

Case series

Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2

Arsène Tshikongo Kabamba^{1,8}, Salvius Amuri Bakari¹, Albert Otshudi Longanga^{1,2}, Zet Kalala Lukumwena³

¹Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo, ²Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique, ³Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo

⁸Corresponding author: Arsène Tshikongo Kabamba, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo

Key words: HDL-Cholestérol, Lubumbashi, Stress oxydatif, Diabète de type 2

Received: 22/08/2014 - Accepted: 18/09/2014 - Published: 13/10/2014

Abstract

L'hypercholestérolémie est étroitement liée au stress oxydatif. Lorsqu'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang, il n'est pas utilisé en totalité par les cellules et il risque de s'accumuler dans les vaisseaux sanguins. Cela peut entraîner la formation des plaques d'athérosclérose qui gênent la circulation sanguine et provoquent des accidents cardiovasculaires. Le stress oxydatif apparaît très tôt dans l'histoire des complications du diabète de type 2, et est lié à l'oxydation du glucose mais aussi à la peroxydation lipidique. Le cholestérol-HDL est un marqueur important du stress oxydatif par sa capacité à faciliter la métabolisation du cholestérol, sa baisse est souvent considérée comme la source de beaucoup d'inquiétudes. L'objectif est l'évaluation de la variation du taux de cholestérol-HDL, marqueur du stress oxydatif, chez les patients diabétiques de type 2 dans la population congolaise. Nous avons inclus dans cette étude prospective des cas témoins des patients diabétiques de type 2 reconnus et diagnostiqués, et des témoins non diabétiques appariés selon l'âge et le sexe. Parallèlement au bilan biologique classique, une analyse d'un des facteurs de risque du stress oxydatif a été réalisée : baisse de HDL-Cholestérol. L'âge moyen des 30 patients diabétiques ($47,77 \pm 10,78$ ans) était comparable à celui des 30 témoins ($48,83 \pm 10,73$ ans). Une baisse significative du cholestérol-HDL dans le sang était observée chez 100 % des diabétiques et 50 % des témoins ($p=0,0000$). L'augmentation du HDL cholestérol permet d'éliminer le mauvais cholestérol en excès en nettoyant les tissus et en ramenant le cholestérol vers le foie. Lors du diabète de type 2 on constate une baisse sanguine sensible du taux de HDL-cholestérol, qui est signe indicateur du stress oxydatif.

Pan African Medical Journal. 2014; 19:140 doi:10.11604/pamj.2014.19.140.5279

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/140/full/>

© Arsène Tshikongo Kabamba et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Le HDL-cholestérol est la partie du cholestérol non athérogène. Il peut être abaissé dans de nombreuses circonstances dont l'obésité, la sédentarité, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète et l'hyper lipoprotéinémie athérogène. Au taux de 60 mg/ dl ou plus, le HDL-cholestérol est considéré comme un marqueur antiathérogène ; maintenir le taux élevé de HDL est un objectif régulièrement mentionné dans les recommandations thérapeutiques [1-3]. Dans le diabète de type 2 et dans le syndrome métabolique, il est classique d'observer la présence de petites particules HDL3 dont les propriétés antiathérogènes sont altérées ; mais à l'inverse des particules HDL de très grande taille peuvent avoir moins de pouvoir antioxydant ou anti-inflammatoire [4-6]. Le HDL-cholestérol a un rôle athero-protecteur très important ; pour chaque augmentation du HDL cholestérol de 10 mg/dl, le risque coronarien diminue de 2 % chez l'homme et de 3 % chez la femme. Le cholestérol Ester Transfer protein (CETP) est une enzyme qui permet le transfert du cholestérol-HDL vers les adipocytes ; son inhibition permet l'augmentation du cholestérol-HDL sanguin et une baisse du LDL-cholestérol [7]. A cause de son insolubilité dans l'eau, le cholestérol nécessite un transporteur (protéine) pour circuler dans le sang. Il existe deux types de lipoprotéines pouvant transporter le cholestérol : les lipoprotéines LDL (Low Density Lipoprotein) qui apportent le cholestérol du foie vers les cellules et les lipoprotéines HDL (High Density Protein) qui récupèrent le cholestérol dans les tissus pour le ramener au foie [8,9]. Les HDL sont riches en plusieurs protéines antioxydantes comme la paraoxonase et, peuvent prévenir l'oxydation des LDL. De plus, les HDL ont des effets bénéfiques directs sur l'endothélium vasculaire en stimulant la production du monoxyde d'azote (NO) et en diminuant l'expression des molécules d'adhésion à l'endothélium [10-12]. Les HDL ont également des propriétés anti thrombotiques et anti-infectieuses [12]. C'est la fraction HDL2 qui est responsable des effets bénéfiques, et une sous fraction des HDL ne contenant que l'apolipoprotéine A1 (LpA-1) qui serait la fraction la plus efficace dans la récupération du cholestérol cellulaire. Il y a de nombreuses variations génétiques conduisant certaines personnes à avoir un HDL bas sans majoration du risque oxydatif, et d'autres à risque majoré malgré une valeur haute. Ainsi, un simple taux de HDL est bien loin de pouvoir rendre compte de l'ensemble des propriétés des particules HDL [13]. Une réduction de taille des particules HDL est associée à la résistance à l'insuline et s'accompagne d'une réduction de taille des particules LDL et d'une hypertriglycéridémie [3, 10,14,15]. Les relations entre

HDL et risque de survenue du stress oxydatif lors du diabète de type 2 sont complexes en raison de l'hétérogénéité des HDL et de leurs activités variées. Ce travail s'inscrit (i) dans la stratégie de prise en charge du stress oxydatif lors du diabète sucré et (ii) dans la prévention des complications du diabète de type 2. Il vise à identifier la variation du cholestérol HDL dans le diabète de type 2.

Méthodes

Il s'est agi d'une étude prospective réalisée sur une période de 3 mois allant de janvier à Mars 2014. La population étudiée était constituée des adultes diabétiques de type 2 dont le diagnostic a été confirmé par des tests biologiques basés sur la détermination de la glycémie et de l'insulinémie. Les personnes ayant constitué notre échantillon (groupe I) étaient suivis aux cliniques universitaires de Lubumbashi et à l'hôpital Gécamines sud. Ils étaient âgés de 36 à 59 ans sans distinction de sexe. Nous avons pu réunir un total de 30 patients. Chaque cas a été apparié à un témoin. Les personnes ayant constitué le groupe témoin (groupe II) ont été choisies parmi les volontaires avec une glycémie normale.

Les prélèvements ont été effectués à jeun pendant la matinée de 8h00' à 10h30' dans les hôpitaux concernés et les échantillons analysés au laboratoire de Biochimie des cliniques universitaires. Les données ont été colligées à partir des dossiers des patients suivis et hospitalisés. Le cholestérol-HDL a été étudiée par la méthode enzymatique. Cette variable a été regroupée selon les valeurs normales de cholestérol dans le sang et les valeurs à risque de cholestérol dans le sang [16,17].

Les résultats obtenus ont été saisis et analysés sur le logiciel Epi Info 2011 (version 7.0.8.1). Les moyennes sont présentées avec les écarts-types et les Odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Le test t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et celle des fréquences (exprimées en pourcentage) par le test de X2 corrigé de Yates ou le test exact de Fisher lorsque recommandé. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

Résultats

L'âge moyen des 30 patients diabétiques ($47,77 \pm 10,78$ ans) était comparable à celui des 30 témoins ($48,83 \pm 10,73$ ans) (**Tableau 1**). La moyenne du taux de cholestérol-HDL dans le sang est de $38,9 \pm 2$ mg/dl dans le groupe I constitué de personnes diabétiques connues. Dans le groupe II, deux tendances ont été observées : chez 50 % des personnes la moyenne de cholestérol-HDL a été de $46,3 \pm 5$ mg/dl alors qu'elle est de $74,3 \pm 9,2$ mg/dl dans la seconde moitié des individus du groupe II. Le test t de Student donne une différence statistiquement significative en comparant ces moyennes ($t=11,21$; $p=0,0000$). En classifiant les résultats du taux de cholestérol-HDL de cette étude en fonction des valeurs normales et des valeurs à risque, il s'avère que 100 % de personnes du groupe I présentent un taux à risque du cholestérol-HDL dans le sang contre 50 % chez les personnes du groupe II. Chez 50 % des personnes du groupe II, la valeur du cholestérol-HDL a été trouvée normale. La comparaison de ces deux proportions donne une différence statistiquement significative ($p=0,0000$) (**Tableau 1**).

Discussion

Cette étude a mis en évidence une baisse significative du taux de cholestérol-HDL chez les diabétiques connus de type 2, preuve d'existence du stress oxydatif chez ces individus. La diminution du cholestérol-HDL est directement liée à la baisse du bon cholestérol avec comme conséquences directes la survenue des complications liées à une hypercholestérolémie [4,18]. Etant donné que lors du diabète, le stress oxydatif est à la base de beaucoup de complications, nous pensons que le taux de HDL-cholestérol peut donner une idée du degré du stress oxydatif. Dans cette étude, la baisse du cholestérol-HDL laisse penser qu'il y a une grande quantité du cholestérol dans le sang qui reste exposé au stress oxydatif ou pouvant induire la dégradation des vaisseaux. Notre observation rejoint celle faite antérieurement par Ben et al. (2009) et ZHAN et al. (2014) [3,19]. Dans le diagnostic du diabète de type 2, on semble mettre beaucoup d'emphasis sur le mauvais profil lipidique à savoir le cholestérol-LDL, les triglycérides et le cholestérol-VLDL. Certes leur augmentation est trop inquiétante [3,9,18] ; cependant la plupart des mécanismes physiopathologiques du diabète sucré dont le stress oxydatif se traduit sur le plan paraclinique par une diminution importante du cholestérol-HDL [1,19]; laissant place au mauvais cholestérol : celui-

ci pouvant générer par oxydation, des radicaux libres qui sont responsables des atteintes vasculaires comme il est établi que l'oxydation du cholestérol est un élément capital pour la survenue du stress oxydatif [15,19,20]. L'idéal pour les diabétiques c'est d'avoir en grande quantité les lipoprotéines HDL qui agissent en ramenant l'excès de cholestérol dans le sang vers le foie au niveau duquel il sera détruit [3, 10, 12,18]. Ainsi plus le niveau de cholestérol-HDL sera élevé, moins on aura le mauvais cholestérol dans le sang, et moins on aura les complications dues au stress oxydatif.

Cette étude a mis en évidence 50 % des personnes à risque dans le groupe témoin. Cette observation laisse penser que ces personnes sont soit des diabétiques qui s'ignorent, soit qu'il s'agit des personnes à risque de le devenir. En effet, la littérature signale qu'en Afrique subsaharienne environ 75 % des cas de diabète sucré restent non diagnostiqués [21]. Au vu des observations mentionnées ci-dessus, nous pensons donc d'une part que, l'objectif lors de la prise en charge du diabète de type 2, devra être celui de maintenir normal le taux de cholestérol-HDL pour prévenir le stress oxydatif, et d'autre part, la mesure du cholestérol-HDL pourrait servir d'alarme pour les diabétiques ignorées et les personnes à risques. Chez les diabétiques lorsqu'on constate la baisse de cholestérol-HDL, un traitement anti oxydant devrait être instauré. Les démarches thérapeutiques devraient en même temps se focaliser avec attention sur le cholestérol-HDL comme sur le mauvais cholestérol. Par ailleurs, nous pensons que le fait de juste baisser le taux de cholestérol-LDL peut ne pas être suffisant pour prévenir ou réduire les effets du stress oxydatif chez les personnes diabétiques ; mais par contre ces effets pourraient donc être réduits davantage par l'augmentation du taux de cholestérol HDL. Pour autant, bien que des niveaux plus élevés de cholestérol-HDL puissent être utiles pour réduire les risques d'avoir une crise cardiaque, les recherches de CHANG et al. 2013 ; HIRANO et al. 2010 ; ARUNA et al. 2014[1, 6,10] ont souligné le fait de devoir considérer également d'autres facteurs de risque de développer une maladie cardiaque.

Conclusion

Dans la présente étude nous avons évalué la variation du taux de cholestérol-HDL chez 60 personnes dont 30 diabétiques de type 2 et 30 individus connus comme non diabétiques à Lubumbashi. L'étude

a mis en évidence une diminution sanguine significative de HDL-cholestérol chez les personnes diabétiques de type 2 et chez 50 % des personnes auparavant connues comme non diabétiques. Cela est très probablement lié à un degré important traduisant l'oxydation du HDL-cholestérol à la base du stress oxydatif observé chez les sujets ayant un diabète de type 2. L'augmentation de cholestérol-HDL par les antioxydants devra être privilégiée à l'avant plan de traitement du diabète de type 2, car son augmentation permet la baisse du mauvais cholestérol. Les antioxydants peuvent être apportés par l'alimentation. Il est indispensable d'orienter cette approche thérapeutique vers les conseils diététiques pour viser à la fois la diminution du taux de cholestérol-LDL mais aussi l'augmentation du HDL-cholestérol.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce travail ; ils ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Les auteurs remercient très sincèrement les techniciens des laboratoires d'analyses biomédicales des cliniques universitaires de l'Université de Lubumbashi et de l'Hôpital Gécamines Sud de Lubumbashi, pour leur précieuse assistance.

Tableau

Tableau 1: comparaison de l'âge (en année) et des valeurs de HDL-cholestérol (en mg/dl) des diabétiques de type 2 par rapport aux témoins

Références

1. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Hsieh CH, Lee YJ. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 aug; 23(8):751-7. **PubMed | Google Scholar**
2. Willems D, Dorchy H. Lipoprotein and apolipoprotein levels in young insulin-dependent diabetic patients Relations with glycosylated hemoglobin and fructosamine. *Presse Med.* 1990 Jan 6-13; 19(1):17-20. **PubMed | Google Scholar**
3. Zhan Y, Yu J, Ding R, Sun Y, Hu D. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio, total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio and low ankle brachial index in an elderly population. *Vasa.* 2014 May; 43(3):189-97. **PubMed | Google Scholar**
4. Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost HG, Schulze MB et al. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr.* 2013 Feb; 52(1):337-45. **PubMed | Google Scholar**
5. Andersen CJ, Lee JY, Blesso CN, Carr TP, Fernandez ML. Egg intake during carbohydrate restriction alters peripheral blood mononuclear cell inflammation and cholesterol homeostasis in metabolic syndrome. *Nutrients.* 2014 Jul; 6(7): 2650-67. **PubMed | Google Scholar**
6. Hirano T, Nohtomi K, Nakanishi N, Watanabe T, Hyodo T, Taira T. Ezetimibe decreases serum amyloid A levels in HDL3 in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2010 Oct; 74(4):282-7. **PubMed | Google Scholar**
7. Wang J, Wang LJ, Zhong Y, Gu P, Shao JQ, Jiang SS, Gong JB. CETP gene polymorphisms and risk of coronary atherosclerosis in a chinese population. *Lipids Health Dis.* 2013 Nov 27; 12:176. **PubMed | Google Scholar**
8. Hafiane A, Kellett S, Genest J. Treatment options for low high-density lipoproteins. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Apr; 21(2):134-9. **PubMed | Google Scholar**

9. Otieno CF, Mwendwa FW, Vaghela V, Ogola EN, Amayo EO. Lipid profile of ambulatory patients with type 2 diabetes mellitus at kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2005 Dec; 82(12 Suppl):S173-9. **PubMed | Google Scholar**
10. Aruna Chalam G, Samuel SM, Marie I, Ding H, Triggler CR. Metformin modulates hyperglycaemia-induced endothelial senescence and apoptosis through SIRT1. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(2):523-35. **PubMed | Google Scholar**
11. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Perez LM, Dang QB, Lapergue B et al. HDL and endothelial protection. *Br J Pharmacol*. 2013 Juin ; 169(3) :493-511. **PubMed | Google Scholar**
12. Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014 Aug 1;103(3):341-9. **PubMed | Google Scholar**
13. Silver M, Chen P, Li R, Cheng CY, Wong TY, Tai ES et al. Pathways-driven sparse regression identifies pathways and genes associated with high-density lipoprotein cholesterol in two Asian cohorts. *Plos Genet*. 2013 Nov; 9(11): e1003939. **PubMed | Google Scholar**
14. Perathoner A, Weibenbacher A, Sucher R, Laimer E, Pratschke J, Mittermair R. Significant weight loss and rapid resolution of diabetes and dyslipidemia during short-term follow-up after laparoscopic Sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013 Dec; 23(12):1966-72. **PubMed | Google Scholar**
15. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013; 23(3):266-80. **PubMed | Google Scholar**
16. Walter FR and Markus H. HDL bas-haut risqué, HDL haut-faible risqué?. *Forum Med Suisse*. 2008; 8(14):246-252. **PubMed | Google Scholar**
17. Junquero D and Rival Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *Medecine/Sciences*. 2005 ; 21(12) :1045-53. **PubMed | Google Scholar**
18. Sahach VF, Korkach IUP, Kotsiuruba AV, Prysiashna OD. The inhibition of oxidative and nitrosative stresses by ecdysterone as the mechanisms of its cardio- and vasoprotective action in experimental diabetes type I. *Fiziol Zh*. 2008; 54(5):46-54. **PubMed | Google Scholar**
19. Ben Slama F, Boujmil A, Dekhil I, Trimeche A, Gaouar C, Ben Rayana MC et al. Vitamins A, E and leptin in obese and non-insulin-dependent diabetes. *Tunis Med*. 2009 Nov ; 87(11) :726-30. **PubMed | Google Scholar**
20. Gulati S, Misra A, Pandey RM, Bhatt SP, Saluja S. Effects of pistachio nuts on body composition, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in Asian, Indians with metabolic syndrome: A24-WR, randomized control trial. *Nutrition J nut*. 2013; 30(2): 122-7. **PubMed | Google Scholar**
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels, Belgium. 2013. **Google Scholar**

Tableau 1: comparaison de l'âge et des valeurs de HDL-cholestérol (en mg/dl) des diabétiques de type 2 par rapport aux témoins				
Paramètres	Groupe I	(n=30)	Groupe II	(n=30)
Age (année)	47,77	±10,78	48,83	± 10,73
HDL-Cholestérol (mg/dl)	38,9	± 2	(n _a =15)	(n _b =15)
			46,3 ± 5	74,3 ± 9,2
Taux à risque de cholestérolémie-HDL				
	n	%	n	%
<40 mg/dl	15	50	0	0
<50 mg/dl	15	50	3	10
Total	30	100	3	10
<i>Valeurs de références : Taux normal de HDL-cholestérol dans le sang : 60 mg / dl (1,6 mmol / L) ou au-dessus ; Taux à risque de HDL-cholestérol dans le sang Homme : Moins de 40 mg / dL (1,0 mmol / L) ; Femme : Moins de 50 mg / dL (1,3 mmol / L)</i>				