



14:30-14:45

LDL-Cholesterol selon le sexe, les traitements par statines et le niveau de risque cardiovasculaire chez les personnes diabétiques de type 2

Sylvain Paquet

CESP-Inserm U1018 Université Paris Saclay



université
PARIS-SACLAY



Soins Primaires et Prévention

LDL-Cholestérol en fonction du sexe, du risque cardio-vasculaire et des traitements par statines chez les personnes diabétiques de type 2 de la Cohorte Constances

Dr Sylvain PAQUET

MCA département de médecine générale, Université Paris Saclay
Equipe soins primaires et prévention U1018 CESP

Thèse de doctorat dirigée par Dr Virginie RINGA et Pr Laurent RIGAL

Introduction : LDL-C selon le sexe, le risque cardio-vasculaire et le traitement par statines

✓ 1/10 personne diabétique dans le monde

✓ sexe ratio (H/F)= 1,05

✓ 5 % de la population française

✓ sexe ratio (H/F)= 1,25

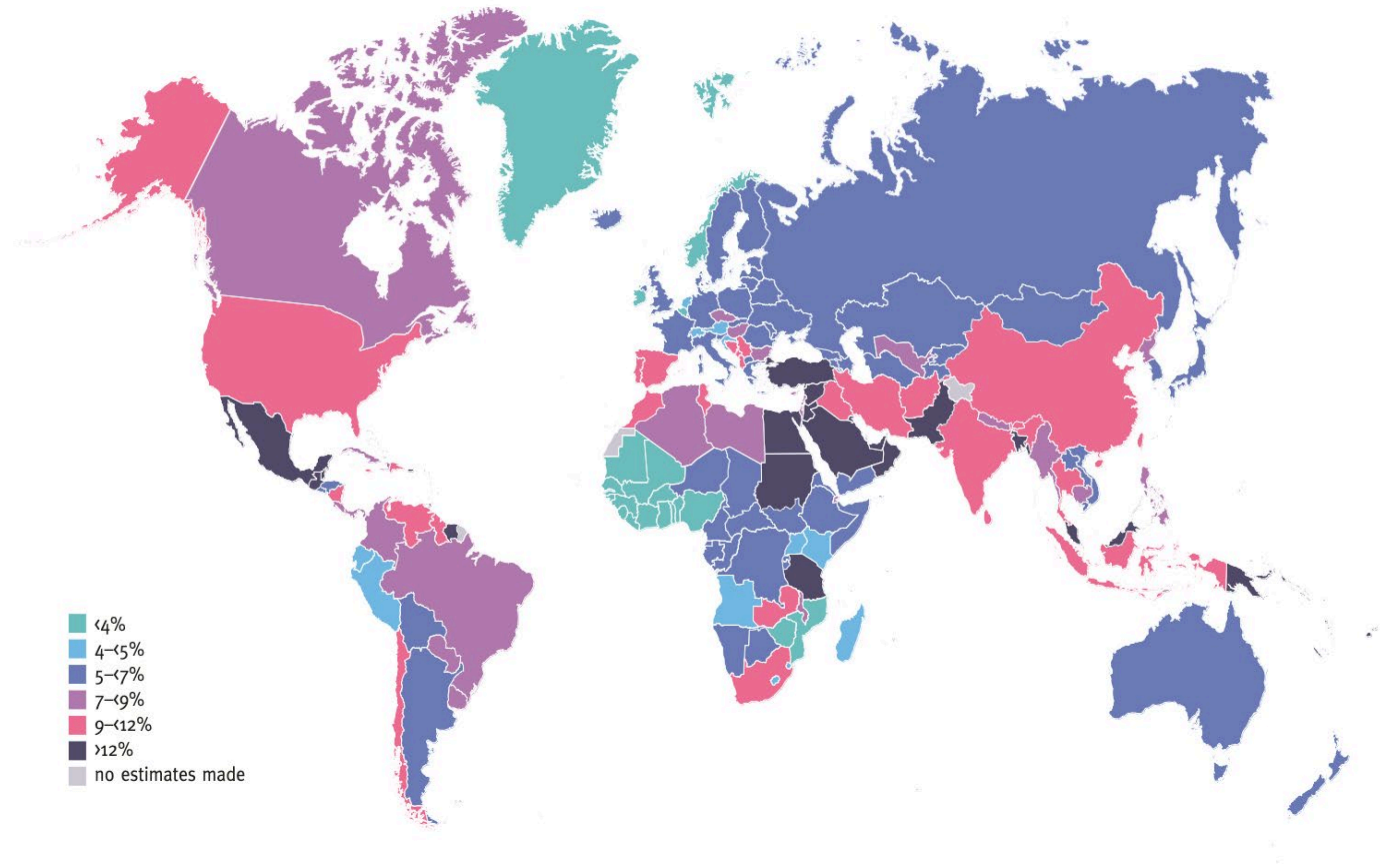
✓ augmente avec l'âge

✓ prévalence 2x supérieure C2S

✓ 9/10 diabète de type 2

✓ Complications

Map 3.2 Estimated age-adjusted comparative prevalence of diabetes in adults (20–79 years) in 2021



Introduction : différence de mortalité liée au sexe

- ✓ **RR mortalité totale des personnes diabétiques (vs non diabétiques)**
 - ✓ $RR = 1,5 \text{ à } 2$
 - ✓ Rapport des RR (F/H)=1,15
- ✓ **1^{ère} cause de mortalité = maladies cardio-vasculaires**
 - ✓ $RR = 2,2$
 - ✓ RR femmes = 2,5 RR hommes = 2
 - ✓ Rapport des RR (F/H)=1,30
 - [35-59 ans] = RR femmes = 5 / RR Hommes = 2,3
- ✓ **Diminution progressive de la morbi-mortalité par l'amélioration du contrôle des principaux FDRCV comme l'hypertension artérielle et les dyslipidémies**

Introduction : LDL-C selon le sexe, le risque cardio-vasculaire et le traitement par statines

- ✓ Réduction du LDL-C de 0,4g/L = réduction mortalité totale OR=0,91 [0,88-0,93]
- ✓ Objectif LDL-C selon le niveau de risque cardio-vasculaire estimé par un score dont les modes de calculs évolue dans le temps
- ✓ Femmes moins statines / hommes
- ✓ LDL-C Femmes diabétiques > hommes diabétiques

Hypothèse

Si le taux de LDL-C est plus élevé chez les femmes diabétiques que chez les hommes, cela est dû en partie à des différences dans les traitements hypolipémiants:

- Nous émettons l'hypothèse qu'à risque cardiovasculaire égal et à puissance de statine égale, le taux de LDL-C ne diffère pas entre les deux sexes.

Objectifs

- 1) comparer les traitements par statines des femmes et des hommes diabétiques de type 2
- 2) comparer le taux de LDL-C des femmes et des hommes en fonction de la puissance de ces statines en prenant en compte le risque CV

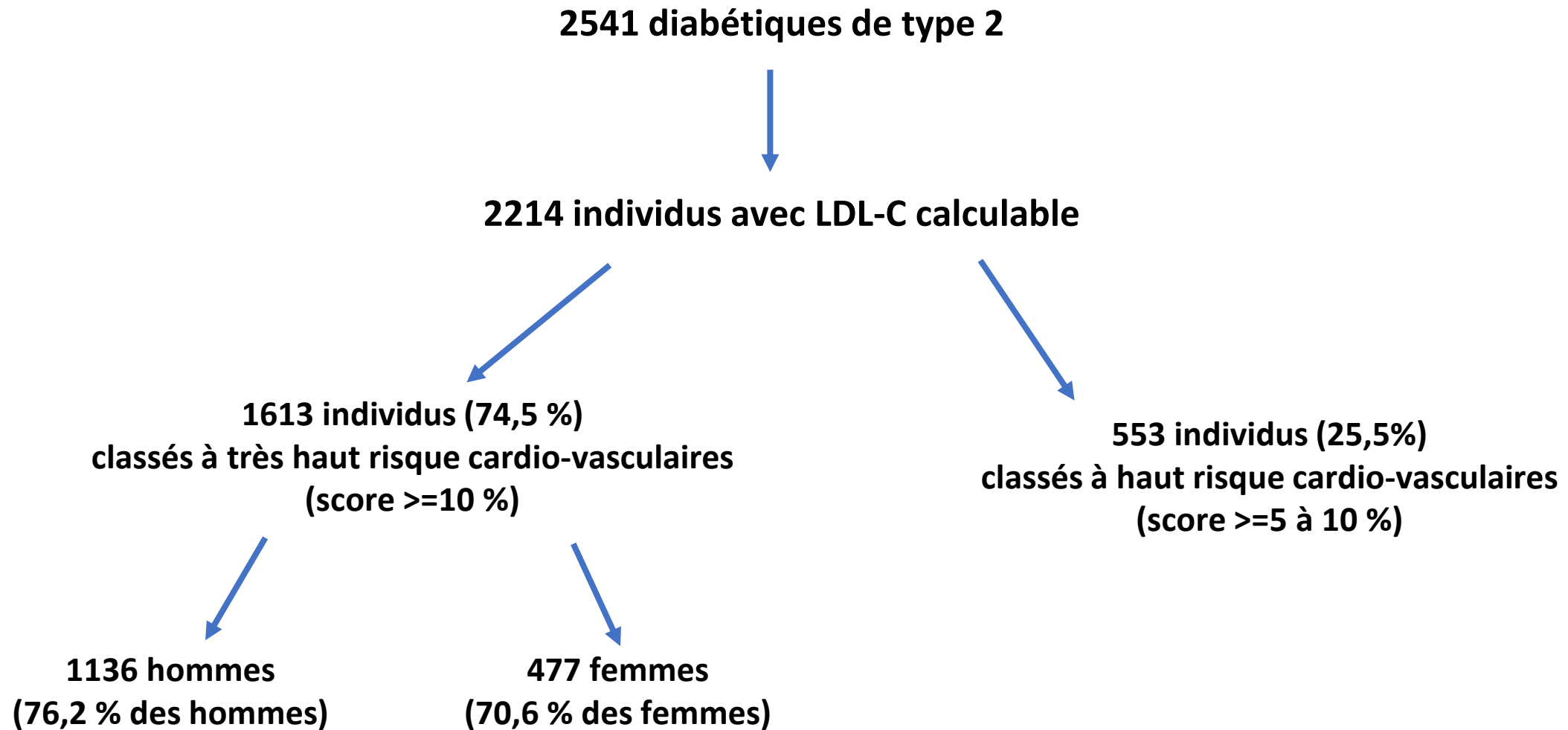
Méthode : cohorte Constances

- ✓ **Population** : individus diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités depuis 2 ans
- ✓ **Données à l'inclusion**
 - ✓ Catégories socio-professionnelles (CSP), diplôme, mode de vie (tabagisme, activité physique), ATCD médicaux
 - ✓ **Durée du diabète** : calcul = [âge à l'inclusion – âge de début du diabète]
 - ✓ **Pression artérielle** : pression artérielle moyenne à droite et gauche (objectif < 140/90), calcul de l'**IMC** [poids/taille²]
 - ✓ **Biologie** : calcul de la clairance CKD-EPI, **LDL-C à partir de la formule de Friedewald**
- ✓ **Données de remboursement du SNDS**
 - ✓ **ALD** : nombre d'ALD à l'inclusion (0,1,>=2)
 - ✓ **ATCD cardio-vasculaires** : IDM, AVC, AOMI (variables standardisées Constances)
 - ✓ **Traitements** : traitement par insuline, hypolipémiants, statines

Méthode : analyses statistiques

- 1) Recherche de différences de traitements entre les deux sexes
 - variables d'intérêt : hypolipémiants, statines, statines selon puissance (réduction du LDL-C < ou > 40%)
 - variables d'ajustement : CSP, nb ALD, activité physique, durée du diabète, tabac, IMC, ATCD CV, traitements, consultations
- 2) Recherche des différences de LDL-C (g/L) entre les deux sexes à traitement hypolipémiant identique ajustée sur le risque CV
 - parmi l'ensemble des diabétiques
 - parmi ceux sous traitements hypolipémiants tous types
 - parmi ceux sous statines
 - sous statines de puissance modérée
 - sous statines de puissance intense
- 3) Mêmes analyses après stratification sur le risque CV (ESC 2016)

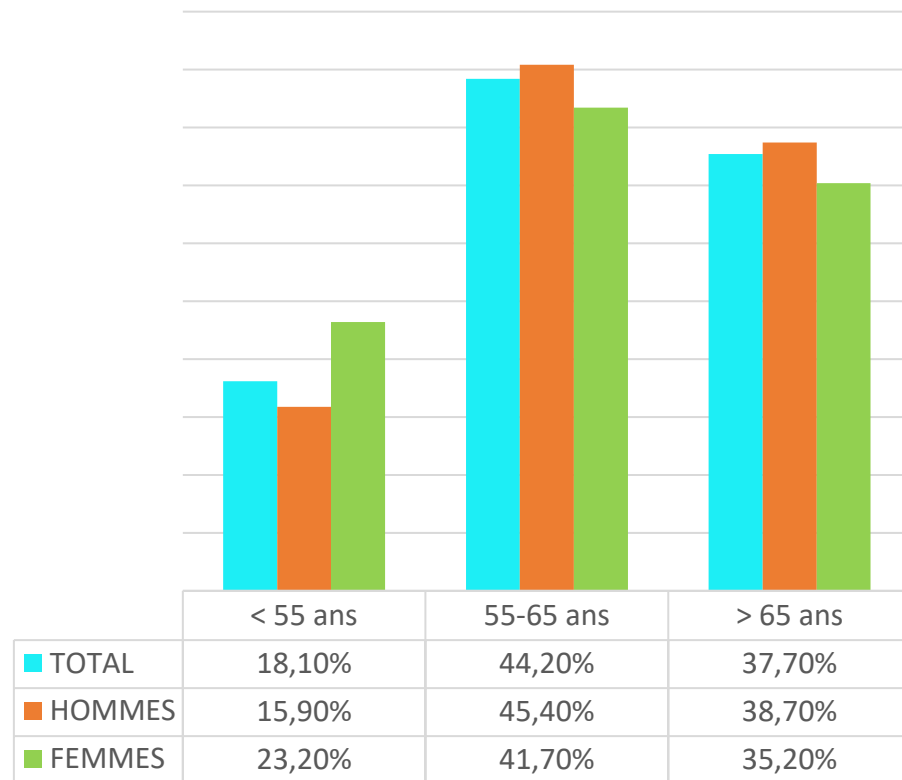
Résultats : LDL-C selon le traitement par statines



$p < 0,01$

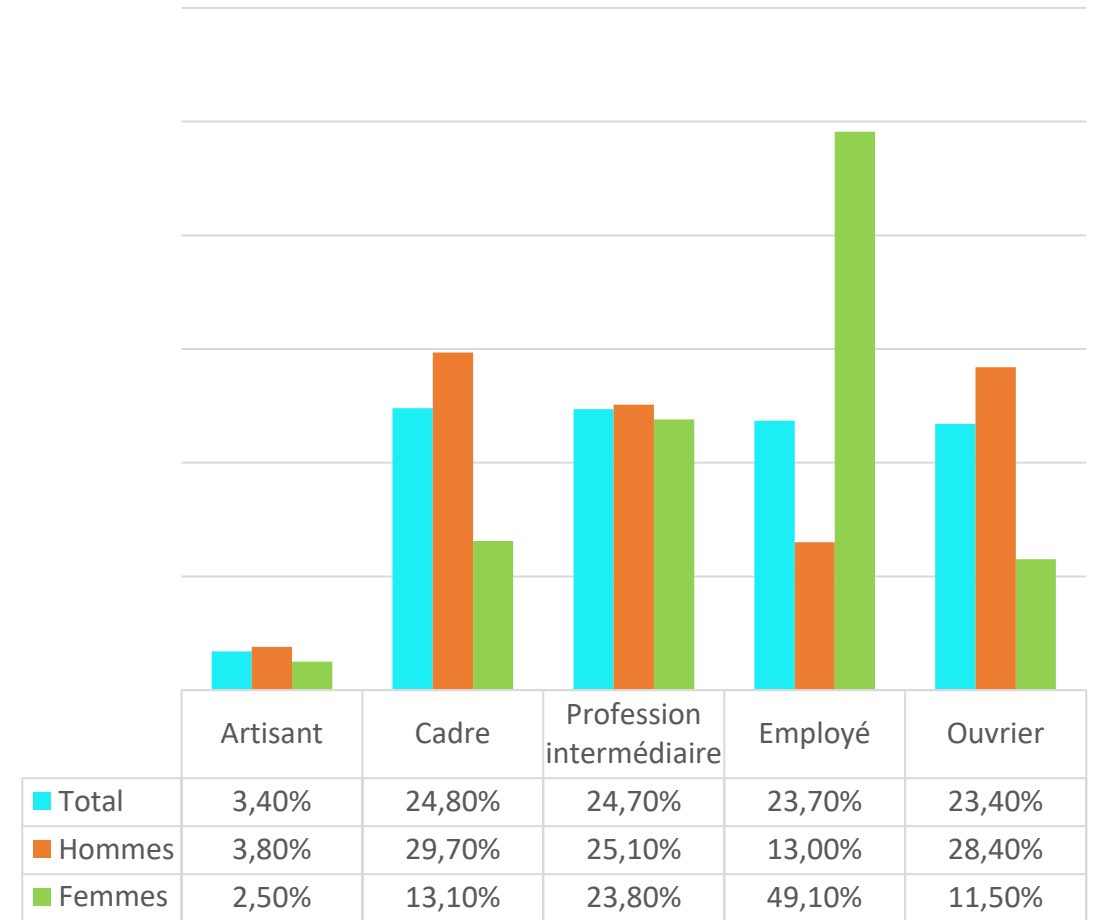
Résultats : description de la population diabétique de type 2

Age



$p < 0,01$

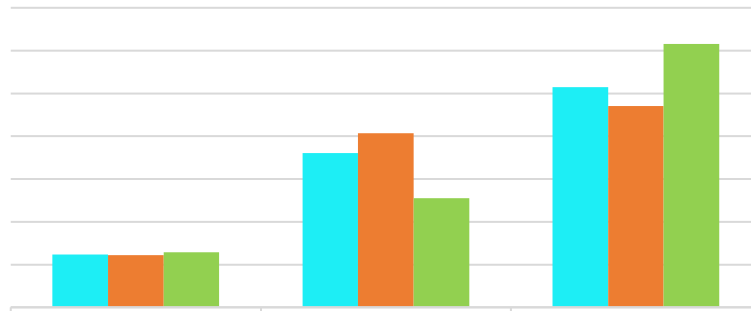
Catégories socio-professionnelles



$p < 0,01$

Résultats : description de la population diabétique de type 2

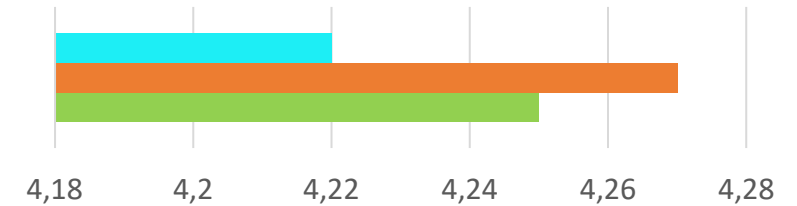
IMC



$p < 0,01$

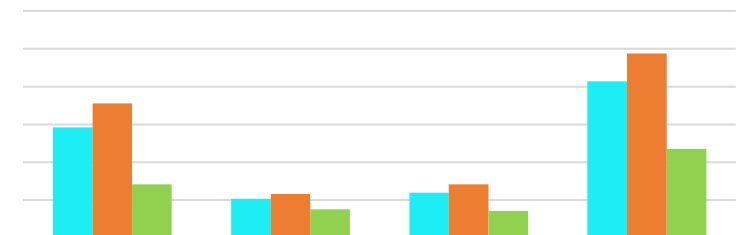
	<25	25-30	>30
TOTAL	12,40%	36,10%	51,50%
HOMMES	12,20%	40,70%	47,10%
FEMMES	12,90%	25,50%	61,60%

ACTIVITE PHYSIQUE (1-7)



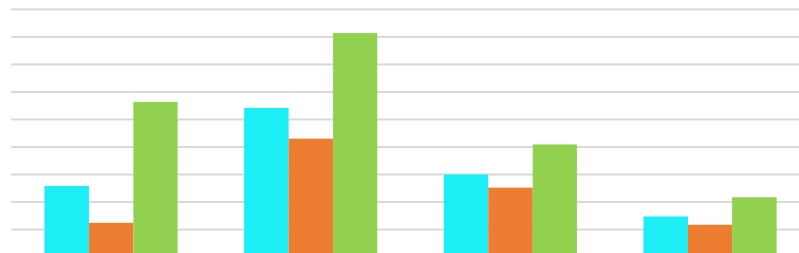
$p = 0,46$

Antécédents vasculaires



$p < 0,01$

Antécédents médicaux



$p < 0,01$

$p < 0,01$

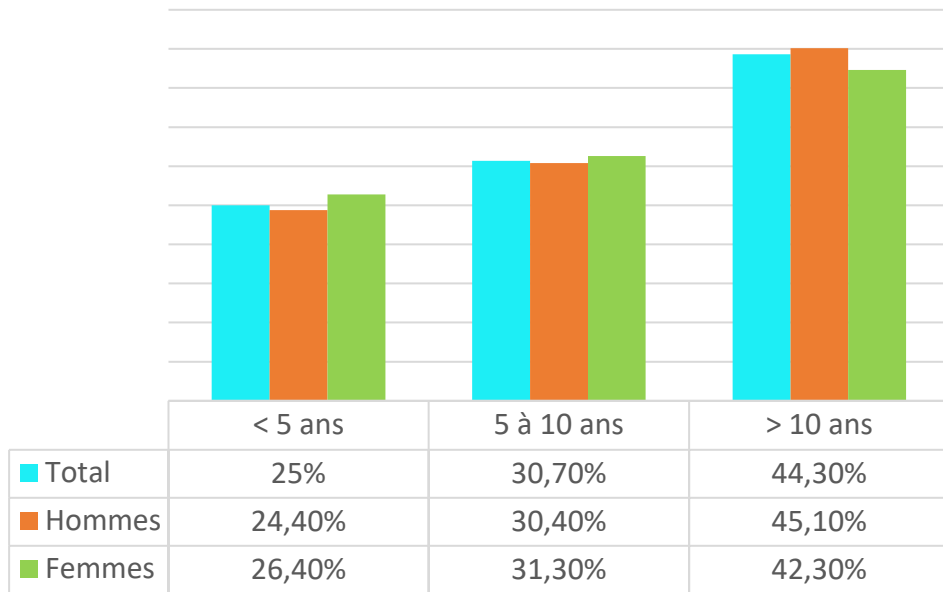
$p < 0,01$

$p < 0,01$

Total	12,90%	27,10%	15%	7,40%
Hommes	6,20%	21,50%	12,60%	5,90%
Femmes	28,20%	40,70%	20,50%	10,90%

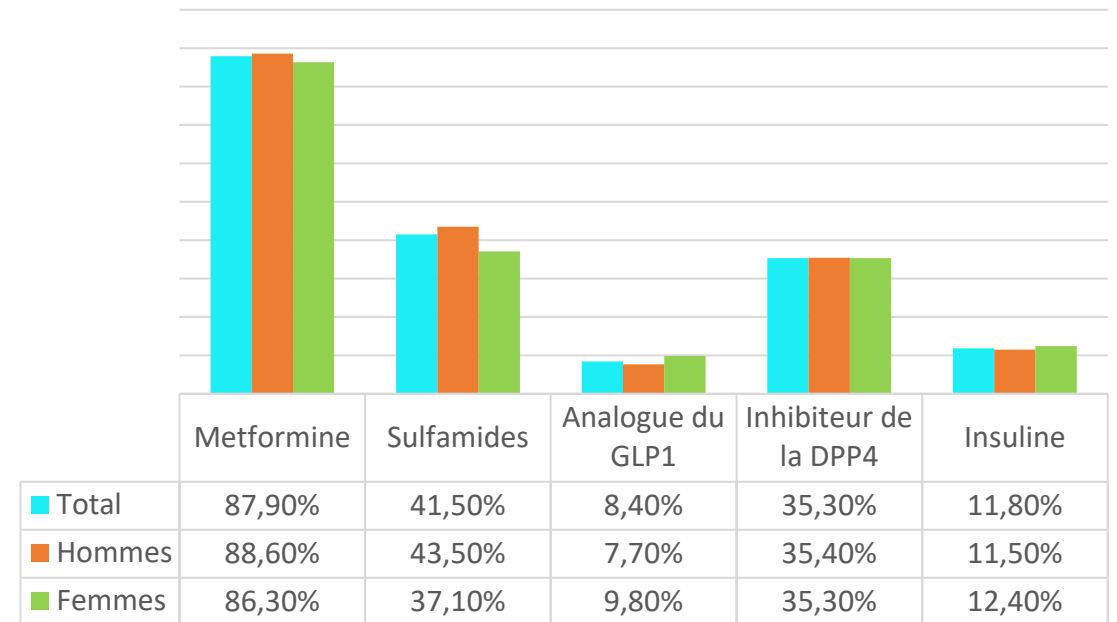
Résultats : description de la population diabétique de type 2

Durée du diabète



p=0,49

Traitements du diabète



p=0,10

p=0,003

p=0,09

p=1

p=0,10

Résultats : LDL-C selon le traitement par statines

LDL-C selon le sexe et le traitement par statine quelques soit le niveau de risque cardio-vasculaire

	TOTAL	HOMMES	FEMMES	OR	p
Statine	1284 (58.0 %)	918 (60.4 %)	366 (52.7 %)	0.82 [0.66-1.02]	p=0.08
Statine modérée	664 (51.7 %)	466 (50.8 %)	198 (54.1 %)	0.96 [0.72-1.27]	p=0.7
Intense	620 (48.3 %)	452 (49.2 %)	168 (45.9 %)		
LDL-C (g/L) [95%CI]					
Statine puissance modérée	1.00 [0.98-1.03]	0.97 [0.95-1.00]	1.08 [1.03-1.12]	+0.10 [0.04-0.16]	p<0.001
Statine puissance intense	0.91 [0.89-0.94]	0.89 [0.86-0.91]	0.99 [0.94-1.05]	+0.11 [0.05-0.18]	p<0.001

Modèle multivarié ajusté sur l'âge, la CSP, le nombre ALD, la maladie thyroïdienne, la durée du diabète, le tabagisme, l'IMC, l'activité physique, le débit de filtration glomérulaire, l'atteinte des organes cibles, le nombre de classes de traitements antihypertenseurs, l'administration d'insuline, de statines, de fibrates, consultations avec médecin généraliste, endocrinologue ou cardiologue.

Résultats : LDL-C selon le traitement par statines

LDL-C en fonction du sexe et de la puissance de la statine pour les **individus à très haut risque cardio-vasculaire**

	TOTAL	HOMMES	FEMMES	OR	p
Statine	1050 (65.1 %)	766 (67.4 %)	284 (59.5 %)	0.72 [0.56-0.92]	p=0.01
Statine modérée	529 (50.3 %)	378 (49.3 %)	151 (53.2 %)	0.84 [0.62-1.13]	p=0.26
Statine Intense	521 (49.6 %)	388 (50.6 %)	133 (46.8 %)		
LDL-C (g/L) [95%CI]					
Statine puissance modérée	0.99 [0.96-1.02]	0.97 [0.93-0.99]	1.06 [1.00-1.11]	+0.10 [0.04-0.16]	p=0.001
Statine puissance intense	0.90 [0.87-0.93]	0.88 [0.85-0.91]	0.96 [0.91-1.02]	+0.11 [0.04-0.17]	p=0.001

Modèle multivarié ajusté pour : sexe, âge, CSP, no. ALD, maladie thyroïdienne, durée du diabète, IMC, administration d'insuline, statines, fibrates, activité physique, consultation dun médecin généraliste, dun endocrinologue ou dun cardiologue l'année précédant linclusion.

Discussion : LDL-C selon le traitement par statines

Résultats principaux

-Les femmes diabétiques à très haut risque CV ont :

- significativement moins de statines que les hommes diabétiques
- ont un LDL-C toujours supérieur à celui des hommes et ce même avec une statine de même puissance

Discussion

facteurs plutôt liés au sexe biologique

- Maladie thyroïdienne
- Statut ménopausique
- Répartition des graisses et tour de taille
- Antécédents familiaux de dyslipidémie
- Tolérance des traitements (EI ?)

facteurs plutôt liés au genre

- Femmes moins diplômées, niveau d'emploi plus faible > qualité d'alimentation différente ?
- Profession, tabagisme
- Type d'activité physique
- Consommation d'alcool

facteurs plutôt liés aux soins

- Perception du RCV par le médecin (sexe médecin)
- gestion de la dyslipidémie intensification des traitements (inertie thérapeutique)

Forces et limites

✓ Forces

- LDL-C mesuré et non déclaré
- Nombreuses variables d'ajustement ayant un impact sur le LDL-C : activité physique, thyroïde, IMC

✓ Limite

HbA1c non connue : influence sur le taux de LDL-C

Biais de sélection avec moins de femmes diabétiques que d'hommes > minimisation des différences observées (les femmes participantes sont probablement mieux suivies et équilibrées)

Conclusion : LDL-C selon le sexe, le risque cardio-vasculaire et le traitement par statines

Dans cette population à haut risque cardio-vasculaire, notre étude met en avant la nécessité :

- de prescrire aux femmes diabétiques à très haut risque CV autant de statines qu'aux hommes si la tolérance le permet
- de prescrire des statines suffisamment puissantes, voire plus puissantes que pour les hommes, et ce afin de réduire le risque cardiovasculaire résiduel lié à un excès de LDL-C.

Merci de votre attention

Table 2. LDL cholesterol (LDL-C) levels while treated with lipid-lowering agents, by sex (n=2214).

	Total	Men	Women	Bivariate analysis p W/M	Multivariate analysis (Beta or OR) W/M	p multivariate model
Total population (with and without lipid-lowering agents)						
Total population	2214	1520	694	-	-	-
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.09 [1.07-1.10]	1.05 [1.04-1.07]	1.16 [1.14-1.19]	p<0.01	+0.08 [0.05-0.11] ¹	p<0.001
Individuals receiving any lipid-lowering agent (any type)						
Individuals treated by any lipid-lowering agent	1424 (64.3%)	1023 (67.3%)	401 (57.8%)	p <0.01	0.75 [0.60-0.94] ²	p=0.01
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.99 [0.97-1.01]	0.96 [0.94-0.98]	1.06 [1.03-1.10]	p <0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	p<0.001
Individuals receiving statins						
Individuals treated by statins	1284 (58.0%)	918 (60.4%)	366 (52.7%)	p <0.01	0.82 [0.66-1.02] ²	p=0.08
Mean LDL-C (g/L), [95%CI]	0.97 [0.95-0.99]	0.93 [0.91-0.95]	1.04 [1.00-1.08]	p <0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	p<0.001
Individuals receiving statins by doses						
Individuals treated by statins						
Potency						
Low-Moderate	664 (51.7%)	466 (50.8%)	198 (54.1%)	p =0.03	0.96 [0.72-1.27] ²	p=0.7
High-intense	620 (48.3%)	452 (49.2%)	168 (45.9%)			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]						
Low-Moderate	1.00 [0.98-1.03]	0.97 [0.95-1.00]	1.08 [1.03-1.12]	p <0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	p<0.001
High-intense	0.91 [0.89-0.94]	0.89 [0.86-0.91]	0.99 [0.94-1.05]	p <0.01	+0.11 [0.05-0.18] ²	p<0.001

(1) Multivariate model adjusted for age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, smoking status, BMI, physical activity, eGFR, target organ involvement, number of hypertension treatments in classes, receives insulin, statins, fibrates, consultations with GP, endocrinologist or cardiologist.

(2) Multivariate model adjusted for: age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, smoking status, BMI, physical activity, clearance CKD (GFR), target organ involvement, number of hypertension treatments in classes, receives insulin, consultations with GP, endocrinologist or cardiologist.

W/M: ratio of women to men; OR: odds ratio; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; CSP: French nomenclature of socio-professional categories; ALD: long-term serious illness; BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease, GRF: glomerular filtration rate; GP: general practitioner

Table 3. LDL cholesterol (LDL-C) levels while treated with lipid-lowering agents, by sex only in individuals at very high cardiovascular risk (n=1613).

	Total	Men	Women	Bivariate analysis <i>p</i> W/M	Multivariate analysis (Beta or OR) W/M	<i>P</i> Multivariate model
Total population (with and without lipid-lowering agents)						
Population at very high risk	1613	1136	477			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.05 [1.03-1.07]	1.02 [1.00-1.04]	1.13 [1.09-1.16]	<i>p</i> <0.01	+0.09 [0.06-0.13] ¹	<i>p</i> <0.001
Individuals receiving lipid-lowering agents						
Individuals treated by any lipid-lowering agent	1152 (71.4)	842 (74.1%)	310 (65%)	<i>p</i> <0.01	0.66 [0.51-0.85] ²	<i>p</i> =0.001
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.97 [0.95-0.99]	0.95 [0.93-0.97]	1.04 [1.00-1.08]	<i>p</i> <0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	<i>p</i> <0.001
Individuals receiving statins						
Individuals treated by statins	1050 (65.1)	766 (67.4)	284 (59.5)	<i>p</i> <0.01	0.72 [0.56-0.92] ²	<i>p</i> =0.01
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.95 [0.93-0.97]	0.92 [0.90-0.94]	0.99 [0.95-1.04]	<i>p</i> <0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	<i>p</i> <0.001
Individuals receiving statins by dose						
Individuals treated by statin: Potency						
Low-Moderate	529 (50.3)	378 (49.3)	151 (53.2)	<i>p</i> =0.30	0.84 [0.62-1.13]	<i>p</i> =0.26
High-intense	521 (49.6)	388 (50.6)	133 (46.8)			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]						
Low-Moderate	0.99 [0.96-1.02]	0.97 [0.93-0.99]	1.06 [1.00-1.11]	<i>p</i> <0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	<i>p</i> =0.001
High-intense	0.90 [0.87-0.93]	0.88 [0.85-0.91]	0.96 [0.91-1.02]	<i>p</i> <0.01	+0.11 [0.04-0.17] ²	<i>p</i> =0.001

- (1) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, statins, fibrates, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.
- (2) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.

W/M: ratio of women to men; OR: odds ratio; LCL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; CSP: French nomenclature of socio-professional categories; ALD: long-term serious illness; BMI: body mass index; GP: general practitioner

Supplemental. Table 1. LDL cholesterol (LDL-C) levels while treated with lipid-lowering agents, by sex only in individuals at moderate cardiovascular risk (n=553).

	Total	Men	Women	Bivariate analysis p W/M	Multivariate analysis (Beta or OR) W/M)	P Multivariate model
Total population (with and without lipid-lowering agents)						
Population at very high risk	553	354	199			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.19 [1.16-1.22]	1.17 [1.14-1.20]	1.23 [1.18-1.28]	p =0.05	+0.065 [0.01-0.12] ¹	p=0.03
Individuals receiving lipid-lowering agents						
Individuals treated by any lipid-lowering agent	249 (45.0%)	164 (46.3%)	85 (42.7%)	p =0.46	0.83 [0.56-1.23] ²	p =0.36
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.07 [1.03-1.11]	1.04 [1.00-1.08]	1.14 [1.05-1.22]	p =0.02	+0.11 [0.01-0.20] ²	p=0.03
Individuals receiving statins						
Individuals treated by statins	213 (38.5%)	136 (38.4%)	77 (38.7%)	p =1	0.94 [0.62-1.41] ³	p =0.76
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.04 [0.99-1.09]	0.99 [0.98-1.04]	1.13 [1.04-1.23]	p =0.002	+0.13 [0.03-0.24] ²	p=0.01
Individuals receiving statins by dose						
Individuals treated by statin: Potency						
Low-Moderate	121 (56.8%)	78 (57.4%)	43 (55.8%)	p =0.94	0.92 [0.50-1.75]	p =0.81
High-intense	92 (43.2%)	58 (42.6%)	34 (44.2%)			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]						
Low-Moderate	1.06 [1.00-1.11]	1.01 [0.95-1.07]	1.16 [1.05-1.26]	p =0.01	+0.15 [0.02-0.27] ²	p=0.02
High-intense	1.01 [0.93-1.09]	0.96 [0.87-1.03]	1.10 [0.93-1.28]	p =0.07	+0.12 [0-0.31] ²	p=0.20

- (1) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, statins, fibrates, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.
- (2) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.

W/M: ratio of women to men; OR: odds ratio; CI: confidence interval; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; CSP: French nomenclature of socio-professional categories; ALD: long-term serious illness; BMI: body mass index; GP: general practitioner.