

# Thérapeutiques anti-oxydantes et anti-AGE : bilans et perspectives

par Dominique Bonnefont-Rousselot

Laboratoire de Biochimie Métabolique et Clinique, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France

Reçu le 17 octobre 2001

## RÉSUMÉ

Les patients diabétiques présentent un état de stress oxydant, c'est-à-dire de déséquilibre entre espèces réactives de l'oxygène et défenses anti-oxydantes, au profit des premières. Ce stress oxydant, qui s'accompagne de la formation de produits de glycation avancée (AGE), est impliqué dans la survenue de complications diabétiques. Il peut donc être particulièrement intéressant de proposer chez ces patients des molécules anti-oxydantes et/ou anti-AGE, en tant que thérapeutique complémentaire.

Les anti-oxydants peuvent être des molécules classiques telles que vitamine E, acide lipoïque ou N-acétylcystéine. Ainsi, un traitement par la vitamine E peut améliorer l'action de l'insuline et l'équilibre glycémique, comme le montre l'abaissement de la glycémie et des valeurs d'hémoglobine glyquée et de fructosamine. En outre, cette supplémentation diminue la peroxydation lipidique au niveau plasmatique ainsi que l'oxydabilité des lipoprotéines de basse densité (LDL), phénomène impliqué dans le processus d'athérogenèse. Ce type de supplémentation permet aussi de lutter contre les complications du type rétinopathie.

Une deuxième catégorie de molécules concerne celles susceptibles de s'opposer aux effets des produits de glycation avancés (AGE). Elles peuvent agir :

- soit en empêchant l'action cellulaire des AGE, par le biais d'un antagonisme au niveau des récepteurs spécifiques (RAGE); c'est le cas des RAGE solubles;

- soit en inhibant la formation des AGE, par le piégeage d'intermédiaires carbonyles réactifs. Des composés nucléophiles tels que la pyridoxamine, le

ténilsétam, la 2,3-diaminophénazone, l'OPB-9195 ou l'aminoguanidine sont capables d'assurer cette action. L'aminoguanidine s'est révélée capable de limiter le développement des principales complications du diabète chez l'animal. Un essai en double aveugle a été mené aux États-Unis et au Canada chez des diabétiques de type 2 afin d'étudier l'effet de l'aminoguanidine sur la progression de la néphropathie diabétique. Nous reparlerons d'une autre molécule guanidique capable de piéger les AGE, la metformine, dans la dernière partie de cet exposé.

Une troisième catégorie de molécules est constituée par des anti-diabétiques oraux présentant des propriétés anti-oxydantes. Il s'agit de thiazolidinediones (troglitazone) et de sulfonylurées (gliclazide). Ainsi, la troglitazone et le gliclazide sont capables de diminuer la susceptibilité des LDL à l'oxydation mais aussi l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, étape précoce dans le processus d'athérogenèse et stimulée par les LDL oxydées.

Enfin, une voie d'avenir est représentée par des anti-diabétiques oraux présentant à la fois des propriétés anti-oxydantes et anti-AGE. Ainsi, un anti-diabétique oral très utilisé, la metformine ou diméthylbiguanide, permet de prévenir les complications du diabète non seulement en abaissant la glycémie, mais aussi en inhibant la formation des AGE et en stimulant les défenses anti-oxydantes. Cette dernière voie thérapeutique représente ainsi une voie d'avenir dans le domaine de la diabétologie, visant à obtenir à la fois un meilleur contrôle glycémique et de moindres complications diabétiques.

## SUMMARY Antioxidant and anti-AGE therapy : appraisal and prospects

Diabetic patients exhibit an oxidative stress status, that is an imbalance between reactive oxygen species and antioxidant defences, in favour of the first ones. This oxidative stress, together with formation of advanced glycation endproducts (AGEs), is involved in diabetic complications. It could thus be of great interest to propose antioxidant and/or anti-AGE the-

rapeutics as complementary treatment in these patients.

Antioxidants can be classical molecules such as vitamin E, lipoic acid or N-acetylcysteine. Thus, vitamin E supplementation can improve insulin efficiency and glycemic equilibrium, as shown by the decrease of glycaemia, glycated haemoglobin and fructosamine

values. In addition, this kind of supplementation lowers plasma lipid peroxidation and oxidizability of low density lipoproteins, which is involved in the atherogenesis process. Moreover, it allows to fight against complications such as retinopathy.

A second category is represented by molecules able to fight against the effects of glycation end-products (AGEs). They can act:

- either by preventing cellular action of AGEs; this is obtained with soluble receptors of advanced glycation endproducts (sRAGE);

- or by inhibiting AGE formation (scavenging of reactive carbonyl intermediates). Nucleophilic compounds such as pyridoxamine, tenilsetam, 2,3-diaminophenazone, OPB-9195 or aminoguanidine can act in this way. Aminoguanidine is able to limit the development of the main diabetes-associated complications in animals. A double-blind clinical assay has been conducted in type 2 diabetic patients in the United States and the Canada, in order to determine if aminoguanidine is able to slow down the progression of diabetes-induced nephropathy. We will discuss

about another guanidic molecule, i.e. metformin, which is also able to scavenge AGEs, in the last part of this review.

A third category of molecules is constituted by oral antidiabetic molecules exhibiting antioxidant properties. They are thiazolidinediones (troglitazone) and sulfonylureas (gliclazide). Troglitazone and gliclazide can thus decrease LDL oxidizability and monocyte adhesion to endothelial cells, which is an early step in the atherogenesis process and which is stimulated by oxidised LDLs.

Finally, a prospective way is devoted to oral anti-diabetic drugs exhibiting both antioxidant and anti-AGE properties. A very used antidiabetic drug of interest is metformin (dimethylbiguanide), since it can prevent diabetes complications not only by lowering glycaemia, but also by inhibiting AGE formation and by stimulating antioxidant defences. The latter therapeutic approach constitutes a future way in the diabetes area, in order both to obtain a better glycaemic control and a least development of diabetic complications.

Le diabète comporte un état de stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes (en particulier des radicaux libres) et les défenses anti-oxydantes. Cet état de stress oxydant semble impliqué dans les atteintes tissulaires rencontrées au cours du diabète (Betteridge, 2000) et représente un nouveau facteur de risque pour les maladies coronariennes chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans ces conditions, il est nécessaire de pouvoir mettre en évidence l'oxydation des cibles cellulaires et/ou l'abaissement des défenses anti-oxydantes chez les diabétiques, grâce à l'utilisation de marqueurs appropriés. Trois types de marqueurs du stress oxydant sont utilisés classiquement pour évaluer les dommages oxydatifs: ce sont les marqueurs de peroxydation lipidique, d'oxydation protéique et d'oxydation de l'ADN. Parallèlement, il est possible de mettre en évidence un déficit des défenses anti-oxydantes, grâce au dosage des systèmes anti-oxydants enzymatiques et non enzymatiques (Bonfont-Rousselot *et al.*, 2000; West, 2000). Cet état de stress oxydant justifie l'essai de thérapeutiques anti-oxydantes complémentaires au cours du diabète. Par ailleurs, ce stress oxydant s'accompagnant de la formation de produits de glycation avancés (AGE) impliqués dans les complications de la pathologie diabétique, il est judicieux de rechercher des molécules susceptibles d'inhiber la formation de ces AGE ou d'empêcher leur action au niveau cellulaire en se liant à leurs récepteurs spécifiques (Fig. 1).

Étant donné les déficits en anti-oxydants mis en évidence au cours du diabète et l'implication du stress oxydant dans les complications diabétiques, une supplémentation par des *anti-oxydants* pourrait permettre de retarder l'apparition ou le développement des complications vasculaires (Hayoz *et al.*, 1998). Des données sont

disponibles sur l'effet de traitements par des anti-oxydants classiques tels que la vitamine E, l'acide lipoïque ou la N-acétylcystéine. Le traitement par la vitamine E de rats rendus diabétiques par la streptozotocine conduit à une diminution de la peroxydation lipidique, à un accroissement du contenu cellulaire en glutathion réduit et à une activité augmentée de la superoxyde dismutase (SOD), comparativement à des animaux non traités, ceci suggérant que la supplémentation par la vitamine E pourrait réduire en partie le déséquilibre entre oxydants et anti-oxydants (Kinalski *et al.*, 1999). Chez les sujets diabétiques, une supplémentation par la vitamine E conduit à améliorer les effets de l'insuline et l'équilibre glycémique (Paolisso *et al.*, 1993; Jain *et al.*, 1996a; Sharma *et al.*, 2000), comme le montre l'abaissement de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine; elle contribue aussi à une diminution de la peroxydation lipidique plasmatique et de l'oxydabilité des lipoprotéines de basse densité (LDL) (Jain *et al.*, 1996b; Anderson *et al.*, 1999; Chigh *et al.*, 1999; Jain *et al.*, 2000). En outre, la supplémentation en vitamine E pourrait normaliser le flux sanguin dans le diabète (Chung *et al.*, 1998; Bursell *et al.*, 1999) ainsi que la fonction des cellules endothéliales (Skyrme-Jones *et al.*, 2000). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas décrit clairement d'effet protecteur de la supplémentation de vitamine E, en particulier sur le pourcentage d'hémoglobine glyquée (Reaven *et al.*, 1995; Fuller *et al.*, 1996), et une étude rapporte même que la vitamine E pourrait altérer l'action de l'insuline et aggraver l'hypofibrinolyse chez les diabétiques obèses de type 2 (Skrha *et al.*, 1999). Aussi les résultats des essais de supplémentation par la vitamine E restent-ils divergents, et l'utilisation d'une combinaison d'anti-oxydants pourrait présenter un intérêt puisque les

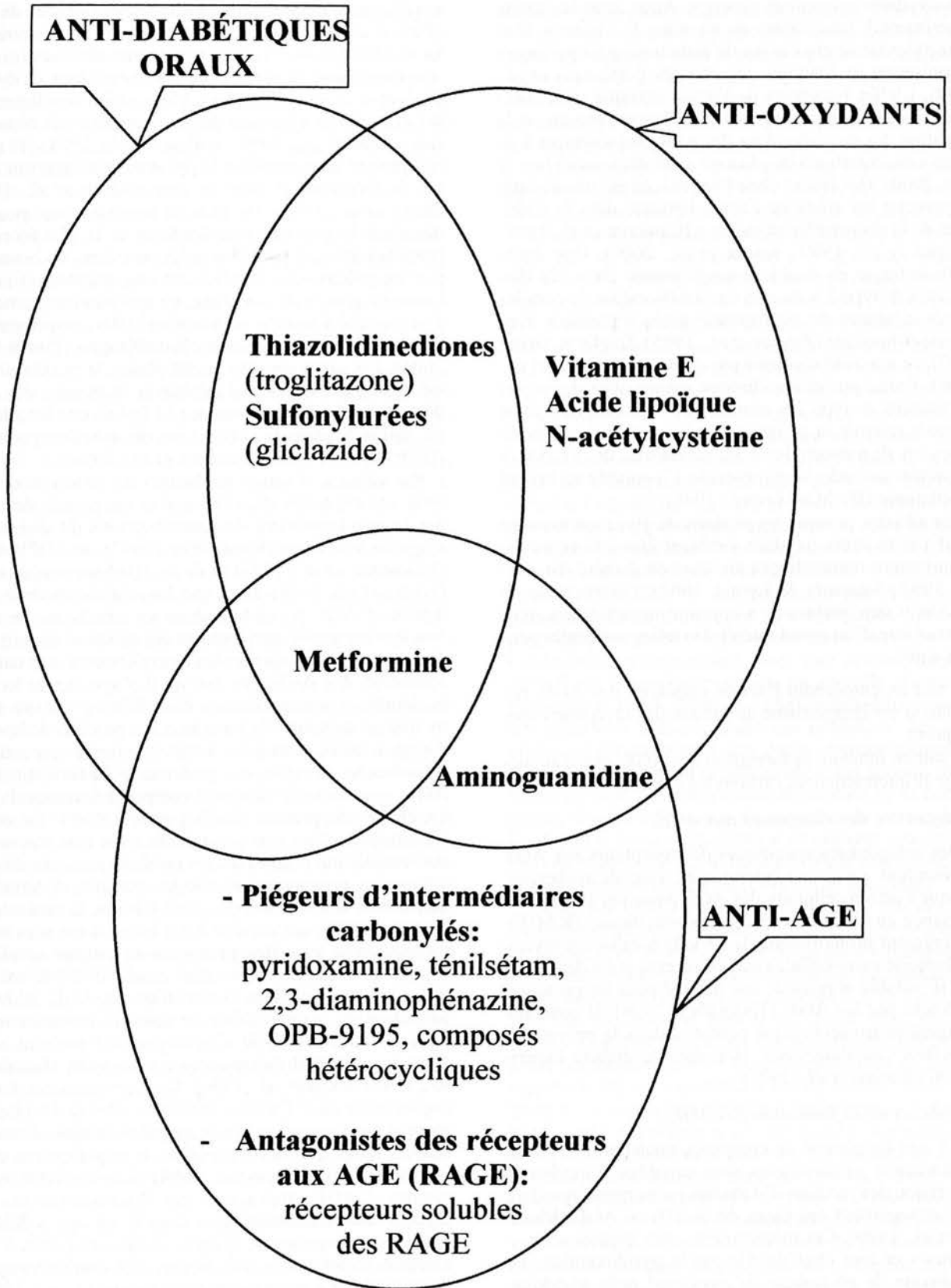


FIG. 1. – Thérapeutiques complémentaires anti-oxydantes et anti-AGE.

anti-oxydants agissent en synergie. Ainsi, dans le diabète expérimental, l'utilisation de vitamine E, vitamine C et N-acétylcystéine chez la souris diabétique peut permettre de préserver la fonction des cellules  $\beta$  (Kaneto *et al.*, 1999). L'effet bénéfique de l'acide lipoïque (non commercialisé en France) sur la peroxydation lipidique et la glycation des protéines dans des hématies soumises à de fortes concentrations de glucose a été démontré (Jain & Lim, 2000). Des études chez l'animal ont été menées afin d'apprécier les effets de l'acide lipoïque dans le traitement de la neuropathie diabétique (Cameron *et al.*, 1998; Keegan *et al.*, 1999; Kocak *et al.*, 2000). Une étude multicentrique en double aveugle menée chez 328 diabétiques de type 2 a montré une amélioration de certains signes cliniques de neuropathie après traitement avec l'acide  $\alpha$ -lipoïque (Ziegler *et al.*, 1995; Ziegler & Gries, 1997), ce qui a été confirmé par d'autres (Androne *et al.*, 2000). Enfin, une étude clinique menée chez des sujets diabétiques de type 2 a montré que la N-acétylcystéine pourrait ralentir la progression des dommages vasculaires en diminuant les concentrations de VCAM-1 ("vascular cell adhesion molecule-1") soluble au niveau plasmatique (De Mattia *et al.*, 1998).

Par ailleurs, puisque les produits de glycation avancée (AGE) et le stress oxydant semblent être à l'origine de perturbations métaboliques au cours du diabète (Brownlee, 1992; Kennedy & Lyons, 1997), l'élaboration de molécules susceptibles de s'opposer aux effets des AGE pourrait être d'un grand intérêt. De telles molécules peuvent agir :

- soit en empêchant l'action cellulaire des AGE, par le biais d'un antagonisme au niveau des récepteurs spécifiques;
- soit en inhibant la formation des AGE, grâce au piégeage d'intermédiaires carbonyles réactifs.

#### *Antagonistes des récepteurs aux AGE*

Des antagonistes spécifiques des récepteurs aux AGE représentent aussi une intéressante voie de recherche, puisque l'action cellulaire des AGE passe par leur reconnaissance au niveau de récepteurs spécifiques (RAGE). Le fragment protéolytique de 35 kDa localisé au niveau du domaine extra-cellulaire de ce récepteur est dénommé RAGE soluble et possède une affinité pour les protéines modifiées par les AGE (Thornalley, 1998). Il constitue un agent pharmacologique potentiel dans la prévention des effets vasculaires des AGE dans le diabète expérimental (Renard *et al.*, 1997).

#### *Inhibiteurs de la formation des AGE*

Il s'agit en général de composés nucléophiles. Ainsi, de nouveaux médicaments sont capables d'inhiber la conversion des produits d'Amadori (cétoamines résultant du réarrangement des bases de Schiff) en AGE (Khali-fah *et al.*, 1999). Ces médicaments sont appelés « Amadorines » et leur chef de file est la pyridoxamine. La pyridoxine, le phosphate de pyridoxal et la pyridoxamine constituent le groupe des vitamines B<sub>6</sub> qui sont inter-convertibles au sein de la cellule. Un déficit en

pyridoxine a été rapporté dans les deux types de diabète (Ellis *et al.*, 1991). Des essais cliniques ont montré que la supplémentation avec la pyridoxine abaissait les taux d'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2 (Solomon *et al.*, 1989) et avait des effets bénéfiques sur les symptômes cliniques de neuropathie et de rétinopathie (Ellis *et al.*, 1991; Cohen *et al.*, 1984). Il a été récemment démontré que la pyridoxamine pouvait inhiber la formation d'AGE *in vitro* (Booth *et al.*, 1996; Booth *et al.*, 1997). De plus, la pyridoxamine pourrait diminuer la peroxydation lipidique et la glycation des protéines induites par l'hyperglycémie dans les hématies, par un mécanisme impliquant une augmentation de l'activité (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase, ce qui pourrait participer à sa capacité à retarder ou à inhiber le développement des dégâts cellulaires chez les sujets diabétiques (Jain & Lim, 2001). Par ses propriétés nucléophiles, la pyridoxamine est également capable d'inhiber la formation des produits de lipoxydation avancée (ALE) tels que les adduits du malondialdéhyde (MDA) ou du 4-hydroxynonéol (HNE) avec la lysine (Onorato *et al.*, 2000).

Par ailleurs, d'autres inhibiteurs de la formation des AGE ont été testés chez l'animal et ont permis de retarder le développement des complications du diabète. Il s'agit du ténilsétam (Shoda *et al.*, 1997), de l'OPB-9195 (Nakamura *et al.*, 1997) et de la 2,3-diaminophénazine (Soulis *et al.*, 1999). Bien que les inhibiteurs de la formation d'AGE présentent diverses structures, ce sont tous des composés nucléophiles qui agiraient en piégeant des intermédiaires carbonyles réactifs intervenant dans la formation des AGE. Du fait qu'il s'agit de molécules nucléophiles non spécifiques, ces inhibiteurs jouent aussi un rôle en diminuant la formation des produits de lipoxydation avancée. Parmi les autres composés susceptibles d'inhiber la glycation des protéines et la formation des AGE, une nouvelle classe de composés hétérocycliques est en développement (Rahbar *et al.*, 1999). En outre, l'aminoguanidine (ou pimagedine) est une hydrazine nucléophile qui réagit avec les produits précoces de glycation des protéines, tels que les produits d'Amadori. Elle inhibe la formation des AGE tels que la pentosidine (Nilsson, 1999) qui conduit à des liaisons intra- et intermoléculaires avec des protéines de longue demi-vie comme le collagène (Brownlee *et al.*, 1986). L'aminoguanidine diminue donc la formation des AGE, inhibe la formation de malondialdéhyde dans les hématies incubées avec du peroxyde d'hydrogène, et pourrait ainsi avoir un potentiel thérapeutique intéressant (Bucala *et al.*, 1995; Jakus *et al.*, 1999). Un traitement par l'aminoguanidine chez l'animal inhibe en effet le développement et la progression des principales complications du diabète telles que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (Guillausseau, 1994). Les concentrations rénales d'AGE, appréciées par fluorescence ou par dosage radio-immunologique chez le rat, qui s'élèvent après trois semaines de diabète comparativement à des animaux témoins non diabétiques, sont diminuées après traitement par l'aminoguanidine (Youssef *et al.*, 1999). De plus, l'aminoguanidine, structuralement proche de la N-nitro-L-arginine, est capable de prévenir les modifi-

cations vasculaires qui sont induites par le diabète expérimental et qui seraient médiées par la production de monoxyde d'azote (Corbett *et al.*, 1992; Joly *et al.*, 1994). Par ailleurs, des propriétés anti-oxydantes spécifiques de l'aminoguanidine ont été mises en évidence *in vitro*. Ainsi, elle est capable d'inhiber la peroxydation des LDL initiée par les ions cuivriques (Picard *et al.*, 1992; Philis-Tsimikas *et al.*, 1995) ou par les radicaux libres  $\cdot\text{OH}/\text{O}_2^-$  (Lisfi *et al.*, 2000). Un effet directement piègeur des radicaux hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ) et peroxyde ( $\text{RO}_2\cdot$ ) a en effet été démontré (Lisfi *et al.*, 1997; Courderot-Masuyer *et al.*, 1999). L'aminoguanidine s'avère également capable d'inhiber la production de radicaux libres, la formation de produits de peroxydation lipidique et l'apoptose de cellules rétiniennees soumises à un stress oxydant (Giardino *et al.*, 1998). Afin d'étudier *in vivo* l'effet de l'aminoguanidine sur la peroxydation lipidique dans le diabète, l'aminoguanidine a été donnée pendant neuf semaines à des rats rendus diabétiques par traitement par la streptozotocine; la peroxydation lipidique a été mesurée dans le plasma (hydroperoxydes lipidiques) et dans les membranes érythrocytaires (malondialdéhyde et substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique au niveau des membranes) (Ihm *et al.*, 1999). La peroxydation lipidique a été significativement diminuée chez les rats traités par l'aminoguanidine comparativement aux rats non traités, ce qui confirmait les données d'une étude antérieure (Kedziora-Kornatowska *et al.*, 1998). Les résultats de cette étude suggèrent donc que l'aminoguanidine pourrait avoir des effets bénéfiques additionnels chez l'Homme en tant qu'anti-oxydant et anti-AGE, dans un essai préventif contre les complications vasculaires du diabète. Des essais cliniques indépendants multicentriques portant sur l'effet de l'aminoguanidine dans le diabète de type 1 et de type 2 sont en cours afin de suivre les conséquences du traitement sur la protéinurie, la progression de l'insuffisance rénale, et la progression de la rétinopathie (Friedman, 1999). Ainsi, un essai randomisé en double aveugle contre un placebo, comparant l'effet de deux doses d'aminoguanidine sur la progression de la néphropathie diabétique, a été mené chez 599 diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale; cette étude faisait intervenir 84 centres dans les États-Unis et le Canada (Freedman *et al.*, 1999). Le suivi devait être de deux ans après la date de randomisation du dernier patient inclus à l'étude, de sorte que l'essai s'est terminé en mars 1998. Les résultats de cette étude devraient contribuer à déterminer si l'aminoguanidine est capable de ralentir la progression de la maladie rénale diabétique.

Enfin, nous reparlerons d'une autre molécule à structure guanidique capable d'inhiber la formation des AGE, la metformine (diméthylbiguanide), dans la dernière partie de cette revue.

Une troisième catégorie de molécules est constituée par certains médicaments anti-diabétiques présentant des propriétés anti-oxydantes (mais sans effet anti-AGE); parmi eux, les thiazolidinediones sont particulièrement intéressantes. À titre d'exemple, la structure chimique de la troglitazone combine celle d'une thiazolidinedione et

celle de l' $\alpha$ -tocophérol (noyau chromanol). Elle s'est avérée capable d'inhiber la peroxydation lipidique et la cataractogénèse induites par le galactose dans des cellules de Rat (Yokoyama *et al.*, 1999). De façon similaire, la troglitazone peut inhiber l'oxydation des LDL induite par les ions  $\text{Cu}^{2+}$  et la capture et la dégradation de ces LDL par les macrophages, en agissant comme anti-oxydant en phase aqueuse en plus de son effet sur l'homéostasie du glucose (Crawford *et al.*, 1999). L'activité anti-oxydante de la troglitazone semble également impliquée dans l'inhibition de l'expression de molécules d'adhésion telles que ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1), VCAM-1 et la E-sélectine sur les cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVECs) induite par exemple par les LDL oxydées (Cominacini *et al.*, 1999). Cette réduction d'expression est suivie en parallèle par une chute significative de la translocation de NF- $\kappa\text{B}$  (Cominacini *et al.*, 1999). De même, les sulfonilurées peuvent présenter une activité anti-oxydante. Ainsi, en plus des effets bénéfiques vasculaires sur les anomalies hémorrhéologiques observées dans la maladie vasculaire diabétique (Jennings, 2000), le gliclazide diminue l'oxydation des LDL et l'adhésion monocyttaire aux cellules endothéliales, suggérant un effet bénéfique de ce médicament dans la prévention de l'athérosclérose associée au diabète de type 2 (Renier *et al.*, 2000a; Renier *et al.*, 2000b). Le traitement par le gliclazide induit aussi une diminution des peroxydes lipidiques plasmatiques et une augmentation de l'activité de la Cu,Zn-SOD érythrocytaire, avec une activité piègeuse de radicaux libres indépendante du contrôle glycémique (Jennings & Belch, 2000). Le gliclazide semble posséder des propriétés anti-oxydantes qui produisent des effets cliniques mesurables à des doses thérapeutiques. En effet, l'administration de gliclazide à des patients diabétiques de type 2 conduit à une diminution de la concentration des 8-isoprostanes (marqueurs de peroxydation lipidique) et à une augmentation du pouvoir anti-oxydant total du plasma, de l'activité superoxyde dismutase et de la concentration des thiols (O'Brien *et al.*, 2000).

Enfin, une voie d'avenir est représentée par des anti-diabétiques oraux présentant à la fois des propriétés anti-oxydantes et anti-AGE. Une molécule particulièrement intéressante est la metformine (ou diméthylbiguanide), antidiabétique oral qui présente à la fois une activité anti-oxydante et anti-AGE. Ainsi, chez des rats soumis à un régime riche en fructose (régime conduisant à une insulino-résistance), la metformine (qui est la seule biguanide encore commercialisée en France) peut améliorer les activités anti-oxydantes érythrocytaires (Cu,Zn-SOD, GSH-Px) (Faure *et al.*, 1999). Elle augmente également la concentration sanguine en glutathion réduit, habituellement abaissée chez les animaux diabétiques (Ewis & Abdel-Rahman, 1995; Ewis & Abdel-Rahman, 1997; Faure *et al.*, 1999), indépendamment de son effet sur l'activité de l'insuline. De plus, la metformine est capable de prévenir la glycation du collagène dans un modèle de diabète canin (Jyothirmayi *et al.*, 1998). Du fait que les composés à groupement guanidine peuvent bloquer les groupements dicarbonyles (Ruggiero-Lopez

*et al.*, 1995), les effets de la biguanide metformine ont été recherchés vis-à-vis de la formation du méthylglyoxal dans le diabète de type 2. En effet, la metformine réduit les concentrations de méthylglyoxal (composé dicarboxylé supposé être impliqué dans les complications diabétiques en tant que précurseur des AGE) (Beisswenger *et al.*, 1999). Ainsi, le traitement par la metformine peut prévenir les complications du diabète non seulement en abaissant la glycémie, mais aussi en inhibant la formation des AGE (Tanaka *et al.*, 1999). De plus, un traitement de quatre semaines par la metformine chez des patients obèses diabétiques récemment diagnostiqués a conduit à une diminution des taux érythrocytaire et plasmatique de malondialdéhyde et à un accroissement des activités érythrocytaires de la Cu,Zn-SOD, de la catalase et de la concentration de glutathion réduit (Pavlovic *et al.*, 2000).

En conclusion, étant donné la production accrue de radicaux libres, en particulier provenant des processus de glycation ou de peroxydation, et la diminution des systèmes de défense anti-oxydants au cours du diabète, l'utilisation d'anti-oxydants est une voie de recherche prometteuse pour une thérapie complémentaire. À part les anti-oxydants classiques (vitamine E, N-acétylcystéine, acide lipoïque) utilisés pour diminuer le stress oxydant, les anti-diabétiques oraux eux-mêmes (metformine, troglitazone, gliclazide) peuvent présenter une activité anti-oxydante indépendante de leur action sur le contrôle glycémique, ce qui leur confère un fort potentiel thérapeutique. En outre, la prévention de la formation des AGE par des médicaments tels que l'aminoguanidine ou la pyridoxamine (ou, dans le cadre des anti-diabétiques oraux, la metformine) pourrait aider à retarder le développement des complications diabétiques au niveau du rein, de l'œil, des vaisseaux sanguins et des nerfs.

## BIBLIOGRAPHIE

- Anderson J. W., Gowri M. S., Turner J., Nichols L., Diwadkar V. A., Chow C. K. & Oeltgen P.R., Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1999, 18, 451-461.
- Androne L., Gavan N. A., Veresiu I. A. & Orasan R., *In vivo* effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo*, 2000, 14, 327-330.
- Beisswenger P. J., Howell S. K., Touchette A. D., Lal S. & Szwergold B. S., Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, 48, 198-202.
- Betteridge D. J., What is oxidative stress? *Metabolism*, 2000, 49, 3-8.
- Bonnefont-Rousselot D., Bastard J. P., Jaudon M. C. & Delattre J., Consequences of the diabetic status on the oxidant-antioxidant balance. *Diabetes Metab.*, 2000, 26, 163-176.
- Booth A. A., Khalifah R. G. & Hudson B. G., Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end products: comparison with aminoguanidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 220, 113-119.
- Booth A. A., Khalifah R. G., Todd P. & Hudson B. G. *In vitro* kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, S430-S437.
- Brownlee M., Vlassara H., Kooney A., Ulrich P. & Cerami A., Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986, 232, 1629-1632.
- Brownlee M., Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1835-1843.
- Bucala R. & Vlassara H., Advanced glycosylation endproducts in diabetic renal disease: clinical measurement, pathophysiological significance, and prospects for pharmacological inhibition. *Blood Purif.*, 1995, 13, 160-170.
- Bursell S. E., Clermont A. C., Aiello L. P., Aiello L. M., Schlossman D. K., Feener E. P., Laffel L. & King G. L., High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1245-1251.
- Cameron N. E., Cotter M. A., Horrobin D. H. & Tritschler H. J., Effects of alpha lipoic acid on neuromuscular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia*, 1998, 41, 390-399.
- Chugh S. N., Kakkar R., Kalra S. & Sharma A., An evaluation of oxidative stress in diabetes mellitus during uncontrolled and controlled state and after vitamin E supplementation. *J. Assoc. Physicians India*, 1999, 47, 380-383.
- Chung T. W., Yu J. J. & Liu D. Z., Reducing lipid peroxidation stress of erythrocyte membrane by  $\alpha$ -tocopherol nicotinate plays an important role in improving blood rheological properties in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabet. Med.*, 1998, 15, 380-385.
- Cohen K. L., Gorecki G. A., Silverstein S. B., Ebersole J. S. & Solomon L. R., Effect of pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) on diabetic patients with peripheral neuropathy. *J. Am. Pediatrics Assoc.*, 1984, 74, 393-397.
- Cominacini L., Garbin U., Pasini A. F., Davoli A., Campagnola M., Rigoni A., Toretti L. & Lo Cascio V., The expression of adhesion molecules on endothelial cells is inhibited by troglitazone through its antioxidant activity. *Cell Adhes. Commun.*, 1999, 7, 223-231.
- Corbett J. A., Tilton R. G., Chang K., Hasan K. S., Ido Y., Wang J. L., Sweetland M. A., Lancaster J. R. Jr, Williamson J. R. & McDaniel M. L., Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes*, 1992, 41, 552-556.
- Courderot-Masuyer C., Dalloz F., Maupoil V. & Rochette L., Antioxidant properties of aminoguanidine. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1999, 13, 535-540.
- Crawford R. S., Mudaliar S. R., Henry R. R. & Chait A., Inhibition of LDL oxidation *in vitro* but not *ex vivo* by troglitazone. *Diabetes*, 1999, 48, 783-790.
- De Mattia G., Bravi M. C., Laurenti O., Cassone-Faldetta M., Proietti A., De Luca O., Armiento A. & Ferri C., Reduction of oxidative stress by oral N-acetylcysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia*, 1998, 41, 1392-1396.
- Ellis J. M., Folkers K., Minadeo M., Vanbuskirk R., Xia L. & Tamagawa H., A deficiency of vitamin B<sub>6</sub> is a plausible molecular basis of the retinopathy of patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, 179, 615-619.
- Ewis S. A. & Abdel-Rahman M. S., Effect of metformin on glutathione and magnesium in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Appl. Toxicol.*, 1995, 15, 387-390.
- Ewis S. A. & Abdel-Rahman M. S., Influence of atenolol and/or metformin on glutathione and magnesium levels in diabetic rats. *J. Appl. Toxicol.*, 1997, 17, 409-413.
- Faure P., Rossini E., Wiernsperger N., Richard M. J., Favier A. & Halimi S., An insulin sensitizer improves the free radical

- defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats. *Diabetes*, 1999, 48, 353-357.
- Freedman B. I., Wuerth J. P., Cartwright K., Bain R. P., Dippe S., Hershon K., Mooradian A. D. & Spinowitz B. S., Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in overt type 2 diabetic nephropathy (ACTION II). *Control. Clin. Trials*, 1999, 20, 493-510.
- Friedman E. A., Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1999, 22, B65-B71.
- Fuller C. J., Chandalia M., Garg A., Grundy S. M. & Jialal I., RRT-AT supplementation at pharmacological doses decreases LDL oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, 753-759.
- Giardino I., Fard A. K., Hatchell D. L. & Browlee M., Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes*, 1998, 47, 1114-1120.
- Guillausseau P. J., Pharmacological prevention of diabetic microangiopathy: blocking the pathogenic mechanisms. Traitement préventif de la microangiopathie diabétique : bloquer les mécanismes pathogéniques. *Diabetes Metab.*, 1994, 20, 219-228.
- Hayoz D., Ziegler T., Brunner H. R. & Ruiz J., Diabetes mellitus and vascular lesions. *Metabolism*, 1998, 47, 16-19.
- Ihm S. H., Yoo H. J., Park S. W. & Ihm J., Effect of aminoguanidine on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*, 1999, 48, 1141-1145.
- Jain S. K., McVie R., Jaramillo J. J., Palmer M. & Smith T., Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type 1 diabetic patients. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1996a, 15, 458-461.
- Jain S. K., McVie R., Jaramillo J. J., Palmer M., Smith T., Meachum Z. D. & Little R. L., Effects of modest vitamin E supplementation on lipid peroxidation products and other cardiovascular risk factors in diabetic patients. *Lipids*, 1996b, 31, S87-S90.
- Jain S. K., McVie R. & Smith T., Vitamin E supplementation restores glutathione and malondialdehyde to normal concentrations in erythrocytes of type 1 diabetic children. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1389-1394.
- Jain S. K. & Lim G., Lipoic acid decreases lipid peroxidation and protein glycosylation and increases (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)- and Ca<sup>2+</sup>-ATPase activities in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, 29, 1122-1128.
- Jain S. K. & Lim G., Pyridoxine and pyridoxamine inhibit superoxide radicals and prevent lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001, 30, 232-237.
- Jakus V., Hrcnciarova M., Carsky J., Krahulec B. & Rietbrock N., Inhibition of nonenzymatic protein glycation and lipid peroxidation by drugs with antioxidant activity. *Life Sci.*, 1999, 65, 1991-1993.
- Jennings P. E., Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism*, 2000, 49, 17-20.
- Jennings P. E. & Belch J. J., Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide. *Metabolism*, 2000, 49, 23-26.
- Joly G. A., Ayres M., Chelly F. & Kilbourn R. G., Effects of N-G-methyl-L-arginine, N-G-nitro-L-arginine, and aminoguanidine on constitutive and inducible nitric oxide synthase in rat aorta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 199, 147-154.
- Jyothirmayi G. N., Soni B. J., Masurekar M., Lyons M. & Regan T. J., Effects of metformin on collagen glycation and diastolic dysfunction in diabetic myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 1998, 3, 319-326.
- Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J., Matsuoka T., Fujitani Y., Umayahara Y., Hanafusa T., Matsuzawa Y., Yamasaki Y. & Hori M., Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes*, 1999, 48, 2398-2406.
- Kedziora-Kornatowska K. Z., Luciak M., Blaszczyk J. & Pawlak W., Effect of aminoguanidine on erythrocyte lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998, 36, 771-775.
- Keegan A., Cotter M. A. & Cameron N. E., Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of *corpus cavernosum* in rats. *Diabetologia*, 1999, 42, 343-350.
- Kennedy A. L. & Lyons T. J., Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism*, 1997, 46, 14-21.
- Khalifah R. G., Baynes J. W. & Hudson B. G., Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257, 251-258.
- Kinalski M., Sledziewski A., Telejko B., Zarzycki W. & Kinalska I., Antioxidant therapy and streptozotocin-induced diabetes in pregnant rats. *Acta Diabetol.* 1999, 36, 113-117.
- Kocak G., Aktan F., Canbolat O., Ozogul C., Elbeg S., Yildizoglu-Ari N. & Karasu C., The ADIC study group-antioxidants in diabetes-induced complications. Alpha lipoic acid ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes*, 2000, 13, 308-318.
- Lisfi D., Jore D., Bonnefont-Rousselot D., Delattre J., Belâaraj A. & Gardès-Albert M., Rôle anti-oxydant de l'aminoguanidine soumise à l'action des radicaux libres 'OH et O<sub>2</sub><sup>-</sup> produits par radiolyse continue de l'eau. *J. Chim. Phys.*, 1997, 94, 283-288.
- Lisfi D., Bonnefont-Rousselot D., Fernet M., Jore D., Delattre J. & Gardès-Albert M., Endogenous vitamin E and β-carotene protection by aminoguanidine upon oxidation of human low density lipoproteins (LDLs) by 'OH/O<sub>2</sub><sup>-</sup> free radicals. *Radiat. Res.*, 2000, 153, 497-507.
- Nakamura S., Makita Z., Ishikawa S., Yasumura K., Fujii W., Yanagisawa K., Kawata T. & Koike T., Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes*, 1997, 46, 895-899.
- Nilsson B. O., Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm. Res.*, 1999, 48, 509-515.
- O'Brien R. C., Luo M., Balazs N. & Mercuri J., *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabetes Complications*, 2000, 14, 201-206.
- Onorato J. M., Jenkins A. J., Thorpe S. R. & Baynes J. W., Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoxidation reactions. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 21177-21184.
- Paolisso G., d'Amore A., Galzerano D., Balbi V., Giugliano D., Varricchio M., D'Onofrio F., Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993, 16, 1433-1437.
- Pavlovic D., Kocic R., Kocic G., Jevtovic T., Radenkovic S., Mikic D., Stojanovic M. & Djordjevic P. B., Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2000, 2, 251-256.
- Philis-Tsimikas A., Parthasarathy S., Picard S., Palinski W. & Witztum J. L., Aminoguanidine has both pro-oxidant and antioxidant activity toward LDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, 367-376.
- Picard S., Parthasarathy S., Fruebis J. & Witztum J. L., Aminoguanidine inhibits oxidative modification of low density

- lipoprotein and the subsequent increase in uptake by macrophage scavenger receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 6876-6880.
- Rahbar S., Kumar Yernini K., Scott S., Gonzales N. & Lalezari I., Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 262, 651-656.
- Reaven P. D., Herold D. A., Barnett J. & Edelman S., Effects of vitamin E on susceptibility of low density lipoprotein and low density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care*, 1995, 18, 807-815.
- Renard C., Chappey O., Wautier M. P., Nagashima M., Lundh E. R., Morser J., Zhao L., Schmidt A. M., Schermann J. M. & Wautier J. L., Recombinant advanced Glycation endproduct receptor pharmacokinetics in normal and diabetic rats. *Mol. Pharmacol.* 1997, 52, 54-62.
- Renier G., Desfaits A. C. & Serri O., Gliclazide decreases low-density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to the endothelium. *Metabolism*, 2000a, 49, 17-22.
- Renier G., Desfaits A. C. & Serri O., Effect of gliclazide on monocyte-endothelium interactions in diabetes. *J. Diabetes Complications*, 2000b, 14, 215-223.
- Ruggiero-Lopez D., Lecomte M., Moinet G., Patereau G., Lagarde M. & Wiernsperger N., Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 58, 1765-1773.
- Sharma A., Kharb S., Chugh S. N., Kakkar R. & Singh G. P., Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients. *Metabolism*, 2000, 49, 160-162.
- Shoda H., Miyata S., Liu B.F., Yamada H., Ohara T., Suzuki K., Oimomi M. & Kasuga M., Inhibitor effects of tenilsetam on the Maillard reaction. *Endocrinology*, 1997, 138, 1886-1892.
- Skrha J., Sindelka G., Kvasnicka J. & Hilgertova J., Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1999, 44, 27-33.
- Skyrme-Jones R. A., O'Brien R. C., Berry K. L. & Meredith I. T., Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 94-102.
- Solomon L. R. & Cohen K., Erythrocyte oxygen transport and metabolism and effect of vitamin B<sub>6</sub> therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 1989, 38, 881-886.
- Soulis T., Sastra S., Thallas V., Mortensen S. B., Wilken M., Clausen J. T., Bjerrum O. J., Petersen H., Lau J., Jerums G., Boel E. & Cooper M. E., A novel inhibitor of advanced glycation end-product formation inhibits mesenteric vascular hypertrophy in experimental diabetes. *Diabetologia*, 1999, 42, 472-479.
- Tanaka Y., Uchino H., Shimizu T., Yoshii H., Niwa M., Ohmura C., Mitsuhashi N., Onuma T. & Kawamori R., Effect of metformin on advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 376, 17-22.
- Thornalley P. J., Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol. Biol.*, 1998, 44, 1013-1023.
- Yokoyama T., Yoshida Y., Inoue T. & Horikoshi H., Inhibition of galactose-induced cataractogenesis by troglitazone, a new antidiabetic drug with an antioxidant property, in rat lens culture. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 1999, 15, 73-83.
- Youssef S., Nguyen D. T., Soulis T., Panagiotopoulos S., Jerums G. & Cooper M. E., Effect of diabetes and aminoguanidine therapy on renal advanced glycation end-product binding. *Kidney Int.*, 1999, 55, 907-916.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Meissner H. P., Lobisch M., Schutte K., Gries F. A. & the Aladin Study group, Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia*, 1995, 38, 1425-1433.
- Ziegler D. & Gries F. A., Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1997, 46, S62-S66.