



FÉDÉRATION ALGERIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Implication des triglycérides dans le processus athérogène chez les patients diabétiques de type 2

Triglycerides involvement in the atherogenic process in type 2 diabetic patients

Zahra ALI BEY^{a,*}, Rayane NOUI^a, Kahina AKSAS^{a,b}.

^a Faculté de pharmacie - Université Alger 1.

^b Laboratoire central de biologie, CHU Bab El Oued.

MOTS CLÉS

Diabète de type 2 ;

Dyslipidémie
diabétique ;

Hypertriglycéridémie ;

Indices
d'athérogénicité.

Résumé

Introduction : Le diabète de type 2 est associé à un risque cardiovasculaire important, engendrant diverses complications micro- et macrovasculaires. Cette atteinte se caractérise par une insulino-résistance qui, à son tour, entraîne une dyslipidémie fortement athérogène, associant une hypertriglycéridémie, un taux normal ou légèrement élevé du cholestérol LDL et un taux réduit du cholestérol HDL. Cette étude vise à mettre en exergue l'impact de l'hypertriglycéridémie sur le processus thrombo-athérogène, et d'analyser le bilan lipidique de ces patients en y intégrant de nouveaux indices d'athérogénicité qui permettent une meilleure appréciation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective comparative portant sur 109 patients diabétiques de type 2 et 30 témoins non diabétiques. Cette étude a été menée au niveau du Laboratoire Central de Biologie du CHU de Bab El Oued, sur une période de 04 mois. Un bilan biochimique complet a été réalisé chez tous les patients de l'étude, comprenant notamment les paramètres du bilan lipidique, ainsi que les indices d'athérogénicité suivants : atherogenic index of plasma (AIP), cholestérol non-HDL et cholestérol remnant.

Résultats : La dyslipidémie a été recensée chez plus de 70% des patients diabétiques. 22% des diabétiques de type 2 présentaient une hypertriglycéridémie, 38,5% un taux de HDL-C bas et 46,8% un taux de LDL-C > 1,00 g/L. Le cholestérol non-HDL était élevé chez certains patient ayant un LDL-C dans les taux recommandés, et les taux du cholestérol remnant et du cholestérol non-HDL étaient positivement corrélés à ceux des triglycérides. Une corrélation positive des triglycérides, de l'AIP et du cholestérol remnant avec les paramètres du bilan rénal et l'acide urique a été décelée, ainsi qu'une corrélation négative avec le DFG. L'AIP était aussi positivement corrélé aux taux de la CRP.

Conclusion : Le taux du cholestérol LDL ne permettant pas à lui seul d'estimer le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2, son association à d'autres paramètres qui reflètent le taux des lipoprotéines

riches en triglycérides est donc essentielle pour apprécier le véritable risque thrombo-athérogène chez ces patients.

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Diabetic dyslipidemia;
Hypertriglyceridemia;
Atherogenic indexes.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is associated with a significant cardiovascular risk, causing various micro- and macrovascular complications. It is characterized by a state of insulin resistance that leads to a strongly atherogenic dyslipidemia, associating hypertriglyceridemia, normal or slightly elevated LDL cholesterol, and low HDL cholesterol. Our study aims to highlight the impact of hypertriglyceridemia on the thrombo-atherogenic process, and to analyze the lipid profile of these patients, while adding new atherogenic indexes that allow for a better assessment of cardiovascular risk in type 2 diabetics.

Methods: The present study is a comparative and prospective study, that was conducted on 109 type 2 diabetic patients and 30 non-diabetic controls. This study was carried out at the Biology Central Laboratory of the University Hospital Center of Bab El Oued, over a period of 04 months. A complete biochemical checkup was run for all patients, namely the different parameters of the lipid profile, as well as the following atherogenic indexes: atherogenic index of plasma (AIP), non-HDL cholesterol and remnant cholesterol.

Results: Dyslipidemia was present in more than 70% of diabetic patients. 22% of type 2 diabetics presented high levels of triglycerides, 38,5% of them had low HDL cholesterol, and 46,8% of the patients had LDL cholesterol levels $> 1,00$ g/L. Non-HDL cholesterol was elevated in certain patients who had LDL cholesterol within the recommended levels, and the levels of remnant cholesterol and non-HDL cholesterol were positively correlated with those of triglycerides. A positive correlation of triglycerides, AIP, and remnant cholesterol was found with renal function parameters and uric acid, as well as a negative correlation with GFR. The AIP was also positively correlated with the CRP levels.

Conclusion: LDL cholesterol levels are not the sole factors that allow for the estimation of cardiovascular risk in type 2 diabetics. The association of other parameters reflecting the levels of triglyceride-rich lipoproteins is essential to assess the true thrombo-atherogenic risk within these patients.

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : zahra.alibey@gmail.com (Z. Ali Bey)

Introduction

La prévalence du diabète a dramatiquement augmenté ces trois dernières décennies partout dans le monde. En 2014, 8,5% des adultes âgés de 18 ans et plus avaient le diabète. En 2019, cette maladie était la cause directe de 1,5 million de décès dans le monde, dont 48% avant l'âge de 70 ans (1). L'Algérie ne fait pas l'exception, avec une prévalence qui a atteint les 14,4% de la population entre 18 et 69 ans en 2018 (2). Cette

pathologie est associée à un risque accru d'athérosclérose responsable de complications macrovasculaires sévères, dont l'Infarctus du Myocarde (IDM) et l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). En effet, une méta-analyse d'études prospectives a mis en évidence que le diabète augmentait deux fois plus le risque de ces complications et ce, indépendamment des autres facteurs de risque connus (3).

Le diabète de type 2 (DT2) est le type de diabète le plus répandu (1). C'est une maladie métabolique

chronique caractérisée par la résistance des tissus du corps à l'action de l'insuline, due en partie à l'obésité et à la sédentarité. Cela est responsable d'une hyperglycémie chronique responsable d'atteintes systémiques graves, particulièrement neurologiques et vasculaires (1). Il est connu depuis très longtemps que le défaut d'action de l'insuline, hormone clé de la régulation du métabolisme lipidique, provoque une dyslipidémie, qui est une altération qualitative et/ou quantitative du bilan lipidique, fortement associée au risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose (4,5). Cette altération est due à la perturbation du métabolisme des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont des particules permettant le transport des lipides dans l'organisme en les associant à des protéines appelées apoprotéines (Apo). Il s'agit d'un métabolisme complexe faisant appel à différents récepteurs, enzymes et protéines.

Chez une personne saine, l'absorption intestinale des lipides exogènes d'origine alimentaire après leur dégradation permet la formation de chylomicrons (CM) qui sont des particules très riches en triglycérides (TG), très peu denses et qui portent une Apo B48. Ils n'apparaissent dans la circulation sanguine qu'en postprandiale et en disparaissent rapidement après leur hydrolyse par la lipoprotéine lipase (LPL) retrouvée au niveau de l'endothélium vasculaire. Cette délipidation enzymatique engendre des remnants de chylomicrons qui seront reconnus par le récepteur des LDL (LDL-R) et le LDL receptor-related protein (LRP) au niveau du foie via l'Apo E (6).

Quant aux TG endogènes, ils sont associés dans le foie à d'autres apoprotéines, l'Apo B100 et l'Apo E, donnant des particules larges, peu denses et riches en TG, appelées VLDL (Very Low Density Lipoproteins) qui permettent le transport des TG endogènes et des phospholipides aux différents tissus du corps après leur hydrolyse par la LPL. Cette enzyme permet la dégradation progressive des VLDL et la libération de TG et de phospholipides, donnant donc des particules de plus en plus petites et denses, dont les IDL (Intermediate Density Lipoproteins), précurseurs des LDL (Low Density Lipoproteins). Ces dernières sont les lipoprotéines les plus riches en cholestérol et sont très souvent impliquées dans l'athérogénèse. Elles portent une Apo B100 reconnue par les LDL-R ce qui permet de les épurer du sang en les internalisant. Il existe une dernière classe de lipoprotéines qui sont plus denses et plus riches en protéines, et qui sont appelées HDL (High Density Lipoproteins). Elles circulent dans le sang et s'enrichissent en cholestérol et en phospholipides provenant des différents tissus grâce à l'ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) donnant des HDL3. Ces particules sont reconnues d'une part par le Scavenger Receptor B1 (SR-B1) hépatique pour être catabolisées, et échangent des

TG contre leur cholestérol estérifié (CE) avec les CM et les VLDL d'une autre part, ce qui réduit leur densité et augmente leur taille. Elles seront par la suite épurées au niveau du foie (6).

L'insuline intervient à différents niveaux de ce métabolisme : elle diminue la lipolyse, stimule la lipogénèse et inhibe la synthèse des VLDL permettant de réguler les taux de TG. Aussi, elle augmente l'expression du LDL-R et du LRP et stimule l'activité de la LPL augmentant la clearance des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL) (6). Suite à l'action défaillante de cette hormone en cas de diabète, le profil lipidique subit différentes modifications quantitatives et qualitatives le rendant athérogène (6,7). Ce profil est caractérisé par une hypertriglycéridémie, associée à un taux normal ou légèrement élevé du cholestérol LDL, et à un taux bas du cholestérol HDL (6-8).

L'implication des triglycérides dans le mécanisme de l'athérogénèse a longtemps été débattue. En effet, des études récentes démontrent que les TG y seraient impliqués de manière directe ou indirecte via les lipoprotéines riches en TG (9-11). De plus, les diverses modifications qualitatives que subissent particulièrement les LDL et HDL rendent les premières plus petites, plus denses et plus pro-athérogènes, et les deuxièmes moins antiathérogènes (7).

L'implication de l'hypertriglycéridémie dans le processus athérogène est souvent négligée ou n'est pas facilement décelée dans les bilans lipidiques standards, d'où l'intérêt de mettre en évidence les risques cardiovasculaires importants de telles altérations et de trouver d'autres paramètres à mesurer ou à calculer en vue de mieux apprécier le risque thrombo-athérogène chez le patient diabétique. Ce travail a pour objectif d'évaluer le risque athérogène d'une population diabétique de type 2 via l'analyse des différents paramètres du bilan lipidique et ce, en y intégrant les indices d'athérogénèse liés à l'hypertriglycéridémie. Ainsi que d'étudier la corrélation de ce bilan lipidique avec les paramètres du bilan rénal, l'acide urique et la CRP.

Matériel et méthodes

Population étudiée

L'étude a porté sur 109 patients diabétiques de type 2 recrutés principalement au niveau du Laboratoire Central de Biologie du CHU de Bab El Oued, mais aussi au niveau du service de diabétologie du même hôpital.

Les patients de moins de 18 ans, les femmes gestantes et les diabétiques de type 1 n'ont pas été inclus à l'étude.

La population étudiée a été comparée à une population témoin composée de 30 patients non diabétiques.

Matériel biologique

Les prélèvements du sang veineux ont été réalisés le matin après un jeun d'au moins 8 heures, sur des tubes EDTA (pour le dosage de l'hémoglobine glyquée), et héparinés ou secs pour les autres paramètres biochimiques recherchés (glycémie à jeun, bilan lipidique, bilan rénal, acide urique et CRP).

Matériel de laboratoire et équipement

Une fois les prélèvements réalisés, ils sont réceptionnés et enregistrés sur le logiciel informatique utilisé par le laboratoire. Les tubes sont ensuite centrifugés pendant 10 minutes à 2500 tours/min afin de séparer les sérums et plasmas du culot globulaire.

Les plasmas ou sérums sont immédiatement analysés, et le reste est conservé dans des tubes secs ou des tubes Eppendorf à -20°C.

L'analyseur utilisé pour les différents dosages biochimiques est le Cobas®6000, partie c501.

Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude prospective comparative entre des patients diabétiques et des patients non diabétiques, réalisée sur une période de 04 mois (de décembre 2022 à mars 2023) au niveau de l'unité de biochimie du Laboratoire Central de Biologie du CHU Mohamed Lamine Debaghine de Bab El Oued.

Principes de dosage des paramètres biochimiques

Tous les paramètres dosés l'ont été sur la base de principes certifiés et validés par les différentes sociétés savantes de biologie à travers le monde. Les valeurs de référence avancées sont celles fournies par les fournisseurs, ou documentées par la bibliographie pour le cholestérol LDL (taux recommandés chez les diabétiques selon les guidelines de l'ESC de 2019 (12)) (tableau 1).

Tableau 1. Méthodes de dosage et valeurs de référence des différents paramètres dosés

Paramètre	Principe de dosage	Valeurs de référence
Glycémie à jeun (g/L)	Méthode à l'hexokinase	0,74 – 1,09 g/L
Hémoglobine glyquée (%)	Méthode immunoturbidimétrique	4,80 – 5,90 %
Cholestérol total (g/L)	Méthode enzymatique au cholestérol estérase	≤ 2,00 g/L
Triglycérides (g/L)	Méthode enzymatique avec blanc de glycérol	≤ 1,50 g/L
Cholestérol HDL (g/L)	Méthode colorimétrique enzymatique en phase homogène	H : > 0,55 g/L F : > 0,65 g/L
Formule de Friedwald :		
Cholestérol LDL (g/L)	$LDL - C = CT - \left(HDL - C + \frac{TG}{5} \right)$ Ou mesure directe pour un taux de TG ≥ 3,4 g/L	≤ 1,00 g/L
Urée (g/L)	Méthode à l'uréase en UV	0,16 – 0,49 g/L
Créatinine (mg/L)	Méthode cinétique colorimétrique de Jaffé	H : 7 – 12 mg/L F : 5 – 9 mg/L
Formule MDRD :		
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m ²)	$DFG = 186 \times \left(\frac{[créatininémie (mg/L)]}{\times 0,1} \right)^{-1,154} \times (\hat{age})^{-0,203}$ La formule est multipliée fois 0,742 s'il s'agit d'une femme	Fonction rénale normale : ≥ 90 mL/min/1,73m ² Fonction rénale altérée : < 90 mL/min/1,73m ²
Acide urique (mg/L)	Méthode colorimétrique à l'uricase	H : 34 – 70 mg/L F : 24 – 57 mg/L
CRP (mg/L)	Méthode immunoturbidimétrique sur particules de latex	≤ 5 mg/L

Indices d'athérogénicité liés aux lipoprotéines riches en TG

Atherogenic index of plasma (AIP) : c'est le logarithme décimal du rapport de la concentration molaire des TG et celle du HDL-C. Un risque bas est associé à un AIP < 0,11, un risque modéré à un AIP entre 0,11 et 0,21, et un risque élevé à un AIP > 0,21 (13).

$$AIP = \log \left(\frac{[TG (g/L)] \times 0,01129}{[HDL - C (g/L)] \times 0,02586} \right)$$

Cholestérol non-HDL : c'est la différence entre le taux du cholestérol total et celui du cholestérol HDL. Il représente le taux du cholestérol compris dans les particules à Apo B. Il est normal pour un taux ≤ 1,30 g/L :

$$Non - HDL - C = CT - (HDL - C)$$

Cholestérol remnant : c'est la différence entre le cholestérol total et le cholestérol HDL et LDL. Il représente le taux du cholestérol compris dans les particules riches en TG (CM et VLDL) et leurs remnants. Il est normal pour un taux $\leq 0,30$ g/L :

$$C - remnant = CT - (HDL - C) - (LDL - C)$$

Exploitation statistique des résultats

Les données ont été organisées sur Microsoft Excel 2019 et leur analyse statistique a été réalisée sur le logiciel IBM® SPSS® Statistics version 26. Divers tests ont été utilisés :

Test de normalité de Shapiro-Wilk : c'est un test statistique permettant de déterminer si la distribution des données quantitatives suit une loi normale ou pas.

Test de U-Mann Whitney : test statistique non paramétrique qui permet de comparer les variables quantitatives de deux groupes distincts, notamment les moyennes et les médianes.

Test de corrélation Rho de Spearman : test non paramétrique permettant de tester la liaison entre deux variables quantitatives dont la distribution ne répond pas aux exigences de normalité des tests paramétriques. Le coefficient de Spearman (r_s) permet de mesurer la tendance d'une variable à augmenter ($0 < r_s \leq 1$ ou corrélation positive) ou à diminuer ($-1 \leq r_s < 0$ ou corrélation négative) si

l'autre variable le fait. En absence de corrélation, $r_s = 0$.

Test de Chi-deux (χ^2) : test non paramétrique permettant d'étudier l'association entre deux variables qualitatives.

Les résultats sont statistiquement significatifs pour une p-value de moins de 0,05.

Résultats

La population étudiée comprend 109 patients diabétiques dont 39,4% d'hommes et 60,6% de femmes, avec un sex-ratio de 0,65. L'âge moyen est de $48,86 \pm 16,77$ ans. La population témoin est composée de 30 personnes non diabétiques dont 33,33% d'hommes et 66,67% de femmes, avec un sex-ratio de 0,50 et un âge moyen de $42,33 \pm 14,42$ ans.

La comparaison des taux des paramètres biochimiques des patients diabétiques avec ceux des témoins non diabétiques a démontré qu'il existe une différence significative en ce qui concerne la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, le taux du cholestérol total et celui du cholestérol LDL et du cholestérol non-HDL. Aucune différence n'a été observée pour le reste des paramètres étudiés ([tableau 2](#)).

Tableau 2. Comparaison des paramètres biochimiques des diabétiques et non diabétiques

	Diabétiques	Non diabétiques	p-value
Glycémie à jeun (g/L)	1,40 [0,96 – 2,09]	0,92 [0,87 – 1,01]	0.000
HbA1c (%)	8,7 [7,2 – 10,1]	5,1 [4,8 – 5,6]	0.000
Cholestérol total (g/L)	1,72 [1,39 – 2,05]	1,47 [1,28 – 1,78]	0.026
Triglycérides (g/L)	1,00 [0,71 – 1,42]	0,88 [0,72 – 1,17]	0,369
HDL-C (g/L)	0,49 [0,40 – 0,59]	0,47 [0,39 – 0,59]	0,753
LDL-C (g/L)	0,98 [0,67 – 1,27]	0,76 [0,57 – 1,09]	0.042
Urée (g/L)	0,25[0,20 – 0,36]	0,30 [0,20 – 0,53]	0,110
Créatinine (mg/L)	7,5 [6,1 – 8,6]	7,8 [6,0 – 10,9]	0,327
DFG (mL/min/1,73m ²)	109 [87 – 129]	107 [59 – 123]	0,245
Acide urique (mg/L)	43,0 [35,0 – 56,0]	50,5 [36,3 – 69,0]	0,059
AIP	-0,04 [-0,25 – 0,17]	-0,10 [-0,27 – 0,12]	0,652
Non-HDL-C (g/L)	1,21 [0,89 – 1,54]	1,06 [0,77 – 1,29]	0.034
C-remnant (g/L)	0,20 [0,14 – 0,27]	0,18 [0,15 – 0,28]	0,743

En comparant les différents paramètres lipidiques des patients diabétiques selon le sexe, aucune différence statistiquement significative n'est décelée ($p > 0,05$).

Les diabétiques ont été divisés en deux groupes selon leur équilibre glycémique (HbA_{1c}) : groupe 1 avec HbA_{1c} $\leq 7\%$ et groupe 2 avec HbA_{1c} $> 7\%$. Il est à noter que les paramètres biochimiques des diabétiques équilibrés et déséquilibrés ne sont pas significativement différents, mis à part le taux de glycémie à jeun ($p < 0,001$).

Les patients diabétiques présentent un risque athérogène particulièrement élevé dont la perturbation du bilan lipidique est l'un des marqueurs, notamment l'élévation du taux de LDL-C et de TG et la baisse du taux de HDL-C. Dans cette population, 70,6% des diabétiques présentent une dyslipidémie (taux de TG et/ou de HDL-C et/ou de LDL-C perturbés). Les prévalences des différentes dyslipidémies sont résumées dans la [figure 1](#).

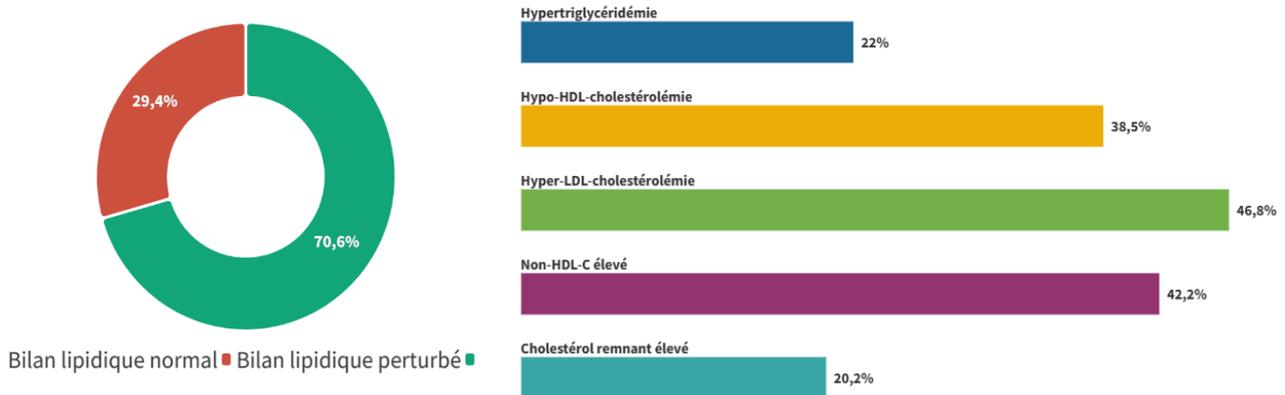


Figure 1. Prévalence des différentes dyslipidémies dans la population diabétique

L'analyse des résultats a révélé qu'un taux élevé du non-HDL-C n'est pas toujours associé à un taux élevé du LDL-C, et que le taux du cholestérol remnant peut être élevé indépendamment des taux

du LDL-C et du non-HDL-C (figure 2). Un taux élevé de cholestérol remnant s'accompagne toujours d'une hypertriglycéridémie (figure 2).

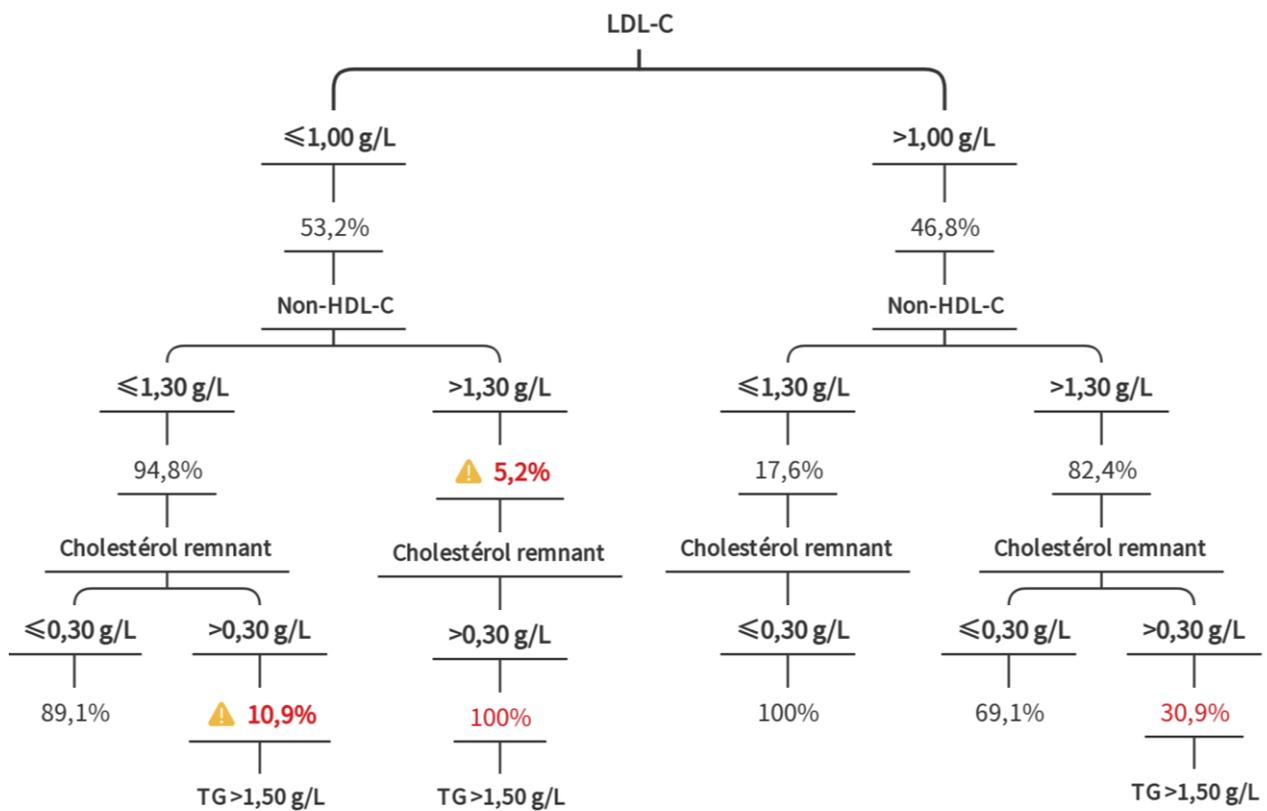


Figure 2. Variation du non-HDL-C et du C-remnant en fonction du LDL-C

L'analyse de la corrélation entre les taux du non-HDL-C et du cholestérol remnant avec le taux de

TG a révélé une association positive très significative ($p < 0,001$) (figure 3).

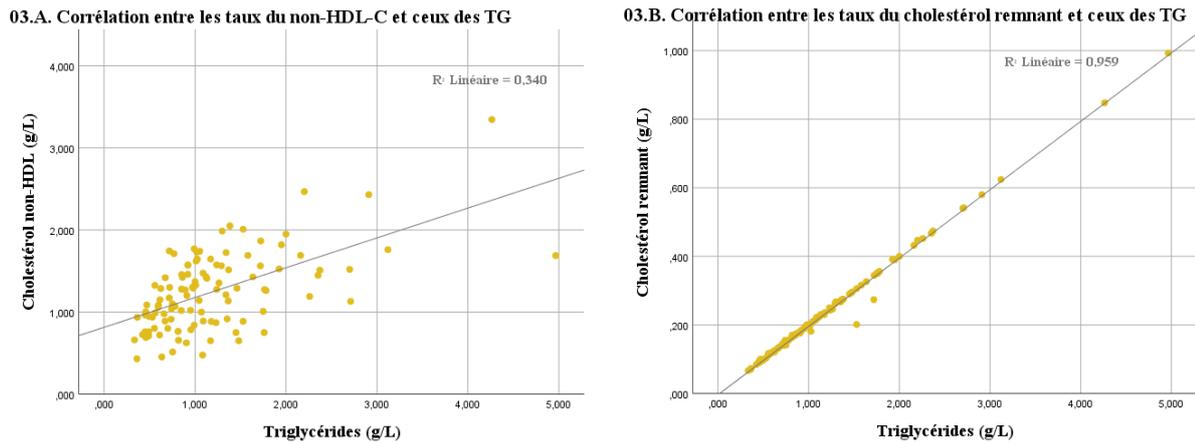


Figure 3. Corrélation entre les taux du non-HDL-C et du C-remnant avec les taux des TG

Le rein ayant un impact sur le métabolisme des lipides, les différents paramètres biochimiques, et plus particulièrement lipidiques, ont été comparés en fonction du taux du DFG : $DFG \geq 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$ et $DFG < 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$. Les résultats révèlent qu'il existe une différence significative dans les taux du HDL-C, de l'urée, de la

créatinine, de l'acide urique et de la CRP entre les patients normo-rénaux et ceux présentant une défaillance rénale. Une différence significative est également observée pour l'AIP et le cholestérol remnant (**tableau 3**).

Tableau 3. Comparaison des paramètres biochimiques des diabétiques avec et sans défaillance rénale

<i>DFG</i>	$\geq 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$	$< 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$	p-value
Glycémie à jeun (g/L)	1,40 [0,98 – 2,10]	1,43 [0,88 – 2,71]	0,680
Cholestérol total (g/L)	1,73 [1,38 – 2,09]	1,58 [1,30 – 1,97]	0,233
Triglycérides (g/L)	0,91 [0,63 – 1,37]	1,32 [1,07 – 1,75]	0,008
HDL-C (g/L)	0,52 [0,45 – 0,65]	0,42 [0,35 – 0,50]	0,002
LDL-C (g/L)	0,94 [0,66 – 1,26]	0,85 [0,65 – 1,25]	0,553
Urée (g/L)	0,24 [0,18 – 0,30]	0,43 [0,26 – 0,50]	0,000
Créatinine (mg/L)	6,7 [5,8 – 7,9]	10,8 [8,3 – 14,3]	0,000
Acide urique (mg/L)	40,0 [31,0 – 45,0]	60,0 [48,0 – 71,8]	0,000
CRP (mg/L)	2,11 [1,05 – 5,41]	5,68 [1,88 – 15,16]	0,039
AIP	-0,10 [-0,29 – 0,08]	0,14 [0,00 – 0,25]	0,001
Non-HDL-C (g/L)	1,14 [0,84 – 1,58]	1,07 [0,89 – 1,55]	0,671
C-remnant (g/L)	0,18 [0,13 – 0,27]	0,25 [0,20 – 0,34]	0,021

L'association entre la perturbation de chaque paramètre du bilan lipidique et l'atteinte rénale a ensuite été testée. Cela a démontré que le HDL-C présente une association significative avec l'état de la fonction rénale ($p = 0,026$). L'AIP présente également une association significative avec l'atteinte rénale ($p = 0,005$).

Une analyse de l'association entre les différents marqueurs cardiovasculaires classiquement connus, tels que l'acide urique et la CRP, avec les différents paramètres lipidiques étudiés a été réalisée.

L'étude de la corrélation entre les différents paramètres du bilan lipidique avec les autres paramètres dosés a mis en évidence que le taux de TG est positivement corrélé à celui de la créatinine, l'urée et l'acide urique et négativement au DFG. Le contraire est vrai pour le HDL-C. Il est à noter que le LDL-C n'est corrélé à aucun paramètre (**tableau 4**). L'AIP et le cholestérol remnant sont significativement corrélés au taux de l'urée et de la créatinine et particulièrement à celui de l'acide urique. Le taux de CRP, quant à lui, est significativement corrélé à l'AIP (**tableau 4**).

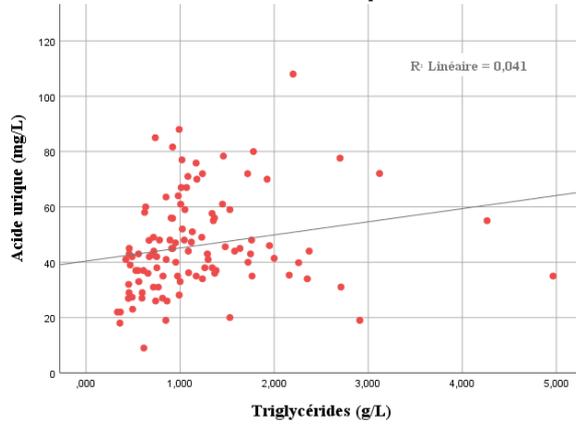
Tableau 4. p-values des corrélations entre les paramètres lipidiques et les autres paramètres

p-value	Urée	Créatinine	DFG	AU	CRP
CT	0,427	0,714	0,240	0,640	0,670
TG	0,027	0,019	0,017	0,000	0,099
HDL-C	0,026	0,001	0,006	0,000	0,051
LDL-C	0,107	0,485	0,658	0,246	0,759
AIP	0,010	0,004	0,005	0,000	0,039
Non-HDL-C	0,200	0,589	0,618	0,152	0,506
Cholestérol remnant	0,035	0,023	0,019	0,001	0,118

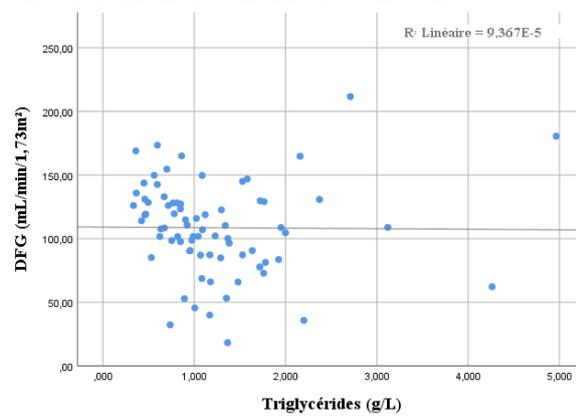
Bleu = corrélation positive significative - *Noir* = corrélation négative significative

Ces corrélations ont été résumées dans les figures 4 et 5.

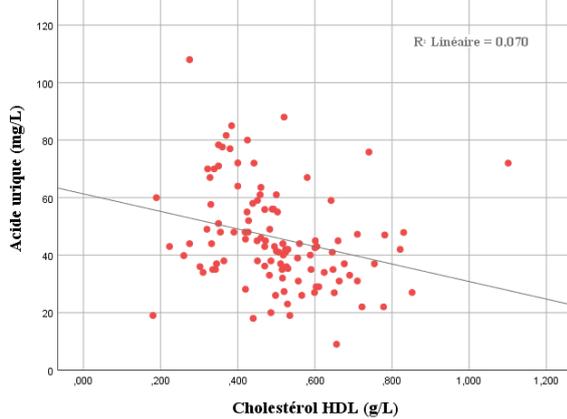
04.A. Corrélation entre les taux de l'acide urique et ceux des TG



04.B. Corrélation entre les taux du DFG et ceux des TG



04.C. Corrélation entre les taux de l'acide urique et ceux du HDL-C



04.D. Corrélation entre les taux du DFG et ceux du HDL-C

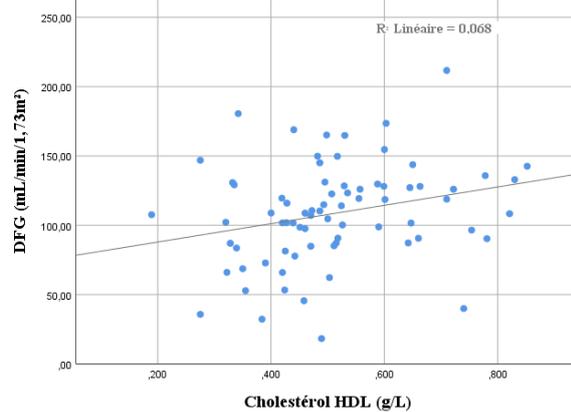


Figure 4. Corrélation entre les taux de différents paramètres avec les taux des TG et ceux du HDL-C

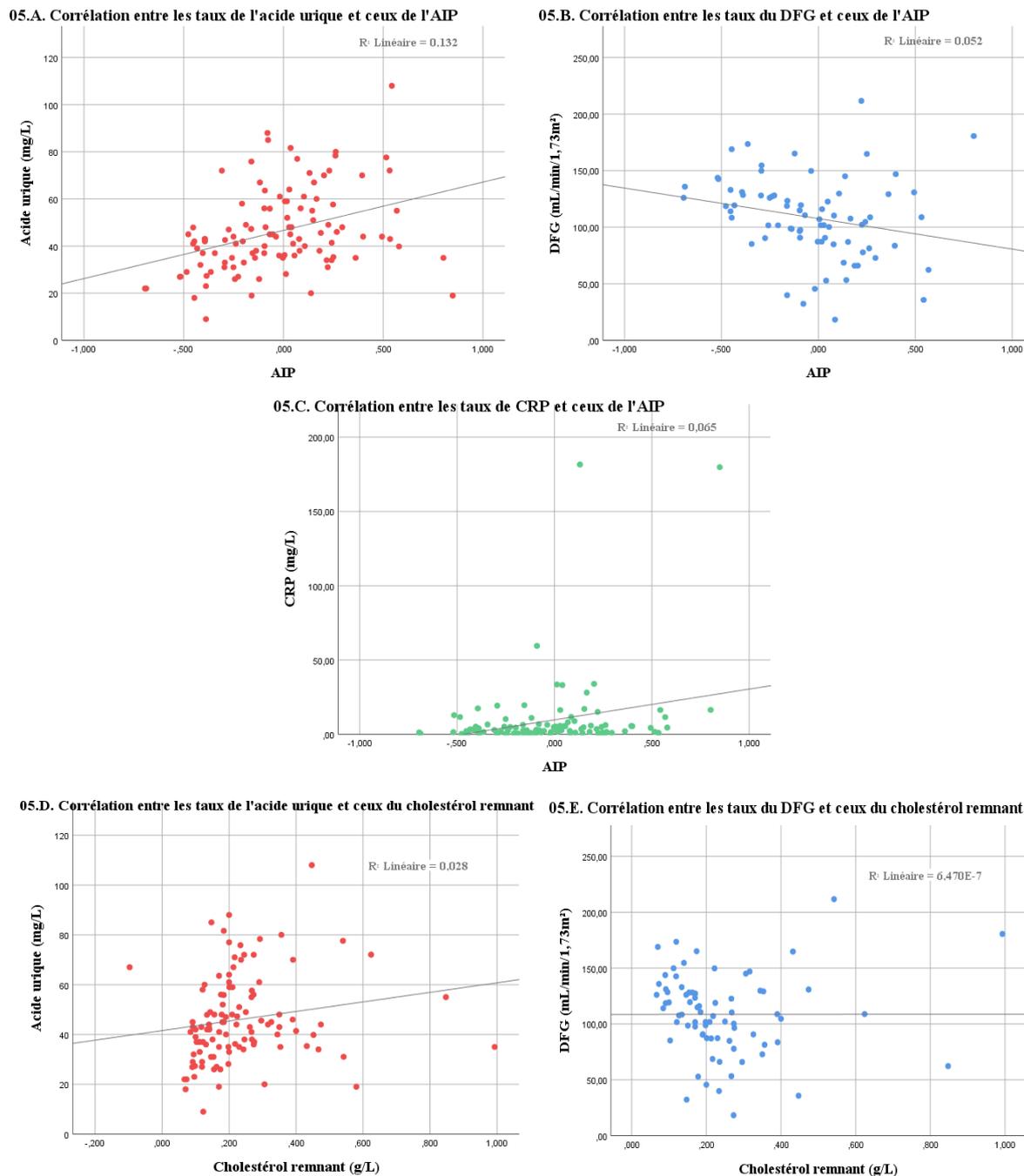


Figure 5. Corrélation entre les taux de différents paramètres avec l'AIP et le cholestérol remnant

Discussion

Les modifications quantitatives et qualitatives du profil lipidique des patients diabétiques ont fait l'objet de plusieurs études récentes visant à mieux apprécier le risque thrombo-athérogène de cette population. En Algérie, peu d'études se sont focalisées sur ce sujet, particulièrement sur l'aspect qualitatif de la dyslipidémie diabétique.

Dans cette étude, la glycémie à jeun, l'HbA_{1c}, le CT, et le LDL-C des diabétiques étaient significativement plus élevés que ceux des témoins. Cela concorde avec les résultats retrouvés dans une étude soudanaise (14) qui a retrouvé en plus une

différence significative dans les taux de TG et de HDL-C. Le non-HDL-C était également significativement plus élevé chez les diabétiques comme dans l'étude de Pandeya et al. en 2012 (15). En utilisant l'hémoglobine glyquée comme marqueur de l'équilibre glycémique, aucune différence significative dans les paramètres du bilan lipidique n'est observée entre les deux groupes de diabétiques, contrairement à d'autres études qui démontrent une corrélation positive entre la dyslipidémie et le déséquilibre de la glycémie, particulièrement le CT, l'HDL-C et les TG (16).

Une dyslipidémie a été recensée chez 70,6% de la population diabétique, avec 22% des diabétiques qui présentent un taux de TG élevé, 38,5% un taux de HDL-C bas et 46,8% un taux de LDL-C élevé. Ces prévalences se rapprochent de celles retrouvées par Nachi et al. dans une étude algérienne de 2022 (17).

Ces résultats ont montré que le taux du non-HDL-C est élevé quand le LDL-C est normal dans 5,2% des cas. Nachi et al. (17) l'ont également remarqué avec une prévalence de 8%. C'est ce qui a été démontré à travers une étude britannique qui met en évidence une discordance significative entre les taux de LDL-C et ceux du non-HDL-C, particulièrement en cas d'hypertriglycéridémie (18).

En 2018, Cao et al. (19) ont analysé 13 études de différents pays du monde, et ont découvert que chez les patients diabétiques de type 2, les taux élevés du non-HDL-C étaient liés à un risque de maladies cardiovasculaires plus élevé.

D'autre part, une étude de 2023 (20) a démontré que le taux du cholestérol remnant était plus élevé chez les diabétiques de type 2 ayant une maladie artérielle périphérique, et que ce taux était indépendamment lié à la gravité de la maladie. De plus, une étude menée par Yu et al. (21) a révélé que le cholestérol remnant était associé à un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2, et que ce risque est encore plus élevé lorsque le taux de LDL-C était également élevé. Cette étude (21) a également prouvé que l'hypertriglycéridémie et l'hypo-HDL-

cholestérolémie étaient associées à la mortalité cardiovasculaire.

Les taux normaux de cholestérol observés lors du DT2 masquent donc un profil lipidique athérogène caractérisé par des taux élevés de lipoprotéines riches en TG et de LDL modifiées et des particules de HDL dysfonctionnelles, tous issus des conséquences de l'insulino-résistance sur le métabolisme des lipides.

En effet, l'effet inhibiteur de l'insuline sur la synthèse de l'Apo B et sur la sécrétion des VLDL est perdu, engendrant alors une hypertriglycéridémie, exacerbée par la baisse du catabolisme des particules riches en TG suite à la diminution de l'activité de la LPL, à l'augmentation de l'expression de l'Apo C-III qui possède une activité inhibitrice vis-à-vis de la LPL, et à la glycation de leurs apoprotéines (6,7). Des particules de VLDL riches en CE et en TG appelées VLDL-1 se forment alors, elles sont plus athérogènes que les VLDL normales (6).

Le taux de VLDL peut être apprécié indirectement par le taux du cholestérol remnant qui représente le taux du cholestérol transporté par les lipoprotéines riches en TG et les particules issues de leur délipidation par la LPL, ce qui explique la corrélation entre le taux élevé de cholestérol remnant et l'hypertriglycéridémie dans l'étude (figures 3 et 6). De plus, le non-HDL-C présente aussi une corrélation positive très significative avec les TG du fait que le non-HDL-C permet d'apprécier le taux du cholestérol compris dans les particules riches en TG, leurs remnants et les LDL, comme l'illustre la figure 6.

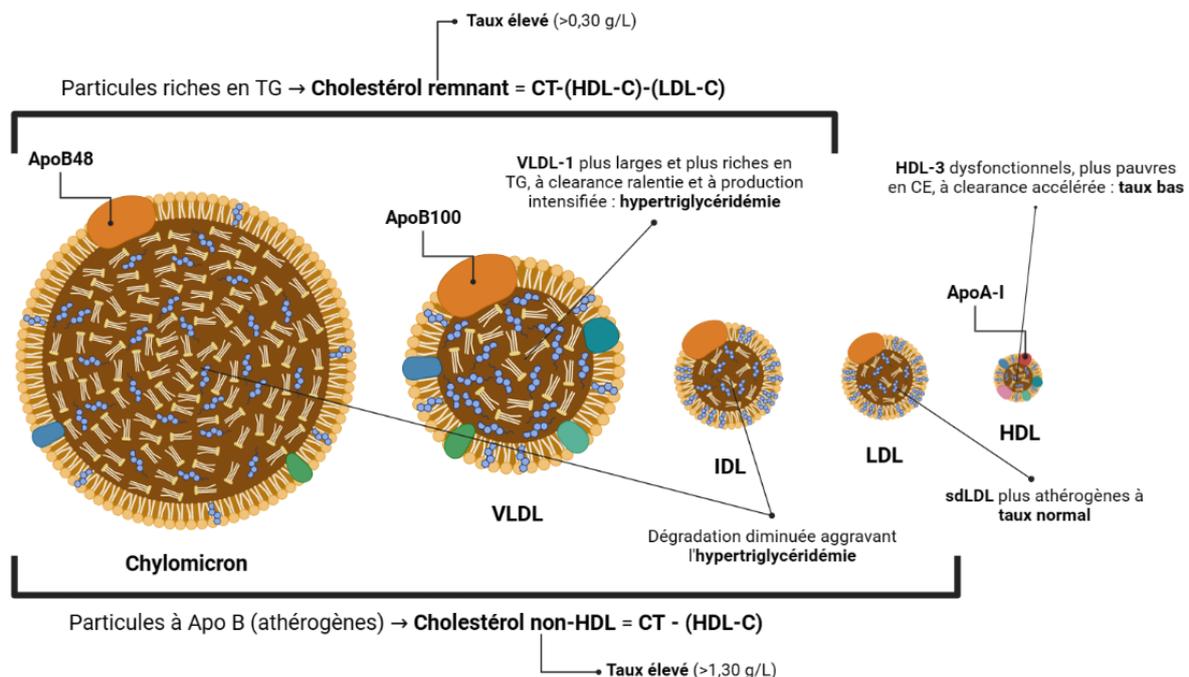


Figure 6. Modifications qualitatives et quantitatives des lipoprotéines observées chez les diabétiques de type 2

Des taux élevés de non-HDL-C, de cholestérol remnant et de TG sont associés à un risque cardiovasculaire élevé, indépendamment du taux de LDL-C (22). Cela s'explique par le fait que les remnants des particules riches en TG peuvent traverser l'endothélium où ils seront phagocytés par des macrophages sans avoir à être modifiés comme les particules de LDL. Ils peuvent également transporter beaucoup plus de cholestérol que les LDL vu leur plus grande taille. Leur concentration est aussi associée à l'inflammation et aux cardiopathies ischémiques (22).

Les lipoprotéines riches en TG peuvent aussi participer indirectement à l'athérogénèse en contribuant à la formation des sdLDL (small dense LDL) et à la diminution des taux de HDL-C. L'état d'insulino-résistance favorise l'action de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), augmentant le transfert du CE aux lipoprotéines riches en TG à partir des autres lipoprotéines, et des TG dans le sens contraire, donnant des particules modifiées de HDL et de LDL, appauvries en CE et enrichies en TG qui deviennent plus petites et plus denses après action de la lipase hépatique (6,7).

Cela mène à la formation de sdLDL qui sont plus petits et qui ont une grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima des vaisseaux sanguins leur permettant de passer facilement à travers la barrière endothéliale. Ils sont aussi plus susceptibles à l'oxydation, partiellement à cause de leur faible teneur en vitamines antioxydantes comme la vitamine E, et à la glycation, ce qui réduit leur clearance par diminution de leur affinité pour le LDL-R, prolongeant leur séjour dans la circulation et les rendant plus susceptibles à la phagocytose (6,9).

Les particules de HDL formées sont pauvres en CE et ont plus d'affinité pour la lipase hépatique. Elles sont donc plus rapidement catabolisées. Leur glycation diminue aussi leur effet antiathérogène (6).

Au vu de l'effet athérogène des lipoprotéines riches en TG, il existe maintenant des indices non traditionnels, permettant d'estimer le risque cardiovasculaire chez les diabétiques. C'est l'exemple de l'AIP qui reflète la relation entre les lipoprotéines pro-athérogènes (lipoprotéines riches en TG et leurs remnants) et antiathérogènes (HDL). Selon Regmi et al. (23), cet index est significativement corrélé à la CRPh, à la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi qu'au score de risque de Framingham.

Le taux normal du LDL-C retrouve donc un taux élevé d'Apo B. Son dosage chez les diabétiques ne permet donc pas d'interpréter correctement leur risque cardiovasculaire et ce, du fait qu'il sous-estime la contribution des particules riches en TG. L'AIP, le non-HDL-C et le cholestérol remnant seraient donc de meilleures mesures d'athérogénicité chez ces patients.

Cette étude s'est ensuite intéressée au rôle que joue l'inflammation sur le métabolisme lipidique. En effet, la CRP était positivement corrélée à l'AIP. Il est connu que l'inflammation est un facteur essentiel dans le développement et la progression de la plaque d'athérome. La rétention des remnants de lipoprotéines riches en TG au niveau de la barrière vasculaire stimule la réponse inflammatoire et le stress oxydatif. Les concentrations des lipoprotéines riches en TG sont aussi mieux corrélées au statut inflammatoire que le LDL (9).

Cette inflammation peut être due à la libération d'acides gras oxydés et de remnants suite à la lipolyse périphérique des particules riches en TG par la LPL, cela pourrait activer certaines voies pro-inflammatoires et pro-apoptotiques qui jouent un rôle important dans le mécanisme de la pathogenèse de l'athérosclérose (9).

D'une autre part, les remnants des particules riches en TG stimulent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et pro-apoptotiques dont le tumor necrosis factor- α (TNF- α) et l'interleukine 1 β (IL-1 β), qui contribuent à l'altération de l'endothélium vasculaire et donc à la formation et au développement de l'athérosclérose (9).

Outre cela, la défaillance rénale augmente le risque cardiovasculaire de façon considérable. Une différence significative entre les diabétiques avec ou sans atteinte rénale a été constatée quant au HDL-C, à la CRP, à l'AIP et au cholestérol remnant. Une corrélation négative a également été trouvée entre le DFG et l'AIP et le cholestérol remnant. Le test de Chi-deux démontre aussi une association significative entre la défaillance rénale et l'hypo-HDL-cholestérolémie et l'AIP élevé.

Plusieurs études ont mis en évidence que la dyslipidémie diabétique est exacerbée au cours de la défaillance rénale. En effet, l'étude de Sacks et al. (24) a démontré que la néphropathie diabétique était associée à l'hypertriglycéridémie et à l'hypo-HDL-cholestérolémie chez les patients atteints du diabète de type 2 chez qui le taux de LDL-C était normal.

Une étude japonaise (25) a également démontré que le DFG était positivement corrélé avec le taux de HDL-C, le logarithme du sd-LDL-C, le logarithme des TG, et le logarithme du cholestérol des lipoprotéines riches en TG, et négativement avec l'Apo C-III. L'étude a également recensé une association significative du DFG et de la microalbuminurie avec le HDL-C, le logarithme des TG, le logarithme du cholestérol des lipoprotéines riches en TG, et l'Apo C-III, indépendamment de l'âge, de l'indice de masse corporelle, et de l'HbA_{1c}. Cette étude a mis en évidence que la protéinurie et l'atteinte rénale étaient fortement impliquées dans la sévérité de la dyslipidémie, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire en cas de néphropathie diabétique.

La dyslipidémie diabétique serait aussi un facteur aggravant de la défaillance rénale en causant une glomérulosclérose. Il a été démontré que les cellules mésangiales et les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) exprimaient des récepteurs pour les lipoprotéines riches en TG qui favorisent l'inflammation et conduisent à la production excessive de matrice extracellulaire (26). D'une autre part, les particules oxydées de LDL se lient au Scavenger Receptor de ces mêmes cellules, aggravant encore plus la production de la matrice extracellulaire et conduisant à la sécrétion de chimiokines qui attirent des monocytes aux glomérules, engendrant l'infiltration des macrophages qui se transforment en cellules spumeuses après phagocytose des LDL oxydés, exacerbant l'état inflammatoire (26).

Pour ce qui est de l'acide urique, il est connu qu'il augmente le risque de maladies cardiovasculaires et ce, par des mécanismes non très bien élucidés (27). Dans cette étude, l'acide urique présente une corrélation positive avec les TG, et négative avec l'HDL-C. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par Mundhe et Mhasde en 2016 (28).

L'acide urique joue un rôle dans la régulation du stress oxydatif, de l'inflammation et des enzymes du métabolisme glucidique et lipidique, ce qui pourrait expliquer le rapport entre l'hyperuricémie et le développement du syndrome métabolique qui associe obésité abdominale, intolérance au glucose, insulino-résistance, dyslipidémie et hypertension (29).

Conclusion

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire important, en partie à cause de la dyslipidémie qui lui est secondaire. Cette dyslipidémie se caractérise par des modifications qualitatives et quantitatives qui contribuent fortement à l'athérogénèse, telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypo-HDL-cholestérolémie et la formation de sdLDL. Ces modifications peuvent actuellement être décelées indirectement via des indices d'athérogénicité calculés : l'AIP, le non-HDL-C et le cholestérol remnant. Ces indices permettent de mieux interpréter le risque thrombo-athérogène chez ces sujets très souvent normo-cholestérolémiques, notamment en cas d'hypertriglycéridémie.

Au vu du grand risque athérogène encouru par les patients diabétiques de type 2, et lié à l'hypertriglycéridémie, il est indispensable d'introduire les indices d'athérogénicité dans le bilan d'exploration biologique des dyslipidémies. L'association de ces indices aux marqueurs de risque cardiovasculaire traditionnels permet d'instaurer des mesures préventives appropriées afin de réduire efficacement le risque athérogène dans cette population.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

Pr. MAKRELOUF M.

Références bibliographiques

1. Diabetes [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2019;13(2):188-94.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai S, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
4. West KM, Ahuja M, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes Care. 1983;6(4):361-9.
5. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: the Strong Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(3):830-5.
6. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 1 mai 2015;58(5):886-99.
7. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther. 1 juin 2016;7(2):203-19.
8. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. Curr Diab Rep. 2017;17(11):1-10.
9. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Lipids Health Dis. 6 déc 2017;16(1):233.

10. Basu D, Bornfeldt KE. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. *Front Endocrinol* [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00504>
11. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2020;69(4):508-16.
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 7 janv 2020;41(2):255-323.
13. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodae G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran*. 25 juill 2015;29:240.
14. Sabahelkhier M, Awadllah M, Idrees A, Mohammed A, Idris M. A study of lipid profile Levels of Type II Diabetes Mellitus. *Nova J Med Biol Sci*. juill 2016;5.
15. Pandeya A, Sharma M, Regmi P, Basukala A, Lamsal M. Pattern of dyslipidemia and evaluation of non-HDL cholesterol as a marker of risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Nepal Med Coll J NMCJ*. déc 2012;14(4):278-82.
16. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 1 juill 2019;13(4):2387-92.
17. Nachi M, Kihel I, Dali-ali A, Gourine M, Benrahal-taleb F. Profil glucido-lipidique et risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. *J Fac Médecine*. 25 déc 2022;6(2):787-94.
18. Idris I, Al-Ubaidi F. Discordance between non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels in patients with diabetes without previous cardiovascular events. *Diabetes Metab*. sept 2010;36(4):299-304.
19. Cao Y, Yan L, Guo N, Yu N, Wang Y, Cao X, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. janv 2019;147:1-8.
20. Song Y, Zhao Y, Bai X, Cheng W, Wang L, Shu M, et al. Remnant cholesterol is independently associated with an increased risk of peripheral artery disease in type 2 diabetic patients. *Front Endocrinol* [Internet]. 2023 [cité 16 juin 2023];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1111152>
21. Yu D, Wang Z, Zhang X, Qu B, Cai Y, Ma S, et al. Remnant Cholesterol and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Incident Diabetic Nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2021;106(12):3546-54.
22. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis Progression and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nov 2016;36(11):2133-5.
23. Regmi P, Baral B, Raut M, Khanal MP. Atherogenic index of plasma for prediction of future cardiovascular disease in prediabetes and diabetes population. *Atherosclerosis*. 1 sept 2016;252:e120.
24. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 4 mars 2014;129(9):999-1008.
25. Hirano T, Satoh N, Kodera R, Hirashima T, Suzuki N, Aoki E, et al. Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetes cohort. *J Diabetes Investig*. avr 2022;13(4):657-67.
26. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Ren Replace Ther*. 2 mai 2016;2(1):16.
27. Cibičková L, Karásek D. [Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases]. *Vnitr Lek*. 2016;62(11):919-23.

28. Mundhe S, Mhasde D. The study of prevalence of hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Med.* 2016;241-9.
29. Lima WG, Martins-Santos MES, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie.* sept 2015;116:17-23.