



## Symposium MSD avril 2011 Madrid

Les lipides dans la maladie  
cardiovasculaire  
Dr C Delémont

## Plan

- Recommandations générales en prévention cardio-vasculaire
- Recommandations ciblées haut risque
- Historique sur les lipides
- Recommandation sur les lipides en prévention cardio-vasculaire
- Arsenal thérapeutique et options
- Situations particulières: IRC, diabète
- Take-home message

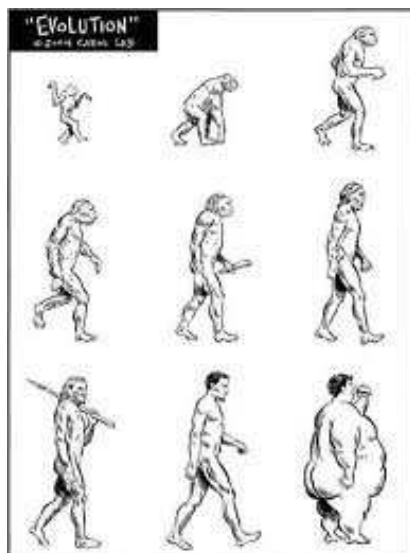
## Recommandations générales en prévention cardio-vasculaire

Guidelines ESC sur prévention CV

- ✓ Ne pas fumer
- ✓ Manger sainement
- ✓ 30 min d'activité sportive quotidienne
- ✓ BMI < 25kg/m<sup>2</sup>, éviter obésité centrale
- ✓ TA < 140/90mmHg
- ✓ Total cholesterol < 5mmol/L
- ✓ LDL < 3mmol/L
- ✓ Glucose sanguin < 6mmol/L



# Mais dans la vraie vie...



# Recommandations ciblées

## Évaluation du risque CV:

### ESC

Score de l'ESC	Femmes				Age (ans)	Hommes																
	Non fumeuses		Fumeuses			Non fumeurs		Fumeurs														
	4	5	6	7		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
180	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
160	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	11	11	12	12	13	13
140	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8	9	9
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7

### GSLA

AGLA Risiko-Score		LDL-Cholesterin (mmol/l)		Addition der Punktwerte aller Risikofaktoren	
1) Punktwerte je Risikofaktor und Ausprägung	Zigarettenraucher	Nein	0	< 2.59	0
	Ja	8	8	2.59-3.36	5
2) Alter (Jahre)	Systolischer Blutdruck (mm Hg)	< 120	0	3.37-4.13	10
3-39	120-129	2	2	4.14-4.91	14
40-44	130-139	3	3	4.92-5.69	18
45-49	140-159	5	5	5.70-6.47	22
50-54	160-179	6	6	6.48-7.25	26
55-59	180-199	7	7	7.26-8.03	30
60-65	200-219	8	8	8.04-8.81	34
66-70	220-239	9	9	8.82-9.59	38
71-75	240-259	10	10	9.60-10.37	42
76-80	260-279	11	11	10.38-11.15	46
81-85	280-299	12	12	11.16-11.93	50
86-90	300-319	13	13	11.94-12.71	54
91-95	320-339	14	14	12.72-13.49	58
96-100	340-359	15	15	13.50-14.27	62
101-105	360-379	16	16	14.28-15.05	66
106-110	380-399	17	17	15.06-15.83	70
111-115	400-419	18	18	15.84-16.61	74
116-120	420-439	19	19	16.62-17.39	78
121-125	440-459	20	20	17.40-18.17	82
126-130	460-479	21	21	18.18-18.95	86
131-135	480-499	22	22	18.96-19.73	90
136-140	500-519	23	23	19.74-20.51	94
141-145	520-539	24	24	20.52-21.29	98
146-150	540-559	25	25	21.30-22.07	102
151-155	560-579	26	26	22.08-22.85	106
156-160	580-599	27	27	22.86-23.63	110
161-165	600-619	28	28	23.64-24.41	114
166-170	620-639	29	29	24.42-25.19	118
171-175	640-659	30	30	25.20-25.97	122
176-180	660-679	31	31	25.98-26.75	126
181-185	680-699	32	32	26.76-27.53	130
186-190	700-719	33	33	27.54-28.31	134
191-195	720-739	34	34	28.32-29.09	138
196-200	740-759	35	35	29.10-29.87	142
201-205	760-779	36	36	29.88-30.65	146
206-210	780-799	37	37	30.66-31.43	150
211-215	800-819	38	38	31.44-32.21	154
216-220	820-839	39	39	32.22-32.99	158
221-225	840-859	40	40	32.99-33.76	162
226-230	860-879	41	41	33.77-34.54	166
231-235	880-899	42	42	34.55-35.32	170
236-240	900-919	43	43	35.33-36.10	174
241-245	920-939	44	44	36.11-36.88	178
246-250	940-959	45	45	36.89-37.66	182
251-255	960-979	46	46	37.67-38.44	186
256-260	980-999	47	47	38.45-39.22	190
261-265	1000-1019	48	48	39.23-40.00	194
266-270	1020-1039	49	49	40.01-40.78	198
271-275	1040-1059	50	50	40.79-41.56	202
276-280	1060-1079	51	51	41.57-42.34	206
281-285	1080-1099	52	52	42.35-43.12	210
286-290	1100-1119	53	53	43.13-43.90	214
291-295	1120-1139	54	54	43.91-44.68	218
296-300	1140-1159	55	55	44.69-45.46	222
301-305	1160-1179	56	56	45.47-46.24	226
306-310	1180-1199	57	57	46.25-47.02	230
311-315	1200-1219	58	58	47.03-47.80	234
316-320	1220-1239	59	59	47.81-48.58	238
321-325	1240-1259	60	60	48.59-49.36	242
326-330	1260-1279	61	61	49.37-50.14	246
331-335	1280-1299	62	62	50.15-50.92	250
336-340	1300-1319	63	63	50.93-51.70	254
341-345	1320-1339	64	64	51.71-52.48	258
346-350	1340-1359	65	65	52.49-53.26	262
351-355	1360-1379	66	66	53.27-54.04	266
356-360	1380-1399	67	67	54.05-54.82	270
361-365	1400-1419	68	68	54.83-55.60	274
366-370	1420-1439	69	69	55.61-56.38	278
371-375	1440-1459	70	70	56.39-57.16	282
376-380	1460-1479	71	71	57.17-57.94	286
381-385	1480-1499	72	72	57.95-58.72	290
386-390	1500-1519	73	73	58.73-59.50	294
391-395	1520-1539	74	74	59.51-60.28	298
396-400	1540-1559	75	75	60.29-61.06	302
401-405	1560-1579	76	76	61.07-61.84	306
406-410	1580-1599	77	77	61.85-62.62	310
411-415	1600-1619	78	78	62.63-63.40	314
416-420	1620-1639	79	79	63.41-64.18	318
421-425	1640-1659	80	80	64.19-64.96	322
426-430	1660-1679	81	81	64.97-65.74	326
431-435	1680-1699	82	82	65.75-66.52	330
436-440	1700-1719	83	83	66.53-67.30	334
441-445	1720-1739	84	84	67.31-68.08	338
446-450	1740-1759	85	85	68.09-68.86	342
451-455	1760-1779	86	86	68.87-69.64	346
456-460	1780-1799	87	87	69.65-70.42	350
461-465	1800-1819	88	88	70.43-71.20	354
466-470	1820-1839	89	89	71.21-71.98	358
471-475	1840-1859	90	90	71.99-72.76	362
476-480	1860-1879	91	91	72.77-73.54	366
481-485	1880-1899	92	92	73.55-74.32	370
486-490	1900-1919	93	93	74.33-75.10	374
491-495	1920-1939	94	94	75.11-75.88	378
496-500	1940-1959	95	95	75.89-76.66	382
501-505	1960-1979	96	96	76.67-77.44	386
506-510	1980-1999	97	97	77.45-78.22	390
511-515	2000-2019	98	98	78.23-79.00	394
516-520	2020-2039	99	99	79.01-79.78	398
521-525	2040-2059	100	100	79.79-80.56	402

# Haut risque CV

## ESC

- Maladie CV établie
- DII ou I avec microalbuminurie
- 1 FRCV très élevé
- Risque SCORE > 5%

## GSLA

- Maladie CV établie
- DII ou I avec microalbuminurie
- Risque à 10 ans > 20%

# Recommandations pour les hauts risques en prévention cardio-vasculaire

- TA < 130/80 mmHg
- **Total cholesterol < 4.5 mmol/L (4 si possible)**
- **LDL < 2.5 mmol/L (2 si possible)**
- Glucose à jeun < 6mmol/L et Hb1Ac < 6,5%
- Considérer un ttt cardioprotecteur, spécialement si la maladie CV est établie

# Historique sur les lipides

- 1971 Endo découvre compactin (mevastatin) métabolite fongique
- 1978 Alberts mevinolin (lovastatin) fermentation d'aspergillus terreus
- 1980 premiers essais lovastatin
- 1988 début étude 4S (simvastatin vs placebo)

# Historique sur les lipides

Study	Dates of recruitment	Year of publication of primary results	Mean duration of follow-up (years)*	Treatment comparison (mg/day)†	Number of patients	Age range (years)	Women (%)	Diabetes (%)	Baseline history of vascular disease (%)			
									MI	Other CHD‡	Other vascular§	None¶
4S	5/1988-8/1989	1994	5.2	5.20-40 vs placebo	4444	35-70	827 (19%)	202 (5%)	3530 (79%)	914 (21%)	126 (3%)	0
WOSCOPS	2/1990-8/1991	1995	4.8	P40 vs placebo	6895	45-64	0	76 (1%)	0	338 (5%)	193 (3%)	6096 (88%)
CARE	12/1989-12/1991	1996	4.8	P40 vs placebo	4159	21-75	575 (14%)	536 (14%)	4159 (100%)	0	0	0
Post-CABG	3/1989-8/1991	1997	4.2	L40-80 vs L2.5-5	1251	21-74	102 (8%)	116 (9%)	662 (89%)	689 (51%)	57 (3%)	0
AFCAPS/	5/1990-2/1993	1998	5.3	L20-40 vs placebo	6605	45-73 (men)	997 (15%)	155 (2%)	0	10 (<1%)	9 (<1%)	6431 (97%)
TexCAPS						55-73 (women)						
LIPID	6/1990-12/1992	1998	5.6	P40 vs placebo	3614	31-75	1516 (42%)	732 (20%)	5754 (64%)	3248 (36%)	905 (10%)	10 (<1%)
GISSI Prevention 1	1/1994-5/1996	2000	1.9	P20 vs no treatment	4271	19-90	587 (14%)	532 (14%)	4271 (100%)	0	179 (4%)	0
LIPS	4/1996-10/1998	2002	3.1	P80 vs placebo	1677	18-90	271 (16%)	202 (12%)	744 (44%)	933 (56%)	142 (8%)	0
HPS	7/1994-5/1997	2002	5.0	S40 vs placebo	20536	40-80	5082 (25%)	5952 (29%)	8510 (41%)	4876 (24%)	8865 (43%)	3161 (15%)
PROSPER	12/1997-5/1999	2002	3.2	P40 vs placebo	5804	70-82	3003 (52%)	623 (11%)	776 (13%)	1105 (19%)	8926 (88%)	3254 (56%)
ALLHAT-LLT	3/1994-5/1998	2002	4.8	P40 vs usual care	10255	≥55	5051 (49%)	3638 (35%)	0	1188 (11%)	0	9167 (89%)
ASCOT-LLA	2/1998-5/2000	2003	3.2	A10 vs placebo	10305	40-79	1942 (19%)	2527 (25%)	0	15 (<1%)	1435 (14%)	8860 (86%)
ALERT	6/1996-10/1997	2003	5.1	F40 vs placebo	2102	30-75	715 (34%)	336 (16%)	319 (15%)	81 (4%)	241 (11%)	1702 (81%)
CARDS	11/1997-6/2001	2004	3.9	A10 vs placebo	2838	40-75	903 (32%)	2838 (100%)	0	9 (<1%)	97 (3%)	2730 (96%)
Total	..	..	4.7	..	90056	..	21575 (24%)	18686 (21%)	28725 (32%)	13406 (15%)	13255 (15%)	41354 (46%)

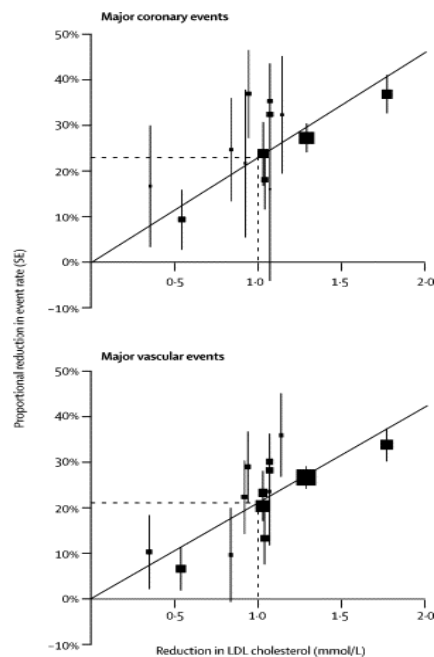
Baigent. Lancet, 2005 Oct 8;366:1267-78. CTT. Meta-analysis of 14 randomised trials of statins.

## Constataion 1

La réduction du taux d'événements cardio-vasculaires est proportionnelle à la réduction du LDL cholestérol

↓ 1mmol/l LDL-C ⇒  
↓ 21% RR d'événements vasc majeurs à 1 an

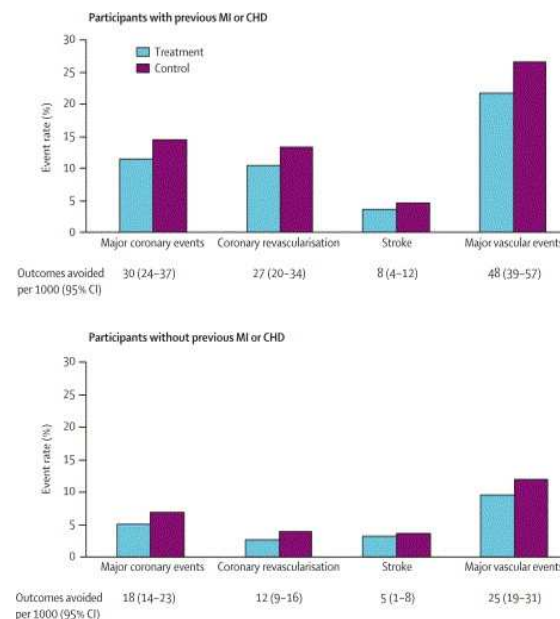
Baigent. Lancet, 2005 Oct 8;366:1267-78. CTT. Meta-analysis of 14 randomised trials of statins.



## Constataion 2

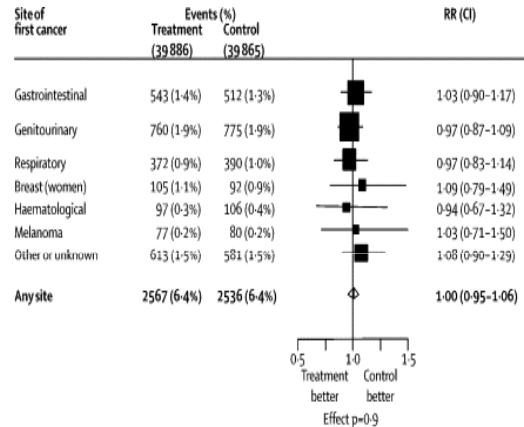
La diminution du taux d'événements cardiovasculaires est retrouvé chez les patients avec ou sans maladie coronarienne préalable

Baigent. Lancet, 2005 Oct 8;366:1267-78. CTT. Meta-analysis of 14 randomised trials of statins.



### Constataion 3

Sécurité. Pas d'incidence augmentée de cancer.



Baigent. Lancet, 2005 Oct 8;366:1267-78. CTT. Meta-analysis of 14 randomised trials of statins.

## Statin equivalent doses

Produit	Equivalent dose (mg)
Lovastatin	20
Pravastatin	20
Simvastatin	10
Atorvastatin	5
Fluvastatin	40
Rosuvastatin	2.5

## Recommandations sur les lipides en prévention cardio-vasculaire

- Bas risque: CT < 5 mmol/l, LDL < 3 mmol/l
- Haut risque: CT < 4,5 mmol/l, LDL < 2,5 mmol/l
- Statine en première intention

→ est-ce qu'on y arrive ?

## Anomalies lipidiques persistantes chez patients ttt par statine

- 22063 dosages lipidiques de patients traités par statine, selon recommandations ESC
- Age moyen 66 ans (>45), BMI 28kg/m<sup>2</sup>, 2/3 avec syndrome métabolique
- 48.2% n'atteignent pas l'objectif pour LDL (55.8% patients à bas risque, 46.8% à haut risque) 😞
- LDL plus bas chez les sujets à haut risque
- Predicteurs pour atteindre la cible LDL: haute dose de statine, traitement par le spécialiste, traitement combiné.

## Pourquoi on y arrive pas?

- EUROASPIRE I-III: management des FRCV chez patients asymptomatiques à haut risque en MPR
- EUROASPIRE III (2006-'07): 4366 sujets à haut risque ds 12 pays européens
- 66.4% ont un cholestérol total > 5mmol/L
- Seulement 30% sous ttt hypolipémiant
- Docteurs: sous estimation, conseils et suivi inadéquats
- Patients: manque de motivation, mauvaise adhérence, facteurs sociaux et culturels

Kotseva et al, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010 Oct; 17 (5):530-40

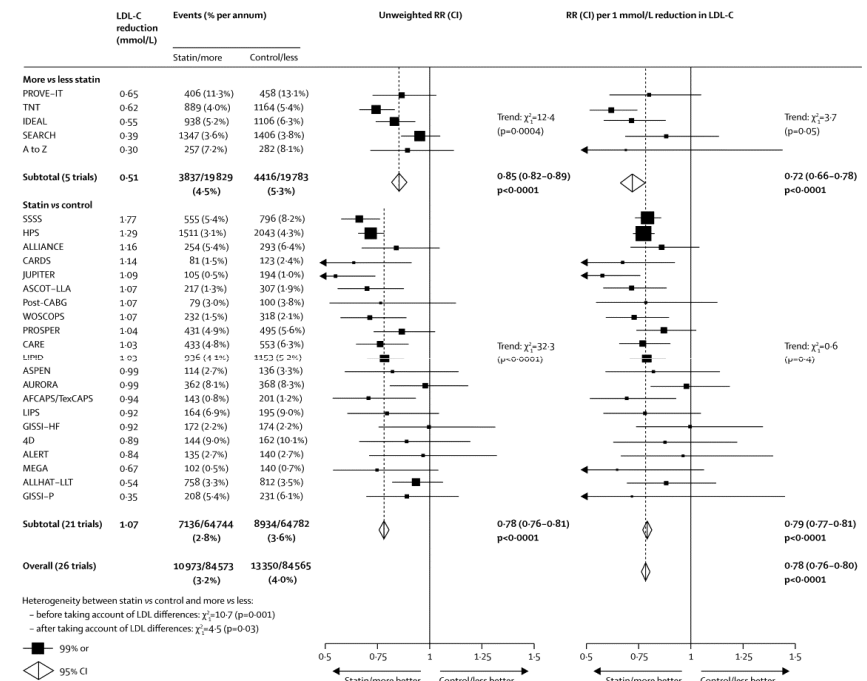
## Questions clefs

- Peut-on atteindre la cible ?
- En toute sécurité ?
- Et comment ?

## Efficacité et sécurité d'un ttt hypolipémiant plus intensif

- CTT. Meta-analysis de 26 essais randomisés, n= 170000
- More vs less intensive statin regimens: LDL-reduction of 0.5 mmol/L at 1 year, 15% reduction in major CV events
- Statin vs control (21 essais): résultats similaires
- Tous les essais: mortalité toute cause réduite de 10% par 1.0 mmol/L réduction de LDL
- Diminuer LDL de 2-3mmol/L réduit le risque de 40-50%
- Réduction des décès d'origine cardiovasculaire

CTT collaboration, Lancet 2010 Nov 13;376(9753):1670-81



## Atteindre la cible

- Augmenter les doses de statines ?
- Changer de statines ?
- Combiner avec d'autres traitement ?

## Augmenter les doses de statines ?

- Patients avec maladie coronarienne documentée et/ou diabète type 2 avec LDL-C  $\geq 2.5$  and  $< 5.0$  mmol/L malgré ttt par atorvastatin 10 mg ou simvastatin 20 mg
- Doubler la dose de statine ou switcher à ezetimibe/simvastatin 10/20 mg
- 119 des 178 (67%) patients ds le grp eze/simva et 49 des 189 (26%) ds le grp doublement de statine atteignent la cible LDL-C  $< 2.5$  mmol/L.

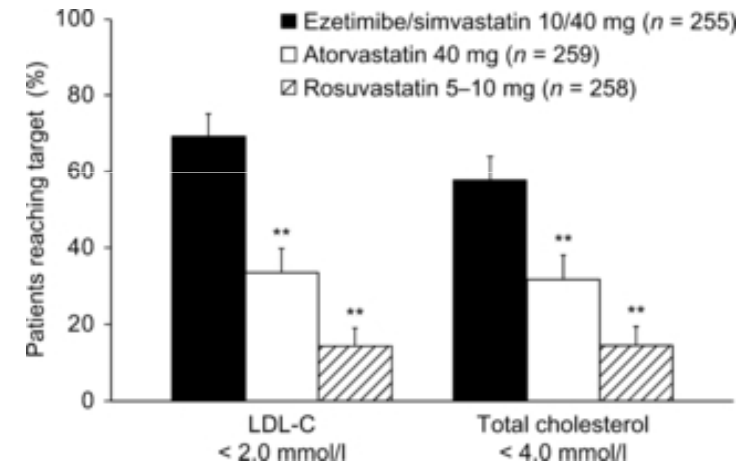
[Roeters van Lennepe. EASEGO study. Curr Med Res Opin. 2008 Mar;24\(3\):685-94](#)

## Changer de statine ?

- Patients haut risque ou prévention secondaire n'ayant pas atteint la cible avec simvastatin 40 mg.
- (LDL-C) cible de  $< 2$  mmol/l, non atteint avec simvastatin 40 mg.
- compare ezetimibe/simvastatin ttt combiné avec monothérapie de statine intensive
- randomisés ezetimibe/simvastatin 10/40 mg (pilule combinée;  $n = 261$ ), atorvastatin 40 mg ( $n = 263$ ) ou rosuvastatin 5 mg ( $n = 73$ ) or 10 mg ( $n = 189$ )

McCormack. IN-PRACTICE. Int J Clin Pract July 2010;64,8:1052-61

## IN-PRACTICE Study, results



## Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)

- Comparaison ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monothérapie sur outcomes cardiovasc chez des patients avec SCA
- 18,000 patients modéré-haut risque stabilisés après SCA
- ezetimibe/simvastatin 10/40 mg ou simvastatin monotherapie 40 mg
- End point primaire :survenu d'un décès CV, infarctus non fatal, rehospitalisation pour angor instable, revascularisation coronarienne(survenant au moins 30j après randomisation), ou AVC.

À suivre...

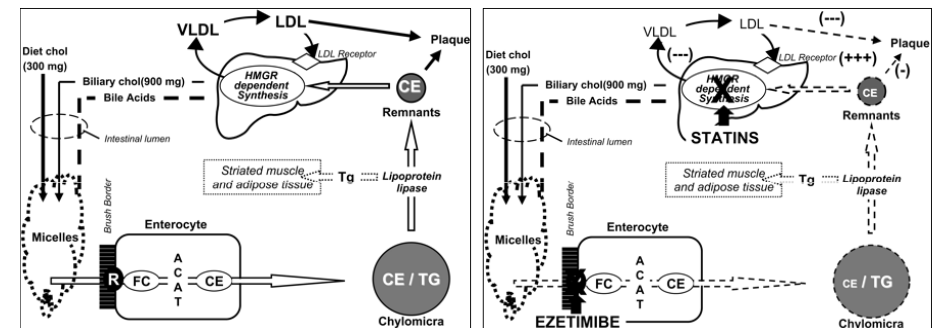
## Combiner les traitement

- Statin + Ezetimibe
- Statin + Niacin
- Statin + Eze + Niacin

## Ezetimibe

- Réduit l'absorption du cholesterol dans les entérocytes ⇒ moins de cholesterol gagne les hépatocytes ⇒ up-regulation du catabolisme du cholesterol
- Effets secondaires(> 1%): douleurs abdominales, flatulence, diarrhées, fatigue, céphalées, myalgies

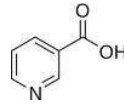
## Mécanisme d'action



Les statines ↓ la synthèse mais en réaction, l'absorption ↑  
 L'ezetimibe ↓ l'absorption  
 → rationalité d'associer les deux

# Niacin (ou acide nicotinique)

• Vitamine de type B



- ↓↓ TG, ↓LDL, ↓Lip(a), ↑HDL
- Effets secondaires: flush, hépatotoxicité, discrète ↑de la glycémie
- Diminuer effets sec: forme lente, association
  - ✓ ERN Extended Release Niacin
  - ✓ ERNL Extended Release Niacin/Laropiprant

# What else ?

- LDL = la première et plus importante cible CV
- Chez les patients à haut risque (maladie CV précoce, AF fortement +, hypercholestérolémie familiale, maladie CV récidivante malgré statine) penser aux autres formes de cholestérol: TG, HDL, ApoB, Lip(a)
- Ttt ciblé: TG, Lip (a), HDL trop bas → niacin, fibrates, CETP inhibiteur

# IRC

- Dès stade 3 (GFR 30-59 ml/min), ↑↑ risque CV (indépendant des autres facteurs), ↑ mortalité CV
- Risque CV augmente avec la protéinurie
- Cause de décès chez le patient dialysé: 50% maladie CV (cardiaque ou cérébrale)

→ contrôle strict des autres FRCV

# Statin trials in CKD Patients-RCTs

Study	Population	Primary Endpoint	Treatment	RRR 95% CI
4D <sup>1</sup> <i>Intervention 1998-2003</i> <i>Publication 2008</i>	n=1255, diabetics on hemodialysis	Cardiac death, fatal stroke, NFMI, or stroke	atorvastatin 20 mg 4 y.	8% 0.77-1.10 (P=0.37)
AURORA <sup>2</sup> <i>Intervention 2003-2009</i> <i>Publication 2009</i>	n=2776, ESRD on hemodialysis	Time to a major cardiovascular event	rosuvastatin 10 mg 3,9 y.	4% 0.84-1.11 (P=0.59)
ALERT <sup>3</sup>	n=2102, renal transplant	Cardiac death, NFMI cardiac procedures	fluvastatin 40-80 mg 5 y.	17% 0.64-1.06 (P=0.139)
PREVEND IT <sup>4</sup>	n=1439, microalbuminuria, GFR ≥60	CV mortality and hospitalization	pravastatin 40 mg 3,9 y.	13% 0.49-1.57 (P=0.649)

ARR = absolute risk reduction; CHD = coronary heart disease; Cr = serum creatinine; CrCl = creatinine clearance; CV = cardiovascular; GFR = glomerular filtration rate; n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acids; NA = not applicable; NFMI = nonfatal myocardial infarction; RCT = randomized controlled trial; RRR = relative risk reduction.



# Study of Heart and Renal Protection (SHARP)

Articles

## The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial



Colin Baigent, Martin J Landray, Christina Reith, Jonathan Emberson, David C Wheeler, Charles Tomson, Christoph Wanner, Vera Krane, Alan Cass, Jonathan Craig, Bruce Neal, Lixin Jiang, Lai Seong Hooi, A deera Levin, Lawrence Agodoa, Mike Gaziano, Bertram Kasiske, Robert Walker, Ziad A Masry, Bo Feldt-Rasmussen, Udom Krairittichai, Vuddidhej Ophascharoensuk, Bengt Fellström, Hallvard Holdaas, Vladimir Tesar, Andrzej Wieczek, Diederick Grobbee, Dick de Zeeuw, Carola Gronhagen-Riska, Tanaji Dasgupta, David Lewis, William Herrington, Marion Mafham, William Majoni, Karl Wallendzus, Richard Grimm, Terje Pedersen, Jonathan Tobert, Jane Armitage, Alex Baxter, Christopher Bray, Yiping Chen, Zhengming Chen, Michael Hill, Carol Knott, Sarah Parish, David Simpson, Peter Sleight, Alan Young, Rory Collins, on behalf of the SHARP Investigators\*

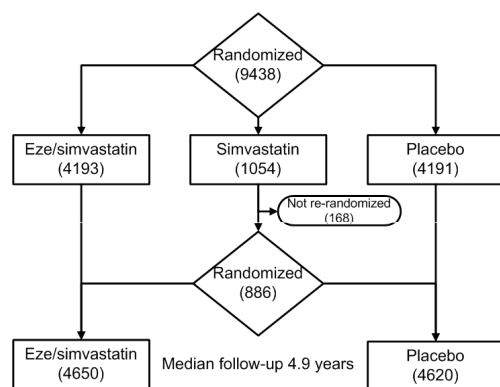
Published online June 9, 2011, www.thelancet.com

# SHARP: contexte

- Risque grand d'événements vasculaires chez les IRC
- Manque d'une association claire entre taux de cholestérol et risque CV
- Profil de la maladie vasc atypique, avec une large proportion non athérosclérotique (GFR<30ml/min -> increased risk of cardiac arrhythmia, heart failure)
- Essais préalables non conclusifs (Atorvastatin 20 mg (4D) , Rosuvastatin 10 mg (AURORA): nonsignificant relative risk reduction of 8% and 4% respectively)
- Statine à haute dose: augmentation du risque de myopathie, spécialement chez les patients avec fct rénale diminuée

SHARP Collaborative Group; Am Heart Journal, 2010 (online)

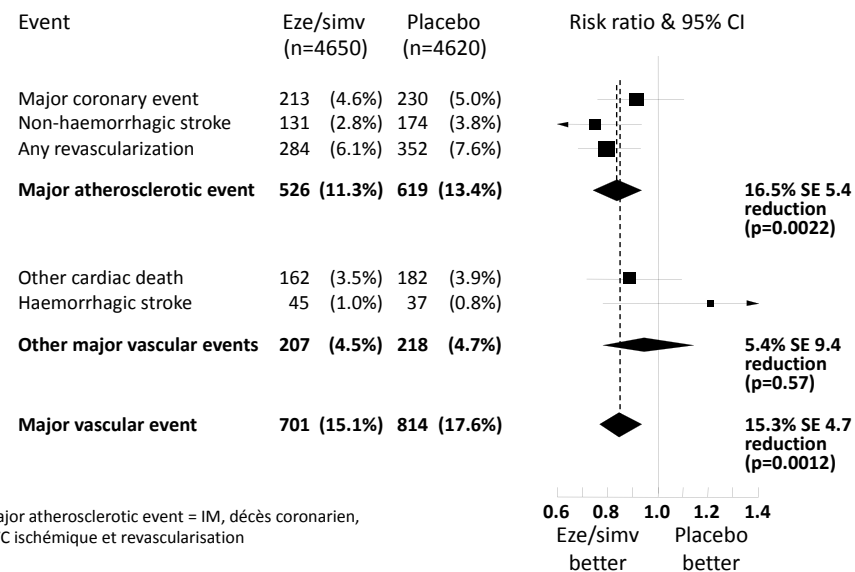
## SHARP: Assessment of LDL-lowering



EZE/Simva 20: not associated with any excess of myopathy, hepatic toxicity, or biliary complications (1st year of follow-up)

SHARP Collaborative Group; Am Heart Journal, 2010 (online)

## SHARP: Major Cardiovascular Events



## SHARP: Major Atherosclerotic Events

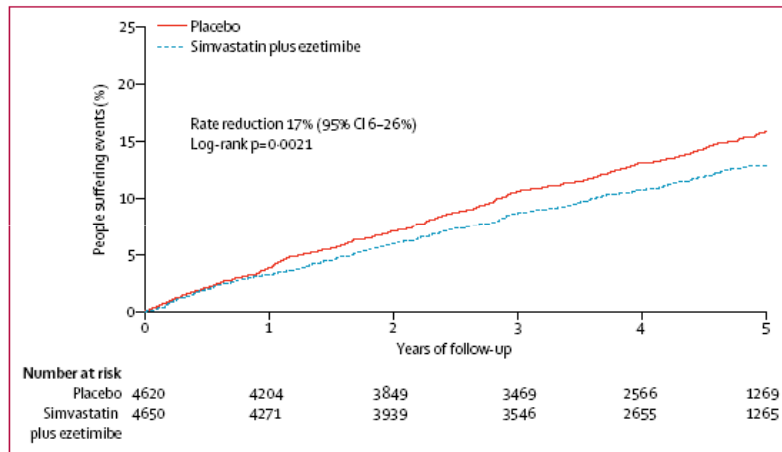


Figure 2: Life-table plot of effects of allocation to simvastatin plus ezetimibe versus placebo on major atherosclerotic events. Numbers remaining at risk of a first major atherosclerotic event at the beginning of each year are shown for both treatment groups.

## SHARP: Conclusions

- Sécurité comparable au placebo
- Pas d'effet sur la progression de la maladie rénale
- 2/3 de compliance avec eze/simv réduit le risque d'événements vasc majeurs de 17% (consistant avec meta-analysis des essais de statines précédents)
- Réduction proportionnellement similaire ds tous les ss-grp (incluant les patients dialysés et non dialysés)
- Une compliance complète réduirait le risque d'événements CV majeurs d'un quart, évitant 30–40 événements par 1000 traités pour 5 ans

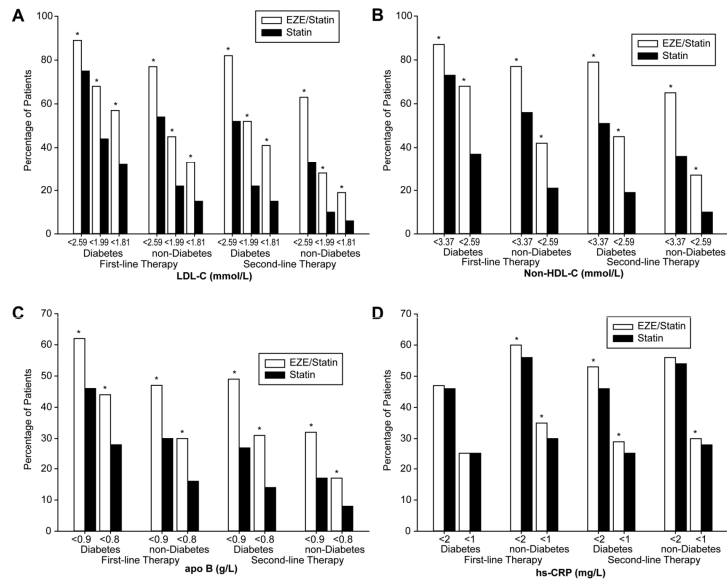
## Diabète

- Corrélation diabète et morbi-mortalité CV indépendante des autres FRCV
  - Risque plus lié au syndrome métabolique qu'HbA1c seule
  - Profil lipidique chez le diabétique:  
↑ chol, ↑↑TG, (↑LDL), ↓HDL
  - Cibles: LDL, apo(B) et non HDL
- Objectif: LDL ds la cible, diminuer TG, augmenter HDL

## Patients diabétiques, obèses avec syndrome métabolique- ezetimibe

- Méta analyse de 27 essais, 21794 adultes hyperchol., ss grp de 6540 diabétiques
- Cible: LDL, non HDL et apo(B)
- Randomisés eze/statin vs statin seule
- Résultats: cible atteinte
  - ✓ 80 % (eze/stat) vs 60% (stat) LDL
  - ✓ 80% (eze/stat) vs 61% (stat) non HDL
  - ✓ 51% (eze/stat) vs 34% (stat) apo(B)

Guyton. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. Diab Vasc Dis Res 2011 Apr;8(2):160-72



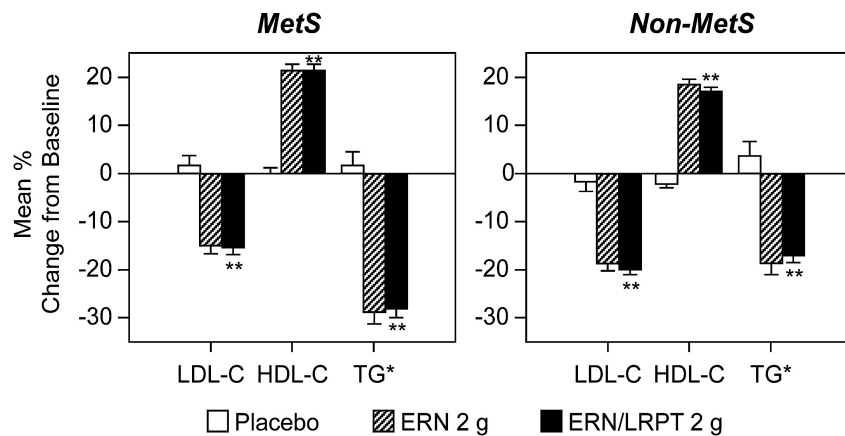
Guyton. Diab Vasc Dis Res. 2011 Apr;8(2):160-72

## Patients diabétiques, obèses avec syndrome métabolique- niacin

- Analyse post hoc d'une étude de phase III multinationale 1613 patients hyperchol, 681 avec synd métabolique
- Randomisés ERNL, ERN, placebo
- Cible : LDL, HDL et TG
- Résultats, ERNL vs placebo :
  - ✓ -17,8% LDL
  - ✓ + 21,1% HDL
  - ✓ - 30,2% TG

Bays. Efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in dyslipidemic patients with metabolic syndrome. J Clin Lipidol.2010 Nov-Dec;4(6):515-21. Epub 2010 Oct 28

### Mean percent change from baseline in LDL-C, HDL-C, and TG in patients with MetS versus those without MetS



\*Median; \*\*p<0.001 vs. Placebo

### Effets secondaires

Parameter	MetS			Non-MetS		
	PBO n = 110	ERN n = 221	ERN/LRPT n = 350	PBO n = 160	ERN n = 320	ERN/LRPT n = 448
Flushing AE, n (%)	3 (2.7)	37 (16.7)	26 (7.4)	3 (1.9)	48 (15.0)	36 (8.0)
Flushing-related discontinuations, n (%)	2 (1.8)	39 (17.6)	38 (10.9)	0 (0.0)	81 (25.3)	43 (9.6)
Liver and muscle effects						
Drug-related hepatitis <sup>1</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consecutive ≥3x ULN elevation in ALT/AST, <sup>2</sup> n/N (%)	0/109 (0.0)	1/214 (0.5)	2/328 (0.6)	0/159 (0.0)	4/305 (1.3)	9/434 (2.1)
Myopathy <sup>3</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥10x ULN elevation in CK, n/N (%)	0/109 (0.0)	0/214 (0.0)	1/328 (0.3)	0/159 (0.0)	0/305 (0.0)	2/434 (0.5)
Glucose effects and BMI						
AE of increased FBG, n/N (%)	1/109 (0.9)	15/213 (7.0)	20/328 (6.1)	1/159 (0.6)	10/304 (3.3)	15/434 (3.5)
Discontinuation because of AEs of increased FBG, n (%)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Median increase in FBG, mg/dL (SD)	1.0 (14.0)	4.0 (15.8)	2.0 (15.8)	0 (9.3)	4.0 (14.0)	4.0 (13.0)
FBG >125 mg/dL, n/N (%) <sup>4</sup>	3/80 (3.8)	9/154 (5.8)	19/234 (8.1)	0/148 (0.0)	7/281 (2.5)	9/390 (2.3)
New-onset diabetes mellitus, n/N (%)	0/82 (0.0)	1/168 (0.6)	4/258 (1.6)	0/150 (0.0)	1/297 (0.3)	1/406 (0.2)
Worsening of pre-existing diabetes mellitus, n/N (%)	2/28 (7.1)	14/53 (26.4)	18/92 (19.6)	0/10 (0.0)	5/25 (20.0)	5/44 (11.4)
Based on:						
Diabetes-related AE	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Change of antidiabetes mellitus medication	2 (7.1)	13 (24.5)	15 (16.3)	0 (0.0)	4 (16.0)	5 (11.4)

## Take home message

- Évaluer le risque CV des patients
- Cibler un LDL en fct de ce risque
- Se donner les moyens d'atteindre la cible
- Démarrer avec une statine seule
- Si insuffisant, préférer une association à une augmentation de la dose

## Bonne pause !

