mm Hg). Ces recommandations étaient basées sur les premières études disponibles qui montraient clairement une diminution très significative du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez les patients diabétiques suite à un traitement par un diurétique thiazidique (14). Dans les dernières années, plusieurs études ont confirmé que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagonistes calciques et de  $\beta$ -bloqueurs prévenait les accidents cardio-vasculaires chez les patients diabétiques. L'étude "United

Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) (15) a montré qu'un traitement par  $\beta$ -bloqueur (aténolol) ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril) réduit l'incidence de la décompensation cardiaque et de l'accident vasculaire cérébral hémorragique en améliorant, légèrement mais significativement, le contrôle tensionnel (144/82 mmHg *versus* 154/87 mmHg). Cette étude semble indiquer que le contrôle de la pression artérielle est en lui-même plus important que le type d'agent hypotenseur utilisé. L'étude "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) a démontré qu'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le ramipril, réduit l'incidence de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral, de la mortalité d'origine cardio-vasculaire et des procédures de revascularisation chez le sujet diabétique avec des antécédents cardio-vasculaires ou sans antécédent, mais avec un facteur de risque cardio-vasculaire majeur (16). Il a été démontré que ces résultats étaient indépendants de l'action anti-hypertensive ou anti-albuminurique de la substance et certains auteurs ont, dès lors, proposé de recommander de façon systématique l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez tous les sujets diabétiques à haut risque, indépendamment du niveau de pression artérielle. Dans l'étude "Hypertension Optimal Treatment" (HOT), il a néanmoins été montré une diminution progressive du risque d'accidents cardio-vasculaires en relation à une réduction accrue de la pression artérielle diastolique (17). Enfin, l'étude d'un sous-groupe de 1.195 patients diabétiques inclus dans l'étude "Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension" (LIFE), qui visait à étudier le rôle protecteur d'un antagoniste du récepteur à l'angiotensine AT1, le losartan, chez des sujets hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche, a montré une protection plus importante vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (- 24 %) et de la mortalité (- 39 %) que celle observée chez les sujets non diabétiques (18).

Les recommandations actuelles, basées sur ces différents travaux, considèrent que le niveau optimal de pression artérielle chez le patient diabétique ne doit pas dépasser 130/80 mm Hg (tableau I). Les valeurs cibles sont encore plus basses (<120/80 mm Hg) en cas de néphropathie diabétique objectivée par la présence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie, patients chez lesquels le pronostic cardio-vasculaire est fortement hypothéqué et l'efficacité des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, anta-

TABLEAU I. VALEURS DÉFINIES COMME OBJECTIFS EN CE QUI CONCERNE LA PRESSION ARTÉRIELLE, LE TAUX D'HbA<sub>1c</sub> ET LE BILAN LIPIDIQUE DANS LES RECOMMANDATIONS DE L'AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). CES VALEURS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME "IDÉALES"

Pression artérielle	130/80 mmHg
HbA <sub>1c</sub>	< 7,0 %
HDL -cholestérol	40 mg/dl
LDL -cholestérol	100 mg/dl
Triglycérides	150 mg/dl

gonistes AT1) particulièrement bien démontrée (18).

*Etat procoagulant*

De nombreuses anomalies de la fonction plaquettaire, de la coagulation et de la fibrinolyse ont été décrites chez le patient diabétique (19). Il manque actuellement d'études montrant l'efficacité de mesures spécifiques pour améliorer ces anomalies et diminuer le risque cardio-vasculaire chez le sujet diabétique. Chez la femme diabétique après la ménopause, il apparaît que la substitution hormonale, qui influence différents facteurs de la coagulation, n'apporte pas de bénéfice cardio-vasculaire en prévention secondaire au sein de cette population particulière (20, 21).

En ce qui concerne l'utilisation de l'aspirine, son rôle bénéfique en terme de prévention cardio-vasculaire semble au moins aussi élevé dans la population diabétique que parmi les sujets non diabétiques (22). Son utilisation est dès lors recommandée chez les sujets diabétiques à haut risque cardio-vasculaire (23).

*Stress oxydatif*

L'hyperglycémie accroît le stress oxydatif, lequel est considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Ces observations plaident en faveur de l'administration de vitamines anti-oxydantes chez les patients à risque. Deux grandes études prospectives ont cependant rapporté des résultats négatifs, que ce soit avec la vitamine E dans l'étude HOPE (16) ou avec un cocktail de vitamines anti-oxydantes dans l'étude HPS (11). Au vu de ces résultats, il n'est donc pas recommandé de traiter systématiquement par des vitamines anti-oxydantes les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire.

**STRATÉGIES DE PRÉVENTION GLOBALE**

*Mesures hygiéno-diététiques*

Des travaux récents ont bien démontré l'intérêt des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention du diabète de type 2 (24, 25). Chez le patient diabétique, la perte de poids permet d'améliorer, non seulement l'équilibre glycémique, mais aussi la plupart des facteurs de risque cardio-vasculaire. Il a été démontré, au cours d'un suivi prospectif de 12 ans, qu'une perte de poids chez des sujets diabétiques de type 2 avec excès pondéral était associée à une réduction de 25 % de la mortalité totale et de 28 % des maladies cardio-vasculaires (26).

*Prise en charge multifactorielle*

Très récemment, les résultats de l'étude "STENO 2" ont été rapportés (27). Cette étude constitue le premier essai clinique prospectif qui vise à comparer les effets d'une intervention intensive multifactorielle avec ceux d'un traitement conventionnel vis-à-vis des facteurs de risque modifiables de maladies cardio-vasculaires chez des patients avec diabète de type 2 et microalbuminurie. L'intervention intensive multifactorielle comportait une stratégie par étapes, avec d'abord des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas de non-atteinte des objectifs fixés, des traitements pharmacologiques appropriés. Ceux-ci étaient centrés sur l'hyperglycémie (objectif : HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %), l'hypertension artérielle (objectif : < 130/80 mmHg), les dyslipidémies (objectifs : cholestérol total < 175 mg/dl et triglycérides < 150 mg/dl), la microalbuminurie (inhibiteur de l'axe rénine-angiotensine) et l'état pro-agrégant (aspirine systématique en prévention secondaire). Après un suivi moyen de 7,8 années, le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs a été réduit de 53 % dans le groupe bénéficiant d'un traitement intensif par comparaison à un groupe témoin traité de façon conventionnelle. Cette étude démontre clairement la nécessité et l'intérêt de développer des stratégies de prise en charge globale et intensive chez les patients diabétiques de type 2 (28) (fig. 1).

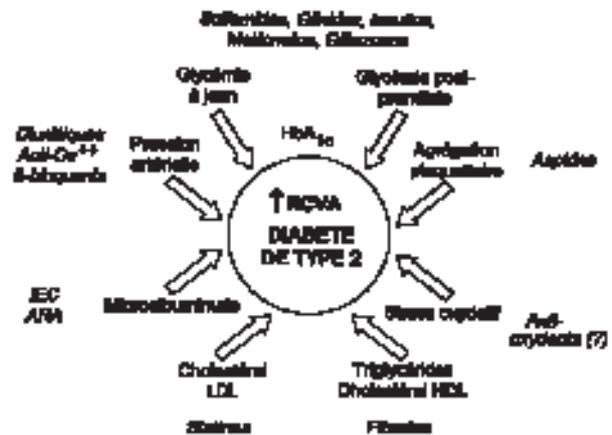


Fig. 1. Prise en charge globale du risque cardio-vasculaire absolu (RCVA) chez le patient diabétique de type 2 : place des médicaments en association aux mesures hygiéno-diététiques.

**CONCLUSIONS**

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont souligné la nécessité de prévenir les maladies cardio-vasculaires chez les sujets diabétiques de type 2. Ces études ont apporté la preuve qu'une prise en charge rigoureuse des différents facteurs de risque pouvait significativement réduire la morbidité et la mortalité au sein de cette population.

## RÉFÉRENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al.— Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 229-234.
3. Chiquette E, Chilton R.— Cardiovascular disease : much more aggressive in patients with type 2 diabetes. *Curr Atheroscler Rep*, 2002, **4**, 134-142.
4. Goldberg RB, Florez H.— Cardiovascular disease in diabetes : prevention and intervention. *Curr Opin Endocrinol diabetes*, 2001, **8**, 101-110.
5. Solomon CG.— Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 457-459.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Rôle spécifique du contrôle glycémique dans la prévention de la macroangiopathie du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 265-270.
7. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
8. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al.— Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 1997, **20**, 614-620.
9. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.— Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation*, 1998, **98**, 2513-2519.
10. 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: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-418.
11. Heart Protection Study Collaborative Group MCR/BHF.— Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-23.
12. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al.— Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 1585-1591.
13. White WB, Prisant ML, Write JT.— Management of patients with hypertension and diabetes mellitus. Advances in the evidence for intensive treatment. *Am J Med*, 2000, **108**, 238-245.
14. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al.— Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1996, **276**, 1886-1892.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ*, 1998, **317**, 720-726.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
18. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al.— Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*, 2002, **288**, 1491-1498.
19. Sobol A, Watala C.— The role of platelets in diabetes-related vascular complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, **50**, 1-16.
20. Hulley S, Grady D, Bush T, et al.— Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen Replacement Study (HERS). *JAMA*, 1998, **280**, 605-613.
21. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan, et al.— Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 522-529.
22. Colwell JA.— Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1767-1771.
23. American Diabetes Association.— Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26** (suppl 1), S33-S50.
24. Tuomilehto J, Lindstrom J, Erickson JG, et al.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
26. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al.— Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 1999, **23**, 1499-1504.
27. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
28. Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N. Paquot, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.