

Evaluation de la peroxydation lipidique chez les diabétiques de type 2 obèses



HAMMA SIHEM AMINA^{1,2,3}, NOURI NASSIM^{2,3}, FERGENI IMENE^{1,3}, LAKEHAL ABDELHAK⁴, ABADI NOREDDINE^{1,2,3}, BENLATRECHE, CHERIFA^{1,2,3}

¹ Laboratoire de Biochimie, CHU Constantine. ² Faculté de Médecine de Constantine. ³ Laboratoire de Biologie et génétique moléculaire. ⁴ Service d'endocrinologie. ⁵ Service d'épidémiologie
Email: siamhamma@yahoo.fr



Introduction

L'hyperglycémie est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique à l'origine d'un stress oxydant (1). Ce déséquilibre serait exacerbé par l'accumulation de graisse caractérisant l'état d'obésité. Cette situation contribuerait, à long terme, à l'installation des différents dommages tissulaires inhérents au diabète de type 2. L'objectif de notre étude est d'évaluer la peroxydation lipidique chez les diabétiques de type 2 obèses par dosage du malondialdéhyde (MDA) et de les comparer aux diabétiques non obèses.

Patients et Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude cas-témoins qui a porté sur des sujets diabétiques de type 2, recrutés à partir de la consultation externe de diabétologie (polycliniques de la commune de Constantine). Les participants étaient âgés entre 30 et 70 ans et étaient consentants à la participation à l'étude. Ils ont été répartis en fonction de l'indice de masse corporelle IMC en trois groupes : groupe A (IMC<25, diabétiques en état nutritionnel normal), groupe B (25 ≤ IMC <30, diabétiques en surpoids) et groupe C (IMC ≥ 30, diabétiques en obèses).

Méthodes

Prélèvements

Des prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude après un jeûne de 12 heures. Le sang a été recueilli sur trois tubes:

- Un tube hépariné a été réservé au dosage de la

créatinine, des paramètres du bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL) et la glycémie.

- Un tube hépariné était destiné au dosage du MDA.
- Un tube EDTA a été réservé au dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C).

Méthodes de dosage

- La créatinine, le cholestérol total (chol T), les triglycérides (TG) et le cholestérol HDL (C-HDL) ont été dosés sur auto-analyseur Architect 1800, Abbott.
- Le Cholestérol LDL (C-LDL) : a été calculé par la formule de Friedwald : C-LDL (g/l) = CT - (C-HDL + TG/5). Cette formule ne peut être appliquée que si les TG sont < 3.4g/l.
- L'HbA1c a été dosée par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) sur D10, Roche.
- Le MDA a été dosé par HPLC en phase inversée en utilisant le Kit Malondialdéhyde de CHROMSYSTEMS suite à une détection par fluorescence.

Analyse statistique

Les données ont été saisies sur un tableur (Excel) et analysées à l'aide du logiciel SPSSv20. Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives, de moyennes ± écart-types pour les variables quantitatives à distribution normale et de médianes avec espace interquartile [25% - 75%] pour les autres distributions.

Les comparaisons des différents paramètres entre les trois groupes ont été réalisées à l'aide des tests paramétriques (test de Khi-deux de Pearson ou de Fisher, test T de Student et test d'ANOVA) et non paramétriques (test U de Mann-Whitney, test de Kruskal-Wallis). Les études de corrélations ont été réalisées avec le test du coefficient de corrélation des rangs de Spearman.

Le seuil de significativité retenu pour tous les tests statistiques était p<0,05.

Résultats

La population étudiée est constituée de trois cents neuf diabétiques type 2 (128 hommes, 181 femmes), âgés de 54 ± 9 ans.

Tableau 1. Paramètres anthropométriques et cliniques de la population diabétique étudiée répartie en fonction de l'IMC.

	Groupes	Groupes	Groupes	
	A n=69	B n=112	C n=128	
Sexe	Femme (%)	42,6%	50,0%	42,7%
	Homme (%)	57,4%	50,0%	16,7%
Age (année)	55 ± 10	54 ± 9	53 ± 9	
Tour de taille (cm)	89 ± 9	97 ± 6	107 ± 9	
TT normal (%)		83,6%	51,4%	7,8%
	Obésité abdominale (%)	16,4%	48,6%	92,2%
PA systolique (mmHg)	117 ± 24	123 ± 20	124 ± 18	
PA diastolique (mmHg)	64 ± 13	69 ± 13	69 ± 13	
Tabagisme (oui/non)	12/56	20/92	8/119	

Groupes A : Diabétiques en état nutritionnel normal ; Groupes B : Diabétiques en surpoids ; Groupes C : Diabétiques obèses. TT: Tour de taille ; PA: Pression artérielle.

Tableau 2. Glycémie, créatinémie et bilan lipidique de la population diabétique étudiée répartie en fonction de l'IMC.

	Groupes	Groupes	Groupes	P
	A n=69	B n=112	C n=128	
Glucose (g/l)	1,55 ± 0,57	1,53 ± 0,59	1,59 ± 0,70	0,917
HbA _{1c} (%)	7,7 ± 2,9	7,2 ± 2,1	7,4 ± 2,1	0,593
Créatinine (mg/l)	8 ± 2	8 ± 1	8 ± 6	0,432
Triglycérides (g/l)	1,14 ± 0,53	1,24 ± 0,55	1,52 ± 0,83 ^{CA***CB*}	0,001
Cholestérol total (g/l)	1,58 ± 0,41	1,69 ± 0,38	1,73 ± 0,46	0,053
Cholestérol HDL (g/l)	0,40±0,11	0,40±0,10	0,41 ± 0,10	0,898
Cholestérol LDL (g/l)	1,01 ± 0,29	1,04 ± 0,29	1,02 ± 0,33	0,730

Groupes A : Diabétiques en état nutritionnel normal ; Groupes B : Diabétiques en surpoids ; Groupes C : Diabétiques obèses ; CA : Diabétiques obèses versus diabétiques en état nutritionnel normal ; CB : Diabétiques obèses versus diabétiques en surpoids ; *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001.

Le malondialdéhyde était corrélé positivement et significativement à la glycémie (r= 0,132 ; p= 0,023) (Figure 1).

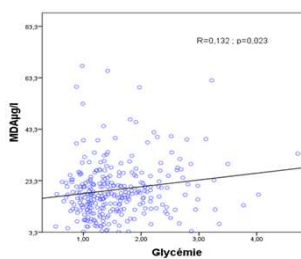


Figure 1. Courbe de régression du MDA avec la glycémie.

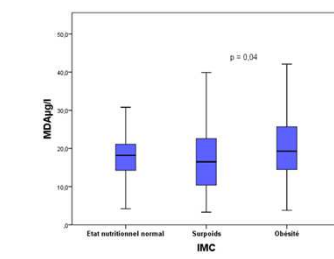


Figure 2. Variation du MDA plasmatique en fonction de l'IMC des diabétiques.

Les concentrations plasmatiques du malondialdéhyde étaient significativement plus élevées chez diabétiques obèses comparés à ceux en surpoids : 19,3[14,4-25,7] µg/l versus 16,5[10,3-22,7] µg/l, p= 0,004 respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes comparés aux diabétiques non obèses (Figure 2). Le malondialdéhyde était corrélé positivement et significativement à l'IMC (r=0,175 ; p=0,002) (Figure 3) et aux triglycérides (r= 0,135 ; p=0,019) (Figure 4).

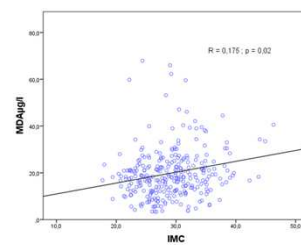


Figure 3. Courbe de régression du MDA avec l'IMC.

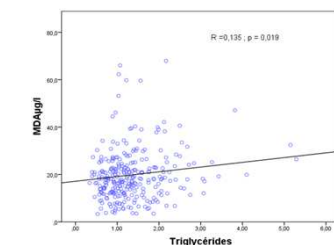


Figure 4. Courbe de régression du MDA avec les triglycérides.

Discussion

Parmi la population étudiée, 78% des diabétiques étaient en excès pondéral et 59,9% présentaient une obésité abdominale, ces résultats alarmants ne font que confirmer l'épidémie de l'obésité observée par la plupart des pays en développements ainsi que ceux en voie de développement (2). La sédentarité et la consommation accrue d'aliments hypercaloriques sont à l'origine de cet excès pondéral.

Notre étude a objectivé une corrélation positive significative entre la glycémie et le MDA ce qui est en accord avec l'étude d'Ikekpeazu et al (2011) (3). Ces résultats suggèrent que l'hyperglycémie chronique constitue des facteurs déclenchant de la peroxydation lipidique. Le MDA provient de l'attaque oxydative des acides gras polyinsaturés ayant plus de deux méthylène entre les doubles liaisons, en particulier l'acide arachidonique (20:4) et l'acide docosahexaénoïque (22:6) (4). La formation d'adduits entre le MDA et les résidus lysines de l'apo-B fait partie des modifications oxydatives des LDL (5)(6)(7). L'implication des LDL oxydées dans la genèse de l'athérosclérose a été bien établie (8). Dans notre étude le MDA était significativement plus élevé chez les DT2 obèses comparés aux DT2 en surpoids et il était corrélé posi-

vement et significativement au BMI et aux triglycérides. La relation MDA - triglycérides a été rapportée par Saxena (9). La corrélation positive entre MDA et BMI a été décrite par Sankhla et al (2012) (10) dans leur étude ayant porté sur des sujets sains. Des études transversales ont fortement associée au BMI, un autre marqueur de la peroxydation lipidique : la 8-épi-PGF2 urinaire (taux rapportés à la créatinine). L'augmentation du MDA plasmatique et de la 8-épi-PGF2 urinaire reflètent une peroxydation lipidique importante qui témoigne d'un stress oxydant systémique chez les sujets obèses. L'implication de l'obésité dans l'exacerbation du stress oxydant chez les diabétiques obèses a été également décrite dans l'étude de Al Aubaidy et Jelinek (2011) (11). Dans cette étude, une corrélation positive significative a été objectivée entre le BMI et la 8-hydroxy 2'-déoxy-guanosine (8-OHdG), le biomarqueur des dommages oxydatifs de l'ADN le plus sensible et le plus étudié (12)(13). Certains auteurs ont lié le stress oxydant chez les diabétiques obèses à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire avec une

hyperproduction de ROS, de peroxydes lipidiques ou une altération des défenses antioxydantes. Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire est le résultat d'un dépassement mitochondriale face à une offre excessive en lipides et glucides (14). De plus, l'obésité a été associée à un état proinflammatoire de bas grade dans lequel une perturbation du statut du stress oxydant (15) et une déficience des mécanismes antioxydants pourraient être impliqués (15)(16). Ozata et al (2002) (17) ont rapporté, dans ce contexte, une diminution significative des activités enzymatiques de enzymes anti-oxydantes érythrocytaires : la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (Gpx) chez les hommes obèses par rapport à aux hommes non obèses.

Le stress oxydant et l'inflammation systémique médiée par le tissu adipeux pourrait être secondaire à une augmentation du rapport leptine - adiponectine et l'augmentation des concentrations des autres adipokines, comme le TNFα « tumor necrosis factor » et le PAI-1 « plasminogen activator inhibitor-1 » (18).

Conclusion

L'augmentation du MDA plasmatique et sa relation avec l'IMC témoigne d'une peroxydation lipidique plus prononcée chez les diabétiques obèses. Cette dernière contribuerait à l'exacerbation du stress oxydant, important mécanisme pathogénique des complications du diabète.

Références bibliographiques

1. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetic. *Diabetes Vasc Dis Res Off J Int Soc Diabetes Vasc Dis*. 2011 Jan;11(1):22-8.
2. Charak M-A. Obésité : que nous dit l'épidémiologie ? *Cah Nutr Diététique*. 2011 Sep;46(1):167-72.
3. Ikekpeazu E, Nohel E, Ejiofor E, Bagheri M, El L. Oxidative stress and glycaemic control in type 2 diabetic patients in ongo, South-East Nigeria. *Ann Comp Med Health Sci Res*. 2011 Jun;11(1):125-30.
4. Sharpe PC, Liu WH, Van KK, McKeister D, Cathwood MA, McGarry AM, et al. Oxidative-inflammatory stress in vascular contractile cells: comparison of aortic smooth muscle cells and arterial pericytes. *Diabetes*. 1998 May;47(5):800-9.
5. Nakayama M, Kagehama A, Noveck S, Ageroni E, Rakhidi A, Khalidkhadi O. Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*. 2010 Jul;51(7):583-5.
6. Palaniak W, Rosendahl ME, Vite H, Haraoka S, Gauran GC, Secher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Feb;86(4):1372-6.
7. Bandaru JL, Delatoro J, Thambiraj P, Ramasami R, Kugan R, Pevet J. Le stress oxydant, composant physiopathologique de l'athérosclérose. *Immun-Anal Biol Med*. 2006 Jun;31(3):144-50.
8. Jay D, Hirano H, Grossbard KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med*. 2006 Jan;49(2):183-92.
9. Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhakar KM, Ganshkar JK. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Chin Clin Aerol*. 2005 Sep;20(9):2140-3.
10. Sankhla M, Sharma TK, Mathur R, Rathor JS, Bhatia V, Gadokh AK, et al. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin Lab*. 2012;58(5-6):385-92.
11. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2011 Jun;164(6):899-904.
12. Baccarelli O, Perrone S, Talarmin M. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Aug;15(4):186-90.
13. Bonenfant-Rousselle D, Beaudouin J, Patrice P. Marqueurs d'oxydation des biomolécules. Biochimie médicale. *Marqueurs actuels et perspectives*. Editions Médicales internationales. 2008. p. 173-90.
14. Je J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013 Mar;7(1):134-24.
15. Roda-Pazos P, Ruiz, Martinez J. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012 Dec;68(4):701-11.
16. Fernández-Sánchez A, Madridgal-Santibán E, Bañares M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity Int J Mol Sci. 2011 May 13;12(12):3117-32.
17. Ozata M, Mengesha O, Ostrowski C, Aguilera C, Sanzogni FJ, Solis E, et al. Increased oxidative stress and hyperoxinemia in male obesity. *Clin Biochem*. 2002 Nov;55(8):627-31.
18. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 Mar;108(3):754-9.