

HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET DIABETE DE TYPE 2

CISSE F¹, DIALLO F¹, DIATTA A², NDIAYE A¹, SAMBA A¹, THIAM S¹, SARR GN¹, SALL ND¹, TOURE M¹

RESUME

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer le statut plasmatique en homocystéine chez des patients diabétiques de type 2 et de le comparer à une population témoin.

Méthodes : Notre étude qui s'est déroulée du 02 mai au 30 août 2012 a porté sur 85 sujets dont 40 diabétiques et 45 témoins. Ces sujets ont bénéficié chacun d'un prélèvement sanguin veineux recueilli sur un tube contenant du fluorure de sodium pour le dosage de la glycémie et un tube sec pour le dosage des autres paramètres biologiques incluant la créatinine, le bilan lipidique et l'homocystéine. L'homocystéine a été dosée par la méthode FPIA et les autres paramètres biochimiques par des méthodes enzymatiques.

Résultats : Nous avons retrouvé des taux d'homocystéine significativement plus élevés chez les sujets diabétiques (15,42 µmol/l ± 4,06) comparés aux témoins (11,43 µmol/l ± 3,74).

Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'hyperhomocystéinémie doit être prise en compte dans la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2.

Mots-clés : homocystéine, diabète de type 2, risque cardio-vasculaire

ABSTRACT

HYPERHOMOCYSTEINAEMIA AND TYPE 2 DIABETES

Objective: This study was designed to assess the plasma status in homocysteine among patients with type 2 diabetes as compared to control population.

Methods: Our study was based on 40 patients with type 2 diabetes and 45 control subjects was held from 2 to 30 th august 2012. These subjects each got a venous sampling of blood collected with a tube containing sodium fluoride for glycemic dosage and a dry tube for the dosage of other biochemical parameters including creatinine, lipid status and homocysteine. Homocysteine was measured using the FPIA method and the other biochemical parameters using enzyme methods.

Results: Homocysteine concentration was significantly higher in the group of patients with type 2 diabetes ((15, 42 µmol/l ± 4,06) in the comparison with the control group (11,43 µmol/l ± 3,74).

Conclusion: The results we obtained suggest that hyperhomocysteinemia should be taken into account when researching cardio-vascular risk factors among patients with type 2 diabetes.

Keywords: homocysteine, type 2 diabetes, cardio-vascular risk.

INTRODUCTION

L'homocystéine est un acide aminé soufré résultant du catabolisme de la méthionine. Son métabolisme normal est contrôlé par les vitamines

(vitamines B6, B12 et folates) dans l'alimentation. Les valeurs usuelles de l'homocystéine sont comprises entre 5 et 15 µmol/l. et les hyperhomocystéinémies peuvent être primitives (mutation du gène MTHFR) ou secondaires à des troubles d'ordre nutritionnel ou thérapeutique [1].

Depuis les travaux de McCully en 1969 [2] qui a démontré que l'hyperhomocystéinémie était responsable de pathologies athérotrombotiques, de nombreux auteurs ont établi une association entre l'hyperhomocystéinémie et les maladies cardiovasculaires [3-7].

Les patients diabétiques ne sont pas épargnés par ces maladies cardio-vasculaires qui représentent d'ailleurs la première cause de mortalité dans cette population [8]. Ceci souligne l'intérêt de rechercher et de corriger tout facteur pouvant aggraver la mortalité cardio-vasculaire au cours du diabète.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les taux plasmatiques d'homocystéine dans une population diabétique de type 2 afin de rechercher une éventuelle hyperhomocystéinémie qui pourrait exposer ces derniers à

1 Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar

2 Université Assane SECK de Ziguinchor

Auteur correspondant : CISSE F, BP 5174 Dakar-Fann ; Tél : 00221 77 612 34 65.

Email : kinciss@yahoo.fr

un risque cardio-vasculaire.

PATIENTS ET METHODES

□ Patients

Notre étude a porté sur 85 sujets âgés de 30 à 70 ans dont 40 diabétiques de type 2 et 45 témoins. Il s'agissait de diabétiques de type 2 reçus au laboratoire de Biochimie de L'Hopital Aristide Le Dantec (Dakar, Sénégal) pour un bilan de routine.

Les critères de diabète de type 2 étaient basés sur la clinique (syndrome polyuro-polydypsique) et la biologie (glycémie à jeun supérieure ou égal 1,26g/l ou glycémie au hasard supérieure à 2g/l)

Quant aux témoins, il s'agissait de travailleurs d'une entreprise sénégalaise , tous indemnes de pathologie cliniquement décelable effectuant un bilan de santé annuel au niveau du laboratoire de Biochimie Médicale de la faculté de Médecine de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Les sujets insuffisants rénaux, hypertendus ou présentant une dyslipidémie ont été exclus de l'étude.

□ Méthode

Après un consentement éclairé, ces sujets ont bénéficié chacun d'un prélèvement sanguin veineux recueilli sur un tube contenant du fluorure de sodium pour le dosage de la glycémie et un tube sec pour le dosage des autres paramètres biologiques incluant la créatinine, le bilan lipidique et l'homocystéine.

L'homocystéine a été dosée grâce à une technique immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA) adaptée à l'automate AxSYM (Abbot System, USA).

Les autres paramètres biochimiques ont été exploré par des méthodes enzymatiques sur un automate de biochimie de type Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics).

□ Analyse statistique

Les données ont été collectées sur Excell 2003 et analysées par le logiciel Epi Info 7(version 7.1.0, CDC Atlanta). Pour les variables quantitatives, il a été calculé la moyenne et l'écart type. Les tests statistiques ont été effectués en utilisant le test t de Student pour les variables quantitatives et le test de khi-deux pour les proportions. L'ensemble des analyses statistiques ont été effectués avec un niveau de confiance de 95% et le test statistique était significatif pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

Le tableau I résume les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude répartie en 40 sujets diabétiques (sex ratio 2,63) et 45 témoins (sex ratio 2)

La moyenne d'âge était plus élevée chez les diabéti-

ques comparés aux témoins, cependant la différence n'était pas significative ($p = 0,43$)

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Sexe	Diabétiques		Témoins		Total
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	
n	29	11	30	15	85
Age (années)	53,68 ± 10,41	50,36 ± 14,41	52,5 ± 8,58	50,12 ± 10,11	51,66 ±1 0,87

L'étude des paramètres biochimiques (tableau II) a montré des taux de glycémie et d'homocystéine significativement plus élevés chez les diabétiques comparés aux témoins. Pour les autres paramètres biochimiques la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Tableau II : Caractéristiques biologiques de la population d'étude

	Diabétiques	Non diabétiques	p value
Glycémie (g/l)	2,08 ±1,10	0,92 ± 0,11	<0,05
Créatinine (mg/l)	8,29 ± 1,94	8,36 ± 2,40	NS
Cholestérol total (g/l)	1,46 ±0,27	1,56 ± 0,24	NS
Cholestérol HDL (g/l)	0,49 ± 0,13	0,48 ± 0,11	NS
Cholestérol LDL (g/l)	0,79 ± 0,21	0,90 ±0,22	NS
Triglycérides (g/l)	0,82 ± 0,29	0,87 ± 0,33	NS
Homocystéine (µmol/l)	15,42±4,06	11,43 ± 3,74	<0,05

NS: non significatif

L'analyse entre la variable homocystéine (patients avec hyperhomocystéinémie et patients sans hyperhomocystéinémie) et le diabète de type 2 (tableau III) a montré une association significative . ($p < 0,05$).

Tableau III: Association entre hyperhomocystéinémie et diabète de type 2

	Hyperhomocystéinémie		Total
	Oui	Non	
Diabète de type 2			
Oui (n= 40)	17	23	40
Non (n= 45)	8	37	45
Total	25	60	85

Test utilisé : Chi2 de Pearson ; $p \text{ value} < 0,05$

Enfin nous avons étudié la répartition des taux d'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe (tableau IV). Nos résultats ont montré une augmentation de l'homocystéine avec l'âge dans les deux groupes, plus marqué chez les diabétiques ; des concentra-

tions plasmatiques d'homocystéine variables en fonction du sexe mais avec une distribution différente selon la population : supérieures chez les hommes dans la population témoin alors que le contraire est observé chez les diabétiques.

Tableau IV : Répartition des taux d'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe dans la population d'étude

Taux d'homocystéine ($\mu\text{mol/l}$)				
Tranches d'âge (années)	Diabétiques		Non diabétiques	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
20-39	12,6 \pm 1,68	15,5 \pm 2,05	10,36 \pm 2,35	8,87 \pm 3,29
40-59	14,49 \pm 3,81	17,11 \pm 4,63	13,29 \pm 4,0	9,25 \pm 3,05
\geq 60	15,03 \pm 4,1	17,61 \pm 5,14	13,84 \pm 4,17	11,71 \pm 1,62

DISCUSSION

Nos résultats ont montré des taux d'homocystéine significativement plus élevés chez les sujets diabétiques (15,42 \pm 4,06) comparés aux témoins (11,43 $\mu\text{mol/l} \pm 3,74$).

Ces résultats corroborent ceux de différents travaux. En effet, Rudy et ses collaborateurs ont trouvé une moyenne d'homocystéine de 17, 03 \pm 6,11 $\mu\text{mol/l}$ dans la population diabétique contre 11, 08 \pm 2,9 $\mu\text{mol/l}$ dans la population témoin [9].

De même une étude nigériane portant sur l'étude des facteurs prédictifs d'événements cardio-vasculaires chez le sujet diabétique a montré des taux plasmatiques d'homocystéine plus élevés dans cette population [10].

L'équipe de Mabrouka en Tunisie a également trouvé des résultats superposables aux nôtres [11]. L'association entre hyperhomocystéinémie et diabète de type 2 retrouvée dans notre étude (tableau III) a été aussi décrite par ces auteurs.

L'augmentation des taux d'homocystéine chez les diabétiques pourrait exposer ces derniers à un risque cardio-vasculaire. En effet plusieurs études ont démontré la relation entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de complications cardio-vasculaires chez le diabétique [11-15].

Dans l'étude de Vangelder, chez les patients sans complications cardio-vasculaires avérées l'homocystéine ajustée était 13,1 \pm 2,3 $\mu\text{mol/L}$ et de 15,4 \pm 3,5 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe des patients présentant des complications cardio-vasculaires [13].

Selon Rudy et al [9], l'hyperhomocystéinémie était significativement corrélée à l'incidence de la coronaropathie chez les diabétiques de type 2.

D'autres travaux ont démontré l'existence d'un effet synergique entre l'hyperhomocystéinémie et le diabète dans la genèse de l'athérosclérose [16].

L'athérogénécité induite par l'hyperhomocystéinémie serait consécutive à l'action des radicaux libres sur les lipides membranaires (plus particulièrement des

LDL) entraînant secondairement un dysfonctionnement endothélial [17]. En outre, l'homocystéine exerce un effet pro-thrombotique via l'atteinte directe des cellules endothéliales et du tissu conjonctif vasculaire avec activation plaquettaire et formation du thrombus [18].

L'hyperhomocystéinémie au cours du diabète pourrait favoriser l'athéromatose d'une part en accélérant directement les effets cytotoxiques du glucose et d'autre part en augmentant le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie sur les cellules endothéliales. [11]

La répartition des taux d'homocystéine selon l'âge et selon le sexe (tableau IV) a montré une augmentation de l'homocystéine avec l'âge aussi bien dans la population diabétique que dans la population témoin et des taux d'homocystéine plus élevés chez les sujets de sexe masculin dans ce dernier groupe.

Ces données sont confirmées par des études antérieures. En effet l'augmentation de l'homocystéine avec l'âge a été décrite dans la population générale [1,18].

De même les hommes ont tendance à avoir des taux d'homocystéine plus élevés que les femmes [7,10,11] et selon certains auteurs cette différence pourrait être expliquée par l'état hormonal de la femme, la masse musculaire de l'homme et les différences liées au style de vie des deux sexes [20].

Cependant chez les diabétiques la moyenne d'homocystéine est identique voire plus basse chez les hommes comparés aux femmes laissant supposer que les diabétiques de sexe féminin sont plus exposés au risque cardio-vasculaire.

CONCLUSION

L'ensemble de ces données suggèrent que l'homocystéine doit être pris en compte dans la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2.

Ce travail est sans doute une étude préliminaire qui pourra se poursuivre sur une population plus large qui pourra alors bénéficier d'un examen cardio-vasculaire complet et d'un dosage des vitamines B12 et folates.

REFERENCES

1. Attia A, Douki W, Neffati F, Mezzour H, Ben Amo A, Najjar MF. Homocystéine : métabolisme, dosage et implications en pathologie humaine. Feuille Biol. 2005; (266): 33-42.
2. McCully KS .Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. The American Journal of Pathology. 1969 ;(56): 111-28.
3. Sierakowska-Fijalek A, Baj Z, Kaczmarek P, Stepień M, Rysz J. Estimation of relation between homocystein

- concentration and selected lipid parameters and adhesion molecules concentration in children with atherosclerosis risk factors. *Pol Merkur Lekarski*. 2008; 25(148):356-60
4. Sagheb MM, Ostovan MA, Sohrabi Z, Atabati E, Raisjalai GA, Roozbeh J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risks in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2010; 21(5): 863-6
5. Ayala C , Garcia R, Cruz E, Prieto K, Bermudez M .Homocysteine levels and polymorphisms of MTHFR and CBS genes in Colombian patients with superficial and deep venous thrombosis. *Biomedica*. 2010;30(2):259-67
6. Lietava J, Dukat A, Fodor GJ. Homocystein Slovakia study: study design and occurrence of hyperhomocysteinemia and other risk factors. *Bratislava Medical Journal*. 2012; 113 (2): 80-6
7. Grunitzky EK, Balogou AK, Bargue Barry R, Kombate D, Amouzou EK. Homocystéine et accidents vasculaires cérébraux ischémiques au CHU de Lomé. *African Journal of Neurological Sciences*. 2009;27 (2) : 3-10
8. Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab*. 1999 ;25.3:12-20.
9. Rudy A, Kowalska I, Strackowski M, Kinalska I. Homocystein concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2005; (31):112-117
10. Onomhaguan Ebesunun M, Odunayo Obajobi E. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan African Medical Journal*. 2012; (12):48
11. Mabrouka EO, Zied A, Haroun O, Chakib M, Salem M. Effect of lipopenic and hypotensive treatment on homocysteine levels in type 2 diabetics. *Vascular Health and Risk Management* . 2010; (6): 327–332
12. Audelin MC. Genest J jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2001;(159): 497–511
13. Vangelder E, Delecourt F, Cardozo MB, Dhondt JL, Forzy G. Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2. *Annales de Biologie Clinique*. 2006; 64 (5) : 485-9
14. Soinio M ; Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ro”nnemaa T. Elevated Plasma Homocysteine Level is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Annals of Internal Medicine*. 2004;(140):94-100.
15. Becker A, Kostense PJ, Bos G, Heine RJ, Dekker JM, Nijpels J et al. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*. 2003; (253) : 293-300.
16. Benmerabet S, Fredenrich A, Robillon JF, Canivet B, Candito M, Van Obberghen E. Faut-il doser l'homocystéine chez le patient diabétique ? *Diabetes & Metabolism* . 2002; 28 (6) : 510-15
17. Albu E , Filip C, Zamosteanu N, Irina MJ, Strenja Linic I, Sosa I. Hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Medical Hypotheses*. 2012;78 (4): 554-5
18. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC , Morrow JD, Shooter LA, Holmes S et al. Effect of alpha-tocopherol supplementation on plasma homocysteine and oxidative stress in highly trained athletes before and after exhaustive exercise. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2005;16 (9): 530-7
19. Kado DM, Bucur A, Selhub J, Rowe JW, Seeman T. Homocysteine levels and decline in physical function: MacArthur studies of successful aging. *The American Journal of Medicine*. 2002; 113 (7): 537-42
20. Buyschaert M , Hermans M. Comment je traite et prends en charge une hyperhomocystéinémie. *Flammation Médecine-Science*. 2003 ; (9):229-37