

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET BIOENERGETIQUES DU STRESS OXYDANT DANS LE DIABETE : Rôle de la mitochondrie

EA. KOCEIR*

Equipe de Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire, LBPO/FSB/USTHB, Alger

Résumé : Le stress oxydant a été incriminé ces deux dernières décennies comme étant la cause insidieuse principale dans la genèse de diverses pathologies chroniques et leurs complications dégénératives (Diabète, Athérosclérose, Cancers, Arthrite rhumatoïde, maladie d'Alzheimer, Asthme). Dans les diabètes de type 2 et de type 1 l'activation de la glycolyse liée à l'hyperglycémie chronique, est responsable d'un stress oxydant associé ou non à un état d'insulinorésistance. Ce stress est caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ERO, ERA) et les systèmes de défense anti-oxydants. Plusieurs mécanismes semblent intervenir dont les effets délétères tant au niveau cellulaire que moléculaire trouvent leur impact au niveau mitochondrial. En effet, les ERA entraînent l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité (PTP) de la membrane interne mitochondriale, phénomène relié à la mort cellulaire par la sortie du cytochrome c dans le cytosol. Ces effets jouent un rôle important dans la genèse des complications microangiopathiques du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Il est également suspecté que le stress oxydant aurait un rôle dans l'émergence du diabète de type 1 et dans l'insulino-résistance du diabète de type 2. En dehors des traitements classiques du diabète (sulfonylurées, biguanides, insuline), de nouvelles stratégies thérapeutiques antidiabétiques mettent en jeu des anti-oxydants.

Mots clés: Mitochondrie, Stress oxydatif, Insulinorésistance, Diabète de type 2 et de type 1, Traitements anti-oxydants.

Introduction

Le stress oxydant est reconnu comme une altération de l'homéostasie redox cellulaire (Favier 2003). Elle est induite soit par une production excessive d'*espèces réactives de l'oxygène* (ERO) ou de *l'azote* (ERA), soit par une déplétion des capacités de défense antioxydante. La plupart des ERO (anion superoxyde: O_2^- , radical hydroxyle: OH, peroxyde d'hydrogène: H_2O_2 ,) proviennent de la chaîne respiratoire mitochondriale, de la NADPH oxydase et de la Xanthine réductase ; alors que les ERA (radical du monoxyde d'azote : NO^- , et le peroxy-nitrite: ONOOH) sont produits par la NO-synthase (Halliwell et Gutteridge 1999). La neutralisation des réactions en chaîne engendrées par les ERO est assurée respectivement par la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase pour l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle.

Les dommages cellulaires causés par les ERO sont d'intensité variable, proportionnelle à leur taux de production et à leur durée d'action. Ils peuvent être :

- *Transitoires* (mécanisme de défense par destruction de bactéries pathogènes) ;
- *Chroniques modérés* (syndrome inflammatoire) caractérisant diverses pathologies : vasculaires (Diabète, Athérosclérose, Cardiomyopathies), neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), rhumatoïdes (Arthrite, Sclérose amyotrophique), broncho-pulmonaires (Asthme, Syndrome respiratoire, Fibroses pulmonaires, Emphysème), gastro-intestinales (Colites, Maladie de Crohn);
- *Chroniques aiguës* (destruction cellulaire) par nécrose et apoptose (Cancers).

Stress oxydant et Diabète de type 2 : Interactions mitochondrie- insulinorésistance

Diverses études ont montré que dans le diabète de type 2, l'hyperactivation de la glycolyse mitochondriale conduit à un stress oxydant. Ce stress inhibe à la fois la sécrétion d'insuline (Krippeit-Drews et al., 1994) et la transduction de son signal, conduisant vers l'insulinorésistance (Delattre et al. 1999). En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence que l'eau oxygénée produit massivement dans la mitochondrie sous les effets de l'hyperglycémie chronique du diabète, inhibe l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et son substrat IRS-1 (*Insulin receptor substrat-1*). Cette inhibition se répercute sur l'activation de la PI3-kinase (*Phosphatidylinositol 3-kinase*) et les MAP kinases (*mitogen-activated protein kinases*), la translocation du transporteur du glucose GLUT4, l'activation de la protéine kinase B et médie les effets du $TNF\alpha$, favorisant un syndrome inflammatoire (Hansen et al. 1999).

Stress oxydant et Diabète de type 1 : Interactions mitochondrie – apoptose

Dans le diabète de type 1, certains travaux ont pu montrer que le stress oxydant conduit vers la destruction insulaire du pancréas, soit par nécrose ou apoptose de la cellule bêta (Bonfont-Rousselot 2002). Les effets délétères à la fois de l'hyperglycémie chronique (*glucotoxicité*) et des Acides Gras Libres (*lipotoxicité*) trouvent leur impact au niveau mitochondrial (Brownlee 2001). En effet, l'élévation accrue des AGL favorise la synthèse de céramides qui vont activer la NOSynthase. L'excès de NO formé accentue la formation du radical du monoxyde d'azote, ce qui va inhiber la cytochrome C oxydase, entraînant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité (PTP) de la membrane interne mitochondriale. Cette brèche du PTP conduit à la fuite de protons et entraîne à son tour un gonflement mitochondrial, la sortie du cytochrome C dans le cytosol et l'activation des caspases, phénomène relié à la mort de la cellule bêta (Detaille et al. 2002). D'autre part, les ERA agissent comme second messenger des interleukines, ce qui explique la destruction de la cellule bêta dans le diabète type 1 auto-immun (Cunningham et Green 1994).

Stress oxydant et Complications microangiopathiques du Diabète

Différentes études ont pu montrer que les effets du stress oxydant jouent un rôle important dans la genèse des complications vasculaires du diabète (Giugliano et Ceriello 1996), essentiellement les microangiopathies. Les mécanismes mis en jeu font intervenir les produits de glycation avancée des protéines (*AGE ou advanced glycation endproducts*). En effet, en présence d'hyperglycémie chronique, les protéines ayant une demi-vie supérieure à dix semaines subissent des modifications irréversibles formant des AGE, générant un stress oxydant (Gillery 2001). Ces derniers se lient à des récepteurs spécifiques (RAGE), mais aussi à des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, laminine, protéoglycanes), ce qui augmente la perméabilité de la barrière glomérulaire. Ces phénomènes expliquent partiellement la protéinurie observée dans la néphropathie du diabétique. D'autre part, l'accumulation de sorbitol et de fructose dans la rétine (hyperosmolarité par altération de la voie des polyols) due à l'hyperglycémie chronique, fait effondrer les rapports NADPH₂/NADP et NADH₂/NAD consécutif à un stress oxydant. Ces modifications du statut redox intracellulaire expliquent partiellement la rétinopathie du diabétique.

Antioxydants enzymatiques et Diabète

En dehors des traitements classiques du diabète (sulfonylurées, biguanides, insuline), une thérapeutique complémentaire aux anti-oxydants a été très vite engagée (Bonfont-Rousselot 2003), lorsqu'on s'est aperçu que les cellules bêta du diabétique sont appauvries en Superoxyde dismutase (SOD), en glutathion peroxydase et en glutathion réduit (Grankvist et al., 1981). En fait, même devant une intolérance au glucose, il a été observé une chute de concentration de la SOD et du glutathion réduit (Vijayalingam et al., 1996). Chez le patient diabétique, la déplétion en glutathion réduit est retrouvée dans les érythrocytes. Une perfusion en glutathion réduit améliore l'insulinosensibilité (De Mattia et al., 1998). Les AGE ont été également une cible thérapeutique aux anti-oxydants chez le patient diabétique (Bonfont-Rousselot 2001).

Antioxydants non-enzymatiques et Diabète

Cette classe d'antioxydants est représentée par les vitamines (E, C, A), l'acide α -lipoïque, l'ubiquinone (CoQ₁₀) et les oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse). Dans la neuropathie diabétique, les meilleurs bénéfices ont été obtenus avec l'acide α -lipoïque où la translocation des GLUT est fortement stimulée, favorisant ainsi la pénétration intracellulaire du glucose dans le neurone (Androne et al., 2000), mais aussi les voies de signalisation du glucose (Rudich et al., 1999). L'amélioration de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques du diabétique, principalement le muscle squelettique a été observée avec une supplémentation en vitamine C (Will et Byers 1996 ; Paolisso et al., 1995) et en vitamine E (Paolisso et al., 1993).

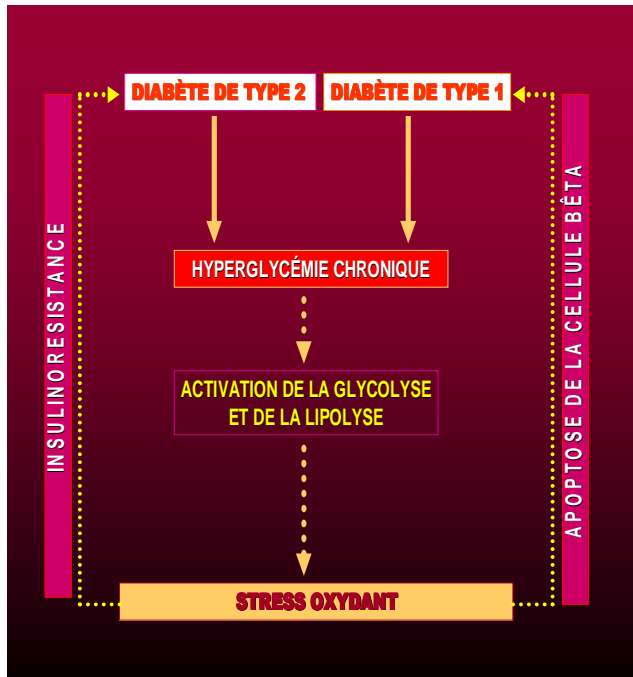


Figure 2- Stress oxydant et diabètes : Deux étiologies différentes

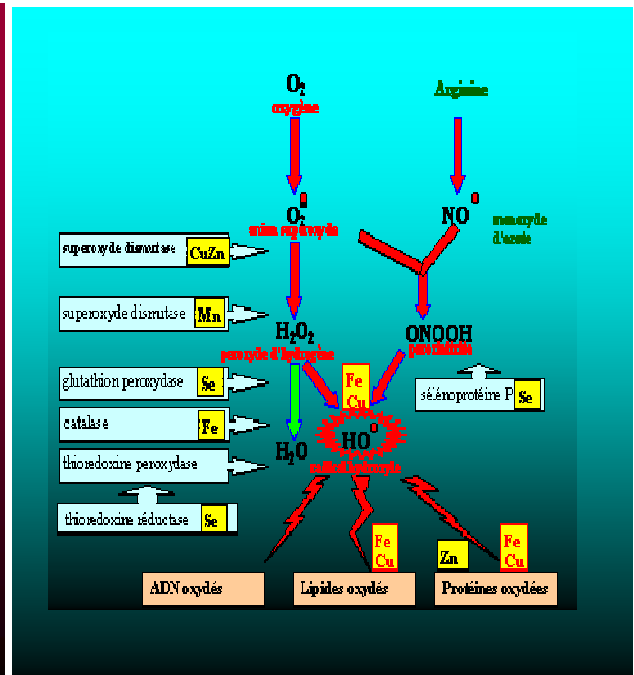


Figure 1- Stress oxydant et défense antioxydante enzymatique : rôle de la superoxyde dismutase, de la glutathion peroxydase et de la catalase

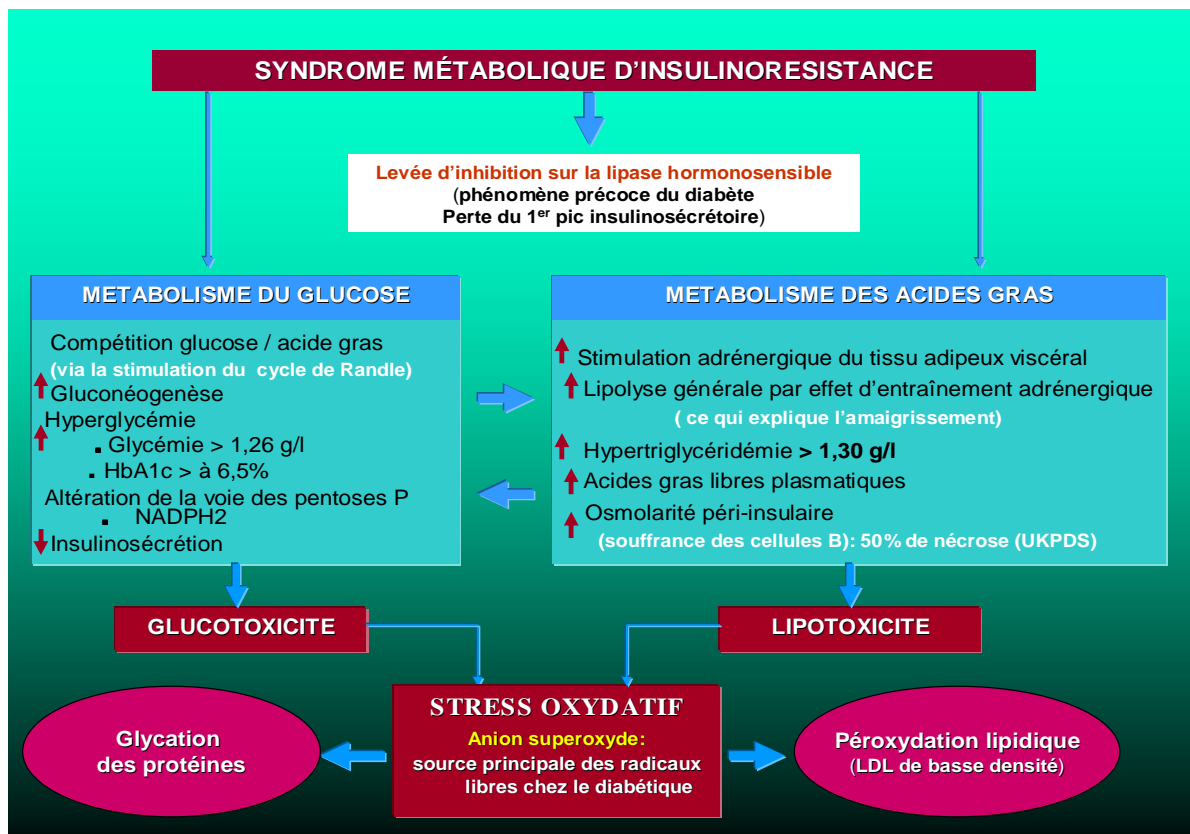


Figure 3 - Stress oxydant et insulinoresistance dans le diabète de type 2: Rôle délétère de la lipotoxicité et de la glucotoxicité

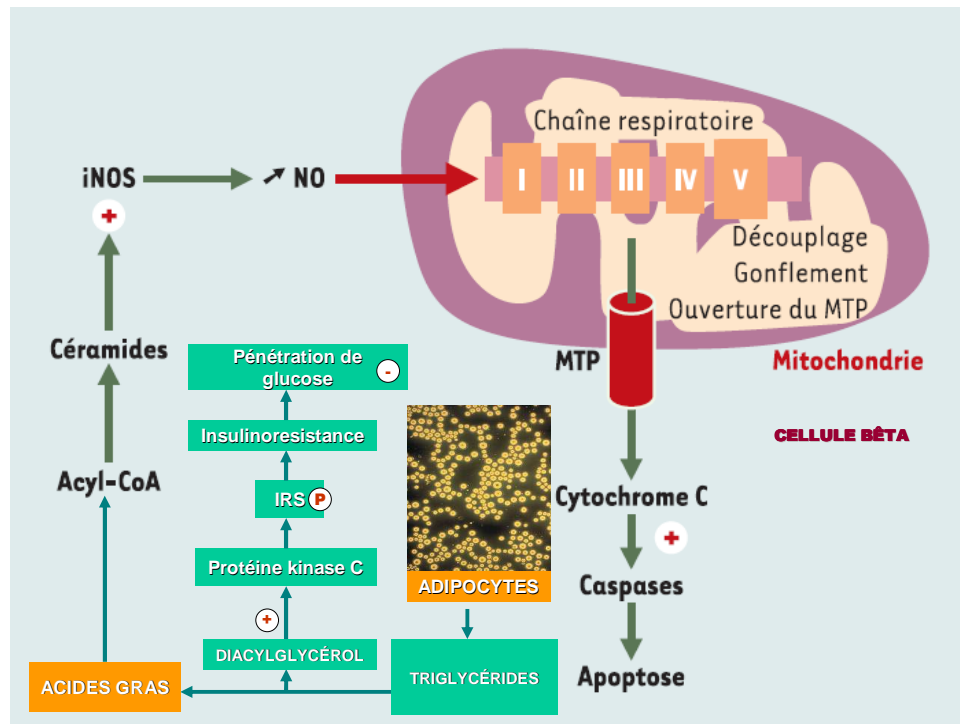


Figure 4a - Stress oxydant et apoptose de la cellule bêta dans diabète de type 1:
 Voie de production des céramides et rôle du radical du monoxyde d'azote (NO) dans la mitochondrie
 MTP ou PTP: mitochondrial transition pore ou pore de transition de perméabilité

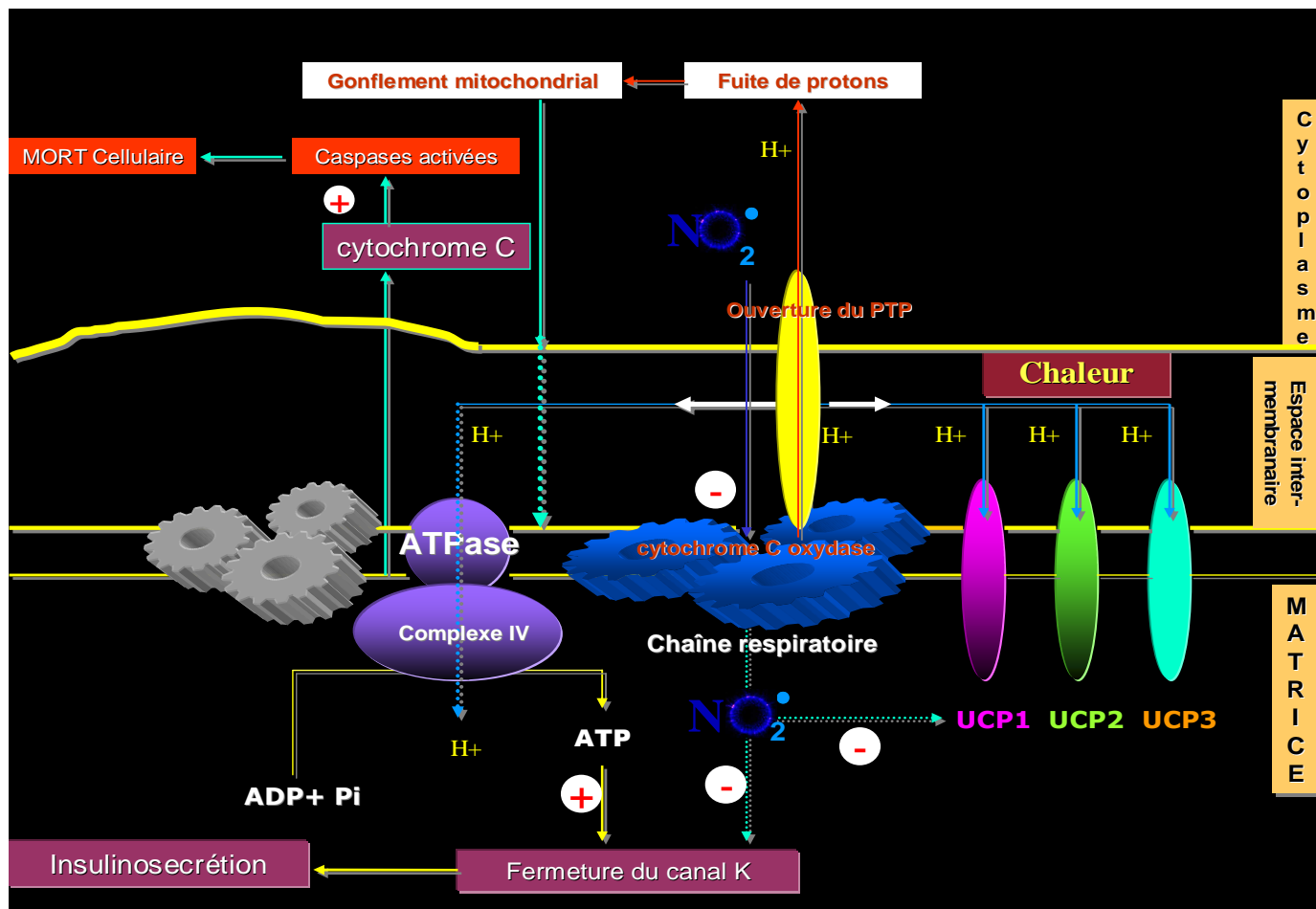


Figure 4b- Effet des radicaux libres sur la mitochondrie de la cellule bêta conduisant au diabète de type 1:
 Événements en cascade : inhibition de la cytochrome C oxydase par le radical du NO, Ouverture du PTP, fuite de protons, gonflement mitochondrial, sortie du cytochrome C, activations des caspases, mort cellulaire

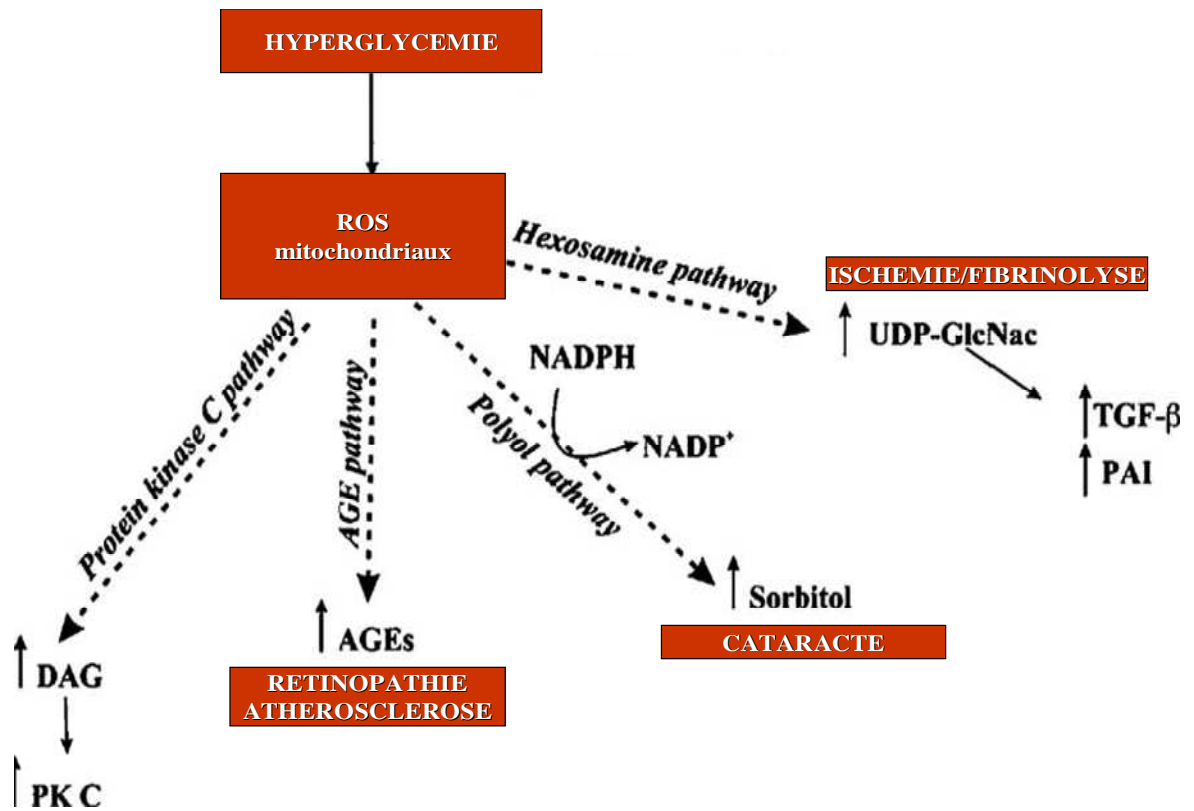


Figure 5- Stress oxydant et complications microangiopathiques du diabète: Effets des radicaux libres mitochondriaux sur la peroxydation lipidique de l'endothélium vasculaire conduisant vers l'athérosclérose rénale via les produits de glycation avancés (AGEs) et l'ischémie/fibrinolyse via l'augmentation du facteur inhibiteur du plasminogène (PAI), la voie des polyols dans la rétine avec accumulation de sorbitol (formation de la cataracte). La voie de signalisation étant celle de la protéine kinase C (PKC) et du diacylglycérol (DAG).

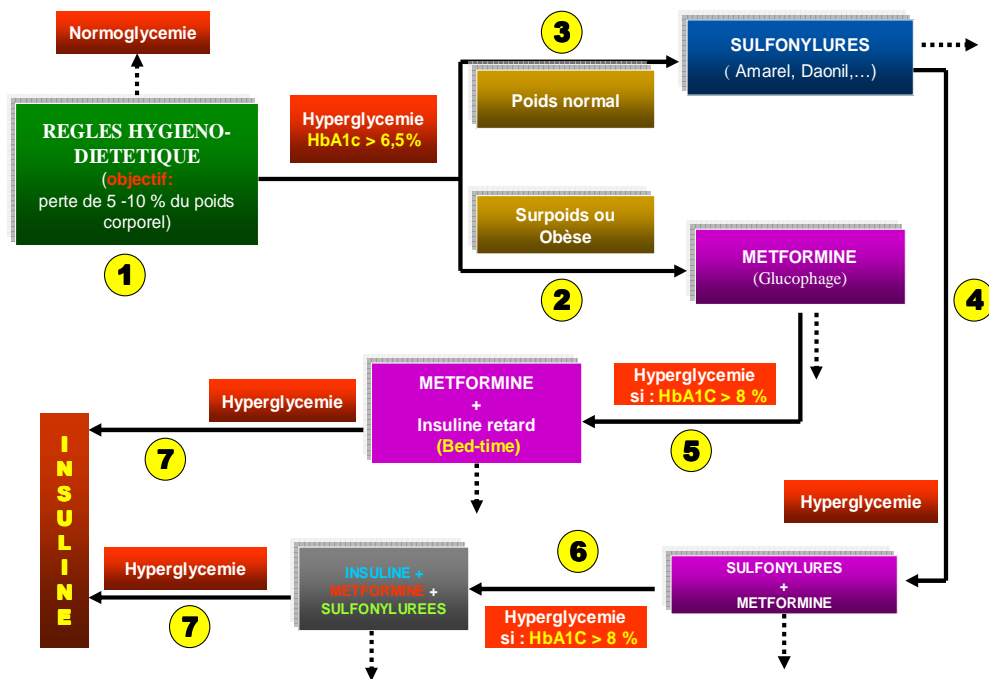


Figure 6- Schéma thérapeutique classique proposé aux patients diabétiques de type 2 : la diététique est engagée en première intention (1 : c'est à ce moment que les antioxydants doit être introduits), mais elle accompagne aussi les traitements aux sulfonyles et metformine (2,3,4,5,6), jusqu'au stade insulino-nécessitant (7). Les flèches pleines indiquent le changement du schéma thérapeutique selon les valeurs de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C). Les flèches en pointillés indiquent que le diabétique est équilibré et il est maintenu sur le même protocole de médication.

Références bibliographiques

- Androne L, Gavan NA, Vresiu I, Orasan R. 2000** – In vivo effect of lipoic acid on lipid oxidation in patients with diabetic neuropathy. *In vivo*, 14, 327-30
- Bonnefont-Rousselot D. 2001**- Thérapeutiques anti-oxydantes et anti-AGE. Bilans et perspectives. *J Soc Biol*, 195, 391-98.
- Bonnefont-Rousselot D. 2002** - Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Met Care*, 5, 561-68.
- Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J. 2003** - Radicaux libres et anti-oxydants. *In : Biochimie Pathologique. Aspects moléculaires et cellulaires*. J. Delattre, G.Durand, J.C. Jardillier, Ed. Médecine-Sciences, Flammarion. 317 p.
- Brownlee M. 2001**- Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature*, 414, 813-20.
- Cunningham JM et Green IC 1994**- Cytokines, nitric oxide and insulin secreting cells. *G Reg*, 4, 173-180.
- Delattre J, Bonnefont-Rousselot D, Bordas-Fonfrede M, Jaudon MC.1999** - Diabète sucré et stress oxydant. *Ann Biol Clin*, 57, 437-44.
- Detaille D., Guigas B., Leverve X., Wiernsperger NF., Devos P. 2002** - Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *Biochem Pharmacol.*, 63, 1259-127
- Favier A 2003**- Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, 108-115.
- Gillery P. 2001**- Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète. *J Soc Biol*, 195, 387-390.
- Giugliano D, Ceriello A. 1996** - Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diab Care*, 19, 257-67.
- Grankvist K, Marklund SL, Taljedal IB. 1981**- CuZn-superoxide dismutase, Mn- superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Bioch J*, 199, 393-398
- Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999** - Free radicals in biology and medicine, 936 p.
- Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS. 1999** – Insulin signalling is inhibited by micromolar concentration of H₂O₂. Evidence for a role H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem*, 274, 25078-25084.
- Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D, Drews G. 1994**- H₂O₂ induced hyperpolarization of pancreatic B-cells. *Pflugers Arch*, 426, 552-554.
- Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D.1993**- Pharmacologic doses of vitamin E improves insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 57, 650-656.
- Paolisso G, Balbi V, Volpe C. 1995**- Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin-dependent diabetics. *J Am Coll Nutr*, 14, 387-392.
- Rudich A, Tirosh A, Potashnik R. 1999**- Lipoic acid protects against oxidative stress induced impairment in insulin stimulation of protein kinase B and glucose transport in 2T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 42, 949-957.
- Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, Mohan V. 1996** - Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*, 13, 715-719
- Will JC, Byers T. 1996**- Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamine C? *Nutr Rev*, 54, 193-202

*Dr E. Ahmed KOCEIR, chef de l'équipe de Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire ;

LBPO : laboratoire de Biologie et Physiologie des Organismes ; FSB : Faculté des Sciences Biologiques ;

USTHB : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, BP32, Elalia, BabEzzouar, Alger, Algérie