

Stress oxydant et diabète sucré

par J. Delattre¹, M. Gardès², D. Jore²

¹ Laboratoire de Biochimie Métabolique et Clinique, Faculté de Pharmacie, Université Paris V, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris-Cedex 06; ² Laboratoire de Chimie-Physique, UMR-CNRS (8601), U.F.R. Biomédicale des Saints-Pères, Université Paris V, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris-Cedex 06.

Reçu le 17 octobre 2001

RÉSUMÉ

Le stress oxydant peut être défini comme un déséquilibre de la balance entre les radicaux libres oxygénés et les systèmes antioxydants au profit des premiers.

De nombreuses évidences suggèrent que le diabète sucré s'accompagne d'un stress oxydant. Celui-ci est la conséquence de concentrations anormalement élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires. Plusieurs mécanismes ont été évoqués mettant en jeu l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la glycation des protéines et la formation de produits de glycation avancée (AGE). Cette production anormale de radicaux libres est à l'origine de nombreux effets au niveau cellulaire. Ainsi, elle peut entraîner une modification de l'activité des facteurs de transcription tels que NF-kB, Spl... Le stress oxydant qui s'accompagne d'une diminution du rapport NADPH, H⁺/NADP⁺ dans les cellules est à l'origine d'une production diminuée du monoxyde d'azote, puisque ce cofacteur réduit est indispensable à sa synthèse à partir de L. arginine. Le métabolisme de NO peut également être altéré par une production anormale d'anions superoxydes (O₂⁻) conséquence d'une concentration de glucose intracellulaire élevée. O₂⁻ réagit avec le monoxyde d'azote pour former du peroxy-nitrite (ONOO⁻) qui est un puissant agent oxydant et toxique. Enfin, le stress oxydant conduit, dans le diabète, à une altération des macromolécules biologiques comme les acides nucléiques, les protéines et les lipoprotéines. Ces dernières, en particulier, sont plus sensibles à l'oxydation. Les modifications de l'activité des facteurs de transcription, le métabolisme

altéré du monoxyde d'azote et l'oxydation accrue des lipoprotéines (LDL, HDL) sont des facteurs qui contribuent aux complications vasculaires du diabétique. Enfin, le stress oxydant est de plus en plus suspecté d'être à l'origine à la fois d'une réduction de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans et d'une diminution de l'action de l'hormone hypoglycémiant aggravant l'état d'insulino-résistance dans le diabète de type 2.

La glycation des protéines et la formation des produits de glycation avancée des protéines (AGE) sont fortement impliquées dans les complications vasculaires mais également rénales, rétinienues et neurologiques du diabète. En effet, le glucose, par voie non enzymatique, se lie aisément aux groupements aminés des protéines. L'exemple le plus classique est celui de l'hémoglobine glyquée. Dans le cas des protéines à demi-vie longue, supérieure à plusieurs mois, il y a formation de produits AGE qui sont à l'origine de nombreux effets délétères, à la fois aux niveaux cellulaire et moléculaire. Ainsi, stress oxydant et AGE sont très impliqués dans les complications du diabète. De plus, ces deux processus ont des inter-relations nombreuses et complexes.

On comprend que des recherches aient été entreprises depuis une dizaine d'années pour essayer de retarder les effets délétères du stress oxydant et des AGE dans le diabète sucré, qu'il soit de type 1 et de type 2. Elles ont abouti à proposer des thérapeutiques complémentaires anti-oxydantes et anti-AGE. Celles-ci font actuellement l'objet de nombreuses investigations.

SUMMARY Oxidative stress and diabetes mellitus

Oxidative stress is defined as a loss of the balance between oxygen free radicals and antioxidants in favor of the former. Numerous data indicate that oxidative stress is linked to diabetes mellitus, as a consequence of abnormally high glucose concentrations in inter- and intra-cellular environments. Several

mechanisms have been considered, which involve glucose auto-oxidation, the polyol pathway, protein glycation and the formation of advanced glycation end products (AGE). This abnormal production of free radicals is responsible for many cellular effects. It may for instance modify the activity of transcription

factors such as NkB, Spl... Oxidative stress, which is accompanied by a lowered NADPH, H⁺/NADP⁺ ratio in the cells, decreases the production of nitrogen monoxide, since the reduced form of this co-factor is required for NO synthesis from L arginine. NO metabolism may also be altered through an abnormal production of superoxide anions (O₂^{·-}) following intracellular glucose increase. O₂^{·-} reacts with NO giving rise to peroxynitrite (ONOO⁻), a powerful oxidizing and toxic agent. Finally oxidative stress leads during diabetes to an alteration of biological macromolecules such as nucleic acids, proteins and lipoproteins. The latter are particularly sensitive to oxidation. The modified activity of transcription factors, altered NO metabolism and increased oxidation of lipoproteins (LDL, HDL) contribute to the vascular complications of diabetes. Finally oxidative stress is suspected to be responsible for both a decrease of insulin secretion by beta cells of Langerhans islets and a decrease of insulin effect, thus aggravating the insulin-resistance state of type 2 diabetes.

Protein glycation and production of AGEs are also largely responsible for vascular, as well as renal, retinal and neurological complications of diabetes. Protein glycation results from the formation of a covalent binding between the aldehydic glucose function and the free amino groups of protein. The most classical example is that of glycated hemoglobin. In the case of proteins with a long half life, i.e. over several months, AGE products that appear induce many deleterious cellular and molecular effects. Thus oxidative stress and AGE are very important agents in diabetes complications. Furthermore these two processes are tightly interrelated.

It is easy to understand that research in the last ten years has been dedicated to delaying the deleterious effects of oxidative stress and of AGE in diabetes mellitus, be it type 1 or type 2. It has resulted in the devise of complementary anti-oxidant and anti-AGE therapies. Many investigations now focus on these.