

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et
de l'Univers

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présentées par

AYACHE Chahinaz et MEBREK Chahinez

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Option : Physiologie Cellulaire et physiopathologie

Thème

Impact du stress oxydatif sur le diabète

Soutenu le 22/06/2021, devant le jury composé de :

Encadreur : **KARAOUZENE Nesrine Samira**, Maître de conférences classe A, Université de Tlemcen

Examinatrice 1: **BOUANANE Samira**, Professeur, Université de Tlemcen.

Examinatrice 2: **BREKSI REGUIG Selma**, Maître de conférences B, Université de Tlemcen.

Année universitaire : 2020/2021



Remerciements

On premier, nous remercions « ALLAH » le grand, le tout puissant de nous donner la patience, le courage et la volonté de réaliser ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincère remerciements, nos appréciations et nos gratitude à notre encadreur *Melle KARAOUZENE Nesrine Samira*, maitre de conférences A ; Faculté SNV-STU, université de Tlemcen. Pour avoir accepté de nous encadrer avec disponibilité, compétence, et pour ses conseils enrichissants et sa sympathie pour avoir réussi ce travail.

Ainsi, on tient à remercier *Madame BOUANANE Samira*, Professeur ; Faculté SNV-STU, université de Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner notre mémoire, qu'elle trouve ici tous nos respects et gratitude.

On remercie également *Madame BREKSI REGUIG Selma*, maitre conférences B ; l'université de Tlemcen, d'avoir honoré en acceptant d'examiner notre mémoire.

Enfin, nous adressons nos plus hautes expressions de respect et d'appréciation à tous nos professeurs qui nous ont soutenus tout au long de notre parcours universitaire et de leur compétences.

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail aux :

Deux personnes les plus chères de ma vie : mes parents :

La raison de mon existence et mon bonheur, il n'y a pas de mots pour exprimer ma gratitude pour leurs soutiens, leurs assistances et leurs sacrifices pour moi.

Que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A mes grands-mères et mon grand-père, pour leurs prières et encouragements.

Que Dieu vous accorde longue vie.

A mes frères : Mohamed, Yacine, Ismail, Fouzi et sa femme.

A ma sœur.

A mes adorables neveux et nièces : Rama, Iyad, Kamal, Israa.

A mes oncles et mes tantes.

A mon cousin et mes cousines : Bouchera, Asma, Anes.

A toute la famille Mebrek et Hamel.

A mon binôme Chahinez et sa famille.

A l'adorable et la compétente encadreur : Mlle Karaouzène NS.

A tous ceux qui me connaissent et m'aiment de près ou de loin.

CHAHINEZ MEBREK

DÉDICACES

En premier, je veux remercier le dieu qui m'aide à terminer mes études et m'éclairer mon chemin pour finir ce travail.

*Je dédie ce travail à toute la famille **Ayache** et **Benderfouf** :*

*À mes chers parents : mon père **Boumediene** que dieu lui fasse miséricorde, je souhaite qu'il devrai fière de sa fille. Je t'aime papa.*

*À ma mère **Amaria**, mon trésor de vie et ma base de force que dieu la protège, je la remercie pour son amour, son aide et son sacrifice... merci beaucoup maman.*

*À ma sœur **Darine**, ma moitié et ses enfants : **Boumediene**, **Abdeljalil**, **Saïf el-islam**, **Adam** et **Aya**... mes adorables.*

*À mon cher frère **Abdessamed**, sa femme et ses petits : **Soundous** et **Oussama** que dieu les bénisses.*

*À mon frère **Khaled** et sa femme pour le soutien, l'encouragement et l'amour. Je vous souhaite une très belle vie pleine de joie et de réussite.*

*À mes chères amies qui sont à côté de moi pendant tout mon cursus universitaire : **Nihad** et **Mouna**.*

*À mon binôme **Chahinez** et toute sa famille que dieu les protègent.*

À mes enseignants, mes collègues et toute personne qui ont participé à la réussite de ce mémoire.

CHAHINEZ AYACHE

Liste des figures

Figure 1 : Balance radicaux libres/antioxydant.....	4
Figure 2 : Source des ROS et système de défense antioxydant.....	6
Figure 3 : Superoxyde dismutase et le stress oxydatif.....	8
Figure 4 : Glutathion peroxydase et le stress oxydatif.....	9
Figure 5: Les différentes classes des polyphénols.....	11
Figure 6 : Taux de glycémie.....	16
Figure 7 : Classification étiologique de diabète.....	16
Figure 8 : Physiopathologie du diabète de type 1.....	17
Figure 9 : Fonctionnement au cour de diabète de type 2.....	19
Figure 10 : Complications du diabète.....	22
Figure 11 : Relation entre le diabète et le stress oxydant.....	24
Figure 12: Mécanismes possibles par lesquels le stress oxydatif active les voies métaboliques lors de diabète.....	25
Figure 13 : Voie des hexos-amines en conditions d'hyperglycémie.....	26
Figure 14 : Déplétion du glutathion par voie de polyols.....	26
Figure 15 : Stress de réticulum endoplasmique.....	28

Liste des tableaux

Tableau 1: Marqueurs d'oxydation.....	14
---------------------------------------	----

Liste des abréviations

ADA :	American Diabetes Association.
ADN :	Acide désoxyribos nucléique.
AGE :	Produits de glycation avancée.
AGL :	Acides gras libres.
AGPI :	Acide gras polyinsaturé.
AGPI- LDL :	Acide gras polyinsaturé des lipoprotéines de faible densité.
Anti-GAD :	Anti-décarboxylase de l'acide glutamique.
ATP :	Adénine-triphosphate.
ATP ase :	Enzyme catalyse l'ATP.
ARN :	Acide ribonucléique.
Ca²⁺ :	Calcium.
CAT :	Catalase.
Cu :	Cuivre.
DAG :	Diacylglycérol.
DID :	Diabète insulino-dépendant.
DNID :	Diabète non insulino-dépendant.
ECG :	Electrocardiogramme.
εdA :	1, N (6) -éthéno-2'-désoxyadénosine.
εdC :	3, N (4) -éthéno-2'-désoxycytidine.
Fe :	Fer.
FID :	Fédération international de diabète.
F2-IsoPs :	F2-isoprostanes.
GPX :	Glutathion peroxydase.
GR :	Glutathion réductase.
GSH :	Glutathion réduit.
G6PDH :	Glucose-6- phosphate déshydrogénase.
HbA1c :	Hémoglobineglyquée.
HDL :	High density lipoprotein.
HLA :	Human Leucocyte Antigens.

HPLC / GC-MS :	Chromatographie gaz / liquide/ techniques de spectroscopie de masse
H₂O₂ :	Peroxyde d'hydrogène.
ICA :	Anticorps anti-cellules d'îlots.
IFN-γ :	Interferon- γ .
IKK :	Inhibitor of K kinase.
IL1β :	L'interleukine-1 β .
IRS :	Insulin-receptor substrate.
JNK :	C-jun N-terminal kinase.
Kda :	Kilo-dalton.
LDL :	Low density lipoprotein.
MDA :	Malondialdéhyde.
MIDY :	Mutant INS-gene-induced diabetes of the youth.
Mn :	Manganese.
MODY :	Maturity-Onset Diabetes of the Young.
MVC :	Maladies cardiovasculaires.
NADP⁺ :	Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate.
NADPH :	Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate.
NO[•] :	Monoxyde d'azote.
NOX :	NADPH oxydase.
O₂ :	L'oxygène.
O₂^{•-} :	L'anion superoxyde.
°OH :	Radical hydroxyl .
OMS :	Organisation mondiale de santé.
ONOO[•] :	Peroxynitrite.
PERK/eiF2α :	PKR-like ER kinase / eukaryotic initiation factor 2.
PKB :	Protéine kinase B.
PKC :	La protéine kinase C.
QUIKI :	Indice de vérification de la sensibilité à l'insuline.
R-AGE :	Récepteur des AGE.
RE :	Réticulum endoplasmique.

RL :	Radical libre.
RNS :	Espèce réactive azotée.
ROO' :	Radical peroxyle.
ROS :	Espèce réactive oxygénée.
SAT :	Statut antioxydant total.
SOD :	Superoxydedismutase.
SRATB-LDL :	Substance réactive de TBA des lipoprotéines de faible densité.
STZ :	Streptozotocine.
TBA :	L'acide thiobarbiturique .
TBARS :	Substance réactive de TBA.
UPR :	Unfoldingproteinresponse Vitamine.
VIT :	Vitamine.
VITC :	Vitamine C.
VITE :	Alpha-tocophérol.
Zn :	Zinc.
8-OH-dG :	8 hydroxy-2'-déoxyguanosine.
8oxiCuo :	8 di-hydroxy-8 osoguanosine.
8oxodG :	8-di-hydroxy-8-oxo-2'-déoxyguanosine.

Table des matières

Introduction.....	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre 01 : Le stress oxydant	
I. Stress oxydatif	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Définition des radicaux libres.....	3
I.3. Source des radicaux libres.....	3
I.3.1. Des sources exogènes	3
I.3.2.Des sources endogènes	5
I.3.2.1.Les mitochondries	5
I.3.2.2. La NADPH oxydase	5
I.3.2.3. Les peroxysomes	5
I.3.2.4. La xanthine oxydase	5
I.3.2.5. Le réticulum endoplasmique	5
I.4. Les molécules ciblées par les ROS	5
I.4.1. Les protéines	5
I.5.2.1.Les lipides	5
I.3.2.2. L'acide désoxyribonucléique (ADN)	5
I.5.Les antioxydants	7
I.5.1.Définition	7
I.5.2. Classification	7
I.5.2.1. Système de défense enzymatique	7
I.5.2.1.1.Superoxydedismutase (SOD)	7
I.5.2.1.2.Catalase (CAT)	9
I.5.2.1.3.Glutathion peroxydase (GPx)	9
I.5.2.2.Système de défense non enzymatique	9
I.5.2.2.1. Les groupements thiols	9
I.5.2.2.2. Coenzyme Q 10	10

I.5.2.2.3. Vitamines	10
I.5.2.2.3.1. Acide ascorbique	10
I.5.2.2.3.2. Vitamine E (alpha-tocophérol)	10
I.5.2.2.3.3. Les caroténoïdes	10
I.5.2.2.4. Polyphénols	10
I.6. Marqueurs du stress oxydatif	12
I.6.1. Marqueur d'oxydation des lipides	12
I.6.2. Marqueur d'oxydation des protéines	12
I.6.3. Marqueur de l'oxydation de l'ADN	13

Chapitre 02 : Le diabète

I. Définition	15
II. Facteurs de risques	15
III. Classification du diabète	15
III.1. Diabète de type 1	15
III.1.1. Diabète de type 1 auto-immun	18
III.1.2. Diabète de type 1 idiopathique	18
III.2. Diabète de type 2	18
III.3. Diabète gestationnel	18
III.4. Diabète expérimental	20
III.5. D'autres types de diabète	20
IV. Complication de diabète	20
IV.1. Complication aiguë ou à court terme	20
IV.2. Complication chronique ou à long terme	20
IV.2.1. Microangiopathiques	20
IV.2.1. Macroangiopathiques	21

Chapitre 03 : Relation entre le stress oxydatif et le diabète

I. Introduction	23
II. Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques	23
II.1. Voie de la protéine kinase C (PKC)	23
II.2. Voie accrue de l'hexosamine	23
II.3. Activation de la voie des polyols	23
II.4. Réaction non enzymatique du glucose avec les protéines	27

III. Stress du réticulum endoplasmique et réponse UPR	27
III.1. Les facteurs responsables de l'activation d'un stress du RE dans les cellules β.....	29
III.1.1. Glucose et glucotoxicité.....	29
III.1.2. Acides gras et lipotoxicité	29
III.1.3. Inflammation	29
III.2. Rôle du stress du RE dans le développement de la résistance à l'insuline	30
Analyse des articles	
Article 1.....	31
Article 2.....	32
Article 3.....	33
Article 4.....	34
Discussion des résultats.....	37
Conclusion.....	40
Références bibliographiques	42
Annexes	51
Résumé	56

INTRODUCTION

Le monde est témoin d'une large propagation de nombreuses maladies, y compris les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète, le cancer, l'obésité,... D'autres maladies qui menacent la santé humaine, où le déséquilibre nutritionnel, le mode de vie, les facteurs environnementaux et génétiques jouent des rôles principaux dans la progression de ces pathologies.

Le diabète est une pathologie chronique, une véritable menace sanitaire et une des principales causes de décès au niveau mondial (Tenenbaum et al., 2018 ; FID, 2019).

C'est une maladie métabolique caractérisée par un niveau de sucre trop élevé dans le sang appelé une « hyperglycémie » et par une insuffisance dans la sécrétion d'hormone hypoglycémisante « l'insuline », qui contrôle le passage du sucre du sang vers les cellules et/ou une destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques principalement des îlots de Langerhans (Aouacheri, 2014 ; Tenenbaum et al., 2018 ; Francisco et al., 2020).

C'est un problème majeur de la santé qui atteint près d'un demi-milliard de personnes dans le monde, le diabète est l'une des urgences sanitaires mondiales du 21ème siècle qui connaît l'évolution la plus rapide. Le pourcentage des diabétiques augmente année par année. Ainsi dans le monde en 2003, 194 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient diabétiques. En 2012, on a noté 2,2 millions de décès et en 2014, le diabète a touché 422 millions de personnes (OMS, 2018). La fédération internationale de diabète(FID), estime que 463 millions de personnes dans le monde sont atteints par le diabète, d'ici 2030 le nombre des diabétiques augmente à 578 millions et à plus de 700 millions d'ici 2045 (FID, 2019).

En Afrique, en 2019, 19 millions de personnes étaient des diabétiques. Ce chiffre sera 29 millions d'ici 2030 et 47 millions vers l'année 2045 (FID, 2019).

En Algérie, la prévalence des personnes diabétiques a passé de 8% en 2013 à 14% en 2017 (OMS, 2018). A Tlemcen, une prévalence de 14,2% a été notée(Zaoui et al., 2007).

On distingue plusieurs types de diabète, trois sont les plus importants et les plus reconnus : tout d'abord on a le diabète de type 1 ou juvénile ou insulino-dépendant(DID), caractérisé par une destruction des cellules bêta du pancréas par des auto-anticorps ; ensuite, le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant(DNID), caractérisé par une production d'insuline insuffisante et une insulino-résistance. Et enfin, le diabète gestationnel qui apparaît au cours de la grossesse (OMS, 2018 ;Tenenbaum et al, 2018).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le taux de la glycémie à jeune doit être inférieur à 1,26 g/L (Nowotny et al., 2015). Au-delà de cette valeur on parle d'hyperglycémie.

L'excès de glucose dans le plasma induit des complications macroangiopathiques et microangiopathiques responsables des maladies cardiovasculaires (MVC) et de l'athérosclérose (David et Boinet, 2018).

Au cours de diabète, il y a une augmentation du stress oxydatif (Stocher et Keaney, 2004 ; Dave et Kalia, 2007) ; le stress oxydatif est différent totalement du stress psychologique. C'est un déséquilibre qui peut produire des dégâts sur les macromolécules de l'organisme : l'ADN (acide désoxyribonucléique), les protéines, les lipides et même les sucres (Pincemail, 2004 ; Savini et al., 2013).

Le stress oxydatif se définit comme un état de déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants (Koechilin-Ramonatxo, 2006). Les radicaux libres sont des molécules instables contenant un ou plusieurs électrons non appariés et ils sont très réactifs (Betterigje, 2000 ; Scott et al., 2020). Le stress oxydatif se produit lorsqu'il y a un excès des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'azote (RNS) par rapport aux systèmes de défenses antioxydants (Erika et al., 2018). Les sources de ces radicaux libres sont : les rayonnements électromagnétiques tels que les rayonnements gamma, la réduction de l' O_2 (Betterigje, 2000) et la mitochondrie (Graham, 2011).

Pour gérer ces radicaux toxiques, des systèmes de défenses antioxydants sont mis en place. Parmi ces substances, on trouve les vitamines (VIT) A, C et E ; les enzymes comme la catalase et les minéraux comme le cuivre, zinc, manganèse et sélénium (Maritim et al., 2003 ; Sow et al., 2016).

Le but de ce travail est d'étudier l'impact du stress oxydatif sur le diabète et ceci par l'analyse de quelques articles.

Synthèse

Bibliographique

Chapitre 1 :

Le stress oxydant

I. Stress oxydatif

I.1. Définition

Il se définit comme un déséquilibre de la balance entre les oxydants et les antioxydants (Figure 1). Au cours d'un stress oxydant, il y a une production accrue des espèces réactives toxiques et une diminution des antioxydants, ce trouble engendre diverses maladies : cardiovasculaires, diabète, vieillissement,... (Bruno, 2020).

Un stress oxydant est un mécanisme physiopathologique. Un excès des espèces réactives favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré. Dans plus de 200 affections les radicaux libres sont impliqués. Ils visent les macromolécules biologiques de notre organisme en provoquant des oxydations. Parmi ces molécules on a les protéines, les lipides, ainsi que les acides nucléiques(Wolin et al., 2005).

I.2. Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques qui ont un ou plusieurs électrons libres sur la couche externe. Ces molécules sont très réactives et cherchent la stabilité.

On trouve des espèces réactives à base de l'oxygène appelées : les espèces réactives d'oxygène(ROS), et des espèces à base d'azote nommées des espèces réactives d'azote (RNS) (Morris et al., 1995 ; Fusco et al., 2007 ; Rahman, 2007). On distingue le radical hydroxyl($^{\circ}\text{OH}$), l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$), le monoxyde d'azote($^{\cdot}\text{NO}$), le peroxyde d'azote (ONOO^{\cdot}) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Robertson et al., 2007 ; Garry, 2010).

Une hyperproduction de ces radicaux est capable d'induire des dégâts et des dommages oxydatifs comme une dénaturation des protéines, une mutation de l'ADN, une peroxydation des lipides, un affaiblissement du système immunitaire et un dérèglement dans la signalisation cellulaire. Ces dégâts conduits à l'apoptose, l'inflammation,... (Chandrasekaran et al., 2015; Kim et al., 2015).

I.3. Source des radicaux libres

Il existe plusieurs sources des ROS et peuvent être endogènes et exogènes

I.3.1. Des sources exogènes

La pollution, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, la prise de pilule contraceptive, l'exposition exagérée au soleil ou à des radiations, la pratique d'un sport intense ou de haut niveau et l'inflammation chronique sont des précurseurs des ROS (Robertson et al., 2007 ; Bloomer et Fisher-Wellman, 2008).



Figure 1 : Balance radicaux libres/antioxydants (Belaich et Boujraf, 2016).

I.3.2.Des sources endogènes

On peut citer : les mitochondries, la NADPH oxydase (NOX), la xanthine oxydase, le réticulum endoplasmique (RE) et les peroxyosomes(Figure 2).

I.3.2.1. Les mitochondries

Ont un rôle principal dans la production d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ; en plus, la mitochondrie est la source d'énergie. La chaîne respiratoire produit de l'ATP et 0,2% à 0,4% des ROS à l'état normal. Une fois formé, l'anion superoxyde peut être converti en H_2O_2 par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) (Florence, 2016).

I.3.2.2. La NADPH oxydase

C'est un complexe enzymatique qui produit l' $O_2^{\cdot-}$ lors de la phagocytose (Florence, 2016).

I.3.2.3. Les peroxyosomes

Sont des organites intracellulaires qui dégradent le H_2O_2 (Florence, 2016).

I.3.2.4. La xanthine oxydase

C'est une enzyme présente principalement dans le foie qui favorise la production des ROS en faible quantité par rapport aux autres oxydants. Elle permet de transformer la xanthine en acide urique et en $O_2^{\cdot-}$ (Florence, 2016).

I.3.2.5. Le réticulum endoplasmique

Il génère les ROS par l'oxydation des protéines (Erika et al., 2018).

I.4. Les molécules ciblées par les ROS

I.4.1. Les protéines

Les ROS provoquent une oxydation des protéines. Ces protéines changent de structure et se dénaturent. Ceci provoquera un dysfonctionnement au niveau moléculaire, une perte d'activité enzymatique et une formation des carbonyles protéinés ainsi que des groupes nitrotyrosines (Phaniendra et al., 2015).

I.4.2. Les lipides

Les membranes sont formées majoritairement des lipides principalement les phospholipides et les acides gras polyinsaturés (AGPI), qui sont les cibles des RL. Le radical hydroxyle va réagir avec l' O_2 pour produire le radical peroxyde (ROO^{\cdot}) qui va céder son H^+ à un AGPI voisin, et provoquant des modifications dans la fluidité membranaire et une morte cellulaire (Haleng et al., 2007).

I.4.3. L'acide désoxyribonucléique (ADN)

Dans les noyaux ou dans les mitochondries, l'ADN est ciblé par les RL. Le $^{\cdot}OH$ attaque la guanine (G) pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG). L'ADN oxydé conduit

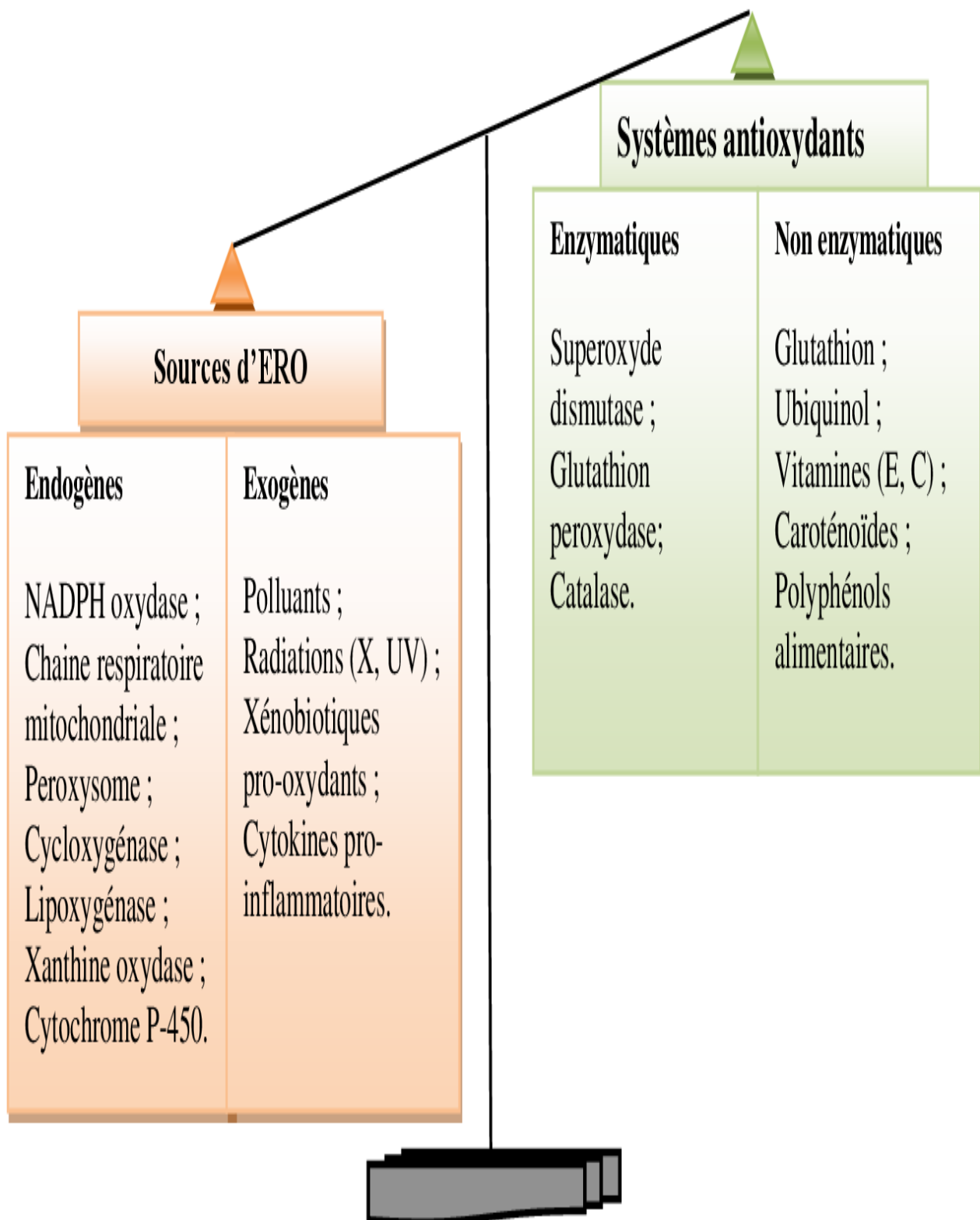


Figure 2 : Source des ROS et système de défense antioxydant (Achat, 2013).

à des mutations et à une modification de l'information génétique ainsi l'apparition de cancer, le vieillissement et des pathologie neurodégénératives (Haleng et al., 2007 ; Stojkovič et al., 2016).

I.5. Les antioxydants

I.5.1. Définition

Un antioxydant se définit comme toute substance qui retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat oxydable. Les antioxydants atténuent les effets néfastes des ROS et peuvent altérer et / ou inverser de nombreux événements qui contribuent à la toxicité et aux maladies (Godic et al., 2014).

I.5.2. Classification

I.5.2.1. Système de défense enzymatique

I.5.2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) est la première enzyme de détoxification active et un antioxydant cellulaire très puissant contre les ROS. Cette protéine catalyse la dismutation du radical libre anion superoxyde en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène (Figure 3) (Younus, 2018). La SOD est une métallo-enzyme et par conséquent, nécessite des cofacteurs métalliques pour son activité. Sur la base du type d'ion métallique requis comme cofacteur par la SOD, diverses formes d'enzymes existent. Les ions métalliques de la SOD sont le fer (Fe), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) et le manganèse (Mn) (Ighodaro et Akinloye, 2017).

Les SOD sont classées en trois formes et ceux-ci comprennent :

- Fe-SOD : qui existe chez les procaryotes et les chloroplastes de certaines plantes.
- Mn-SOD : qui est présenté chez les procaryotes et les mitochondries des eucaryotes.
- Cu / Zn-SOD : qui est prédominante chez les eucaryotes et elle est localisée essentiellement dans le cytosol, les chloroplastes et les peroxysomes (Sung et al., 2013 ; Ighodaro et Akinloye, 2017).

La SOD est indispensable à la santé cellulaire. Elle protège les cellules du corps de l'excès des radicaux libres et d'autres agents nocifs qui favorisent le vieillissement et la nécrose cellulaire. Les niveaux de la SOD diminuent avec l'âge, tandis que la formation de radicaux libres augmente (Ighodaro et Akinloye, 2017).

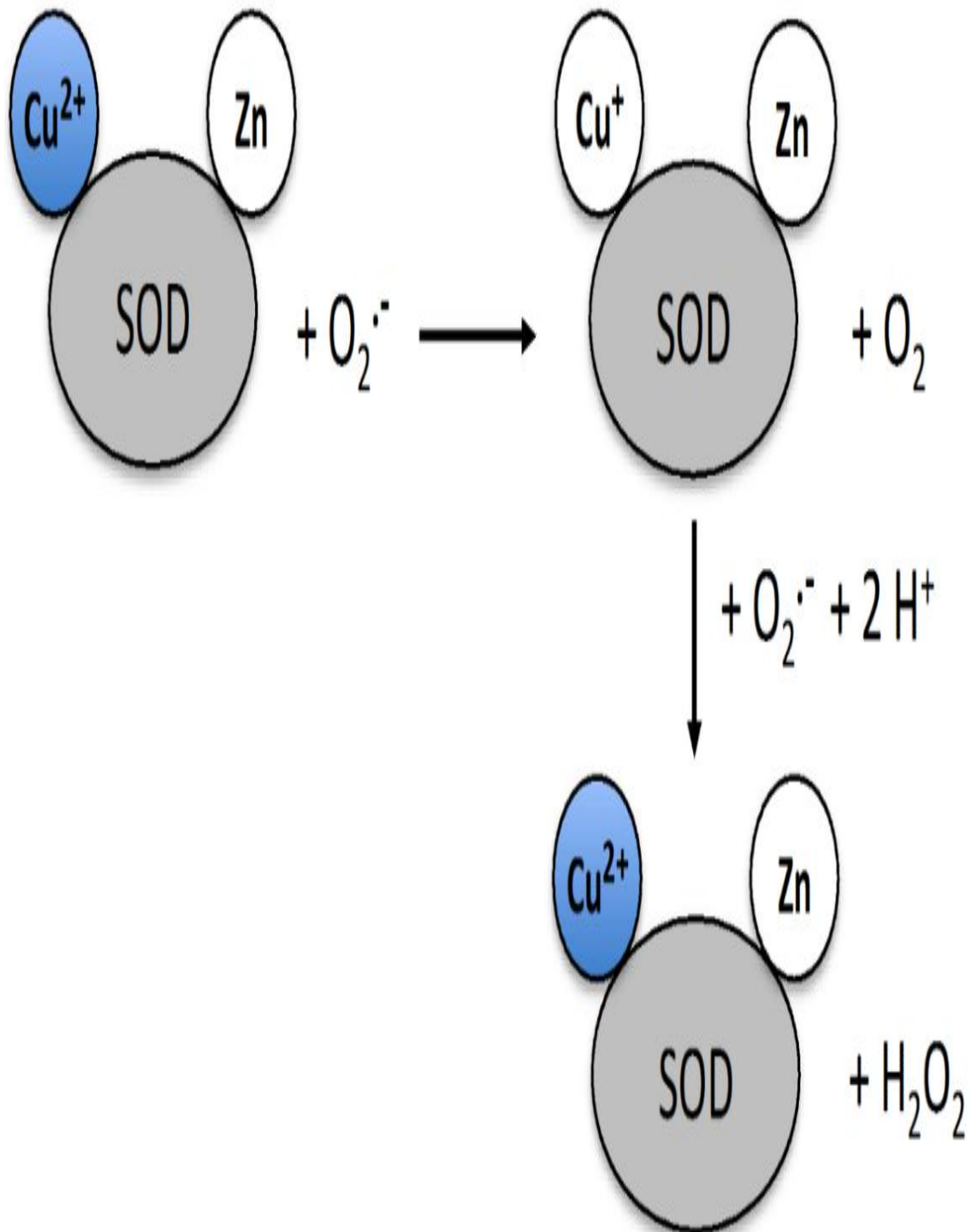


Figure 3 : Superoxyde dismutase et le stress oxydatif (Franco et al., 2013).

I.5.2.1.2. Catalase (CAT)

La catalase est une protéine tétramérique de 240 kilo daltons (kDa), codée par le chromosome 11. C'est une enzyme antioxydante qui est présente dans les peroxyosomes et dans les tissus vivants qui utilisent l'oxygène. Elle est localisée à forte concentration au niveau du foie et des érythrocytes. La CAT utilise le fer comme cofacteur et catalyse la réduction du H₂O₂ en eau et en oxygène moléculaire (Sung et al., 2013). La CAT est très efficace ; elle peut décomposer des millions de molécules de peroxyde d'hydrogène en une seconde (Ighodaro et Akinloye, 2017 ; Nandi et al., 2019).

I.5.2.1.3. Glutathion peroxydase (GPx) (Figure 4)

La glutathion peroxydase est une enzyme qui décompose les peroxydes d'hydrogène (H₂O₂) en eau ; et les peroxydes lipidiques en alcool. Elle est localisée principalement dans la mitochondrie et parfois dans le cytosol. Son activité catalytique dépend d'un micronutriment appelé sélénium positionné dans son site actif (Wirth, 2015). Pour cette raison, la GPx est souvent appelée une sélénocystéine peroxydase. Elle inhibe le processus de la peroxydation lipidique et elle protège donc les cellules contre le stress oxydatif (Ighodaro et Akinloye, 2017).

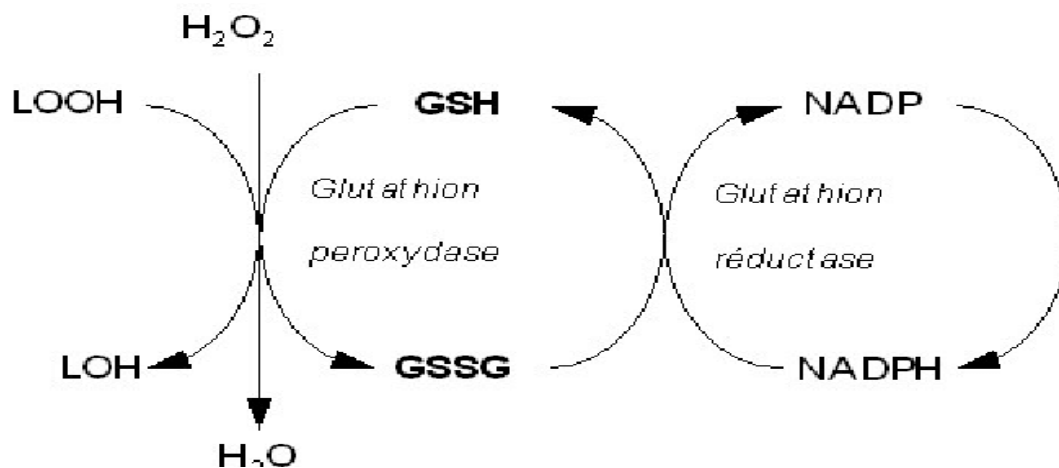


Figure 4 : Glutathion peroxydase et le stress oxydatif (Curis, 2018).

I.5.2.2. Système de défense non enzymatique

I.5.2.2.1. Les groupements thiols

Un thiol est un composé contenant le groupe fonctionnel –SH. En réagissant avec presque tous les oxydants physiologiques, les thiols fonctionnent comme des tampons antioxydants clés dans le maintien de l'homéostasie intracellulaire et tissulaire des protéines et des composés soufrés (Sung et al., 2013 ; Ulrich et Jakob, 2019).

I.5.2.2.2. Coenzyme Q 10

La coenzyme Q 10 est synthétisée dans le corps principalement à l'aide de 4-hydroxybenzoate et les chaînes polyprényles. Le rôle principal de la coenzyme Q 10 est de faciliter le transfert des électrons des composants redox de la chaîne mitochondriale et la création d'un gradient de protons à travers la membrane mitochondriale interne, facilitant ainsi la formation d'ATP. Les fonctions biologiques supplémentaires de la coenzyme Q10 sont le maintien de la fluidité de la membrane, le recyclage des vitamines C et E oxydées et surtout l'inhibition de la peroxydation lipidique. La coenzyme Q10 est la forme prédominante chez l'homme, tandis que la coenzyme Q9 est prédominante chez les rongeurs (Dhanasekaran et Ren, 2005).

I.5.2.2.3. Vitamines

I.5.2.2.3.1. Acide ascorbique

La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant hydrosoluble très efficace qui protège les cellules hôtes contre les actions des ROS libérées par les phagocytes. Les phagocytes ont un système de transport spécifique par lequel la forme oxydée de la vitamine C (acide déhydro-ascorbique) est importée dans la cellule où elle est convertie en forme réduite (Hemila, 2017).

I.5.2.2.3.2. Vitamine E (alpha-tocophérol)

La vitamine E est un antioxydant majeur de rupture de la chaîne lipophile présente dans la cellule. Elle protège les acides gras polyinsaturés de la membrane et des lipoprotéines contre la peroxydation lipidique (Sung et al., 2013). La vitamine E exerce un effet protecteur contre le développement de plusieurs maladies dont l'artère coronaire et l'athérosclérose carotidienne (Jelodar et al., 2017).

I.5.2.2.3.3. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des composés poly-isoprénoïdes synthétisés par les végétaux. Une partie d'entre eux, sont des précurseurs de la vitamine A. En raison de leurs doubles liaisons conjuguées, ils absorbent fortement la lumière visible et agissent comme antioxydants permettant la réduction des espèces réactives d'oxygène produites lors d'un stress oxydant (Saurat et al., 2017).

I.5.2.2.4. Polyphénols

Les polyphénols sont des antioxydants alimentaires retrouvés chez les plantes qui partagent un ou plusieurs groupes phénoliques, y compris les flavonols, flavones, isoflavones, acides phénoliques, etc...(Figure 5). Ce sont des piègeurs des radicaux libres qui luttent contre le stress oxydatif.

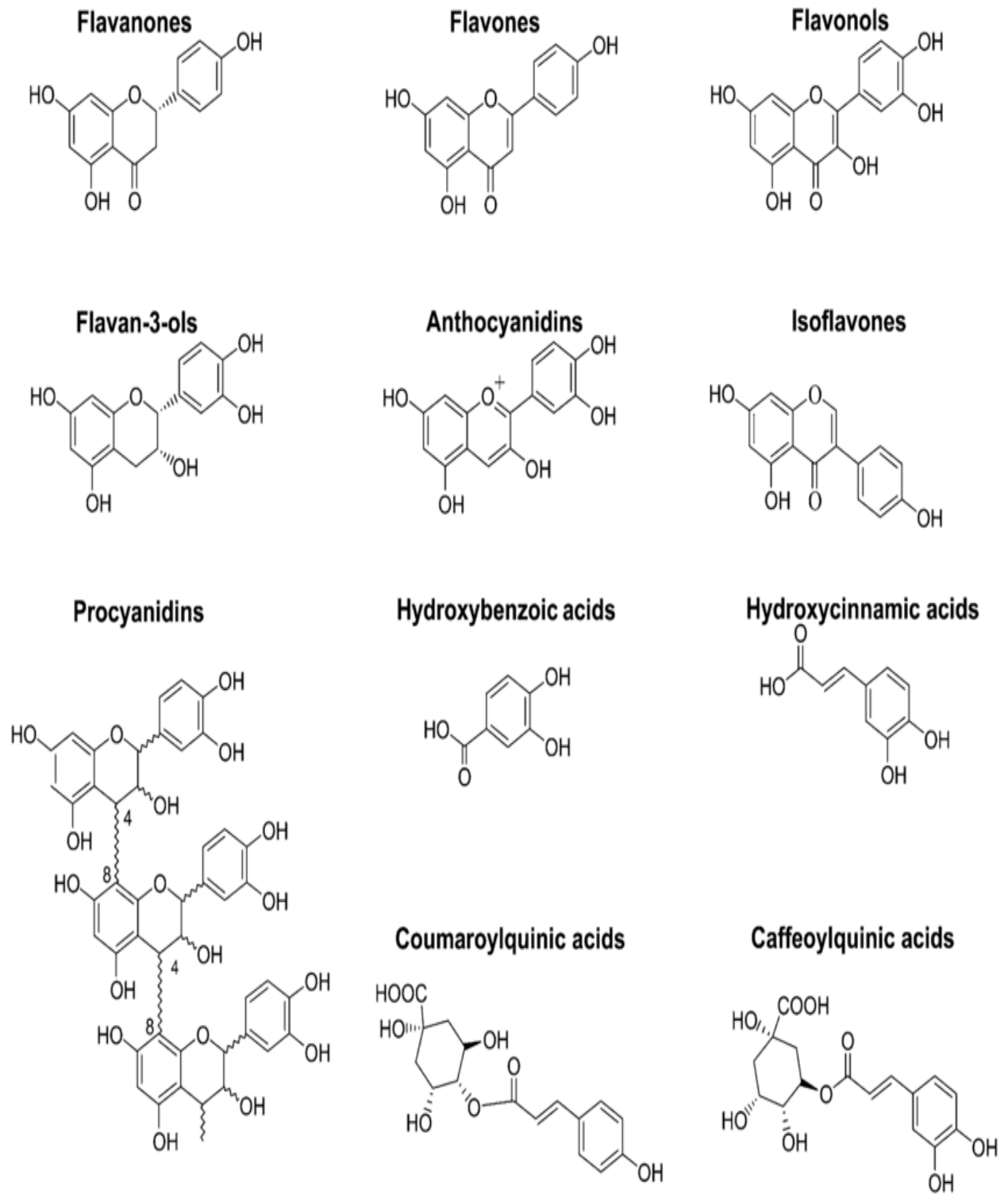


Figure 5: Les différentes classes des polyphénols (Liu et al., 2019)

Ils ont des effets positifs sur les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, neurodégénératives ainsi que sur les cancers (Liu et al., 2019).

I.6. Marqueurs du stress oxydatif (Tableau 1)

Un excès des prooxydants ou des radicaux libres oxydent les macromolécules telles que les lipides, les protéines, les glucides et les acides nucléiques. De nombreuses méthodes estiment le degré du stress oxydatif par l'analyse des biomarqueurs (Sung et al., 2013).

I.6.1. Marqueur d'oxydation des lipides

Le MDA, les alcénals et les alcadiénals constituent les substances réactives avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), ces substances peuvent réagir avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner un complexe rose, facilement mesuré par un dosage colorimétrique ou fluorimétrique. Bien que le dosage du MDA soit la méthode la plus fréquemment utilisée pour évaluer la peroxydation lipidique. Le TBA peut réagir avec plusieurs composés, y compris les sucres, les acides aminés, la bilirubine et l'albumine, produisant des interférences dans la mesure.

Les hydroperoxydes lipidiques et les F2-isoprostanes (F2-IsoPs) sont aussi des marqueurs lipidiques. Les F2-IsoPs sont des isomères de type prostaglandine chimiquement stables générés initialement dans les membranes lipidiques sous l'effet du stress oxydatif puis libérés sous forme libre par action des phospholipases.

L'utilité des F2-IsoPs comme biomarqueurs du stress oxydatif est très limitée car leur quantification fiable est coûteuse nécessitant une chromatographie gaz / liquide couplée à des techniques de spectroscopie de masse (HPLC / GC-MS).

Des techniques d'immuno-analyse, basées sur des anticorps spécifiques, sont en cours de développement, mais leur application est limitée car les résultats obtenus ne sont pas bien corrélés avec la détermination par spectrométrie de masse (Marrocco et al., 2017).

I.6.2 Marqueur d'oxydation des protéines

L'oxydation des protéines est déterminée sur des échantillons sanguins, tissulaires et urinaire. Les vitesses des réactions d'oxydation dépendent essentiellement de la température de l'échantillon, de sa forme physique et de la présence d'oxygène et de catalyseurs (ions métalliques et lumière). Pour ces raisons, la mesure de l'oxydation des protéines peut être un marqueur utile, à condition qu'elle soit caractérisée par une reproductibilité, une sensibilité et une spécificité élevées.

L'oxydation peut également conduire au clivage de la chaîne polypeptidique et à la formation d'agrégats de protéines réticulées. Plusieurs résidus d'acides aminés soufrés peuvent subir des

modifications oxydatives comme l'hydroxylation des groupes aromatiques et aliphatiques, la nitration des résidus de tyrosine, la nitrosylation et la glutathionylation des résidus de cystéine, la chloration des groupes aromatiques et amino primaires et la conversion de certains acides aminés. Les modifications irréversibles des protéines comprennent la carbonylation, la nitrosilation, la rupture des cycles histidine et tryptophane et l'hydrolyse de la liaison peptidique en présence de proline. Ces derniers se produisent principalement dans le collagène, riche en proline et hydroxyproline, qui sont particulièrement endommagés dans des conditions de stress oxydatif (Marrocco et al., 2017).

I.6.3. Marqueur de l'oxydation de l'ADN

L'oxydation des composants de l'ADN par ROS / RNS est la principale source de dommages induite à l'ADN. L'oxydation des nucléotides, la rupture des brins et la perte des bases oxydent l'ADN... Le radical HO[•] peut réagir avec toutes les bases puriques et pyrimidiniques, ainsi qu'avec le squelette désoxyribose, générant la 8-dihydroxy-8-oxo-2'-désoxyguanosine (8oxodG)(Marrocco et al., 2017).

L'exposition de l'ADN au RNS peut favoriser la désamination des bases de l'ADN et la conversion de la guanine en xanthine, oxanine et 8-nitroguanine, qui est rapidement perdue de l'ADN par dépurination spontanée.

Les dommages de l'ADN peuvent également être causés par l'attaque de produits réactifs résultant de modifications induites par ROS d'autres molécules, telles que les lipides dont des adduits éthéno-ADN, tels que la 1, N (6) -éthéno-2'-désoxyadénosine (ϵ dA) et la 3, N (4) -éthéno-2'-désoxycytidine (ϵ dC), qui se forment et peuvent être utilisés comme biomarqueurs du stress oxydatif et des marqueurs potentiels pour évaluer la progression des maladies inflammatoires à tendance cancéreuse. Les adduits éthéno-ADN peuvent être mesurés par des techniques basées sur HPLC / MS(Marrocco et al., 2017).

Le 8-oxoG est le biomarqueur de l'oxydation de l'ADN le plus couramment utilisé pour mesurer le stress oxydatif. Il se forme quotidiennement dans une cellule de mammifère, représentant 5% de toutes les lésions oxydatives. Un niveau élevé d'oxydation de l'ADN, mesuré par l'excrétion urinaire de 8oxodG, est prédictif du risque de cancer du sein et du poumon, d'athérosclérose et de diabète. L'oxydation de l'ARN, mesurée en 7,8-dihydroxy-8-oxoguanosine (8oxoGuo), a été récemment introduite comme un marqueur de la neurodégénérescence et du diabète, et un niveau élevé d'oxydation de l'ARN a également été associé au développement du cancer du sein chez les femmes diabétiques (Marrocco et al., 2017).

Tableau 1: Marqueurs d'oxydation(Marrocco et al., 2017).

Marqueurs	Mode d'action et intérêt du dosage	Valeurs de référence
Peroxydes lipidiques	Marqueur des dommages oxydatifs au niveau des lipides, implication dans le développement de l'athérosclérose.	10-400 μMol / litre
LDL oxydées	Facteur de risque cardiovasculaire (LDL petites et denses plus susceptibles à l'oxydation).	< 500 ng / ml
Anticorps contre les LDL oxydées	La réponse de l'organisme à la production de LDL oxydées, facteurs de risque cardiovasculaire.	200-600 UI / litre
Isoprostanes	Marqueur spécifique de la peroxydation lipidique.	En développement
8 hydroxy - déoxyguanosine	Marqueur d'oxydation de l'ADN, facteur de risque de développement de cancer..	0-16 μg / litre
Protéasome	Système de régulation des protéines oxydées sensible à la production des radicaux libres.	
Advanced Glycated Endproducts (AGE) (pentosidine) récepteurs des AGE.	Marqueur de la glycolisation des protéines dans le diabète, l'athérosclérose, les maladies rénales et l'arthrite rhumatoïde.	

Chapitre 2 :

Le diabète

I. Définition

Le diabète est une maladie grave, qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang ou hyperglycémie (Alberti et Zimmet, 1998; FID, 2019) .

L'insuline est une hormone essentielle qui permet l'entrée de glucose dans les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. Un manque d'insuline, ou l'incapacité des cellules à répondre à cette carence insulinaire, constitue un indicateur clinique du diabète (FID, 2019).

Le diagnostic clinique d'hyperglycémie est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/L soit 1,26 g/L (Figure 6) (Tenenbaum et al., 2018 ; FID, 2019).

II. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs peuvent favoriser le diabète et on cite :

- Une activité physique réduite.
- La croissance de la sédentarité à l'échelle mondiale.
- Le surpoids et l'obésité qui sont étroitement liés au diabète.
- Une alimentation peu équilibrée riche en sucre et en graisse.
- Un âge avancé.
- Des antécédents familiaux de diabète.
- Une glycémie élevée pendant la grossesse qui affecte l'enfant à naître (FID, 2013).

III. Classification de diabète(Figure 7)

Le diabète est classifié selon l'ADA (American Diabetes Association) et l'OMS en plusieurs types : diabète de type 1 (insulino-dépendant, DID), diabète de type 2 (non-insulino-dépendant, DNID), diabète gestationnel de grossesse, diabète expérimental, et d'autres types qui sont rares. (Drouin et al., 1999).

III.1. Diabète de type 1

A l'ancienne appellation le diabète insulino-dépendant, aussi nommé le diabète de jeune ou juvénile. Il représente 10 % des types de diabètes. Cette maladie touche les enfants et les adolescents (Florence, 2016). Il se caractérise par une hyperglycémie causée par la destruction des cellules bêta du pancréas par le système immunitaire et prédispose à l'acidocétose. Les facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux sont en cause de l'apparition des cas diabétiques attribuables à un processus auto-immun et des cas idiopathiques (Figure 8) (Ozturk et Xu, 2018, Tenenbaum et al., 2018). Les personnes ayant un DID sont traitées par des injections quotidiennes d'insuline (Goldenberg et al., 2013 ; Atkinson et al., 2014).

On distingue deux formes auto-immune et idiopathique.

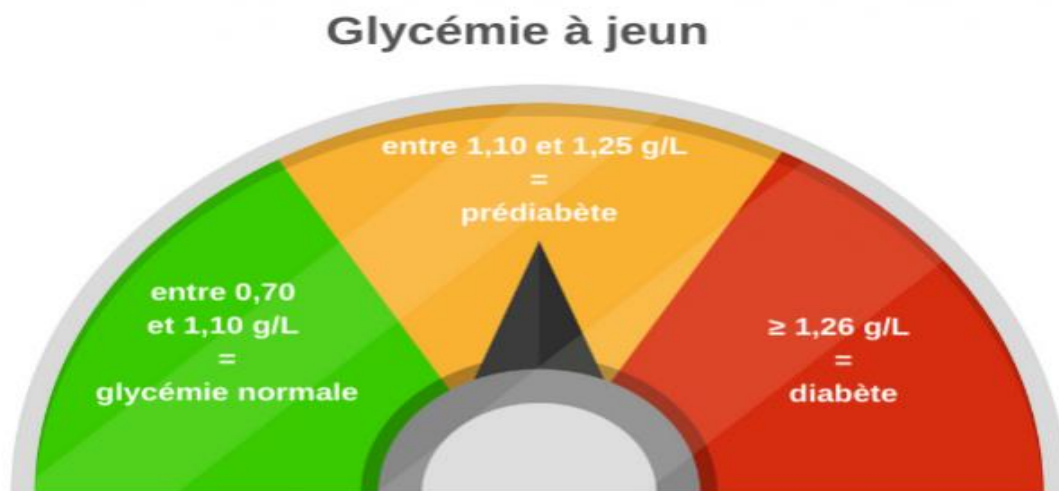


Figure 6 : Taux de glycémie (fédération française des diabétiques) (FID, 2019).

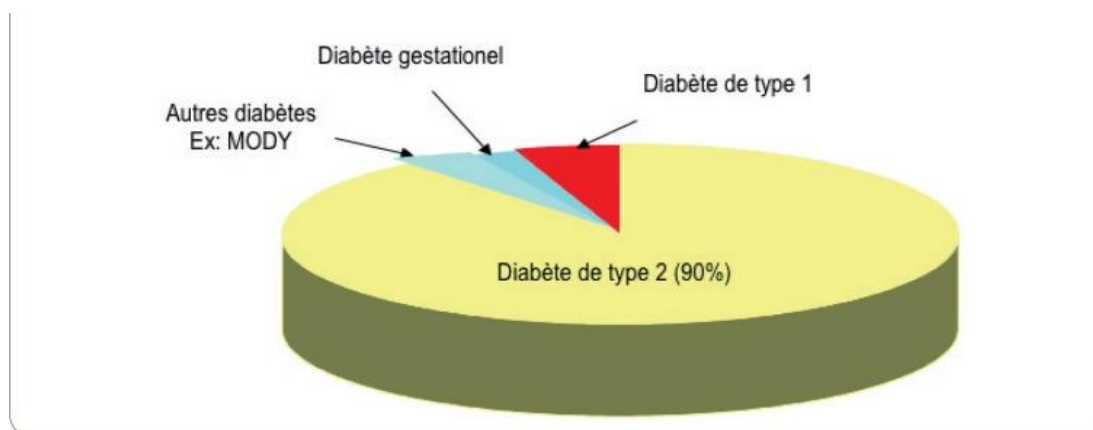


Figure 7 : Classification étiologique de diabète (FID, 2019).

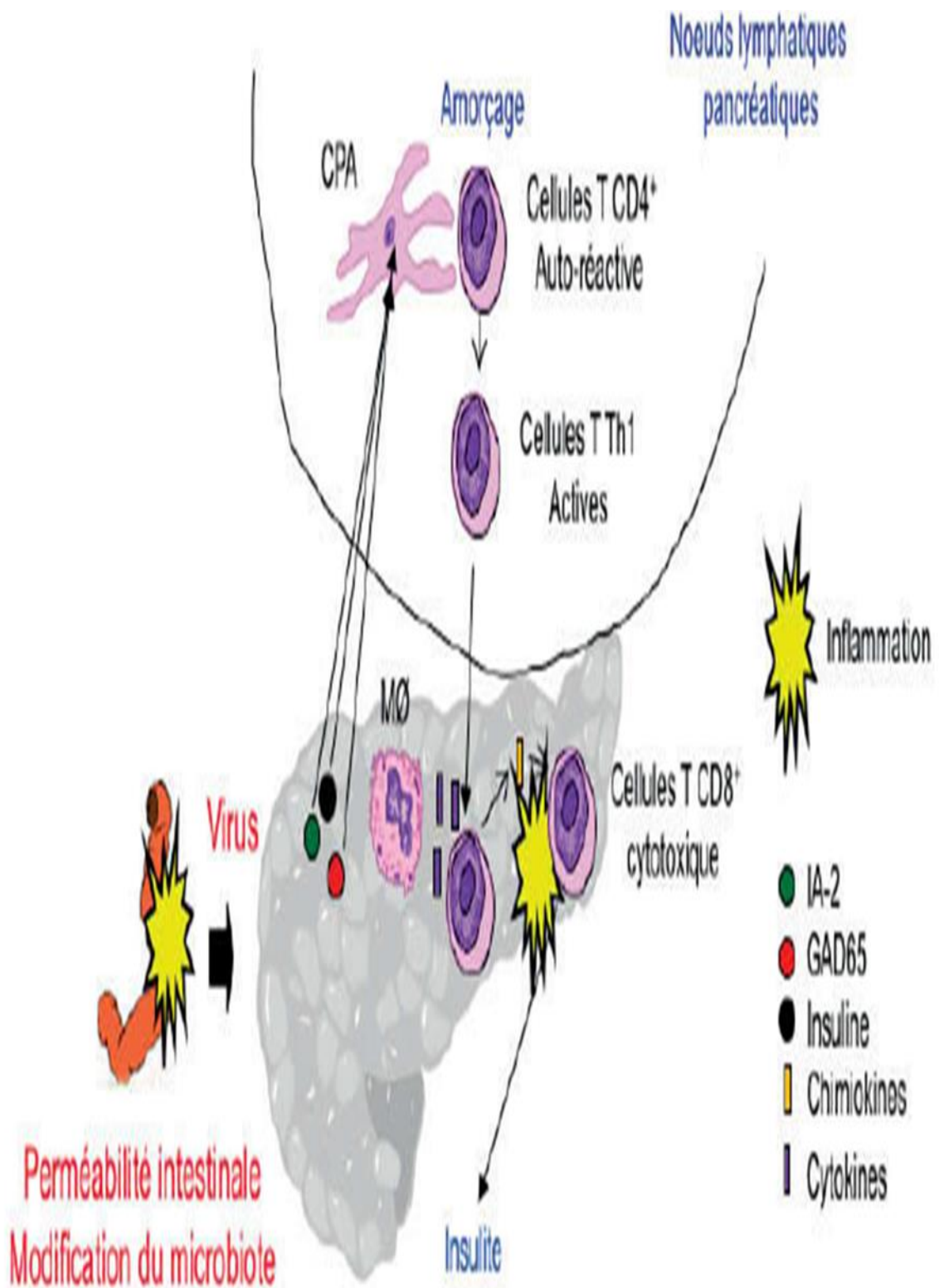


Figure 8 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Tenenbaum et al., 2018).

III.1.1. Diabète de type 1 auto-immun

Plusieurs causes favorisent de l'apparition de ce type de diabète. En effet, ce diabète est corrélé positivement avec les gènes codant pour les antigènes HLA DR3 ou DR4 du système HLA de classe II. De plus la présence des auto-anticorps sécrétés par le système immunitaire, l'existence des anticorps anti-insuline, des anticorps anti-cellules d'îlots (ICA), des anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD) sont tous des facteurs prédisposant à développer cette forme de diabète (Baraka-Vidot, 2014; Tenenbaum et al., 2018).

III.1.2. Diabète de type 1 idiopathique

Dont les causes non sont pas vraiment connues, il est caractérisé par une insulino-pénie avec une céto-acidose. Il est fréquent chez les Asiatiques et les Africains (Drouin et al., 1999).

III.2. Diabète de type 2

C'est une maladie métabolique, appelé aussi le diabète non-insulino-dépendant(DNID), ou diabète gras. C'est le type le plus fréquent dans le monde, il représente plus de 90% des cas. Il arrive chez les adultes à partir de l'âge 40ans (Baraka-Vidot, 2014 ; Ozturk et Xu, 2018). Il se caractérise par une résistance à l'insuline et une hyperglycémie chronique : initialement, pour compenser la résistance à l'insuline, le pancréas se met à produire davantage d'insuline. Cependant, avec le temps, le pancréas s'épuise et la sécrétion d'insuline diminue. Il y a donc un manque relatif d'insuline et la glycémie reste alors élevée de façon continue (Figure 9). (Bachelor Noémie, 2017). Ce type peut être causé par des facteurs génétiques (mutations du récepteur d'insuline), ou environnementaux comme l'obésité, la sédentarité et l'alimentation riche en sucre et en graisse saturée (Florence, 2016).

III.3. Diabète gestationnel

Il se manifeste au cours de la grossesse généralement pendant le 2^{ème} ou le 3^{ème} trimestre. Il concerne 1 à 4% des grossesses et il peut se transformer en DNID. Il se caractérise par une intolérance au glucose induite par les hormones placentaires (Florence, 2016). Chez la mère, il peut se compliquer en entraînant un accouchement par césarienne, un accouchement prématuré, un risque de développer un diabète de type 2 après la grossesse, la survenue d'une pré-éclampsie (ou toxémie gravidique) pouvant associer prise de poids, œdèmes et hypertension artérielle. Pour l'enfant, il provoque une malformation cardiaque avec une macrosomie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie néonatale et un risque de développer plus tard un diabète de type 2 (Fago et al., 2010 ; Traoré, 2019).

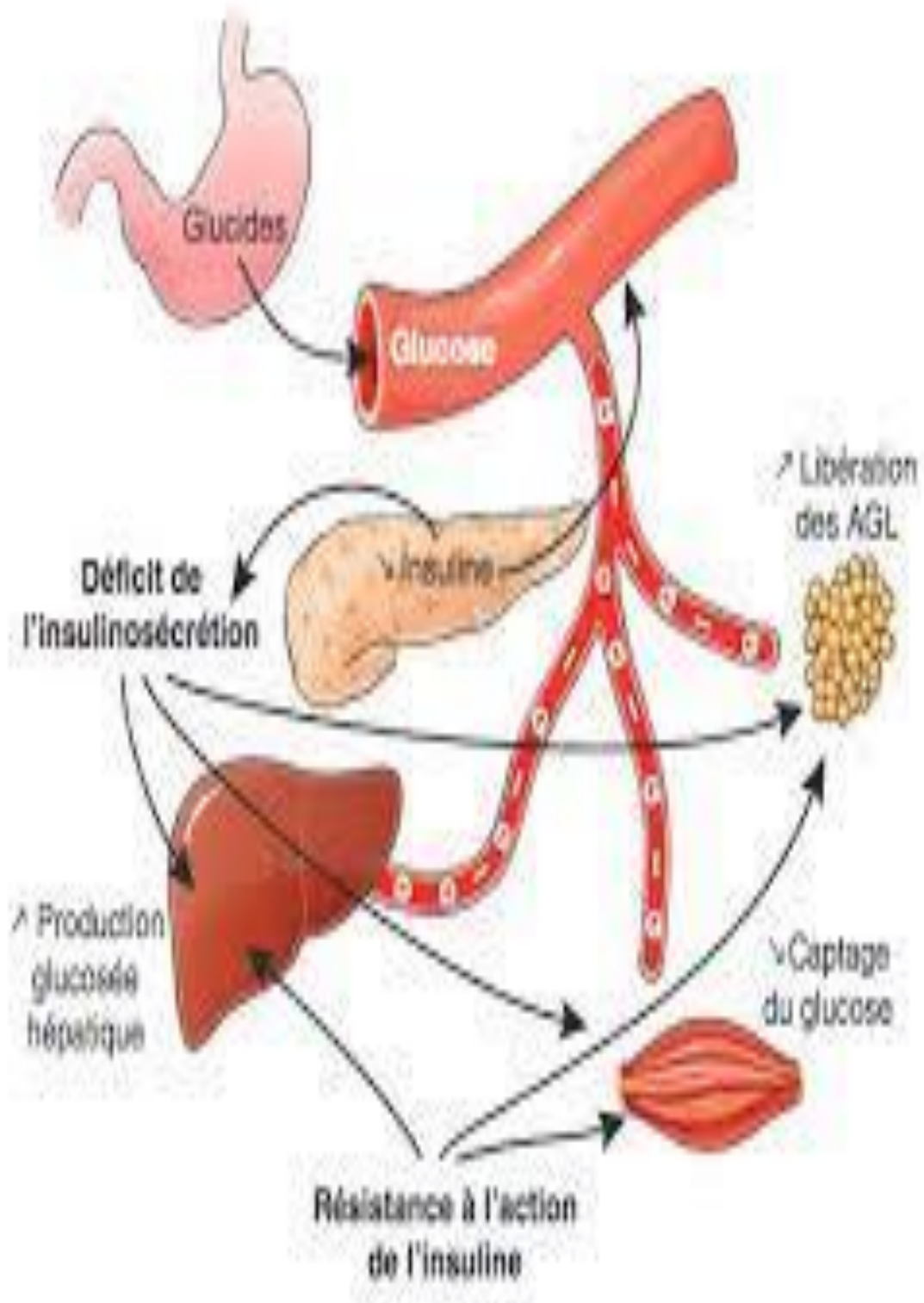


Figure 9 : Fonctionnement aux cours de diabète de type 2 (Bachelor Noémie, 2017).

III.4. Diabète expérimental

Dans le but de comprendre une pathologie ou de trouver des traitements efficaces, des recherches scientifiques se font sur des animaux. Le diabète expérimental est un mode de diabète qui est induit à un animal (Kazemi et Zahediasl, 2018). Il est provoqué, en utilisant plusieurs substances chimiques injectables ou administrées par voie orale ayant une action diabétogène. On peut citer quelques médicaments cytotoxiques provoquant une nécrose des cellules bêta comme l'alloxane et la streptozotocine (STZ) (Noman et al., 2009 ; Majdoub, 2013).

III.5. D'autres types de diabète

Il existe d'autres types plus rares comme :

*MODY pour « Maturity-Onset Diabetes of the Young » ou « diabète de type adulte chez le jeune », il est en rapport avec une anomalie de la régulation de la sécrétion d'insuline. Il se manifeste dès l'enfance ou l'adolescence. C'est un diabète familial, avec une hérédité « autosomique dominante ».

*Diabète secondaire à d'autres maladies comme les tumeurs et les pathologies endocriniennes.

*Diabète induit par des traitements comme les corticoïdes, les neuroleptiques et thiazidiques.

IV. Complication de diabète (Figure 10)

L'excès de glucose dans le sang peut entraîner des dommages remarquables qui se compliquent avec le temps. On distingue :

IV.1. Complication aiguë ou à court terme

Ces complications diabétiques provoquent une déshydratation, une diurèse osmotique, une accumulation des corps cétoniques, une hyper-acidité du sang et enfin un coma acido-cétosique hyperosmolaire (Virally et al., 2011 ; Lucas-Amichi et Andronikof, 2015; OMS, 2016).

IV.2. Complication chronique ou à long terme

Le diabète engendre plusieurs problèmes dans différents organes du corps qui peuvent durer longtemps. On distingue des altérations qui touche les micro-vaisseaux dite microangiopathiques, ou des macro-vaisseaux dite macroangiopathique:

IV.2.1. Microangiopathiques

Qui touche les petits vaisseaux ayant un diamètre < 30µm et on a :

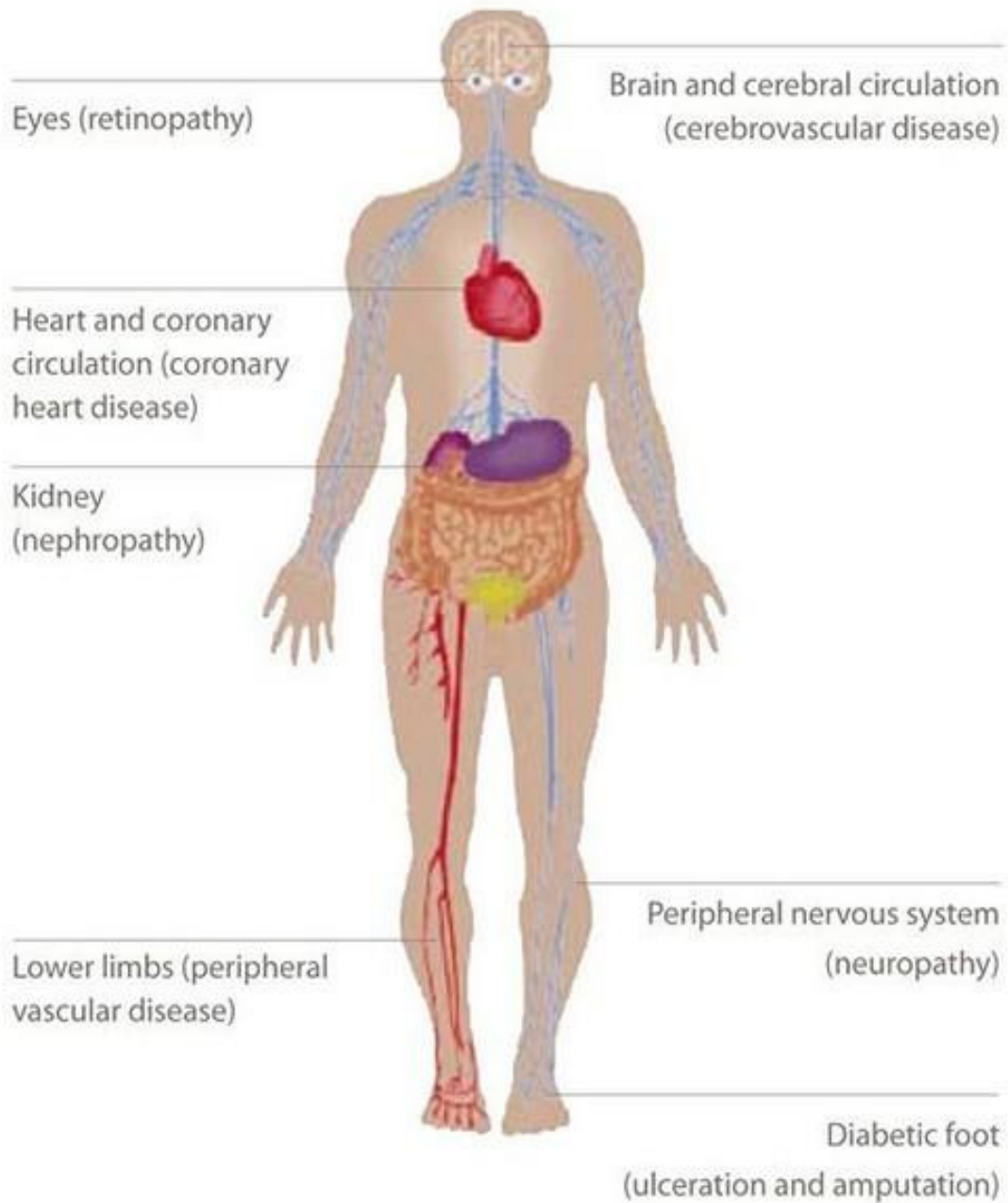
- Rétinopathiques : C'est des affections qui ciblent les vaisseaux de la rétine ; c'est un facteur essentiel de la cécité (Marre, 2008 ; FFD, 2014).
- Neuropathique : Touche les nerfs motrices ainsi que les membres inférieurs.

- Néphropathique : Touche les néphrons des reins et conduisant à une insuffisance rénale, qui nécessite parfois des dialyses (Perlemuler et al., 2003; David et Boinet, 2017).

IV.2.1. Macroangiopathiques

- L'hyperglycémie et l'insulinorésistance provoquent des dommages qui touchent les grosses artères et produisant ainsi : Des maladies cardiovasculaires : hypertension, hyperlipidémies, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, la maladie artérielle périphérique, des crises cardiaques et l'athérosclérose (Picard et al., 2017).
- Des accidents vasculaires cérébraux ou AVC, ischémiques et hémorragiques. Il est donc nécessaire de minimiser ces dégâts et ceci en contrôlant la glycémie et en agissant sur le mode de vie et l'alimentation (Picard et al., 2017).

Les complications majeures du diabète



Source: *Diabetes Atlas* 3rd Ed., © International Diabetes Federation, 2006

Figure 10 : Complications du diabète(FID, 2006).

Chapitre 3 :
Relation entre le
stress oxydatif et le
diabète

I.Introduction

Plusieurs chercheurs scientifiques ont montré que les troubles d'hyperglycémie et d'insulinorésistance observés chez les personnes diabétiques sont accompagnés d'un stress oxydatif chronique avec augmentation des ROS et diminution des antioxydants (Evans et al., 2002). La production excessive des radicaux libres entraîne le développement d'un stress oxydatif qui à son tour provoque une accélération des complications diabétiques sur les micro-vaisseaux et les macro-vaisseaux ceci d'un côté (Evans et al., 2002). D'un autre côté, les radicaux libres produits à dose normale exercent plusieurs fonctions physiologiques. En effet, ces derniers sont impliqués dans la signalisation cellulaire et la réponse immunitaire (Chavane et Melinkeri, 2013).

II. Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques

La relation entre l'hyperglycémie et le déclenchement des complications diabétiques est expliquée par l'activation de quatre voies moléculaires : voie de la protéine kinase C, voie accrue d'hexosamine, voie des polyols, une réaction non enzymatique du glucose avec les protéines (Liguori et al., 2018) (Figure 11).

II.1. Voie de la protéine kinase C (PKC)

Il existe plusieurs isoformes des PKC. Ces kinases sont capables de phosphoryler différentes cibles cellulaires. Elles sont activées par le diacylglycérol ou DAG. Dans les conditions d'hyperglycémie, la production de DAG augmente fortement et active les PKC. Une fois activées, des altérations métaboliques seront produites (anomalies des flux sanguins locaux, réduction de la production de NO, augmentation de perméabilité des cellules endothéliales et accumulation de protéines matricielles « fibronectine, collagène ») (Figure 12) (Brownlee, 2001).

II.2. Voie accrue de l'hexosamine

Lorsque le glucose augmente dans le sang, la glycolyse est stimulée pour minimiser le pique glycémique. Le fructose-6-phosphate se transforme par l'enzyme glutamine fructose 6 phosphate aminotransférase en glucosamine-6 phosphate. Ce dernier est converti en uridine diphosphate N-acétylglucosamine. Ce produit provoque des changements dans des facteurs de transcription en résultant la synthèse des protéines (Du et al., 2000) (Figure 13).

II.3. Activation de la voie des polyols (Figure 14)

Une production accrue de sorbitol a lieu en présence de concentrations élevées de glucose. Cette voie est importante car elle conduit à une déplétion intracellulaire de NADPH puisque le NADPH est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase. Le déficit intracellulaire de

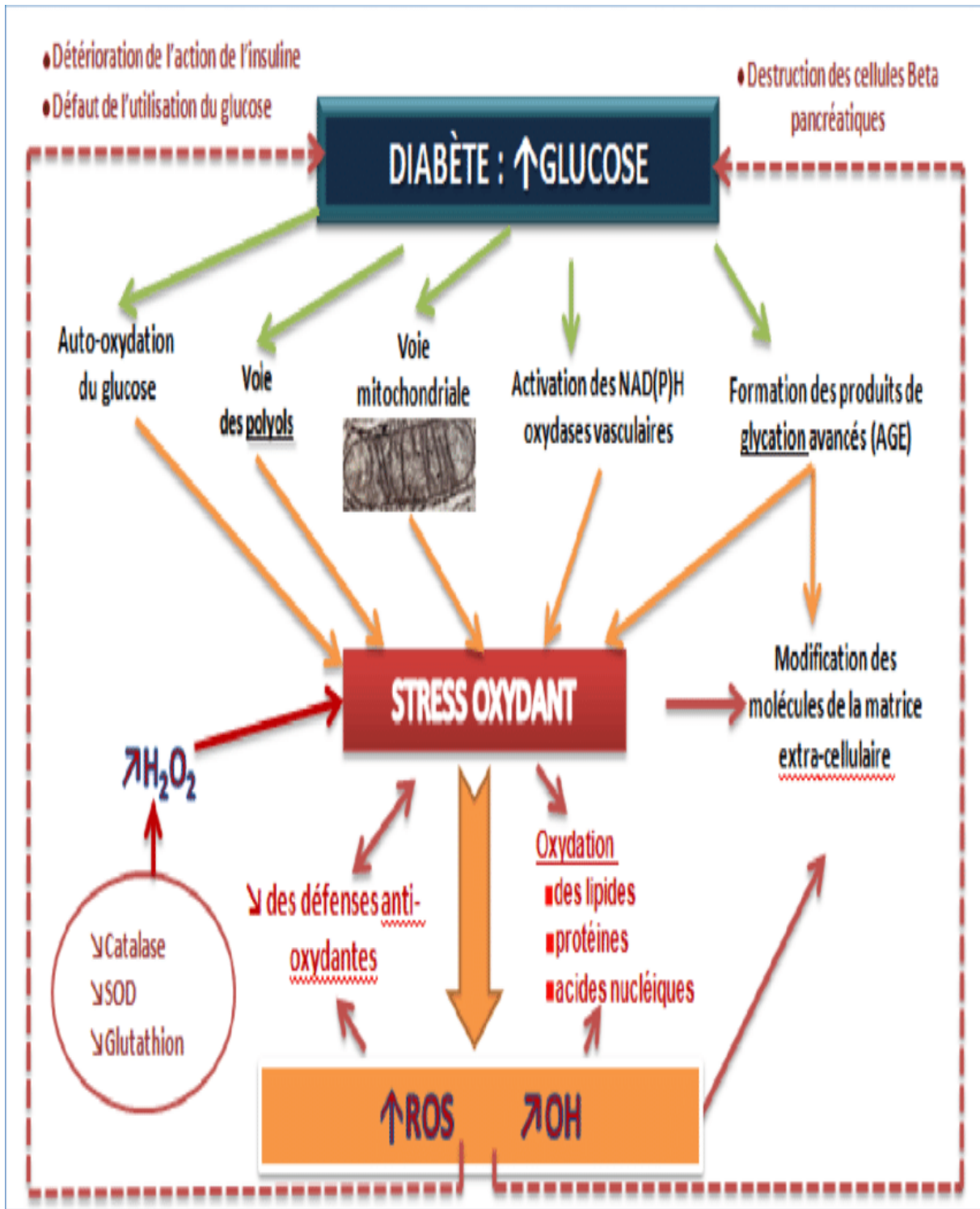


Figure 11 : Relation entre le diabète et le stress oxydant (Bonnet-Rousselot et al., 2004).

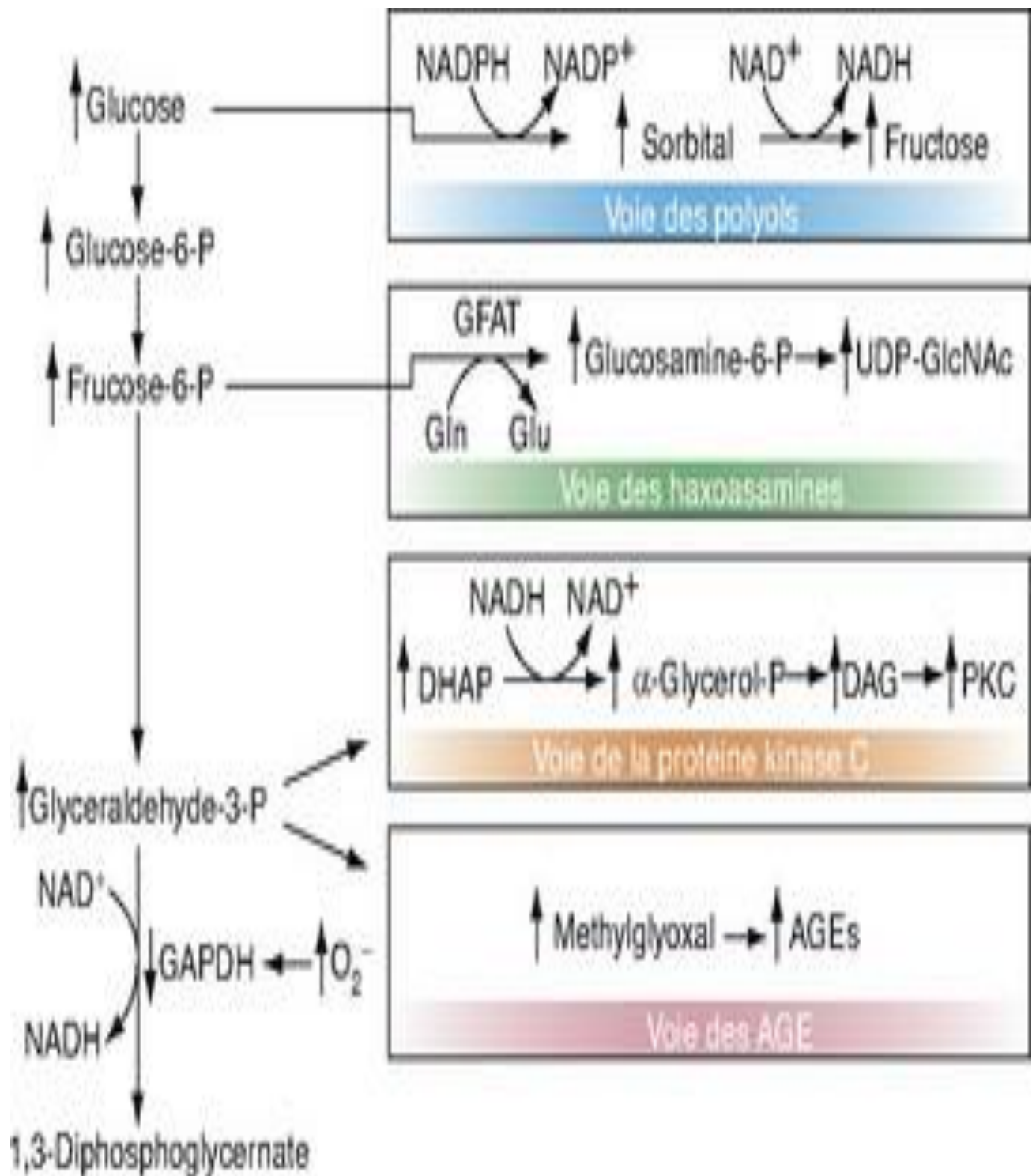


Figure12: Mécanismes possibles par lesquels le stress oxydatif active les voies métaboliques lors de diabète (Brownlee, 2001).

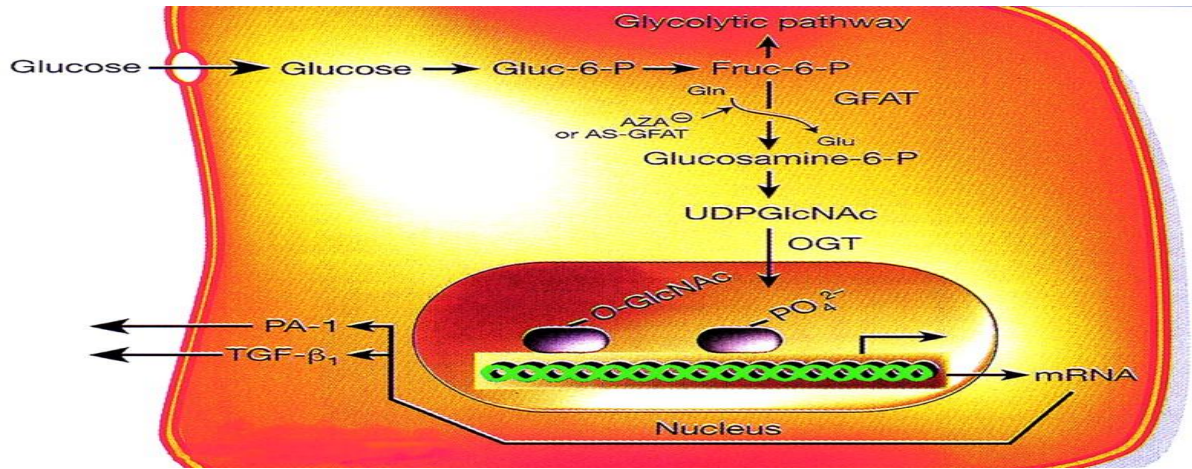


Figure 13 : Voie des hexosamines en conditions d'hyperglycémie (Brownlee, 2005).

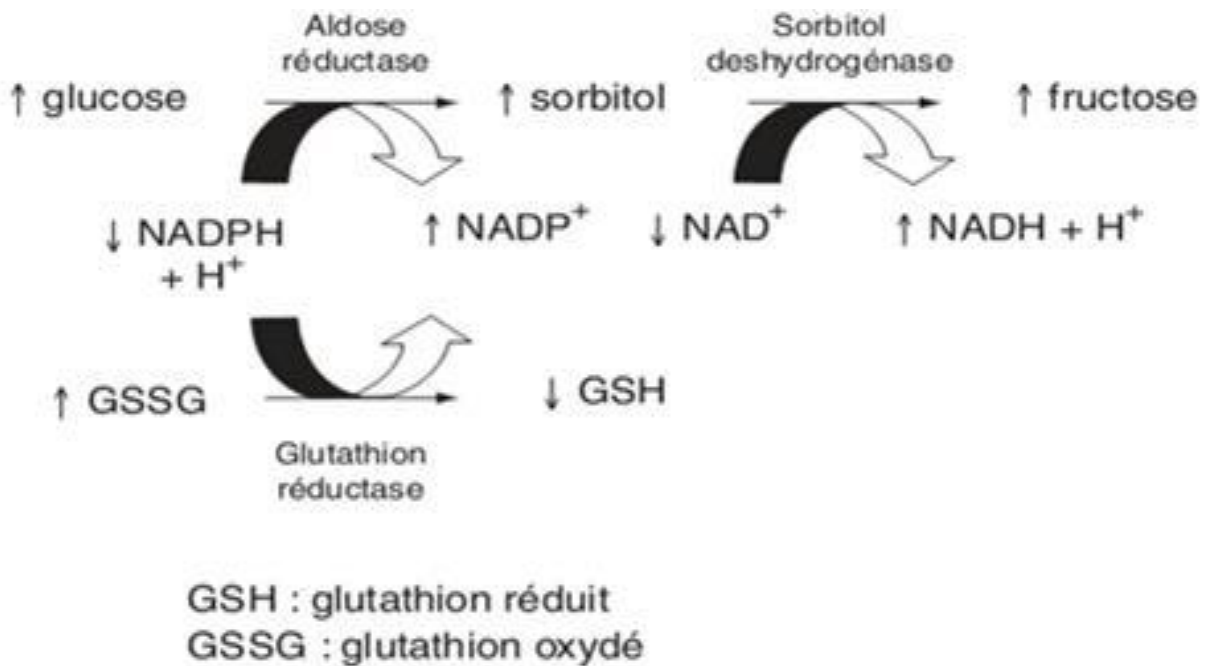


Figure 14 : Déplétion du glutathion par voie de polyols (Bonnefont-Rousselot, 2004).

NADPH a pour conséquence une faible régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé ainsi qu'une synthèse diminuée de monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$), puisque le NADPH est le cofacteur de la NO-synthase qui synthétise le ($\bullet\text{NO}$) à partir de la L-arginine. Ce dernier point peut être impliqué dans les complications vasculaires du diabète, en relation avec la diminution de disponibilité du ($\bullet\text{NO}$) à l'origine d'un dysfonctionnement endothélial.

De plus, le sorbitol est oxydé en fructose avec réduction concomitante du NAD^+ en $\text{NADH} + \text{H}^+$. Le fructose et le sorbitol conduisent à un œdème osmotique au niveau oculaire, ce qui explique que la voie des polyols joue un rôle-clé dans le diabète (Bonnetfont-Rousselot et al., 2004).

II.4. Réaction non enzymatique du glucose avec les protéines

Elle comporte plusieurs étapes suivies de la production d'intermédiaires réactifs aboutissant à des composés complexes, dénommés produits de glycation avancée (AGE) ou « produits de Maillard ». Ces AGE proviennent d'un ensemble complexe de réarrangements et de réactions d'oxydation ultérieures. Les modifications des protéines provoquées par la glycation sont très proches de celles induites par l'oxydation. La plupart des réactions de glycation s'accompagnent d'ailleurs de réactions d'oxydation, ce qui est à l'origine du terme de « glyco-oxydation » (Bonnetfont-Rousselot et al., 2004).

Les AGE sont capables de produire des radicaux libres oxygénés par des mécanismes biochimiques complexes. Ils interagissent avec des récepteurs spécifiques (R-AGE) et induisent un stress oxydant, cette surproduction d'AGE semble jouer un rôle majeur dans la pathogenèse des complications diabétiques. Il est intéressant de noter que : si l'hyperglycémie chronique est à l'origine d'un stress oxydant, ce dernier pourrait être aussi à l'origine du diabète de type 1 par un phénomène d'apoptose des cellules bêta pancréatiques (Bonnetfont-Rousselot et al., 2004).

III. Stress du réticulum endoplasmique et réponse UPR(Figure 15)

Le stress du réticulum endoplasmique(RE) joue un rôle clé dans la pathogenèse du diabète de type 2. La voie UPR « unfoldingproteinresponse » se produit au niveau de la cellule β et provoque l'apparition de stress RE (Flamment et Foufelle, 2013).

La cellule β pancréatique est continuellement exposée à des conditions qui perturbent l'homéostasie de son RE. L'insuline, qui représente 50 % des protéines sécrétées par la cellule β , génère au niveau de la lumière du RE une charge en protéines qui entraîne la mise en place

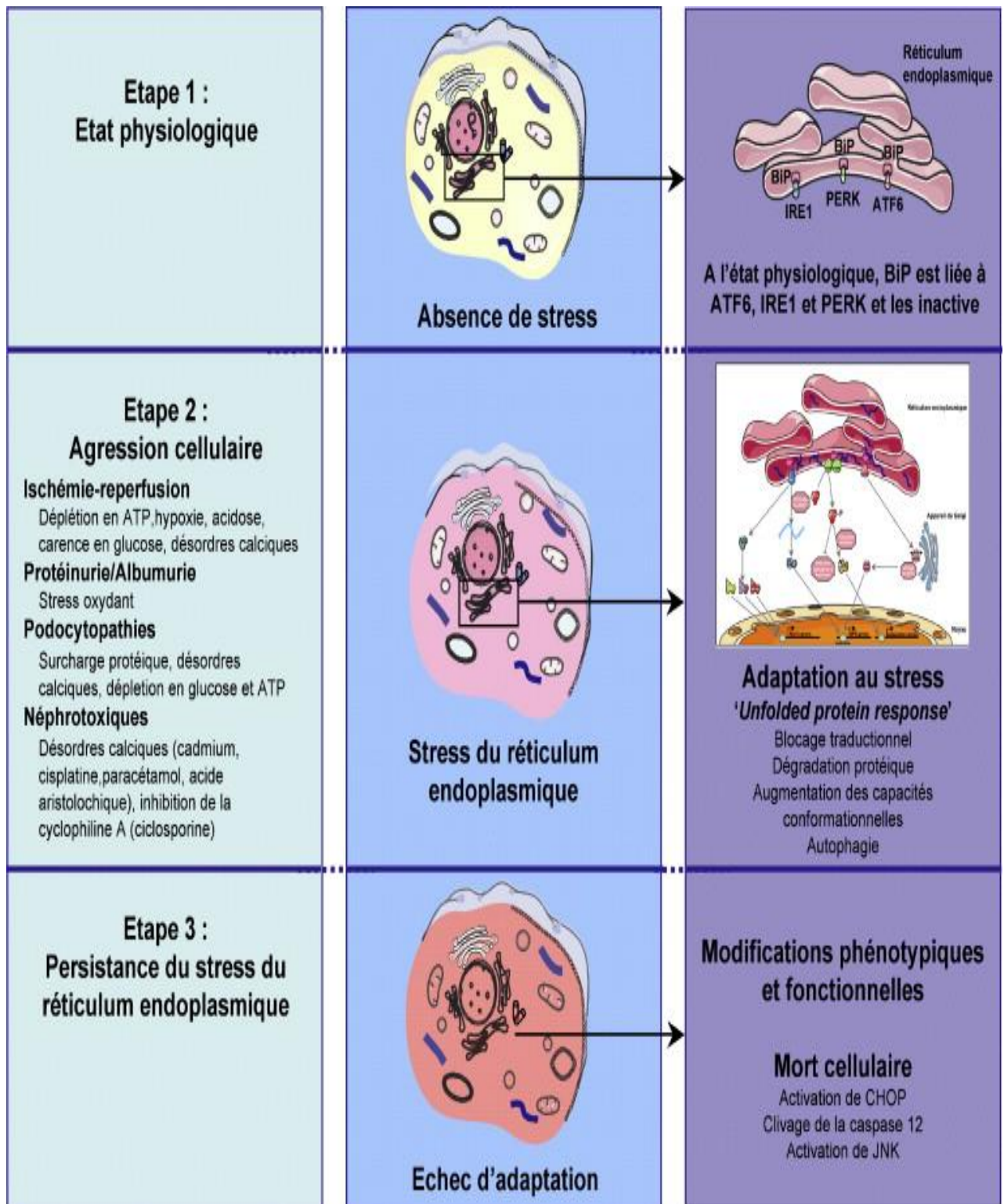


Figure 15 : Stress de réticulum endoplasmique (Pallet et al., 2009).

d'une réponse UPR. Le rôle physiologique de l'UPR est de sécréter un million de molécules d'insuline par minute lors d'un stimulus glucidique.

La branche PERK/eIF2 α (PKR-like ER kinase / eukaryotic initiation factor 2) de l'UPR joue un rôle majeur dans cette activité puisqu'elle permet de ralentir la synthèse protéique et d'éviter l'engorgement du RE par les protéines en cours de maturation. Ce rôle crucial est illustré par le phénotype des animaux invalidés de manière globale pour PERK, ou surexprimant une forme non phosphorylable d'eIF2 α , qui développent un diabète néonatal très sévère suite à un stress du RE puissant et non résolu, ayant pour conséquence l'apoptose des cellules β ; Chez l'homme, des mutations pertes de fonction de PERK sont à l'origine du « syndrome de WolcottRallison » qui conduit au développement d'un diabète néonatal, conséquence d'une mort des cellules β . Des études génétiques ont révélé la présence de mutations dans le gène de l'insuline humaine qui sont à l'origine d'une forme de diabète précoce nommée MIDY (Mutant INS-gene-induced diabetes of the youth). Ces formes d'insuline mutantes exprimées in vitro induisent un stress du RE et une réponse UPR qui pourraient être à l'origine de l'apoptose des cellules β et de l'apparition du diabète (Flamment et Foufelle, 2013).

III.1. Les facteurs responsables de l'activation d'un stress du RE dans les cellules β

III.1.1. Glucose et glucotoxicité

Le glucose est à l'origine d'un stress physiologique qui peut devenir pathologique s'il n'est pas résolu. Il a été montré que l'exposition aiguë ou chronique d'îlots pancréatiques à de fortes concentrations de glucose active un stress de RE. Une élévation chronique de la glycémie (glucotoxicité) est également à l'origine d'un stress oxydant qui se manifeste par l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent également induire un stress du RE (Flamment et Foufelle, 2013).

III.1.2. Acides gras et lipotoxicité

Particulièrement, les acides gras saturés sont des activateurs majeurs du stress du RE dans la cellule β pancréatique. La lipotoxicité semble contribuer à une altération de l'autophagie, voie qui permet notamment la dégradation des protéines et des organites cellulaires et donc un stress de RE (Flamment et Foufelle, 2013).

III.1.3. Inflammation

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 β (IL1 β) ou l'interféron- γ (IFN- γ), peuvent activer un stress du RE et une réponse UPR dans les cellules β . Ces deux cytokines conduisent à la production d'oxyde nitrique par la cellule β qui est capable d'inhiber

l'expression de la pompe Ca^{2+} ATPase du RE dont l'induction de stress de RE (Flamment et Foufelle, 2013).

III.2. Rôle du stress du RE dans le développement de la résistance à l'insuline

Le stress du RE peut contribuer à l'altération de la sensibilité à l'insuline de deux façons :

- ✓ une action directe de la voie UPR : sur la voie de signalisation insulinaire.
- ✓ une action indirecte : via l'activation de la synthèse et du stockage des lipides, qui sont eux-mêmes responsables de la résistance à l'insuline (Flamment et Foufelle, 2013).

En période postprandiale, l'insuline permet l'utilisation et le stockage du glucose dans des tissus cibles (foie, muscle squelettique et tissu adipeux). Ce rôle anabolique de l'insuline est remplacé par une voie de signalisation intracellulaire commune à tous les tissus sensibles à l'insuline dans ses premières étapes. Dans des conditions d'obésité, l'accumulation ectopique de lipides dans les tissus comme le foie et le muscle conduit à une altération du signal insulinaire que l'on qualifie de résistance à l'insuline.

Les dérivés lipidiques, comme les céramides et les diacylglycérols activent des kinases de stress comme la JNK (c-jun N-terminal kinase) et l'IKK (inhibitor of K kinase), ou encore des formes de PKC (protéine kinase C) atypiques qui vont phosphoryler les résidus sérine des principaux acteurs de la voie insulinaire : IRS (insulinreceptorsubstrate) ou PKB (protéine kinase B), conduisant à une inhibition de la signalisation insulinaire. Le stress du RE pourrait jouer un rôle important dans l'installation de la résistance à l'insuline.

Analyse des articles

Article 1:

The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus

OuassilaAouacheri, Saad Saka, MeriemKrim, Amira Messaadia, ImenMaidi (2014). Canadian Journal of Diabetes. 39 (1):41-49.

Objectif de la recherche :

Cette étude a pour but d'évaluer les paramètres du stress oxydant liés au diabète de type 2.

Matériels et méthodes :

Population étudiée :

L'étude a été réalisée sur des personnes Algériennes qui proviennent de la wilaya de Annaba. Ces patients ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe est formé de 59 patients diabétiques : avec 34 hommes (la moyenne d'âge est de $47,2 \pm 11,4$ ans) et 25 femmes (la moyenne d'âge est $48,7 \pm 12,0$ ans). La durée de diabète est au moins de 5 ans, la glycémie à jeun est supérieur ou égale à 126 mg / dL et le taux d'hémoglobine glyquée est supérieur ou égal à 6,5 %. Le deuxième groupe est composé de 48 personnes témoins, non diabétiques, en bonne santé, ayant un poids normal (indice de masse corporelle $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$). Ce groupe est formé de 27 hommes (la moyenne d'âge est $45,1 \pm 9,2$ ans) et 21 femmes (la moyenne d'âge est de $44,2 \pm 10,9$ ans).

Les méthodes utilisées :

- ✚ Le glucose a été estimé par une méthode enzymatique utilisant le kit BioSystems, Barcelona, Spain.
- ✚ Le taux d'hémoglobine glyquée a été mesuré à l'aide du kit Bio-Systems.
- ✚ L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) a été estimée en mesurant le taux de réduction de NADP⁺ en utilisant le kit Sigma Diagnostics (St. Quentin Fallavier, France).
- ✚ Le malondialdéhyde (MDA) a été mesuré selon la méthode d'Esterbauer et al. (1992), dont le principe est basé sur la formation d'un complexe entre le MDA et 2 molécules d'acide thiobarbutirique (TBA) à 535 nm.
- ✚ Le glutathion réduit (GSH) a été dosé par la méthode de Weckbecker and Cory. (1988).
- ✚ L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) a été mesurée par la méthode spectrophotométrique de Masnini. (1988).
- ✚ Les activités enzymatiques de la glutathion réductase (GR) et de la glutathion peroxydase (GPx) ont été déterminées à 340 nm en utilisant des kits biochimiques Antrim, UK.

Résultats :

Les résultats ont démontré que chez les patients diabétiques hommes et femmes, le glucose à jeun, le taux d'hémoglobine glyquée, la SOD et le MDA étaient augmentés, tandis que le GSH, les activités des enzymes GPx, GR et G6PDH étaient diminuées comparés à leurs témoins respectifs.

Des corrélations ont été faites et ont montré que la durée du diabète n'a pas été corrélée significativement avec les paramètres du stress oxydatif.

Cependant, le taux d'hémoglobine glyquée était corrélé positivement avec le MDA et la SOD et négativement avec GSH, G6PDH, GPx et GR chez les diabétiques quelque soit le sexe considéré.

Article 2:

Status of markers of oxidative stress at the internal medicine and endocrinology department of the Mali hospital.

Sow DS, Traoré D, Dramé BSI, Konaté M, Bah M, Gninkoun CJ, Traoré B, Mariko M, Traoré AK, Sidibé AT (2019). MALI MEDICAL. 2 : 45-51.

Objectif de la recherche :

Cette étude a été réalisée au service de médecine interne d'endocrinologie de l'hôpital du Mali dont l'objectif était l'étude des différentes perturbations métaboliques associées aux stress oxydatif chez les sujets diabétiques en comparaison à un groupe de personnes non diabétiques (témoins).

Matériel et méthodes :

Population étudiée :

La population étudiée était divisée en 2 groupes : un groupe composé de 30 sujets diabétiques et l'autre groupe est formé de 30 sujets non diabétiques. Ces patients avaient un âge situé dans la tranche de 30 à 60 ans. 90 % des patients étaient de sexe féminin.

Un questionnaire sociodémographique, un examen clinique complet, un dosage des marqueurs du stress oxydatif et des paramètres de suivi de diabète ont été réalisés.

Les méthodes :

Des prélèvements sanguins ainsi que des examens cliniques ont été faits sur les sujets diabétiques et témoins ; le poids, la taille, le tour de taille, la pression artérielle ont été mesurés également dans cette étude transversale.

Dosage des marqueurs du stress oxydatif et autres :

Les marqueurs évalués sont : la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX), la superoxyde

dismutase érythrocytaire (SOD), l'acide urique plasmatique, les bilirubines directes et totales, l'albumine, quelques marqueurs de diagnostic et de suivi du diabète (hémoglobine glyquée, glycémie) et un bilan lipidique (LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides).

Examens cliniques :

Les participants à cette étude ont bénéficié d'un électrocardiogramme (ECG, pour rechercher l'infarctus du myocarde) ; une échographie doppler des membres inférieurs (pour rechercher l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et d'un examen ophtalmologique (pour diagnostiquer la rétinopathie diabétique).

Résultats :

Les données cliniques ont montré les résultats suivants : 40% des diabétiques présentaient un surpoids, 86,7 % une obésité abdominale. 40% avaient une tension artérielle supérieure ou égale à 130/80 mm Hg et 96,7% présentaient un niveau de risque cardiovasculaire élevé.

Les données biologiques ont montré : Un déséquilibre glycémique chez 73% des diabétiques (N=23/30) avec un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 7%. 73,3% des diabétiques présentaient une anomalie lipidique.

Les dosages des marqueurs du stress oxydant et autres paramètres ont montré que :

- La SOD était plus élevée qu'aux normes chez 73,3% des diabétiques contre 40% des témoins (p=0,001).
- La GPx était élevée seulement chez 3% des diabétiques contre 30% des témoins (p=0,005).
- Cependant, l'albumine, l'acide urique et la bilirubine ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes.
- Enfin, 50% des diabétiques avaient une complication microangiopathique et 30% une complication macroangiopathique. L'hémoglobine glyquée était corrélée significativement aux complications dégénératives microangiopathiques (p=0,0058) et macroangiopathiques (p=0,00017) chez les diabétiques.

Article 3 :

Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2.

Arsène TshikongoKabamba, SalviusAmuriBakari, Albert OtshudiLonganga, ZetKalalaLukumwena (2014). Pan AfricanMedical Journal. 19:140-145.

Objectif de recherche :

Cette étude avait pour but d'évaluer la variation du taux de HDL- cholestérol (comme marqueur du stress oxydatif) chez les patients diabétiques de type 2 (population Congolaise).

Matériels et méthodes :

Population étudiée :

Une étude prospective a été réalisée sur une période de 3 mois sur deux populations. La première a été composée de 30 personnes diabétiques type 2 et la deuxième a été formée de 30 témoins. L'âge moyen des participants à cette étude était de 36 à 59 ans.

Le HDL-cholestérol a été dosé par la méthode enzymatique selon Walte et Markus. (2008).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel Epi Info 2011(version 7.0.8.1). Les moyennes sont présentées avec les écarts-types et les Odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%. Le test t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et des fréquences (exprimées en pourcentage). Les différences sont significatives à $p < 0,05$.

Résultats :

100 % des diabétiques présentaient une diminution en HDL cholestérol par rapport à la valeur normale ($38,9 \pm 2$ mg/dl contre 60 mg / dl) ; la moitié des témoins présentaient également une réduction de ce marqueur ($46,3 \pm 5$ mg/dl) et l'autre moitié a montré une valeur normale ($74,3 \pm 9,2$ mg/dl).

Article 4:

Glycemia balance impact on oxidant - antioxidant status balance in Tunisian patients with type 2 diabetes

Mejrbi S , Lakhdar R, Chaieb L, Ben Chibani J, Mileda A , Kassab A (2012). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 27 : 352-356.

L'objectif de recherche:

Le but principal de cette étude était d'étudier l'influx de l'équilibre glycémique sur l'équilibre la balance oxydante / antioxydante chez des patients atteints de diabète de type 2.

Matériel et méthodes :

Population étudiée :

Cette étude a été faite sur deux populations Tunisiennes. La première est composée de 200 patients diabétiques de type 2 (moyenne d'âge : 56 ± 11 ans) et la deuxième est constituée de 200 sujets témoins, en bonne santé (moyenne d'âge : 50 ± 7 ans). Tous ces 400 patients n'ont présenté ni troubles thyroïdiens ou surrénaliens ni insuffisance rénale. La population des diabétiques a été divisée en trois groupes, selon l'état de l'équilibre glycémique : le groupe A avait un pourcentage d'HbA1c inférieur à 7 %. Le groupe B avait un pourcentage d'HbA1c situé entre 7 et 9 % et le groupe C avait un taux d'HbA1c supérieur à 9 %.

Les méthodes utilisées sont:

- ✚ Méthodes enzymatiques (Randox, Antrim, Royaume-Uni) ont été employées pour le dosage de la glycémie, les acides gras libres (AGL), le statut antioxydant total (SAT) plasmatique, l'activité de la SOD érythrocytaire, l'activité de la GPx érythrocytaire et le Zn.
- ✚ Méthode colorimétrique (PerOx, Immun-diagnostik, Wiesenstr, Bensheim) pour déterminer le H₂O₂ plasmatique.
- ✚ Méthode immuno-turbidimétrique (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne) afin d'évaluer l'HbA1c.
- ✚ Méthode immuno-radiométrique de type sandwich pour doser l'insuline.
- ✚ Méthode immunologique par polarisation de fluorescence (AXSYM, Abbott, Wiesbaden, Allemagne) pour la détermination de l'homocystéine plasmatique.
- ✚ Méthode fluorimétrique (Oxitek, Zeptometrix, New York) pour le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique des lipoprotéines de faible densité (SRATB-LDL)
- ✚ Chromatographie en phase gazeuse pour le dosage des AGPI.
- ✚ Chromatographie liquide à haute performance pour quantifier les vitamines A et E en utilisant la méthode de Driskell et al. (1982).
- ✚ La résistance de l'insuline (QUIKI ou indice de vérification de la sensibilité à l'insuline) a été estimée selon Perseghin et al. (2001).

Résultats :

Chez les diabétiques, les SRATB-LDL, le H₂O₂, HbA1c et l'homocystéine ont été augmentés alors que les AGPI- LDL, le SAT, les vitamines A et E, le Zn, l'insuline et l'indice QUIKI ont été plus faibles par rapport aux témoins.

Une insulino-résistance a été notée chez les diabétiques par rapport aux témoins. Le groupe des diabétiques C a présenté l'indice QUIKI le plus faible.

Le statut antioxydant a diminué chez les diabétiques par rapport aux témoins. Les diminutions les plus élevées ont été observées chez les patients du groupe C, puis B et en dernier du groupe A. En revanche, les paramètres oxydants (H₂O₂ et SRATB-LDL) ont été augmentés significativement avec comme remarque le groupe C montre les variations les plus importantes, suivi du groupe B et A.

L'activité de la SOD a été diminuée chez les diabétiques par rapport aux témoins. Les diminutions les plus importantes ont été observées d'abord chez les personnes du groupe C ensuite B et enfin A.

Les résultats de cette ont montré une corrélation significative entre la diminution de l'activité de la GPx avec l'augmentation de homocystéine chez les diabétiques ($r = - 0,2$; $p < 0,05$).

Cependant, aucune association n'a été retrouvée chez les témoins.

Discussion des résultats

Article 1 :

Les résultats de l'article 1 indiquent que l'hyperglycémie et l'insulinorésistance provoquent une augmentation des ROS et un stress oxydatif chez les diabétiques hommes et femmes. Dans cette étude, le niveau élevé du taux de MDA peut être expliqué par l'augmentation de la peroxydation lipidique qui altère le fonctionnement de la membrane en diminuant sa fluidité et en modifiant l'activité de ces enzymes et de ces récepteurs.

L'activité de la G6PDH a montré une baisse significative chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. Cette enzyme permet de régénérer le NADPH (cofacteur de la GR) à partir de NADP⁺. L'hyperglycémie chez les diabétiques inhibe l'activité de la G6PDH et conduit à une baisse des niveaux de NADPH intracellulaires et donc une élévation des processus du stress oxydatif. Quelque soit le sexe considéré, les résultats de cet article montrent chez les diabétiques des diminutions significatives du niveau de GSH et des activités enzymatiques de la GPx et de la GR et une augmentation de l'activité de la SOD par rapport aux témoins ; les diminutions des concentrations de la GPx et de la GR sont expliquées par le phénomène de la glycation des protéines. La diminution de l'activité de la GPx est aussi interprétée par le faible contenu de GSH (cofacteur de la GPx).

L'analyse de régression confirme la corrélation significative entre l'hémoglobine glyquée et la gravité du stress oxydatif.

Article 2 :

Cette étude a été faite sur des personnes diabétiques de type 2 et témoins. Les résultats ont montré l'existence de plusieurs facteurs de risque associés au diabète qui contribuent à l'apparition précoce des complications dégénératives. Ces facteurs sont l'obésité androïde, une pression artérielle élevée et une glycémie mal équilibrée.

Dans cette étude, on a révélé une élévation de l'activité de la SOD. Son augmentation témoigne l'existence d'un stress oxydatif et d'une réaction de défense antioxydante.

Ainsi, chez les diabétiques, on a remarqué une diminution de l'activité de la GPx érythrocytaire par rapport aux témoins. Face au stress oxydant, l'organisme réagira et stimule la défense antioxydante enzymatique pour combattre l'excès des ROS. Dans ce cas, la GPx est stimulée pour réduire le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques ce qui expliquera la diminution de sa concentration.

Le diabète s'accompagne d'une perturbation du métabolisme lipidique à l'origine des dyslipidémies athérogéniques et des complications micro et macroangiopathiques.

Article 3 :

La diminution du taux de bon cholestérol chez les personnes diabétiques de type 2 est un signe de l'augmentation d'un stress oxydatif. La réduction de la concentration du cholestérol-HDL est associée à une hyper-cholestérolémie totale et LDL émie. L'excès du mauvais cholestérol s'oxydent et génèrent les radicaux libres, responsables des atteintes vasculaires et de stress oxydatif.

Dans cette étude, 50 % des témoins avaient un taux bas de HDL-cholestérol. Les personnes de ce groupe sont soit des diabétiques qui ignorent leur maladie, soit qu'il s'agit des personnes ayant une forte chance pour devenir diabétiques. Donc, le taux du cholestérol-HDL pourrait servir d'alarme pour les diabétiques qui ignorent la maladie et pour les personnes à haut risque.

Article 4 :

L'augmentation des SRATB dans les LDL chez les diabétiques a reflété la présence des hydroperoxydes issus de l'oxydation des AGPI des LDL par le H₂O₂.

En outre, les antioxydants (vitamines et enzymes) ont été consommés afin de neutraliser l'excès des ROS d'où leurs diminutions.

La baisse de l'indice QUIKI chez les diabétiques a été expliquée par le déséquilibre glycémique et l'insulinorésistance. Le groupe C des diabétiques est le groupe ayant un déséquilibre glycémique le plus prononcé que celui des autres groupes.

Chez les diabétiques surtout du groupe C, l'activité de la GP_x a été inhibée par l'homocystéine. L'hyper-homocystéinémie favorise le développement des maladies cardiovasculaires via l'installation du stress oxydant.

L'effet du déséquilibre glycémique sur la perturbation du statut rédox chez ces diabétiques de type 2 a été bien prouvé dans cette étude. Plus HbA1c est augmentée, plus les altérations oxydatives sont accentuées et plus les dégâts sont générés.

Conclusion

Le diabète sucré est une pathologie métabolique chronique ayant plusieurs facteurs de risque. Parmi ces facteurs, figure le stress oxydatif qui contribue au développement des complications diabétiques.

Dans le but de voir l'impact du stress oxydant sur le diabète, nous avons réalisé cette étude théorique en analysant 4 articles. Les résultats de ces articles confirment que l'hyperglycémie et l'insulinorésistance chez les diabétiques provoquent l'altération de la balance oxydante / antioxydante avec augmentation des paramètres du statut oxydant (MDA, H₂O₂, SRATB - LDL) et diminution des antioxydants (GSH, GPx, GR, G6PDH, HDL cholestérol, vitamines A et E et Zn).

Dans l'espoir de continuer ces recherches sur d'autres marqueurs comme l'oxydation de l'ADN, les produits de peroxydation lipidique et l'oxydation avancée des protéines. On peut conseiller les patients par un suivi médicamenteux adéquat, un contrôle précoce de la glycémie et de l'insuline, une alimentation saine et équilibrée riche en antioxydants (vitamines, minéraux, acide gras polyinsaturés, fibres alimentaires, polyphénols,...), avec la consommation des fruits et légumes et sans oublier l'activité physique afin de diminuer ce stress oxydatif et de prévenir les dommages cellulaires et tissulaires surtout chez les diabétiques.

Références bibliographiques

A

- Achat S (2013). Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques.p1.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ (1998). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. *DiabeticMedicine*. 15: 539–553.
- Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maida I (2014). The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*. 39 (1):41-49.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*. 383 (9911) : 69 - 82.

B

- Bachelor Noémie H (2017). Diabète de type2 et glycémie : quelle répartition idéale des repas en termes d'apport énergétique. 10 : 424-39.
- Baraka-Vidot J (2014). Stress oxydant et pathologie diabétique à l'île de La Réunion – Identification et caractérisation des propriétés structurales et fonctionnelles de l'albumine glyquée.Thèse, Université de la Réunion, Français. ffNNT : 2014LARE0013.
- Belaïch R, Boujraf S (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Oxidative stress and inflammatory factors in hemodialysis*. P :1-5.
- Betteridge JD (2000). What Is Oxidative Stress?. *W.B. Saunders Metabolism*. 49 (2): 3-8.
- Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH (2008). Blood oxidative Stress Biomarkers: influence of sex. Training Status, and dietaryIntake. *GenderMedicine*. 5(3): 218-228.
- Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux JL,Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J (2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Masson Paris Ann Pharm Fr*. 62 : 147-157.
- Brownlee M (2001). Éléments de physiopathogénie de la rétinopathie diabétique. *Medicine Key-FastestMedicine Insight Engine*.414: 813–820.
- Brownlee M (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 54 (6): 1615–1625.
- Bruno B (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*. N : 522.

C

- Chandrasekaran V, Lea C, Sosa JC, Higgins D, Lein PJ (2015). Reactive Oxygen Species are involved in BMP-Induced Dendritic Growth in Cultured Rat Sympathetic Neurons. *Mol CellNeurosci.* 67: 116–125.
- Chavan VU, Melinkeri RR (2013). Study of protein carbonyl group, nitric oxide and MDA (index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Natl J Community Med.* 4: 294-9.
- Curis E, Desaule D, Kousignian I, Lerouet D, Berbak S, Haddad N, Lanseur Z, Thiebot P (2018). Évaluation du stress oxydant après une ischémie cérébrale chez le rat. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis.* 2 : 15-19.

D

- Dave GS, Kalia K (2007). Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France). 53 (5) :68-78.
- David C, Boinet T (2018). Diabète de type 2 non équilibré et haut risque cardiovasculaire. *Actualités Pharmaceutiques.* 57 (573) : 14–17.
- Dhanasekaran M, Ren J (2005). The Emerging Role of Coenzyme Q-10 in Aging, Neurodegeneration, Cardiovascular Disease, Cancer and Diabetes Mellitus. *Current Neurovascular Research.* 447-459.
- Driskell WJ, Neese JW, Bryant CC, Bashor MM (1982). Measurement of vitamin A and vitamin E in human serum by highperformance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 231:439-44.
- Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PF, Daninos JM, Balarac N, Sauvanet JP (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes&Metabolism.* 25 : 72-83.
- Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyade HF, Wu J, Brownlee M (2000). Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *ProcNatlAcadSci U S.* 97 : 12222-12226.

E

- Erika R, Vladimir R, Mossel DM, Tatyana S, Martin CH, Kzhyshkowska J (2018). Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *IMBIO* 51770.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, et al. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free RadicBiol Med.*13:341-90.

- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *EndocrRev.* 23, 599-622.

F

- Fagot-campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. Page 12.
- FFD (Fédération Française des Diabétiques) (2014). La rétinopathie diabétique et les maladies des yeux. Vivre avec le diabète et ses complications. Mieux les prévenir. P1.
- FID (Fédération internationale du diabète) (2006). Atlas du diabète. 3rd Édition.
- FID (Fédération internationale du diabète) (2013). Atlas du diabète de la FID. 1 :23.
- FID (Fédération internationale du diabète) (2019). Atlas du diabète de la FID. 9ème Édition. P1.
- Flamment M, Fougère F (2013). Diabète : approches thérapeutiques émergentes Le stress du réticulum endoplasmique : de la physiologie à la pathogenèse du diabète de type 2. *Médecine Sciences.* 29 : 756-64.
- Florence B (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : thèse : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. *Médecine humaine et pathologie.* 01379536.
- Francisco JR, PhD, Rhéure AL, PhD, Karla BN, PhD, camargo LL, PhD, Augusto C. Montezano, PhD, R Touyz RM, MD, PhD (2020). *Canadian Journal of Cardiology.* 36 : 659-670.
- Franco MC, Dennys CN, Rossi FH, Estévez AG (2013). Superoxide Dismutase and Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Open accesspeer-reviewedchapter. DOI: 10.5772/56488.
- Fusco D, Colloca G, Monaco MRL, Cesari M (2007). Effect of antioxidant supplementation on the aging process. *Jornal List Clin IntervAging.* 2(3): 377–387.

G

- Garry SX (2010). Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 88: 241–248
- Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R (2014). The Role of Antioxidants in Skin Cancer Prevention and Treatment. Hindawi Publishing Corporation. 860479.
- Goldenberg R, Punthakee Z (2013). *Canadian Journal of Diabetes.* 37 (2013) : S369-S372.

- Graham J, Burton, MD, DSc, Jauniaux E, MD, PhD (2011). Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 25 : 287-299.

H

- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Le stress oxydant. Rev Med Liege 2007. 62 : 10 : 628-638.
- Hemilä H (2017). Vitamine C et infections. Nutrients MDPI.28353648.

I

- Ighodaro OM, Akinloye OA (2017). First line defense antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine. 2090-5068.

J

- Jelodar G, Akbari A, Parvaei P, Nazi S (2018). Vitamin E protects rat testis, eye and erythrocyte from oxidative stress during exposure to radiofrequency wave generated by a BTS antenna model. International Journal of Radiation Research. 6(2): 217-224.

K

- Kazemi K, Zahediasl Z (2018). Effects of exercise training on adipose tissue apelin expression in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Gene. S0378-1119/18/30364-0.
- Kim KS, Lee D, Song CG, Kang PM. (2015). Reactive oxygen species-activated nanomaterials as theranostic agents. Nanomedicine (Lond). 10(17): 2709–2723.
- Koechlin-Ramonatxo C (2006). Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation or another way for nutrition in respiratory diseases. Nutrition Clinique et Métabolisme. 165-177.

L

- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Morte DD, Gargiul G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D , Abete P (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical Interventions in Aging. 13: 757–772.
- Liu S, Jia M, Chen J, Wan H, Dong R, Nie S, Xie M, Yu Q (2019). Removal of bound polyphenols and its effect on antioxidant and prebiotics properties of carrot dietary fiber. Food Hydrocolloids. 284-292.
- Lucas-Amichi A, Andronikof M (2015). Coma hyperosmolaire. Les urgences endocriniennes. P : 1-2.

M

- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 17: 24-38.
- Marre M (2008). Diabète de type 2 danger de l'obésité. *Recherche & santé. Fondation recherche médicale.* 114 : 15-18.
- Marrocco I, Altieri F, Peluso I (2017). Biomarkers of Oxidative Stress in Experimental Models and Human Studies with Nutraceuticals: Measurement, Interpretation, and Significance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 3457917.
- Masnini M (1988). Determination of superoxide dismutase activity with an electrochemical oxygen probe. *AnalytChim Acta.* 211:195-204.
- Medjdoub H (2013). Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *zygophyllum gesticos.* Thèse de doctorat. Biologie. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. P : 25.
- Mejrbi S, Lakhdar R, Chaiebc L, Ben Chibani J, Mileda A, Kassab A (2012). Glycemia balance impact on oxidant - antioxidant status balance in Tunisian patients with type 2 diabetes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 27 : 352-356.
- Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR (1995). Reactive oxygen species and iron-a dangerous partnership in inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 27(2): 109-122.

N

- Nandi A, Yan L J, Jana CK, Da N (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 9613090.
- Noman DS, Raad KM, Hamoodi SR (2009). Histological Liver Changes in Streptozotocin induced Diabetic Mice. *International Medical Journal Malaysia.* 8(1) :1-4.
- Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber A, Grune T (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules.* 5(1): 194–222.

O

- OMS (Organisation mondiale de la Santé) (2016). Rapport mondial sur le diabète. Genève, Suisse. P1.
- Organisation mondiale de santé (OMS) (2018) : Mieux connaître le diabète. P :1.
- Ozturk MC, Xu Q, Cinar A (2018). Agent-based modeling of the interaction between CD8+ T cells and Beta cells in type 1 diabetes. *Journal Plos.* 13(1): 19.

P

- Pallet N, Bouvier N, Beaune P, Legendre C, Thervet E, Anglicheau D (2009). Le stress du réticulum endoplasmique au cours des néphropathies : une question de vie et de mort ? *Néphrologie & Thérapeutique*. 5(3): 173–180.
- Perlemuter L, Sélam JL, Collin de L'hortet G (2003). *Diabète et maladies métaboliques*. Masson. 4eme édition. P : 1611/241/154.
- Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L (2001). Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in non obese individuals. *J Clin EndocrinolMetab*. 86:4776-81.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J ClinBiochem*. 30(1): 11–26.
- Picard F, Adjedj J, Varenne O (2017). Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 66 : 385-392.
- Pincemail J (2004). Comment évaluer votre état de stress oxydant? *J Santé*. Page 2 - 4.

R

- Rahman K (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. 2(2):219-36.
- Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS (2007). Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 48(2-3):139-46.

S

- Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM (2017). *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Elsevier/Masson. p. 1182-1183.
- Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 14(5):10497-10538.
- Scott PK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *J Sport Health Sci*. 9:415-25.
- Sow DS, Traoré D, Dramé BSI, Konaté M, Bah M, Gninkoun CJ, Traoré B, Mariko M, Traoré AK, Sidibé AT (2019). Status Of Markers Of Oxidative Stress At The Internal Medicine And Endocrinology Department Of The Mali Hospital MALI MEDICAL. 2: 45-51.
- Stocher R, Keaney JF (2004). Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *PhysiologicalReviews*. 84 (4): 1381–1478.

- StojkovičG, Makarova AV, Wanrooij PH, Forslund J, Burgers PM, Wanrooij S (2016). Oxidative DNA damage stalls the human mitochondrial replisome. *Sci Rep.* 6: 28942.
- Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC (2013). Oxidative Stress and Nucleic Acid Oxidation in Patients with Chronic Kidney Disease. HindawiPublishing Corporation. 301982.

T

- Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires.* 502: 26–32.
- Traoré S (2019). Le diabète gestationnel en médecine interne à Ouagadougou (Burkina Faso). *Africain de médecine interne.* 6 (1-3) : 49-58.
- TshikongoKabamba A, Bakari SA, Otshudi Longanga A, Lukumwena ZK (2014). Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. *Pan African Medical Journal.* 19:140-145.

U

- Ulrich K, Jakob U (2019). The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radical Biology and Medicine.* 0891-5849.

V

- Virally M, Laloi-Michelin M, Kevorkian JP, Bitu J, Guillausseau PJ (2011). Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 23(8) : 409-415.

W

- Walter FR, Markus H (2008). HDL bas-haut risqué, HDL haut-faible risqué?. *Forum Med Suisse.* 8(14):246-252.
- Weckbecker G, Cory JG (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L 1210 cells in vitro. *Cancer Lett.* 40:257-64.
- Wirth T (2015). Small Organoselenium Compounds: More than just Glutathione Peroxidase Mimics. *AngewandteHighlights-Wiley online library.* 10074 – 10076.
- Wolin M, Ahmed S, Gupte MA (2005). Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, currentcontroversies, and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 289 : 159-173.

Y

- Younus H (2018). Potentiels thérapeutiques de la superoxyde dismutase. *International journal of health sciences.* 29896077.

Z

- Zaoui S, Biémont C, Meguenni K (2007). [Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria)]. *Sante*. 17(1):15-21.

Annexes



Contents lists available at ScienceDirect

Canadian Journal of Diabetes

journal homepage:
www.canadianjournalofdiabetes.com

Canadian
Diabetes
Association



Original Research

The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus

Ouassila Aouacheri PhD^{a,b}, Saad Saka PhD^{a,b,*}, Meriem Krim PhD Student^a,
Amira Messaadia PhD Student^a, Imen Maldi PhD Student^a

^a Applied Biochemistry and Microbiology Laboratory, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria

^b Animal Ecophysiology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 November 2013
Received in revised form
6 March 2014
Accepted 6 March 2014
Available online xxx

Keywords:
glutathione peroxidase
glutathione reductase
malondialdehyde
oxidative stress
superoxide dismutase
type 2 diabetes

Mots clés :
glutathion peroxydase
glutathion réductase
malondialdéhyde
stress oxydatif
superoxyde dismutase
diabète de type 2

ABSTRACT

Objective: Oxidative stress, defined as an imbalance between reactive oxygen species production and breakdown by endogenous antioxidants, is closely associated with diabetes mellitus. The diabetes is characterized by hyperglycemia together with biochemical alterations of glucose and lipid peroxidation. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications.

Methods: This study was conducted to investigate the variation in oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes. Blood serum samples were collected from diabetes patients and nondiabetes healthy controls. Glucose concentrations, levels of glycated hemoglobin (A1C) and serum oxidative stress markers (glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PDH], malondialdehyde [MDA], glutathione [GSH], glutathione reductase [GR], glutathione peroxidase [GPx] and superoxide dismutase [SOD]) were estimated.

Results: Fasting serum glucose concentration in type 2 diabetes patients of both sexes was increased significantly as compared with the healthy controls. Level of A1C was greater than standards. Significant elevation in MDA level and depletion in GSH content were observed in diabetes patients in comparison with controls. The diminution in G6PDH activity was accompanied in part by a decrease in the anti-oxidative enzymes activities (GPx and GR), and in part by an increase in SOD activity in all diabetes patients as compared with the control group. The regression analysis showed no correlation between diabetes duration and severity of oxidative stress; however, there was a significant association between A1C and severity of oxidative stress.

Conclusions: The present study shows that there is an oxidative stress state in type 2 diabetes patients compared with healthy subjects. Our data suggest that chronic hyperglycemia causes a significant change in oxidative stress markers.

© 2014 Canadian Diabetes Association

R É S U M É

Objectif : Le stress oxydatif, qui est défini comme étant le déséquilibre entre la production et l'élimination des espèces réactives de l'oxygène par les antioxydants endogènes, est étroitement associé au diabète sucré. Le diabète est caractérisé par l'hyperglycémie associée aux altérations biochimiques du glucose et à la peroxydation des lipides. Le stress oxydatif a été impliqué dans la pathogenèse du diabète de type 2 et de ses complications.

Méthodes : Cette étude a été réalisée pour évaluer la variation des paramètres du stress oxydatif lié au diabète de type 2. Les échantillons du sérum sanguin ont été prélevés auprès de patients diabétiques et de témoins non diabétiques en santé. Les concentrations de glucose, les taux d'hémoglobine glyquée (A1c) et les marqueurs sériques du stress oxydatif (glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PDH], malondialdéhyde [MDA], glutathion [GSH], glutathion réductase [GR], glutathion peroxydase [GPx] et superoxyde dismutase [SOD]) ont été évalués.

Résultats : La concentration du glucose sérique à jeun chez les patients des 2 sexes ayant le diabète de type 2 a augmenté de manière significative par rapport aux témoins en santé. Le taux d'A1c a été

* Address for correspondence: Saad Saka, PhD, Applied Biochemistry and Microbiology Laboratory, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria.

E-mail address: sakasadr@yahoo.fr

STATUT DES MARQUEURS DU STRESS OXYDATIF AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET D'ENDOCRINOLOGIE DE L'HOPITAL DU MALI

Status Of Markers Of Oxidative Stress At The Internal Medicine And Endocrinology Department Of The Mali Hospital

Sow DS¹, Traoré D², Dramé BSI², Konaté M¹, Bah M¹, Gninkoun CJ¹, Traoré B¹, Mariko M¹, Traoré AK³, Sidibé AT¹.

1-Service de médecine interne et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali ; 2- Service de biologie médicale de l'hôpital du Mali ; 3- Service de médecine interne du CHU du Point G.

Dr Sow Djeneba Sylla –Endocrinologue l'Hôpital du Mali - Bamako. Adresse Mail : dinbasyl@yahoo.fr
Tel : 0022366732281 / 94 66 98 03

RESUME

Introduction : Le stress oxydant est un déséquilibre entre les défenses antioxydantes endogènes et la production de molécules pro-oxydantes. **L'objectif** principal était d'étudier les différents marqueurs du stress oxydatif (oxydant et antioxydant) chez les sujets diabétiques et non diabétiques au niveau du service de médecine interne et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali à Bamako. **Matériels et méthodes :** l'étude était transversale avec comparaison entre 30 sujets diabétiques et 30 sujets non diabétiques. Les marqueurs étudiés : Glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX), la Superoxyde dismutase (SOD) intra érythrocytaire, l'acide urique plasmatique, Les bilirubines directes et totales, l'albumine ainsi que quelque marqueur de diagnostic et de suivi du diabète. **Résultats.** Trois pour cent de nos diabétiques avaient un taux de glutathion peroxydase élevé contre 9% des non diabétiques (p =0,005) ; augmentation de la Superoxyde dismutase des diabétiques 73,3% contre 40% des non diabétiques (p =0). Taux d'albumine, acide urique et la bilirubine identiques dans les deux populations ; hémoglobine glyquée était corrélée significativement aux complications dégénératives micro angiopathies (p=0,0058) et macro angiopathies (p=0,00017) chez les diabétiques. **Conclusion :** l'étude a montré une augmentation des défenses antioxydantes chez les trente diabétiques par l'élévation de la Superoxyde dismutase et normalisation relative du glutathion peroxydase. **Mots clés :** Stress oxydatif- Diabète- Hôpital du Mali-Marqueurs

ABSTRACT

Oxidative stress represents an imbalance between the endogenous antioxidant defenses and the production of pro-oxidant molecules. The present study describes oxidative stress markers (oxidant and antioxidant) metabolic disturbances in diabetic and non-diabetic patients at the Internal Medicine and Endocrinology ward of hospital of Mali. **Materials and methods:** We conducted a descriptive case / control study involving 30 diabetic and 30 non-diabetic patients. Studied markers were Glutathione erythrocyte peroxidase (GPX), intra erythrocyte Superoxide dismutase (SOD), plasmatic uric acid, direct and total bilirubins, albumin and markers for diagnosis and monitoring of diabetes. **Results.** Non-diabetic patients (9%) had higher glutathione peroxidase levels compared diabetics (3%) (p = 0.005). An increase in superoxide dismutase was observed in 73.3% of diabetics versus 40% of non-diabetics (p = 0). The albumin, uric acid and bilirubin levels were identical in both populations. Glycated hemoglobin was significantly correlated with microangiopathies (p = 0.0058) and macro angiopathies (p=0,0007) in diabetics. **Conclusion:** The study showed an increase in antioxidant defenses in diabetics by the elevation of superoxide dismutase and a relative normalization of glutathione peroxidase. **Key words:** Oxidative stress- Diabetes- Mali of hospital-Markers

INTRODUCTION

Le stress oxydant est une altération de l'homéostasie redox cellulaire [1]. 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 neutralisation des réactions en chaîne engendrées par les ERO est assurée respectivement par la Superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) pour l'anion Superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle [2]. Le diabète sucré est un désordre métabolique chronique, dû soit à une carence insulinaire (diabète de type I), soit à une résistance insulinaire (diabète de type II) Plusieurs axes

de recherche ont examiné le rôle du stress oxydatif sur l'apparition et le développement des troubles diabétiques éventuellement via la formation des radicaux libres oxygénés [3, 4,5]. De plus, l'augmentation du glucose intracellulaire active la voie des polyols et contribue à la diminution des défenses antioxydantes.

Hypothèse de travail : le statut antioxydant est-il un protecteur chez le diabétique contre la survenue des complications dégénératives. L'objectif général était d'étudier les différentes perturbations métaboliques des marqueurs du stress oxydatif (oxydant et antioxydant) chez les sujets diabétiques au niveau de l'hôpital du Mali comparés à un groupe non diabétique

Case series

Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2

Arsène Tshikongo Kabamba^{1,A}, Salvius Amuri Bakari¹, Albert Otshudi Longanga^{1,2}, Zet Kalala Lukumwena³

¹Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo, ²Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique, ³Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo

^ACorresponding author: Arsène Tshikongo Kabamba, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, République Démocratique Congo

Key words: HDL-Cholestérol, Lubumbashi, Stress oxydatif, Diabète de type 2

Received: 22/08/2014 - Accepted: 18/09/2014 - Published: 13/10/2014

Abstract

L'hypercholestérolémie est étroitement liée au stress oxydatif. Lorsqu'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang, il n'est pas utilisé en totalité par les cellules et il risque de s'accumuler dans les vaisseaux sanguins. Cela peut entraîner la formation des plaques d'athérosclérose qui gênent la circulation sanguine et provoquent des accidents cardiovasculaires. Le stress oxydatif apparaît très tôt dans l'histoire des complications du diabète de type 2, et est lié à l'oxydation du glucose mais aussi à la peroxydation lipidique. Le cholestérol-HDL est un marqueur important du stress oxydatif par sa capacité à faciliter la métabolisation du cholestérol, sa baisse est souvent considérée comme la source de beaucoup d'inquiétudes. L'objectif est l'évaluation de la variation du taux de cholestérol-HDL, marqueur du stress oxydatif, chez les patients diabétiques de type 2 dans la population congolaise. Nous avons inclus dans cette étude prospective des cas témoins des patients diabétiques de type 2 reconnus et diagnostiqués, et des témoins non diabétiques appariés selon l'âge et le sexe. Parallèlement au bilan biologique classique, une analyse d'un des facteurs de risque du stress oxydatif a été réalisée : baisse de HDL-Cholestérol. L'âge moyen des 30 patients diabétiques (47,77±10,78 ans) était comparable à celui des 30 témoins (48,83±10,73 ans). Une baisse significative du cholestérol-HDL dans le sang était observée chez 100 % des diabétiques et 50 % des témoins (p=0,0000). L'augmentation du HDL cholestérol permet d'éliminer le mauvais cholestérol en excès en nettoyant les tissus et en ramenant le cholestérol vers le foie. Lors du diabète de type 2 on constate une baisse sanguine sensible du taux de HDL-cholestérol, qui est signe indicateur du stress oxydatif.

Pan African Medical Journal. 2014; 19:140 doi:10.11604/pamj.2014.19.140.5279

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/140/full/>

© Arsène Tshikongo Kabamba et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLES ORIGINAUX OU DE RECHERCHE

L'impact de l'équilibre glycémique sur le statut oxydant–antioxydant dans un échantillon de diabétiques de type 2 tunisiens

Glycemia balance impact on oxidant–antioxidant status balance in Tunisian patients with type 2 diabetes

S. Mejrbi^a, R. Lakhdar^b, L. Chaieb^c, J. Ben Chibani^b, A. Miled^a, A. Kassab^{a,*}

^a Laboratoire de biochimie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

^b Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, faculté de pharmacie, Monastir, Tunisie

^c Service d'endocrinologie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

Reçu le 22 juin 2012 ; accepté le 18 juillet 2012

KEYWORDS

Oxidant stress;
SOD;
GPx;
TAS;
Hydrogen peroxide;
Type 2 diabetes

Summary

Aim. – The aim of this study was to investigate glycemia balance impact on oxidant-antioxidant status.

Patients and methods. – The study was carried out on 200 patients with type 2 diabetes and 200 healthy subjects. Glycemia, glycated hemoglobin, insulin, hydrogen peroxide, homocysteine, total antioxidant status, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and zinc were assayed using colorimetric methods. Thiobarbituric acid reactive substances in LDL were measured by fluoremetric method. LDL polyunsaturated fatty acids quantification was measured by gas chromatography and vitamins A–E was by high-performance liquid chromatography. Quantitative insulin check index was calculated by Perseghin et al.'s equation.

Results. – Thiobarbituric acid reactive substances in LDL, hydrogen peroxide and homocysteine significantly increased whereas LDL polyunsaturated fatty acids, total antioxidant status, vitamins A–E, zinc, insulin and quantitative insulin check index significantly decreased in diabetes compared to controls. Total antioxidant status and superoxide dismutase activity depended on glycated hemoglobin and hydrogen peroxide. Diabetes group presenting glycated hemoglobin greater than 9% had the smallest insulin concentration and quantitative insulin check index value and the highest oxidant stress parameters.

* Auteur correspondant. Département de biochimie, faculté de médecine dentaire, 1, avenue Avicenne, 5019, Monastir, Tunisie.
Adresse e-mail : kassab.asma@laposte.net (A. Kassab).

ملخص

مرض السكري هو مرض مزمن، مشكلة صحية عامة رئيسية ناجمة عن ارتفاع نسبة السكر في الدم ومقاومة الأنسولين. هناك عدة أشكال لمرض السكري، تتشابه أسبابها غالبًا. تستهدف مضاعفات هذا العيب أجزاء مختلفة من الجسم بما في ذلك العين والكلية والأعصاب وحتى الشرايين. مما يسبب اعتلال الشبكية والفشل الكلوي وأمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين وأمراض أخرى. تستند دراستنا إلى هدف رئيسي، وهو فهم تأثير الإجهاد التأكسدي على داء السكري وهذا من خلال تحليل 4 مقالات. تؤكد نتائج هذه المقالات وجود علاقة وثيقة بين الخلل في نسبة السكر في الدم واختلال التوازن بين المواد المؤكسدة ومضادات الأكسدة. يتسبب ارتفاع السكر في الدم في إنتاج مفرط للجذور الحرة، وانخفاض في مضادات الأكسدة (الفيتامينات، والإنزيمات، والمعادن، وما إلى ذلك) وأكسدة الجزيئات البيولوجية الكبيرة التي تسبب أضرارًا بالغة الخطورة وتتسبب بمرور الوقت في مضاعفات خطيرة جدًا لمرض السكري. إن التحكم الجيد في نسبة السكر في الدم والأنسولين، ونظام غذائي صحي ومتوازن ومتنوع غني بمضادات الأكسدة (الفواكه والخضروات) هي توصيات مهمة لتحديد الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، السكري، المضاعفات، التأثير على الصحة.

Résumé

Le diabète est une maladie chronique, un problème de santé publique majeur qui s'explique par une élévation de la glycémie et une résistance à l'insuline. Il existe plusieurs formes de diabète dont les causes sont souvent intriquées. Les complications de ce fardeau ciblent diverses parties de l'organisme à savoir les yeux, les reins, les nerfs et même les artères ; provoquant ainsi une rétinopathie, une insuffisance rénale, des maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose et autres pathologies.

Notre étude s'articule sur un objectif principal qui est de comprendre l'impact du stress oxydatif sur le diabète sucré et ceci par analyse de 4 articles. Les résultats de ces articles confirment l'existence d'une relation étroite entre le déséquilibre glycémique et le déséquilibre de la balance des oxydants et des antioxydants. L'hyperglycémie provoque une production excessive des radicaux libres, une diminution des antioxydants (vitamines, enzymes, minéraux...) et une oxydation des macromolécules biologiques induisant des dégâts hautement dangereux et provoquant avec le temps des complications diabétiques très lourdes. Un bon contrôle glycémique et insulinique, une alimentation saine, équilibrée, variée et riche en antioxydants (fruits et légumes) sont des recommandations qui s'avèrent importantes pour neutraliser les radicaux libres et le stress oxydant.

Mots clés : Stress oxydatif, diabète, complications, impact sur la santé.

Abstract

Diabetes is a chronic disease, a major public health problem caused by high blood sugar and insulin resistance. There are several forms of diabetes, the causes of which are often intertwined. Complications of this burden target various parts of the body including the eyes, kidneys, nerves and even arteries; thus causing retinopathy, kidney failure, cardiovascular disease, atherosclerosis and other pathologies.

Our study is based on a main objective, which is to understand the impact of oxidative stress on diabetes mellitus and this by analyzing 4 articles. The results of these articles confirm the existence of a close relationship between glycemic imbalance and the imbalance in the balance of oxidants and antioxidants. Hyperglycemia causes excessive production of free radicals, a decrease in antioxidants (vitamins, enzymes, minerals, etc.) and oxidation of biological macromolecules inducing highly dangerous damage and over time causing very serious diabetic complications. Perfect glycemic and insulin control, a healthy, balanced, varied diet rich in antioxidants (fruits and vegetables) are recommendations that are important for neutralizing free radicals and oxidative stress.

Keywords: Oxidative stress, diabetes, complications, impact on health.