

Quel statut du stress oxydatif chez les diabétiques de type 2 marocains?

N. El Omri^a (Dr), F. Mekouar^a (Dr), N. Assoufi^a (Dr), S. El Khader^a (Dr), M. Jira^a (Pr), Y. Sekkach^a (Pr), M. Elqatni^a (Pr), A. Elkhattabi^a (Pr), T. Amezyane^a (Pr), D. Ghafir^a (Pr), A. Ibrahim^b (Pr), R. Eljaoudi^c (Pr)

^a Service de médecine interne B, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, MAROC ;

^b Laboratoire de biotechnologie médicale, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, MAROC ;

^c Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, MAROC

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est un désordre métabolique multifactoriel dont les liens sont documentés avec le stress oxydatif (SO). Plusieurs études scientifiques se sont intéressées à la détermination du statut d'un certain nombre de marqueurs de SO chez le DT2 : Les produits de peroxydation lipidique notamment le malondialdéhyde (MDA), les vit E et C ainsi que les éléments trace métallique comme le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et le sélénium (Se). Le plus souvent ces paramètres sont altérés chez le diabétique et les conséquences sont les complications connues des diabétiques avec le développement des maladies cardiovasculaires, rénales, rétinopathie diabétique ... etc.

A défaut d'études marocaines dans ce domaine, le but de notre étude est d'établir le statut sanguin de ces marqueurs chez une population de diabétique et de le comparer à un groupe témoin.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale ayant été approuvée par le comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Cette étude a été menée auprès de 60 patients atteints de diabète de type 2, sous traitement antidiabétique autre que l'insuline, qui consultaient au service de médecine B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Quarante volontaires apparemment sains ont également été recrutés en tant que groupe témoin. Les sujets ont été choisis au hasard et ont tous accepté les conditions de l'étude en lisant et signant le consentement éclairé.

Les critères d'inclusion étaient des patients atteints de diabète pour au moins de 3 ans, diagnostiqué sur la base d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 mg/l et d'une hémoglobine glyquée (HbA1C) supérieure ou égale 6,5%, conformément aux recommandations de l'OMS. Un IMC < 25 kg/m² a été considéré comme critère d'inclusion pour s'assurer que l'hyperglycémie pourrait être le principal facteur causal du SO de type 2 lié au diabète. Les principaux critères d'exclusion comprennent le tabagisme, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes recevant les complexes vitaminiques et les suppléments antioxydants, les patients souffrant d'HTA, de maladie rénale ou cardiaque ou hépatique, les dyslipidémiques et une infection aiguë. Tous les sujets participant à l'étude étaient d'origine marocaine.

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type ou en médiane et interquartiles. La normalité des variables a été vérifiée par les paramètres de distribution et le test de Kolmogorov Smirnov. Test t de Student a été utilisé pour comparer les patients diabétiques avec des sujets contrôles, et les coefficients de corrélation ont été déterminés, quand les distributions des variables sont normales, par corrélation linéaire de Pearson, alors que la corrélation de Spearman a été utilisée lors d'une distribution non gaussienne. Le logiciel utilisé a été le SPSS 13.0 pour Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Un seuil de significativité a été fixé a priori à 5% ($p < 0,05$).

RÉSULTATS

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1. Les deux groupes (diabétiques et contrôle) étaient comparables par rapport au sexe, âge et IMC ($p > 0,05$). La médiane de l'ancienneté de la maladie a été de 7 ans avec des extrêmes entre 3 et 11 ans.

Variable	Diabétiques	Contrôles	p
Nombre	60	40	-
Sexe H/F	26/34	21/19	0.38
Age (années) m \pm ET	54.8 \pm 21.1	49.8 \pm 18.5	0.29
IMC (Kg/m ²) m \pm ET	23.5 \pm 1.6	24.3 \pm 3.7	0.21
Ancienneté de la maladie (années)	7 (3-11)	-	-

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients des deux groupes (diabétiques de type 2 et contrôles sains).

VARIABLES	Diabétiques	Groupe contrôle	p	Inter référence
Glycémie (g/L)	1,88 \pm 0,37	0,92 \pm 0,11	< 0,001*	< 1,1
CRP (mg/L)	4,8 (0,9-6,1)	1,3 (0,5-3,5)	< 0,001*	< 5
HbA1C (%)	7,8 \pm 3,2	-	-	4-6,4
Cholestérol (g/L)	1,91 \pm 0,22	1,75 \pm 0,35	0,051	1,5-2
Triglycérides (g/L)	1,34 \pm 0,11	0,73 \pm 0,17	< 0,001*	0,5-1,5
LDL (g/L)	1,38 \pm 0,25	1,25 \pm 0,21	0,06	< 1,3
HDL (g/L)	0,36 \pm 0,21	0,56 \pm 0,15	< 0,001*	> 0,55
MDA (μ Mol/L)	6,12 \pm 0,92	1,05 \pm 0,11	< 0,001*	0,36-1,24
Vitamine E (mg/L)	8,8 \pm 3,81	12,3 \pm 3,15	< 0,01*	5-18
Vitamine C (mg/L)	9,6 \pm 4,27	10,5 \pm 3,98	0,34	2-14
Cuivre plasmatique (mg/L)	1,65 \pm 0,41	1,29 \pm 0,22	< 0,01*	0,7-1,4
Zinc plasmatique (mg/L)	0,57 \pm 0,22	1,11 \pm 0,16	< 0,001*	0,6-1,2
Sélénium plasmatique (μ g/L)	68,8 \pm 23,1	95,1 \pm 18,5	< 0,001*	70-130
Cu/Zn plasmatique	2,88 \pm 0,93	1,21 \pm 0,24	< 0,001*	1,14-1,29

Tableau 2 : Résultats des paramètres étudiés

La glycémie a été bien entendu plus élevée dans le groupe des diabétiques et toutes les valeurs de HbA1C étaient supérieures aux valeurs de références avec une moyenne de 8,1 \pm 3,2 %. La CRP était plus élevée chez le groupe de diabétique en restant dans l'intervalle de référence. Concernant le profil lipidique, il n'y avait pas de dyslipidémie dans les deux groupes, cependant, les valeurs des triglycérides étaient significativement plus élevées dans le groupe des diabétiques alors que les HDL était significativement plus bas par rapport au groupe contrôle.

Le SO était plus marqué dans le groupe des diabétiques comme le montre les statuts de ses biomarqueurs: MDA, Cu et du rapport Cu/Zn plus élevées dans le groupe des diabétique alors que les concentrations de la vit E, du Zn et Se ont été plus basses comparées au groupe témoin. Les valeurs de la vit C ont été comparables dans les deux groupes. Aucune différence, statistiquement significative, n'a été trouvée concernant les paramètres étudiés par rapport au sexe.

RÉSULTATS

Le tableau 3 montre les coefficients de corrélation entre la durée du diabète, HbA1C et les différents biomarqueurs du SO chez les patients diabétiques. Comme révéler, il y a une corrélation positive et significative entre la HbA1C et le MDA. Les autres coefficients corrélations sont non significatifs.

	Ancienneté du diabète (années)*		HbA1C (%)**	
	r	p	r	p
MDA (μ Mol/L)	0,231	0,29	0,751	<0,001
Vitamine E (mg/L)	-0,031	0,75	-0,282	0,10
Vitamine C (mg/L)	0,054	0,79	-0,101	0,41
Cuivre plasmatique (mg/L)	0,013	0,83	0,191	0,32
Zinc plasmatique (mg/L)	-0,015	0,81	-0,092	0,29
Sélénium plasmatique (μ g/L)	-0,249	0,22	-0,321	0,09
Cu/Zn plasmatique	0,110	0,39	0,221	0,25

Tableau 3 : Résultats des corrélations (n=60) entre l'ancienneté du diabète et le % de HbA1C avec les différents marqueurs du SO.

DISCUSSION

Nos résultats ont montré que le SO est plus important chez les DT2 comparés aux témoins. Cette situation a été également observée dans la littérature.

Les concentrations de la vit E ont été significativement plus basses chez les DT2 alors que les concentrations de la vit C étaient comparables. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Quilliot et al, alors que d'autres ont trouvé des valeurs significativement basses également pour la vit C. Ces deux vitamines jouent un rôle très important en réduisant l'état de SO associé à l'hyperglycémie et donc la prévalence des complications. Aussi une supplémentation de quelques mois (3 à 4) avec des fortes doses de vit C et/ou E réduirait significativement les taux de la glycémie à jeun et semble également baisser l'HbA1C.

Le Cu est un prooxydant et des valeurs élevées de cet élément, comme chez nos patients, peuvent être associées à un SO majoré et une augmentation de l'oxydation du LDL; par contre, un déficit en Cu, peut être associé à des états d'intolérance aux hydrates de carbone et résistance à l'insuline. Comparées à celles des contrôles, les concentrations du Zn ont été significativement plus faibles chez les diabétiques dans notre série ; ces résultats sont en concordances avec d'anciennes études.

Les rapports Cu/Zn étaient plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux contrôles. Ce rapport est considéré meilleurs indicateurs du SO que les statuts des deux éléments pris séparément. Une valeur élevée est associée à un SO important mais aussi à une diminution de la capacité antioxydante de l'organisme et une augmentation de la réponse inflammatoire.

Dans notre série, la valeur moyenne du Se plasmatique a été plus basse chez les diabétiques comparée au groupe contrôle et elle est inférieure au seuil recommandé de 80 μ g/L. Ce statut abaissé du Se associé au diabète a été objectivé par plusieurs études antérieures.

En outre, cette étude a montré une augmentation du taux de MDA dans le groupe des diabétiques par rapport au groupe témoin. Des résultats semblables ont été retrouvés dans d'autres séries d'études. Le MDA est considéré comme un biomarqueur d'une peroxydation des lipides intensifiée. Il y a un lien évident entre la peroxydation des lipides et la concentration du glucose, qui peut également jouer un rôle dans la peroxydation lipidique accrue dans le diabète. L'étude menée par Bhutia et al a noté des augmentations significatives des taux du MDA associée à une augmentation de la glycémie à jeun dans le diabète de type 2 mal contrôlé. Dans la présente étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre le taux de glucose et le MDA. Cependant les concentrations du MDA étaient positivement corrélées au pourcentage de l'HbA1C qui est un meilleur indicateur de la glycémie moyenne sur les deux derniers mois alors que la glycémie seule n'est qu'une valeur ponctuelle. Ces résultats sont compatibles avec d'autres études qui ont trouvé une corrélation positive entre HbA1C et les niveaux de MDA. En revanche, d'autres études n'ont pas observé de corrélation entre les deux paramètres.

Les résultats de cette étude nous ont montré que les biomarqueurs du SO étudiés sont perturbés chez les diabétiques ce qui pourrait accentuer l'état du SO associé à la maladie diabétique. Il s'agit d'une étude préliminaire qui doit être complétée par d'autres études incluant un nombre plus important de patients et d'autres marqueurs du SO comme les enzymes. Cependant ces résultats nous ont permis d'objectiver, pour la première fois, les perturbations relatives aux vitamines C et E, au Cu, Zn et Se ainsi que le MDA chez une population de diabétiques marocaine.

CONCLUSION

Le présent travail a montré que les biomarqueurs du SO sont perturbés chez le diabétique de type 2. La vitamine E, le Zn et le Se plasmatiques sont plus basse alors que le Cu et le MDA sont plus élevés chez les diabétiques comparés aux témoins. Nous avons également trouvé une corrélation positive entre le taux de la HbA1C et le MDA. Nos suggérons le dosage de ces biomarqueurs chez le diabétique mais d'autres études sont nécessaires pour justifier l'intérêt d'une supplémentation en vue de corriger les déficits.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Kassab A, Piwowar A. Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. Biochimie. 2012; 94:1837-48.
- 2- Quilliot D, Walters E, Bonte JP, Fruchart JC, Duriez P, Ziegler O. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis. Am J Clin Nutr. 2005 May;81(5):1117-25.
- 3- Rafiqhi Z, Shiva A, Arab S and Yusuf R M. Association of Dietary Vitamin C and E Intake and Antioxidant Enzymes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Global Journal of Health Science. 2013, 3 :183-87
- 4- Bhutia Y, Ghosh A, Sherpa ML, Pal R, Mohanta PK. Serum malondialdehyde level: Surrogate stress marker in the Sikkimese diabetics. J Nat Sci Biol Med 2011; 2: 107-12.
- 5- Kumawat M, Pahwa MB, Gahlaut VS, Singh N. Status of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus with micro vascular complications. Open Endocrinol J 2009; 3: 12-5.