

Paramètres du stress oxydant d'une population diabétique de type 2 Constantinoise

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

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques suggèrent que le stress oxydant est impliqué dans la genèse du diabète et ses complications. Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants (espèces réactives) et les antioxydants, en faveur des premiers.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le statut du stress oxydant d'une population diabétique de type 2 (DT2) par rapport à une population de sujets sains.

Patients et Méthodes

Patients

Notre étude a porté sur une population de diabétiques recrutés à partir de la consultation externe de diabétologie se trouvant au niveau des polycliniques de la commune de Constantine et une population de sujets volontaires sains servant de groupe témoins. Tous les sujets sont âgés entre 30 et 70 ans.

Méthodes

Fiche de renseignement

Une fiche de renseignement a été établie pour chaque individu des deux groupes définissant les facteurs de risque cardiovasculaires : Âge, sexe, IMC (Indice de masse corporelle), tour de taille (TT), tabagisme et hypertension artérielle (HTA). Les traitements médicamenteux ont été également précisés.

Prélèvements

Les prélèvements sanguins ont été réalisés après un jeûne de 12 heures. Le sang a été recueilli sur trois tubes : deux tubes héparinés, un tube EDTA.

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.
- La SOD : Méthode enzymatique colorimétrique à la xanthine oxydase (Ransod, Randox, Antrim, UK). La GPx : Méthode colorimétrique (Ransel, Randox, Antrim, UK). Les résultats des enzymes sont exprimés en UI/g d'hémoglobine (UI/gHb).
- Les vitamines E et A : HPLC après précipitations éthanolique et extraction hexanique.
- 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 \pm écart-types pour les variables quantitatives à distribution normale et de médianes avec espace interquartile [25% - 75%] pour les autres distributions.
- Les comparaisons des moyennes des différents paramètres entre les deux 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). Le seuil de significativité retenu pour tous les tests statistiques était $p < 0,05$.

Résultats

Tableau 1. Caractéristiques anthropométriques des sujets témoins et diabétique

	Témoins n=187	DT2 n=309	P
Age (X \pm σ ; ans)	41 \pm 11	54 \pm 9	<0,001
Sexe			NS
Femme % (n)	55,1(103)	58,6 (180)	
Homme% (n)	44,9(84)	41,4 (129)	
BMI (X \pm σ ; kg/m ²)	27,8 \pm 5,2	29,1 \pm 5,0	<0,05
Poids normal % (n)	33,7(63)	22,0 (68)	
Surpoids % (n)	35,3(66)	36,4(112)	<0,01
Obésité % (n)	31,0(58)	41,6(128)	
TT(X \pm σ ; cm)	95 \pm 13	98 \pm 11	<0,001
TT normal % (n)	54,3(100)	40,1 (123)	<0,05
Obésité centrale % (n)	45,7(84)	59,9 (184)	
TA systolique (X \pm σ ; mmHg)	119 \pm 13	122 \pm 20	NS
TA diastolique (X \pm σ ; mmHg)	71 \pm 15	68 \pm 13	

n : Effectif ; % : Pourcentage ; σ : Ecart type ; X : Moyenne.

Tableau 2. Paramètres biologiques des deux populations témoin et diabétique

	Témoins n = 187	DT2 n = 309	P
Glycémie (X \pm σ ; g/l)	0,87 \pm 0,13	1,56 \pm 0,64	< 0,001
Créatinine (X \pm σ ; mg/l)	7,31 \pm 1,39	7,79 \pm 4,16	NS
Acide urique (X \pm σ ; mg/l)	47,7 \pm 14,9	46,6 \pm 14	NS
Triglycérides (X \pm σ ; g/l)	1,23 \pm 0,68	1,33 \pm 0,69	<0,05
Chol T (X \pm σ ; g/l)	1,73 \pm 0,37	1,68 \pm 0,42	NS
C- HDL (X \pm σ ; g/l)	0,40 \pm 0,10	0,41 \pm 0,10	NS
C- LDL (X \pm σ ; g/l)	1,09 \pm 0,30	1,02 \pm 0,31	<0,05

Tableau 3. Paramètres du stress oxydant des deux populations témoin et diabétique

	Témoins n = 187	DT2 n = 309	P
Gpx (UI/g Hb)	41,5[33,7-54,7]	28,4[20,3-38,2]	<0,001
SOD (UI/g Hb)	1062[846-1297]	692[541-991]	<0,001
Vit E (mg/l)	10,47 \pm 3,55	10,98 \pm 3,33	NS
Vit A (mg/l)	0,65[0,48-0,81]	0,68[0,55-0,82]	NS
MDA (μ g/l)	9,1[6,4-12,9]	18,10[12,53-23,43]	< 0,001

Discussion

Le bilan du statut antioxydant de nos DT2 a objectivé une diminution significative de 31,6% de la Gpx. Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreux auteurs (1)(2)(3)(4) (5) et en désaccord avec d'autres(6)(7). La diminution de l'activité de la Gpx érythrocytaire serait due à une diminution de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire chez les diabétiques. La diminution de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire entraîne une réduction de la production du NADPH nécessaire à la régénération du glutathion réduit (GSH), cofacteur de la Gpx. Le déficit du GSH conduit à une diminution de l'activité de la Gpx érythrocytaire (1). Par ailleurs, l'augmentation de la génération de l'anion superoxyde qui caractérise le diabète pourrait être responsable de la réduction de l'activité enzymatique de la Gpx, d'autant plus qu'elle est inactivée par les hydroperoxydes tels que le H₂O₂ et le [•]OH (8). Certains auteurs ont rapporté d'ailleurs une diminution du glutathion réduit chez les DT2 par rapport aux sujets sains (1)(4)(9).

Le bilan du statut antioxydant de nos DT2 a également objectivé une diminution significative de 34,6% de la SOD. En accord avec nos résultats, de nombreuses équipes ont rapporté une diminution de l'activité de la SOD érythrocytaire chez les DT2 par rapport aux sujets sains (1)(2)(3)(4)(5)(10)(9)(11). Certains auteurs ont plutôt objectivé une augmentation (12)(13)(14)(15) d'autres aucune variation (16).

La diminution de l'activité de la SOD érythrocytaire serait due à la glycation de cette protéine enzymatique entraînant son inactivation (17). Par ailleurs, l'augmentation de la génération de l'anion superoxyde qui caractérise le diabète pourrait être responsable de la réduction de l'activité enzymatique de la SOD(8)(18)(19).

Nous avons trouvé des concentrations plasmatiques de vitamine E comparables entre les deux populations ce qui est en accord avec l'étude de Feuillet-Courday et al (2001) (20) et en désaccord avec d'autres études qui ont rapporté des concentrations plasmatiques de Vitamine E plus élevées chez les sujets sains par rapport aux DT2 (1)(4)(6) .

La vitamine E est un antioxydant lipophile (21) piègeur de l'anion superoxyde et de radicaux peroxydes. L'activité antioxydante de la vitamine E est l'un des mécanismes proposés pour expliquer l'association entre les concentrations plasmatiques élevées de la vitamine E et la diminution du risque de survenue de maladies cardiovasculaires (21)(22).

Les concentrations plasmatiques de la vitamine A étaient comparables entre les deux populations. Certaines études ont objectivé des concentrations plasmatiques de Vitamine A plus élevées chez les sujets sains par rapport aux DT2 (4)(7) .

De l'autre côté de la balance du statut oxydant/antioxydant, nous avons observé une augmentation significative de 98,9% du MDA chez les DT2 par rapport aux témoins. De nombreuses études corroborent avec nos résultats (12)(3)(5)(9)(20)(23)(24). 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 (20:04) et l'acide docosahexaénoïque (22:6) (25). Son augmentation témoigne d'une peroxydation lipidique importante chez les DT2. Par ailleurs, le MDA joue un rôle majeur dans la modification des LDL. L'implication des LDL oxydées dans la genèse de l'athérosclérose a été bien établie (26).

Conclusion

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un déclin profond des défenses antioxydantes corrélé à d'une augmentation de la peroxydation lipidique, traduisant un état de stress oxydant profond. Ces résultats confortent l'hypothèse de l'implication du stress oxydant dans la souvenue du diabète et ses complications.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références bibliographiques

- Kawarazm K, Arjunan MM, Pugalandi KV. Lipid profile, oxidant-antioxidant status and glycoprotein components in hyperlipidemic patients with/without diabetes. Clin Chim Acta. 2005 Dec;362(1-2):49-56.
- Komoshvili V, Covic K, Covic M. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2005 Jun;68(1):207-16.
- Ramakrishna V, Jalilbani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. Acta Diabetol. 2008 Mar;45(1):41-6.
- Pazgani P, Chandrasekar V, Kumar US. Evaluation of oxidative stress, enzymatic and non-enzymatic antioxidants and metabolic thyroid hormone status in patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2009 Sep;3(1):149-55.
- Goudari MT, Parmarzi A, Navidi AA, Farivar K. Study of oxidative stress in type 2 diabetic patients and its relationship with glycated hemoglobin. Saudi Med J. 2009 Apr;29(4):509-6.
- Kassab A, Lopez S, Ferech S, Omerza A, Charfedine B, Aouf R, et al. Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2. Immunol Anal Biol Spéc. 2003 Apr;13(2):79-85.
- Meyri S, Lahkar R, Chabli L, Ben Chibani C, Miled A, Kassab A. L'impact de l'hémoglobine glyquée sur le statut oxydant-antioxydant dans un échantillon de diabétiques de type 2 tunisiens. Immuno Anal Biol Spéc. 2012 Dec;27(12):152-6.
- Pignolet B, Corbisey P, Houston A, Lambert D, Micheli C, Raes M, et al. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. Mech Ageing Dev. 1990 Feb;55(1):281-97.
- Ji RW. Metabolic stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. Diabetes Vasc Dis Res DH J Int Soc Diabetes Vasc Dis. 2011 Jan;8(1):122-8.
- Awadshah SM, Ramadani AR, Nusser MK. Haptoglobin polymorphism in relation to antioxidant enzymes activity in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2013 Jan;7(1):26-31.
- Arif M, Islam MR, Wazir TM, Hassan F, Akbar S. DNA damage and plasma antioxidant indices in Bangladesh type 2 diabetic patients. Diabetes Metab. 2010 Feb;36(1):51-7.
- Soliman GA. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. Singapore Med J. 2008 Feb;49(2):129-36.
- Shanab AA, Kotar Stenuljvic J, Spasic S, Radosic Stanovic N, Bujic N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Jun;78(1):51-61.

- Lima VL de S, Sampaio F de A, Bezerra EDC, Malta Neto JM, Marrero D do N. Parameters of glycemic control and their relationship with zinc concentrations in blood and with superoxide dismutase activity in type 2 diabetes patients. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011 Dec;55(9):703-7.
- Andoeda S de M, Guzman de la Rosa LA, Pineda G, Galan DP, Moreno JCF, et al. Characterization of Blood Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Increase in Lipid Peroxidation and SOD Activity. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:193130.
- Siddons KV, Schmitt R, Debnis K, Chaz F. Catalase/Superoxide Dismutase (SOD) and Catalase/Paraoxonase (PON) Ratio May Implicate Poor Glycemic Control. Arch Med Res. 2003 Jul;32(4):283-7.
- Arai K, Iizuka S, Tada Y, Oikawa K, Taniuchi N. Increase in the glycolated form of erythrocyte Cu-Zn superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glycosylation with the enzyme activity. Biochim Biophys Acta. 1987 May;924(2):292-6.
- Sampson JR, Friedlander J, Cooper C. Copper, zinc superoxide dismutase and H2O2. Effects of bicarbonate on inactivation and oxidations of NADPH and urate, and on consumption of H2O2. J Biol Chem. 2002 Sep;277(18):34674-8.
- Sampson JR, Beckman JS. Hydrogen peroxide damages the zinc binding site of zinc-deficient Cu,Zn superoxide dismutase. Arch Biochem Biophys. 2001 Aug;393(1):11-13.
- Feuillet-Courday C, Choné F, Michel F, Rock E, Thiéblot P, Rayssiguier Y, et al. Divergence in plasmin and urinary urokinase levels in type 2 diabetes. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2002 Oct;324(1-2):25-30.
- Pozdno R, Burgess JR. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. Mech Ageing Dev. 2010 Apr;131(4):276-86.
- Orlando CB, Sharbill MD, Hicks GS, Orwoll ES, Hochberg MC, Semba RD, et al. Serum vitamin E concentrations among highly functioning hip fracture patients are higher than in nonfracture controls. Nutr Res. 2011 Mar;31(3):205-14.
- Siva D, Invernizzi-Troglia C, Arosasio V, Gaman L, Papacocca R, Sotani L. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. J Int Med Res. 2012;40(2):709-16.
- Nalajapani M, Eriyaghamani A, Nowrozi S, Agarwal F, Razhidi A, Khalilzadeh D. Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. Singapore Med J. 2010 Jul;51(7):582-5.
- Sharma PC, Liu WH, Yau KK, McInnes D, Catherwood MA, McQuinn AA, et al. Glucose-induced oxidative stress in vascular contractile cells: comparison of acute smooth muscle cells and retinal pericytes. Diabetes. 1998 May;47(5):801-9.
- Wu D, Vitale H, Greenfield KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. Free Radic Biol Med. 2006 Jan;40(1):183-92.