



## EVALUATION OF THE ACTION OF STATINS IN THERAPEUTIC MANAGEMENT OF DIABETIC DYSLIPIDEMIA, CASES OF TYPE 2 DIABETES IN LUBUMBASHI.

\*Arsène Tshikongo Kabamba<sup>1</sup> | Glauber Kalubandika Mbayo<sup>1</sup> | Yves Bwalya Kisunka<sup>1</sup> | Danny Mbikayi Mukeba<sup>1</sup> | Richie Kyandabike Kipenge<sup>2</sup> | Dominique Kalonda Mudimbi<sup>1</sup> | Zet Lukumwena Kalala<sup>3</sup> | Albert Longanga Otshudi<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, RD Congo. \*Corresponding author

<sup>2</sup> Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, RD Congo

<sup>3</sup> Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Lubumbashi, RD Congo

<sup>4</sup> Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique.

### ABSTRACT

#### Context

Type 2 diabetes is preceded by a long asymptomatic phase that is often overlooked, but in which the body undergoes many changes. Diabetics have a significantly increased risk of cardiovascular diseases such as angina, heart attack, stroke or peripheral vascular disease. These complications of diabetes affecting large arteries are the particular consequences of dyslipidemia.

#### Goal

The objective of this study was to evaluate the effectiveness of statin group of drugs used in the drug management of dyslipidemia of type 2 diabetes in the city of Lubumbashi in the Democratic Republic of Congo.

#### Methods

This is a cross-sectional study conducted from June to December 2014 in Lubumbashi (DR Congo).

40 patients with type 2 diabetes were divided into two groups: 20 on statins and 20 on statin-fibrate combination. Alongside the classical laboratory tests, analysis of lipid parameters were carried out: HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol and triglyceride.

#### Results

Different levels of serum lipids were analyzed recorded based on lipid-lowering therapy. Type 2 diabetes, obese of the first class, who were treated with combination statin + fibrate, presented at least one month after treatment a normal lipid levels in all respects.

#### Conclusion

Statins are potent molecules able to stabilize lipids. However these drugs are sometimes ineffective in the treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes when used as monotherapy. Hence the need to add to them other molecules to enhance their lipid-lowering effect through a synergy of action.

**Keywords:** Statins, Type 2 diabetes, Lubumbashi.

### INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité parmi les sujets atteints de diabète sucré et par conséquent, les traitements visant à réduire davantage les événements cardiovasculaires continuent à faire l'objet d'un grand intérêt [1].

Un métabolisme défectueux des triglycérides sériques qui résulte de la résistance à l'insuline établit une situation où le métabolisme de cholestérol est aussi fortement influencé. Ceci implique des modifications quantitatives et qualitatives touchant toutes les sous-classes de lipoprotéines, dues aux liens métaboliques entre elles. Les changements induits par le métabolisme défectueux des triglycérides rendent les lipoprotéines plus athérogènes et facilitent des modifications pathologiques supplémentaires occasionnées par le milieu diabétique (oxydation, glycosylation). La majeure partie de ces modifications n'est pas révélée par les analyses de routine. La dyslipidémie diabétique représente donc une accumulation de changements pathologiques qui résulte d'un métabolisme défaillant de cholestérol et des triglycérides qui va de pair avec des modifications toxiques favorisées par le diabète [2]. La prise en charge d'une dyslipidémie, en général, et d'une hypercholestérolémie en particulier, implique en première intention des mesures hygiéno-diététiques. Un régime pauvre en graisses saturées réduit les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol de 10 à 20 % [3,4].

La dyslipidémie diabétique n'a reçu que récemment l'attention clinique qu'elle méritait. Ceci était peut-être une conséquence de l'importance accordée au cholestérol-LDL comme facteur de risque lipidique primaire, et le fait que le cholestérol-LDL n'était pas particulièrement anormal chez le patient diabétique. Il est parfois remarqué que des modifications des structures des lipoprotéines peuvent être observées chez d'autres patients non diabétiques, sans que le risque de maladie cardiovasculaire soit aussi fortement augmenté. Mais le diabète est une maladie qui favorise, voire facilite, la présence de toutes ces modifications. L'accumulation d'un nombre croissant de facteurs de risque multiplie fortement le risque de maladie cardiovasculaire. La dyslipidémie diabétique représente une telle accumulation de modifications pathologiques du profil lipidique qui, de plus, sont reflétées de façon inadéquate par les analyses cliniques courantes [5].

Les statines sont des agents hypocholestérolémiants qui agissent par le biais d'une inhibition compétitive de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (l'HMG-Co A réductase), l'enzyme limitant de la biosynthèse cellulaire du cholestérol [6,7]. L'HMG-CoA réductase est la cible principale des statines. Son inhibition par ces dernières entraîne une diminution de la synthèse de cholestérol dans les hépatocytes qui, secondairement, expriment davantage de récepteurs membranaires aux LDL, ce qui contribue à accroître les capacités d'extraction du cholestérol circulant par le foie

[3]. Bien qu'apportant des bénéfices cardiovasculaires bien documentés aux diabétiques de type 2, les statines peuvent provoquer des effets secondaires chez certains patients. Environ 15 % d'entre eux peuvent ressentir des malaises musculaires d'intensité variable (crampes, douleurs, raideurs, fatigue), et ce, particulièrement lorsqu'elles sont utilisées à fortes doses. Il est également possible de ressentir certains malaises digestifs, d'avoir une élévation des enzymes hépatiques ou plus rarement des troubles du sommeil [2].

Les statines sont une classe de médicaments utilisés, depuis la fin des années 80, pour réduire le taux de cholestérol dans le sang. En 2012, un effet diabétogène des statines avait été mis en évidence dans plusieurs méta-analyses. Une étude génétique récente met en évidence que cet effet est directement relié au mode d'action hypocholestérolémiant des statines.

Cette augmentation de survenue de diabète de type 2 ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les sujets à risque, diabétiques ou non-diabétiques à l'initiation du traitement.

Ce travail voudrait évaluer l'efficacité des médicaments du groupe des statines utilisés dans la prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie des diabétiques de type 2 dans la ville de Lubumbashi en République Démocratique du Congo.

## METHODES

Il s'est agi d'une étude transversale qui s'est déroulée sur une période de 7 mois allant de juin à décembre 2014. La population étudiée dans cette étude descriptive était constituée des diabétiques de type 2 suivis et hospitalisés au centre médical du centre ville (CMDCC). A été défini comme critère d'inclusion tout diabétique de type 2 confirmé par une mesure de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée, suivi ou hospitalisé pendant la période de l'étude ; et qui était sous traitement à base de statines, de fibrates ou de statines associées aux fibrates au moins depuis un mois. Les diabétiques ayant constitué notre échantillon étaient hospitalisés au centre médical du centre ville dans la commune de Lubumbashi. Ils étaient âgés entre 30 et 59 ans sans distinction de sexe. Nous avons pu réunir un total de 40 diabétiques.

Les prélèvements du sang des diabétiques ont été effectués à jeun pendant la matinée de 8h00' à 10h30' dans le centre médical du centre et les échantillons sanguins ont été analysés au laboratoire de Biochimie médicale du même centre médical. Les données ont été colligées à partir des dossiers d'hospitalisation et de suivi de ces patients. Une fiche d'enquête a été remplie pour chaque cas par le médecin chargé de l'enquête. Les variables suivantes ont été étudiées: taux sérique de cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL et triglycéride. Ces variables ont été regroupés selon les valeurs normales établies [8]. Les résultats obtenus ont été saisis et analysés sur le logiciel Excel. Les moyennes sont présentées avec les écarts-types.

Considérations éthiques: Cette recherche a été autorisée par le comité d'éthique médicale de l'Université de Lubumbashi. Un consentement libre et éclairé (verbal ou écrit) de toutes les personnes impliquées dans cette étude a été obtenu au préalable.

## RESULTATS

L'âge moyen des 40 patients diabétiques ( $43,7 \pm 11,3$  ans). Les diabétiques qui étaient uniquement sous les statines ont présenté une moyenne de l'indice de masse corporelle de  $31,3 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup> traduisant ainsi une obésité de la première classe. Les taux des paramètres lipidiques dosés sont repris dans le **tableau N° 1**.

Les diabétiques qui étaient sous les fibrates ont présenté une moyenne de l'indice de masse corporelle de  $30,5 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup>, ce qui définit également une obésité de la première classe. Les différents paramètres lipidiques dosés sont repris dans le **tableau N° 2**.

Les diabétiques qui étaient sous l'association statine + fibrate ont présenté une moyenne de l'indice de masse corporelle de  $30,8 \pm 1,1$  kg/m<sup>2</sup> exprimant ainsi la présence de l'obésité chez ces personnes. Les taux de leurs paramètres lipidiques sont repris dans le **tableau N° 3**.

Les résultats obtenus montrent que les diabétiques sous traitement par les statines, présentent des taux sériques moyens de  $224,2 \pm 7$  mg/dL,  $43,1 \pm 5$  mg/dL,  $186,1 \pm 4,3$  mg/dL et  $166,2 \pm 4,1$  mg/dL respecti-

vement pour cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides et cholestérol LDL.

Par rapport aux diabétiques qui étaient sous fibrates il apparaît des valeurs au-delà de la norme des taux sériques des triglycérides ( $190,1 \pm 2,8$  mg/dL), de cholestérol-LDL ( $178,1 \pm 17,2$  mg/dL) et de cholestérol total ( $275,3 \pm 4$  mg/dL) alors qu'il y a eu diminution du taux sérique de cholestérol-HDL ( $32,1 \pm 3,1$  mg/dL).

Et enfin par rapport aux diabétiques qui étaient sous statine + fibrate, il s'avère que les taux sériques de différents paramètres lipidiques (cholestérol total :  $204,7 \pm 5,7$  mg/dL ; cholestérol-HDL :  $46,5 \pm 7,2$  mg/dL ; cholestérol-LDL :  $108,2 \pm 6,5$  mg/dL ; Triglycerides :  $162,1 \pm 11,1$  mg/dL) sont dans la norme.

## DISCUSSION

Les résultats obtenus au cours de cette étude montrent une différence de profil lipidique entre les trois groupes étudiés. En effet, il a été constaté une absence de normalisation des taux sériques de triglycérides et de LDL-cholestérol chez les patients diabétiques sous traitement à base de statines. Cette situation peut s'expliquer par l'absence d'expression chez ces patients des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes. En effet, les statines sont incapables de provoquer une chute des taux plasmatiques de LDL chez les patients présentant la forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale, car ces patients ne possèdent pas de récepteurs LDL fonctionnels [1, 3,9]. La présence des récepteurs à la surface des hépatocytes est indispensable à l'action des statines car par inhibition de la 3-HMG-CoA réductase, les statines inhibent la synthèse du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des stérols dans le foie. Le foie réagit par plusieurs mécanismes compensatoires dont l'augmentation de l'expression des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes. De ce fait, le foie capte plus de LDL, ce qui fait baisser les LDL plasmatiques. De plus le foie capte également grâce aux récepteurs LDL plus de IDL, ce qui diminue la production de LDL. En l'absence de ces récepteurs, les statines sont donc incapables de baisser les concentrations plasmatiques de LDL [1, 3,10].

Par ailleurs, le groupe des diabétiques traités par l'association statine + fibrate a présenté un profil lipidique dans la norme à tous point de vue. Cette situation peut aussi s'expliquer par le fait que les deux catégories de médicaments abaissent la concentration des stérols dans le foie par des mécanismes indépendants, ce qui peut entraîner une induction des récepteurs LDL plus marquée. Rappelons que les statines agissent par inhibition de la HMG-CoA réductase. Quant aux fibrates, ils induiraient la lipoprotéine lipase qui elle s'attaque aux lipoprotéines riches en triglycérides tels que les VLDL et les IDL qui sont de ce fait rapidement détruits. Les fibrates entraînent donc principalement une chute des triglycérides plasmatiques [11, 12]. Le mécanisme de la diminution du LDL cholestérol sous l'influence des fibrates est encore mal connu. Parmi les possibilités, on peut citer une diminution de la sécrétion hépatique des VLDL (qui sont transformés en IDL puis en LDL), une inhibition de la synthèse du cholestérol au niveau du foie et une augmentation de la capture des IDL par le foie, ce qui diminue la formation des LDL [13]. Ainsi, une combinaison de fibrates et de statines accroît considérablement l'effet hypocholestérolémiant et cette association tout particulièrement indiquée dans le traitement hypocholestérolémie familiale hétérozygote et l'hypercholestérolémie polygénique. Nos observations ne rejoignent pas celles relevées dans une étude réalisée en 2010 où ACCORD-LIPID (2010), démontre que l'ajout du finofibrate à un traitement de base systématique par statine ne permet de réduire significativement l'incidence des événements cardiovasculaires (la réduction n'a été notable que dans le sous groupe combinant les triglycérides élevés et le HDL-cholestérol bas) [14].

Les diabétiques sous fibrate ont présenté un profil lipidique quasiment perturbé. Nous pensons que la dyslipidémie diabétique serait résistante aux fibrates. Nos résultats corroborent ceux de Keech et al. (2005) dans FELD, qui montre que le fenofibrate donné en monothérapie chez des patients diabétiques de type 2, n'a pas montré de réduction significative du critère composite coronarien (décès d'origine coronarienne et infarctus non mortels). Après ajustement par une surprescription de statine dans le groupe placebo par rapport au groupe fenofibrate, la réduction des événements coronariens est devenue significative [10].

Par ailleurs, une meta-analyse menée par Brucket et al. (2010) a démontré qu'une thérapie par fibrate réduit de 10 % les événements cardiovasculaires majeurs et de 13 % les événements coronariens par rapport à un placebo (chez des patients traités ou non par les statines), sans influence significative sur les événements cérébrovasculaires ni sur la mortalité [15,16].

**CONCLUSION**

La pierre angulaire du traitement des dyslipidémies diabétiques est le régime. En cas de succès insuffisant avec un régime seul, une thérapie médicamenteuse sera envisagée. Dans les formes combinées d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie du diabétique de type 2, on peut faire appel à une combinaison de statines avec les fibrates. Il va de soi que les autres facteurs de risque d'athérosclérose (tabagisme, hypertension, diabète sucré, obésité, ...) doivent être également pris en considération et traités.

**Conflits d'intérêt :** Aucun.

**Contributions des auteurs :** Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce travail ; ils ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

**Remerciements**

Les auteurs remercient très sincèrement le médecin directeur et les techniciens de laboratoire d'analyses biomédicales du centre médical du centre ville cliniques(CMDC) de Lubumbashi, pour leur soutien.

**LEGENDE**

**Tableau 1 : Taux des lipides des diabétiques sous statines.**

Paramètres	Groupe I (n=20)	Taux de Référence
Age (années)	44,7 ± 11,8	
IMC (kg/m2)	29,5 ± 1,7	
Cholestérol Total	224,2 ± 7	130 – 255 mg/dl
HDL-cholestérol	43,1 ± 5	> ou =37 mg/dl
LDL-cholestérol	166,2 ± 4,1	100 – 160 mg/dl
Triglycérides	186,1 ± 4,3	35 – 175 mg/dl

**Tableau 2 : Taux des lipides des diabétiques sous fibrates.**

Paramètres	Groupe I (n=10)	Taux de Référence
Age (années)	41,3 ± 9,7	
IMC (kg/m2)	28,5 ± 2,1	
Cholestérol Total	275,3 ± 4	130 – 255 mg/dl
HDL-cholestérol	32,1 ± 3,1	> ou =37 mg/dl
LDL-cholestérol	178,1 ± 17,2	100 – 160 mg/dl
Triglycérides	190,1 ± 2,8	35 – 175 mg/dl

**Tableau 3 : Taux des lipides des diabétiques sous Association statines et fibrates.**

Paramètres	Groupe II (n=10)	Taux de Référence
Age (années)	48,2 ± 7,2	
IMC (kg/m2)	29,5 ± 1,1	
Cholestérol Total	204,7 ± 5,7	130 – 255 mg/dl
HDL-cholestérol	46,5 ± 7,2	> ou =37 mg/dl
LDL-cholestérol	108,2 ± 6,5	100 – 160 mg/dl
Triglycérides	162,1 ± 11,1	35 – 175 mg/dl

**REFERENCES**

1. André JS. Traitement médicamenteux, les statines dans la prise en charge des dyslipidémies. La revue du praticien. 2011 oct ; 61(7) :1120-1126.
2. Fruchant JC., Sacks F., Hermans MP., et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Diab Vasc Res. 2008; 5(3):319-35.
3. Keech A., Simes RJ., Barter P. et al. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366 (15): 1849 – 61.
4. Accord study group, Ginsberg HN., Bam MB., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362(11):1563-74.
5. Brucket E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-Analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010; 210 (63):353-61.
6. Verges B. Fenofibrate therapy and cardiovascular protection in diabetes: recommandations after FIELD. Curr Opin Lipidol. 2006; 17 (4):653-658.
7. Rabaeus M. Cholesterol, sport et statines. Sportmedizin und sporttraumatologie. 2012; 60(4):150-152.
8. CTT (Cholesterol Treatment Trialists) collaborators : The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(55):581-590.
9. Moulin PH. statines et prevention cardiovasculaire : utilisation et prospective. Néphrologie. 2000; 21 (7): 379 – 38.
10. Wood D., DeBacker G., Faergeman O., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Atherosclerosis. 1998; 140(21):199-270.
11. Austin MA., Hokanson JE., Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998; 81 (Suppl. 4A) : 7B-12B.
12. Genest JJJ, Martin-Munley SS, Mc Namara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85(9): 2025-33.
13. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Diab Care 1996; 19(5): 390-5.
14. James RW, Pometta D. The distribution profiles of very low density and low density lipoproteins in poorly-controlled male, type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991 ; 34(7): 246-52.
15. JAMES RW. Particularités de la dyslipidémie du diabète. Revue Médicale Suisse. 2002; 617(21):70 – 72.
16. Ballmer PE. Tous les diabétiques devraient-ils prendre des statines et/ou des fibrates ? Forum Med Suisse. 2003, 6(3):130 – 133.