

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ de TLEMCEM

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



Département de biologie

Thèse

Présentée par

M^{elle} BEHAR Ammaria

En vue de l'obtention du

Diplôme de doctorat

Spécialité : Biologie moléculaire et génétique

Thème

**Impact de l'expression des gènes des sélénoprotéines
et du statut sélénié, sur le développement du diabète
dans une population de l'extrême ouest Algérien**

Soutenu le 29 / 11 / 2021, devant le jury composé de :

Présidente : Mm DALI YOUCEF-SAHI Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice : Mme KLOUCHE Lynda	Professeur	Université de Sidi Bel Abbès
Examinatrice : Mme BELKASSEM Nafissa	MCA	Université de Sidi Bel Abbès
Directrice de thèse : Mme DENNOUNI Nouria	Professeur	Université de Tlemcen
Co-encadreur : Mr HAREK Yahia	Professeur	Université de Tlemcen

2020/2021

Dédicaces

A mes très chers parents.

A mon chère frère et chères sœurs

A mes chers neveux et chères nièces

A mes chère (es) amis (es)

Aux personnes que j'aime

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail

Remerciements

Les travaux présentés dans cette thèse se sont déroulés dans le laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, de l'université de Tlemcen, ainsi que dans l'institut des sciences de la terre de l'université Grenoble Alpes à Gières, France et aussi dans l'institut d'endocrinologie expérimentale, Charité, université de médecine, Berlin.

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant et le tout miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon encadreur, madame DENNOUNI-MEDJATI Nouria, car outre son appui scientifique, ses qualités morales et humaines ont contribué à alimenter et à guider ma réflexion. Qu'elle trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie mon co-encadreur monsieur HAREK Yahia, professeur à l'université de Tlemcen, directeur du laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, de l'université de Tlemcen, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, et son aide pour la réalisation des travaux de recherche.

Je remercie plus particulièrement madame DALI-SAHI Majda professeur à l'université de Tlemcen, d'abord pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être la présidente du jury de cette thèse, ainsi que pour sa sympathie, sa gentillesse, son aide, ses orientations et de tout ce qu'elle a apporté durant la réalisation de cette thèse ainsi que dans cette formation, qu'elle trouve ici le témoignage de mon respect le plus profond et ma sincère gratitude.

Pr KLOUCHE Lynda de l'université de Sidi Bel Abbes a bien accepté d'examiner ce travail, je l'en remercie très vivement.

Au Dr BELKASSEM Nafissa, maître de conférences à l'université de Sidi Bel Abbes, j'adresse mes sincères remerciements et ma profonde gratitude pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie docteur BENICHOU Fatima interniste à l'hôpital de Remchi pour son aide précieuse dans la collecte des données et des échantillons.

Je remercie l'équipe de laboratoire d'analyse de l'hôpital de Remchi pour leurs disponibilités et leurs aides précieuses.

A monsieur SCHOMBURG Lutz professeur à l'université de médecine de Berlin, pour son aide précieuse dans la réalisation d'une partie des dosages, qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

A monsieur LAURENT Charlet professeur à l'Université Joseph-Fourier – Grenoble, pour tous les services qu'il nous a rendus, qu'il trouve ici ma sincère gratitude.

Je remercie la doctorante, Melle Kazzi Tani Sarra Latifa qui a été un excellent catalyseur pour toute l'équipe. Sa générosité scientifique est sans égal, nous en sommes bien conscients.

Mes Remerciements les plus sincères vont aussi à l'ensemble du personnel du laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, université de Tlemcen. A mes amies pour les moments inoubliables et la bonne ambiance de travail.

Je remercie Mr Belhadj Moussa, Melle Halfaoui Nawel et Mr Youcef kachekouche pour leur humilité et leur générosité scientifique sans retour.

Merci à l'ensemble de ma famille, qui contribue à mon équilibre, et qui me permet de me rappeler ce qu'est l'essentiel dans la vie.

Un grand merci à mon chère frère Oussama pour son soutien, sa présence et ses encouragements durant toute la durée de cette thèse.

Finalement je voudrais remercier tous mes professeurs depuis l'école primaire jusqu'à l'université.

Résumé

Le sélénium (Se) est un élément trace essentiel intégré aux sélénoprotéines sous forme d'un 21^{ème} acide aminé, la sélénocystéine. Des études récentes ont montré qu'un statut en Se élevé ou une supplémentation peuvent constituer des facteurs de risques pour le diabète de type 2 (DT2). Ces effets peuvent apparaître à des concentrations étonnamment basses, raccourcissant ainsi l'intervalle entre effets bénéfiques et toxiques de l'oligoélément.

Ce travail visant à déterminer le statut en Se de la population diabétique de l'extrême ouest Algérien, se veut une contribution à une meilleure compréhension de la relation ambiguë entre le Se et le DT2.

Les marqueurs du statut sélénié auxquels s'est penchée cette étude sont : l'apport alimentaire journalier (AAJ) en Se, le taux du Se plasmatique, la concentration plasmatique en sélénoprotéine P (SePP), l'activité des enzymes antioxydantes ; glutathion peroxydase 1 (GPx1) et glutathion peroxydase 3 (GPx3). Par ailleurs, grâce à une approche *in silico*, un mécanisme moléculaire est proposé pour expliquer les causes de l'insulinorésistance et du DT2 en cas de surexposition au Se.

Une comparaison entre la médiane de l'AAJ en Se des diabétiques et des témoins a montré une différence non significative (72,40 µg / jour vs 70,30 µg / jour respectivement). L'activité de la GPx1, l'activité de la GPx3 et le Se plasmatique étaient légèrement inférieurs chez les patients diabétiques par rapport aux témoins ($P > 0,05$). Au contraire, la SePP était significativement plus élevée chez les patients diabétiques que chez les témoins.

Les résultats de la régression logistique suggèrent une association significative entre le statut en Se et le diabète. L'odds ratio pour le diabète, comparant le quartile le plus élevé de l'apport alimentaire en Se par rapport au quartile de référence est de 2,12 (IC 95%: 1,05-4,29, $P=0,036$). Le quartile le plus faible présente un odds ratio de 2,51 (95% IC: 1,25-5,07, $P=0,010$). Il y avait un risque accru de diabète associé à une augmentation du Se plasmatique par rapport au quartile 1. Le Se plasmatique du quartile 4 (l'intervalle de 104,58 à 143,24 µg /L) est associé à un OR de 2,76 (95% IC 0,92-6,31; $P=0,017$). Il en est de même pour la SePP, en effet le quartile 4 est associé à un OR de 4,53 (95% IC 1,63-12,59 ; $P=0,004$).

Les résultats de cette recherche sont en faveur d'une association en forme de U entre l'apport alimentaire journalier en Se et le risque de diabète. Les quartiles les plus élevés de la SePP, ainsi que du Se plasmatique sont associés au risque du DT2 chez la population de l'ouest Algérien.

En cas de surexposition au Se, l'acide aminé sélénocystéine peut se substituer aléatoirement à son analogue soufré, la cystéine. Grâce au docking moléculaire, cette substitution a été étudiée au niveau du récepteur de l'insuline. Il en résulte une destabilisation du complexe insuline/récepteur qui pourrait entraîner une éventuelle résistance à l'insuline.

Mots clés : Sélénium, diabète de type 2, apport alimentaire, sélénoprotéines, docking moléculaire, récepteur de l'insuline.

Abstract

Selenium (Se) is an essential trace element incorporated into selenoproteins in the form of the 21st amino acid, selenocysteine. Recent studies have shown that high Se status or supplementation may be as risk factors for type 2 diabetes (T2D) and those effects may occur at surprisingly low concentrations, shortening the interval between beneficial and toxic effects of the micronutrient.

This work aims to determine the status of Se in the diabetic population of the extreme west of Algeria, as a contribution to a better understanding of the ambiguous relationship between Se and T2D.

The markers of selenium status investigated in this study are: daily dietary Se intake (DDA), plasma Se level, plasma selenoprotein P concentration, the activity of the antioxidant enzymes; glutathione peroxidase 1 (GPx1) and glutathione peroxidase 3 (GPx3). Moreover, through an *in silico* approach, a molecular mechanism is proposed to explain causes of insulin resistance and T2D in case of Se overexposure.

A comparison between the mean DDA Se of diabetics and controls showed a non-significant difference (72.40 µg/day vs 70.30 µg/day, respectively). GPx1 activity, GPx3 activity, and plasma Se were slightly lower in diabetic patients compared to controls ($P>0.05$). In contrast, SePP was higher in diabetic patients than in controls. The difference was highly significant.

The logistic regression results suggested a significant association between plasma Se and diabetes. The odds ratio for diabetes, comparing the quartile of dietary Se intake to the baseline quartile is 2.12 (95% CI: 1.05-4.29, $P=0.036$). The lowest quartile has an odds ratio of 2.51 (95% CI: 1.25-5.07, $P=0.010$). There was an increased risk of diabetes associated with an increase in plasma Se relative to quartile 1. Plasma Se from quartile 4 (range 104.58 to 143.24 µg/ L) is associated with an OR of 2.76 (95% CI: 0.92-6.31, $P=0.017$). The same results are shown for SePP, since quartile 4 is associated with an OR of 4.53 (95% CI: 1.63-12.59, $P=0.004$).

The results of this research support a U-shaped association between daily dietary Se intake and diabetes risk. The highest quartiles of SePP, as well as plasma Se are associated with the risk of T2DM in the western Algerian population.

In case of overexposure to Se, the amino acid selenocysteine can randomly substitute for its sulfur analogue, cysteine. Using molecular docking, this substitution was studied at the insulin receptor. The result is a destabilization of the insulin/receptor complex that could lead to an eventual insulin resistance.

Keywords: Selenium, type 2 diabetes, dietary intake, selenoproteins, molecular docking, insulin receptor.

المخلص

السيلينيوم (Se) هو عنصر أساسي مدمج في بروتينات السيلينيوم باعتباره الحمض الأميني الحادي والعشرين ، سيلينوسيسيتين. النقص في هذه المغذيات الدقيقة سبب في العديد من الأمراض. ومع ذلك ، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن حالة Se المرتفعة أو المكملات يمكن أن تكون عوامل خطر للإصابة بمرض السكري من النوع 2 (T2DM) وأن هذه التأثيرات يمكن أن تظهر بتركيزات منخفضة بشكل مدهش ، وبالتالي تقصير الفترة الفاصلة بين التأثيرات المفيدة والسامة للعنصر النادر.

يهدف هذا العمل إلى تحديد حالة Se لمرضى السكري في أقصى غرب الجزائر كما يهدف إلى المساهمة في فهم أفضل للعلاقة الغامضة بين Se و T2DM.

مؤشرات حالة السيلينيوم التي تم فحصها في هذه الدراسة هي: المدخول الغذائي اليومي (AAJ) من Se ، ومستوى البلازما Se ، وتركيز البلازما للبروتين السيلين P (وهو بروتين مهم في نقل السيلينيوم إلى الأعضاء المختلفة) و نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة. الجلوتاثيون بيروكسيداز 1 (GPx1) والجلوتاثيون بيروكسيداز 3 (GPx3). علاوة على ذلك ، وبفضل تقنية أو نهج السيليكو ، تم اقتراح آلية جزيئية لشرح أسباب مقاومة الأنسولين و T2DM في حالة التعرض المفرط للسيلينيوم.

أظهرت المقارنة بين متوسط المدخول الغذائي اليومي للسيلينيوم لمرضى السكري و الضوابط فرقا غير مهم (72.40 ميكروغرام/اليوم مقابل 70.30 ميكروغرام/اليوم على التوالي). نسبة الأرجحية لمرض السكري ، بمقارنة الربع الأعلى من المدخول الغذائي للسيلينيوم بالربع المرجعي هو 2.12 (95% CI 1.05-4.29 ، P = 0.036). بينما أقل ربع له نسبة أرجحية 2.51 (95% CI 1.25-4.07 ، P = 0.010). يبدو أن نتائج هذا القسم تدعم فكرة الارتباط على شكل حرف U بين المدخول اليومي من Se مع استقلاب الجلوكوز وربما تأثيرات صحية أخرى مرتبطة بكل من النقص والزيادة في Se.

ان نشاط GPx1 ونشاط GPx3 والبلازما Se أقل قليلاً عند مرضى السكري مقارنةً بالضوابط (P < 0.05). في المقابل ، فان SePP أعلى عند مرضى السكري منه في المجموعة المرجعية. كان الاختلاف كبيرا جدا. تشير نتائج الانحدار اللوجستي إلى وجود ارتباط كبير بين البلازما Se ومرض السكري. كان هناك خطر متزايد للإصابة بمرض السكري المرتبط بزيادة في البلازما Se مقارنة بالربع 1. ارتباط البلازما Se في النطاق 90.40 إلى 104.48 ميكروغرام / لتر ، أي الربع 3 ، مع نسبة أرجحية تبلغ 2.35 (95% CI 0.88- 6.29) ، ثم الربع 4 (المدى 104.58 إلى 143.24 ميكروغرام / لتر) كان مرتبطاً بـ OR يساوي 2.76 (95% CI 0.92-6.31). (CI)

نلاحظ ارتباط SePP بشكل إيجابي مع HbA1c في مرضى السكر (r = 0.295 ، P = 0.025). أشارت نتائج الانحدار اللوجستي إلى وجود علاقة مهمة مع مرض السكري. ارتبطت الزيادة في SePP من الربع الأول بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري. ارتبطت مستويات SePP بين 5.2 و 6.1 ملغم / لتر (الربع 3) بـ OR يساوي 4.23 (95% CI 1.55-11.55) ، متبوعاً بالربع 4 ، والذي ارتبط بـ OR يساوي 4.53 (95% CI 1.63-12.59).

أظهر هذا العمل أنه في مجموعة الغير مرضى ، لم يكن نشاط GPx1 هو الأمثل ، مما يشير إلى أن مستويات البلازما Se لا تسمح للإنزيم بالوصول إلى التشبع وينطبق الشيء نفسه على SePP.

تدعم نتائج هذا البحث ارتباطًا على شكل حرف U بين تناول السيلينيوم الغذائي اليومي وخطر الإصابة بمرض السكري. ترتبط أعلى الشرائح الربعية من SePP وكذلك البلازما Se بخطر T2DM في سكان غرب الجزائر.

في حالة التعرض المفرط للسيلينيوم ، يمكن للحمض الأميني سيلينوسيسيتين أن يحل بشكل عشوائي محل نظيره الكبريت ، السيسيتين. باستخدام الالتحام الجزئي ، تمت دراسة هذا الاستبدال في مستقبلات الأنسولين. والنتيجة هي زعزعة استقرار معقد الأنسولين / المستقبلات التي يمكن أن تؤدي في نهاية المطاف إلى مقاومة الأنسولين.

الكلمات المفتاحية: السيلينيوم ، داء السكري من النوع 2 ، المدخول الغذائي ، بروتينات سيلينيوم ، الالتحام الجزئي، مستقبلات الأنسولين.

Productions scientifiques

1. Publications

1.1. Articles

Behar, Ammaria; Dennouni-Medjati, Nouria; Dali-Sahi, Majda; Harek, Yahia; Belhadj, Moussa; Benslama, Yasmine; Kachecouche, Youssouf (2020). Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. doi:10.1016/j.nupar.2020.04.005

Behar, A., Medjati, N. D., Harek, Y., Dali- Sahi, M., Belhadj, M., & Zahra Meziane, F. (2020). Selenium overexposure induces insulin resistance: In silico study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.005

Belhadj, Moussa; Kazi Tani, Latifa Sarra; Dennouni Medjati, Nouria; Harek, Yahia; Dali Sahi, Majda; Sun, Qian; Heller, Raban; **Behar, Ammaria;** Charlet, Laurent; Schomburg, Lutz (2020). Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population. *Nutrients*, 12(12), 3599–. doi:10.3390/nu12123599.

Yasmine Benslama, Nouria Dennouni-Medjati, Majda Dali-Sahi, Soumia Kahloula, **Ammaria Behar,** Youssouf Kachekouche, Fatima Zahra Meziane, Yahia Harek. (2020) Dietary intake of magnesium in a type 1 diabetic pediatric population. *Magnesium Research*; 33 (2): 37-44. DOI : [10.1684/mrh.2020.0467](https://doi.org/10.1684/mrh.2020.0467).

N.S. Halfaoui, M. Dali-Sahi, N. Dennouni-Medjati, H. Boulenouar, **A. Behar,** M. Belhadj. (2021). Dietary and female reproductive risk factors for thyroid cancer: a case control study in western Algeria. *WCRJ* 2021;8: e1927. DOI:10.32113/wcrj-20213-1927.

1.2. Communications (proceeding)

Behar, Ammaria; Dennouni-Medjati, Nouria; Dali-Sahi, Majda Benslama, Yasmine; Belhadj, Moussa; Kachecouche, Youssouf; Harek, Yahia. Apport alimentaire du sélénium chez des diabétiques de type 1 de la ville de Tlemcen (extrême ouest Algérien)

March 2019, Nutrition Clinique et Métabolisme 33(1):55.
DOI: 10.1016/j.nupar.2019.01.321.

2. Communications internationales

Ammaria Behar; Nouria Dennouni-Medjati; Majda Dali Sahi; Yasmine Benslama; Moussa Belhadj; Youssouf Kachecouche ; Yahia Harek. Apport alimentaire du sélénium chez des diabétique de type 1 de la ville de Tlemcen. Journées francophone de nutrition Nices Acropolis, Nice 28-30 novembre 2018.

Yasmine Benslama; **Ammaria Behar**; Nouria Dennouni-Medjati; Majda Dali Sahi; Yahia Harek. Apport nutritionnel en Magnésium des diabétiques de type 1 dans la population de Tlemcen (extremouest Algérien). Journées francophone de nutrition Nices Acropolis, Nice 28-30 novembre 2018.

Fatima Zahra Meziane; **Ammaria Behar**; Majda Dali Sahi; Nouria Dennouni-Medjati; Yasmine Benslama. Analyse du statut en vitamine E chez des diabétiques de type 1. Journées francophone de nutrition Nices Acropolis, Nice 28-30 novembre 2018.

Moussa Belhadj; Nouria Dennouni-Medjati; **Ammaria Behar**; Majda Dali Sahi; Yahia Harek. Profil alimentaire sélénié des cardiopathes de la population de Tlemcen (extrême Ouest Algérien). Journées francophone de nutrition Nices Acropolis, Nice 28-30 novembre 2018.

Ammaria Behar; Nouria Dennouni-Medjati; Houria Harek; Majda Dali Sahi; Waffa Bouabida; Salih Bendeddouche; Soumia Kahloula; Moussa Belhadj; Yasmine Benslama; Yahia Harek. La zincémie est elle associée à l'apport alimentaire en zinc chez les diabétiques de type 1 de la ville de Tlemcen ?. Journées francophones de la nutrition, Couvent des Jacobins, Rennes 27-29 Novembre 2019.

Moussa Belhadj; Nouria Dennouni-Medjati; Majda Dali Sahi; Yahia Harek; **Ammaria Behar**; Latifa Sarra Kazi Tani. Evaluation de l'apport alimentaire en micronutriments chez une population de cardiopathes Journées francophones de la nutrition, Couvent des Jacobins, Rennes 27-29 Novembre 2019.

A.Behar ; N.Dennouni -Medjati ; Y.Benslama ; M.Dali-Sahi ; M.Belhadj ; FZ. Meziane; Y.Harek . La carence en zinc de la femme enceinte et risque de prématurité. 3^{ème} congrès international « Biotech 2020 », Maroc.

BENSLAMA Yasmine, MEDJATI-DENNOUNI Nouria, DALI-SAHI Majda, HAREK Yahia, MEZIANE Fatima Zahra, **BEHAR Ammaria**. Dietary intake of folic acid and calcium and glycemic control in a pediatric population with type 1 diabetes. 3^{ème} congrès international « Biotech 2020 », Maroc.

3. Communications nationales

A.Behar; Y.Benslama; N.Dennouni-Medjati; M.Belhadj; M.Dali-Sahi; Y.Harek. . Le rôle du zinc dans le mécanisme d'immuno-inflammation chez les diabétique de type 1 de la population de Tlemcen ». Doctoriales SNV Tlemcen. 08 Décembre 2018.

A.Behar; N. Dennouni-Medjati; M. Dali-Sahi; Y. Harek; S.L. Kazi Tani; M. Belhadj; Y. Kachecouche. Statut en zinc chez des diabétique de type 2. 1^{er} colloque national de Biotoxicologie et Bioactivité. 29 Novembre 2019. Oran, Algérie.

A. Behar; N. Dennouni-Medjati; M. Belhadj; Y. Benslama; M. Dali-Sahi; Y. Harek. Apport alimentaire du sélénium chez des diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen (extrême ouest Algérien). Quatrième congrès de Biochimie et de Génétique médicale. 29 et 30 Avril 2019, Oran, Algérie.

M. Belhadj; N.Dennouni-Medjati; **A. Behar**; M. Dali-Sahi; Y. Harek. Profil alimentaire du Zinc des cardiopathes dans la population de Tlemcen. Quatrième congrès de Biochimie et de Génétique médicale. 29 et 30 Avril 2019, Oran, Algérie.

A. Behar; Y.Benslama; N.Dennouni-Medjati; M.Belhadj; M.Dali-Sahi; Y.Harek. Apport alimentaire du Zinc chez des diabétiques de type 1 de la wilaya de Tlemcen. Treizième rencontre pédiatrique de Tlemcen. 01 et 02 Mai 2019, Tlemcen, Algérie.

A. Behar; N. Dennouni-Medjati; M. Dali-Sahi; Y. Harek; S.L. Kazi Tani; M. Belhadj; Y. Kachecouche ; Y. Benslama ; F.Z. Meziane. «Consommation d'antioxydants naturels chez les diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen ». 7^{ème}s journées sur le diabète et les maladies vasculaires. SNV Tlemcen. 29 et 30 Novembre 2019.

A. Behar. Complication du jeun chez des enfants diabétiques sous traitement par insuline. Journée de sensibilisation sur le diabète et ramadan maghnia le 13Mai 2017.

Yasmine Benslama, Nouria Dennouni Medjati, Majda Dali Sahi, Yahia Harek, Meziane Fatima Zahra, **Behar Ammaria.** Apports alimentaires en potassium et phosphore et équilibre glycémique chez des diabétiques de type 1. 7^{ème}s journées sur le diabète et les maladies vasculaires. SNV Tlemcen. 29 et 30 Novembre 2019.

Benslama Yasmine, Medjati-Dennouni Nouria, Dali-Sahi Majda, Harek Yahia, **Behar Ammaria,** Meziane Fatima Zahra, Belhadj Moussa, Kachekouche Youssouf Statut du Magnésium et Manganèse chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1 de l'extrême ouest Algérien. 3^{ème} Séminaire National Biologie et Santé (SNBS 2019). 07 décembre 2019.

Meziane Fatima Zahra, Majda Dali Sahi, Nouria Dennouni Medjati, **Behar Ammaria,** Yahia Harek, Statut en vitamine C des diabétiques de type 1. 3^{ème} Séminaire National Biologie et Santé (SNBS 2019). 07 décembre 2019.

Liste des figures

Partie 1 :

Figure 1. Changement des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de Se chez les diabétiques.28

Figure 2. Taux d'HbA1c selon les différents quartiles de Se chez les témoins.29

Partie 2 :

Figure 1. Évolution des taux de la SePP selon les différents quartiles de Se plasmatique dans la population témoin.51

Figure 2. Évolution des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de la SePP dans la population témoin.53

Figure 3. Évolution des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de SePP dans la population diabétique.54

Partie 3 :

Figure 1. Organisation des six domaines de la partie extracellulaire du RI selon McKern NM, 2006.74

Figure 2. Acides aminés des chaînes du RI (séquence réceptrice avec les sélénocystéines).75

Figure 3. Complexe récepteur-insuline avec cystéines.77

Figure 4. Complexe récepteur-insuline avec sélénocystéines.78

Liste des tableaux

Partie 1

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.	26
Tableau 2. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles d'apport alimentaire en sélénium.	27
Tableau 3. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles d'apport alimentaire en sélénium.	28
Tableau 4. Relation entre les quartiles de l'apport alimentaire en sélénium et le diabète dans la population totale.	30

Partie 2

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée (cas et témoins)	47
Tableau 2. Caractéristiques de la population diabétique en fonction de leur type de traitement.	48
Tableau 3. Prévalence de la déficience en biomarqueurs du statut en sélénium.	49
Tableau 4. Coefficients de corrélation de Pearson entre les taux de Se et les paramètres du métabolisme du glucose chez les diabétiques (en vert) et chez les témoins (en bleu).	50
Tableau 5. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles du Se plasmatique.	50
Tableau 6. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles du Se plasmatique.	51
Tableau 7. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles de la SePP.	52
Tableau 8. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles de la SePP.	53
Tableau 9. Se plasmatique et risque de diabète dans la population totale.	55
Tableau 10. Relation entre les quartiles de la SePP et le diabète dans la population totale.	55

Partie 3

Tableau 1. Énergies d'interaction du complexe avec la Cys.	76
Tableau 2. Énergies d'interaction du complexe avec la SeCys.	77
Tableau 3. Liens d'interaction entre l'insuline et le RI avec Cys.	79
Tableau 4. Les liaisons d'interaction entre l'insuline et le RI avec la SeCys.	79

Liste des abréviations

Å: Ångström

AAJ: Apport alimentaire journalier en sélénium

Acaal1: Acétyl-CoA acyltransférase

ADA: Association Américaine de Diabétologie

ADO: Anti-Diabétiques Oraux

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMT: Apport maximal tolérable

AMPK: Adenosine monophosphate-activated protein kinase

ANC: Apport nutritionnel recommandé

Asn: Asparagine

Asp: Aspartic acid

COVID: Coronavirus Disease

Cpt2: Carnitine-palmitoyltransférase 2

CT: C terminal

Cys: Cysteine

DDSI: Daily dietary selenium intake

DIO: Iodothyronine déiodinase

DT2: Diabète de type 2

Glut2: Transporteur bidirectionnel du glucose 2

Gly: Glycine

GPx: Glutathion peroxidase

GPx1: Glutathion peroxydase 1

GPx3: Glutathion peroxydase 3

HbA1c: Hémoglobine glyquée

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

IC: Intervalle de confiance

ID: Domaine d'insertion

IDD: Iodothyronine déiodinases

IMC: Indice de masse corporelle

IRPE: Institut de recherche sur les politiques de l'environnement

Kcal: Kilocalorie

kDa: kilo Dalton

Met: Méthionine

MCV: Maladies cardiovasculaires

mol: Mole

nM: Nanomolar
OMS: Organisation mondiale de la santé
OR: Odds Ratio
PAD: Pression artérielle diastolique
PAS: Pression artérielle systolique
PDB: Protein Data Bank
PTEN: Phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate 3-phosphatase
Q: Quartile
r: Coefficient de corrélation
RC: Région riche en cystéine
RI: Récepteur de l'insuline
ROS: Espèces réactives de l'oxygène
RR: Risque relative
S: Sulfur
Se: Sélénium
Se²⁻: Séléniures
SeCys: Sélénocystéine
SeH: Séléniol
SELENOS: Sélénoprotéine S
SeMet: Sélénométhionine
SeIT: Sélénoprotéine T
SeO: Sélénium élémentaire
SeO₄²⁻: Sélénites
SH: Thiol
SeO₃²⁻: Sélénite
SePP: Selenoprotein P
Ser: Serine
t-Bu-OOH: Hydroperoxyde de tert-butyle
TG: Triglycérides
TrxR: Thiorédoxine réductase
TXRF: Fluorescence X par réflexion totale
Val: Valine
WHO: World Health Organisation
µg/L: Microgramme/Litre

Table des matières

Dédicaces	III
Remerciements	IV
Résumé	VI
Abstract	VIII
الملخص	X
Production scientifique.....	XII
Liste des figures	XVI
Liste des tableaux.....	XVII
Liste des abréviations.....	XVIII
Table des matières	XX
Introduction	1
1. Contexte de l'étude.....	1
2. Statut sélénié et ses biomarqueurs	4
2.1. Notion de statut sélénié	4
2.2. Biomarqueurs du statut sélénié.....	5
2.2.1. L'apport alimentaire en Se.....	5
2.2.2. Biomarqueurs des niveaux du sélénium dans les tissus	8
2.2.2.1. Sélénium plasmatique	8
2.2.2.2. Sang total.....	9
2.2.2.3. Les cheveux et les ongles.....	9
2.2.2.4. Urine	10
2.2.3. Les sélénoprotéines.....	10
3. Risques sanitaires liés à la carence en Se	13
4. Risques sanitaires liés à une surexposition au Se	14
5. Sélénium et diabète	15
5.1. L'action du sélénium sur les mécanismes moléculaires du diabète	16
5.1.1. Sélénium et stress oxydatif dans le diabète de type 2	16
5.1.2. Le sélénium dans la signalisation et la résistance à l'insuline	16
5.1.3. Influence du sélénium sur le métabolisme des glucides et des acides gras.....	18
6. Objectifs	19
Partie 1. Relation entre l'apport alimentaire en sélénium et le diabète de type 2	22
1. Introduction	22
2. Matériel et méthodes	23
2.1. Population d'étude	23
2.2. Analyse statistique.....	25
3. Résultats.....	26
3.1. Caractéristiques de la population étudiée	26

3.2. Association entre le risque de diabète et l'AAJ de Se	29
4. Discussion.....	30
5. Conclusion.....	33
Références bibliographiques	35
Article publié	38
Partie 2. Etude des biomarqueurs circulants du sélénium.....	42
1. Introduction	42
2. Matériel et methodes.....	43
2.1. Population d'étude	43
2.2. Détermination du Se plasmatique.....	44
2.3. Détermination de l'activité des glutathion peroxydases	44
2.4. Détermination de la concentration plasmatique en SePP.....	45
2.5. Analyse statistique.....	45
3. Résultats.....	47
3.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	47
3.2 Prévalence de la déficience en biomarqueurs du statut sélénié.....	49
3.3. Associations entre les taux de Se et les paramètres du glycométabolisme chez les cas et les témoins	49
3.4. Répartition du Se plasmatique et de la SePP en quartiles.....	50
3.5. Modèles de prédiction	54
4. Discussion.....	56
5. Conclusion.....	62
Références bibliographiques	64
Partie 3. Surexposition au sélénium et résistance à l'insuline: étude in silico.....	72
1. Introduction	72
2. Matériel et methodes.....	73
3. Résultats.....	76
3.1. Approche de la modélisation: comparaison entre les complexes récepteur/insuline avec Cys et avec SeCys	76
4. Discussion.....	80
5. Conclusion.....	83
Références bibliographiques	85
Article publié	88
Discussion générale.....	96
Conclusion et perspectives	102
Références bibliographiques	105
Annexes.....	122

INTRODUCTION

1. Contexte de l'étude

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique, considérée comme un problème de santé publique menaçant, figurant parmi les quatre maladies non transmissibles prioritaires [1]. Cette maladie inquiète à l'échelle planétaire, elle est insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire. Lorsque la glycémie n'est pas bien régulée, la maladie aboutie à d'autres maladies chroniques encore plus difficiles à supporter.

La prévalence du DT2 a pris des proportions épidémiques à travers le monde au cours des deux dernières décennies. L'organisation mondiale de la santé a signalé que la prévalence mondiale du diabète normalisée selon l'âge dans la population adulte avait presque doublé entre 1980 et 2014, passant de 4.7% à 8.5%, ce qui est une tendance inquiétante [2]. De plus, le pronostic épidémiologique du DT2 est menaçant, correspondant à une augmentation d'environ 54% dans le monde entre 2010 et 2030 [3].

L'Algérie ne fait pas exception, avec un nombre grandissant de personnes atteintes de cette maladie. En 2017, près de 1,8 millions de cas de diabète en Algérie sont recensés, avec une prévalence nationale de 6,9% [4]. Ce qui pose un sérieux problème, tant sur le plan épidémiologique [5] que socio-économique [6], en regard des complications chroniques dominées par les complications cardio-vasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie [7].

Le DT2 est une maladie multifactorielle impliquant des interactions entre des facteurs héréditaires et des facteurs liés à l'environnement [8]. L'épigénétique fournit un mécanisme qui peut expliquer l'étiologie du diabète et de la diversité des phénotypes dans la population générale. Bien qu'il y ait un appui pour le rôle de l'épigénétique dans la pathogenèse du diabète et de ses complications, les études sur les tissus humains auprès de diabétique restent limitées. Le nombre de cibles thérapeutiques potentielles augmente à mesure que progressent les connaissances des mécanismes épigénétiques du développement du diabète [9]. Cependant, le diabète étant un syndrome complexe et multifactoriel, son traitement doit prendre en compte non seulement les réalités physiologiques liées au terrain génétique, mais également les facteurs épigénétiques, environnementaux et nutritionnels, ce dernier est le but de notre étude.

La micronutrition joue un rôle très important dans la prévention, l'amélioration métabolique et la prévention des complications au cours du diabète [10]. Cela tient au fait que plusieurs micronutriments (vitamines et éléments traces essentiels) sont à même d'améliorer la sécrétion et l'action de l'insuline et surtout, de lutter contre le stress oxydant [11] dont l'effet délétère sur le développement et les complications du diabète nécessite des études plus approfondies.

La résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et le DT2 sont tous liés au stress oxydatif, qui peut être le mécanisme pathogène qui lie ces conditions aux maladies cardiovasculaires [12]. Des études épidémiologiques d'observations montrent une association protectrice du régime alimentaire ou des antioxydants plasmatiques contre le développement du DT2 [13].

Parmi ces micronutriments, l'élément trace sélénium (Se) connaît un intérêt de plus en plus croissant. C'est un antioxydant majeur qui exerce ses fonctions biologiques grâce à un éventail de protéines auxquelles il est associé (sélénoprotéines) [14]. Le Se existe dans ces dernières sous forme de sélénocystéine (SeCys), le 21^{ème} acide aminé découvert par Thressa Sdatman [15], mais 40 ans avant, Franke a pu découvrir que le Se remplacerait l'atome de soufre dans un acide aminé qui n'est pas bien connu [16]. La SeCys est codée par le codon stop UGA dans la structure primaire des sélénoprotéines, où il est inséré par une co-translation dans les chaînes polypeptidiques de ces dernières [17]. Le génome humain coderait pour 25 sélénoprotéines [18]. Le rôle majeur de ces protéines multiples, telles que la glutathion peroxydase (GPx), la sélénoprotéine P (SePP), la thiorédoxine réductase (TrxR), et les iodothyronine déiodinases (IDD), est d'agir comme des antioxydants intracellulaires dans la prévention des dommages oxydatifs (piégeage des radicaux libres) ainsi que le maintien de l'équilibre redox intracellulaire [19].

Ce métalloïde est considéré à la fois comme essentiel et toxique pour l'homme, en fonction du niveau d'exposition et de l'espèce chimique spécifique [20]. Sa relation avec la santé humaine, en particulier le DT2 [21], le cancer [22, 23], les maladies du système nerveux [24, 25] et d'autres maladies chroniques [26], n'est pas toujours claire, malgré le grand nombre d'études épidémiologiques sur le sujet.

Des preuves expérimentales provenant de modèles animaux suggèrent qu'une supplémentation à faibles doses du Se, peut exercer des effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose, peut-être par le biais de nombreuses actions de type insuline, et peut retarder même les complications du diabète. Les effets des suppléments du Se à forte dose sont toutefois moins clairs [27, 28]. Certaines études sur des patients diabétiques suggèrent que la supplémentation en Se peut aider à prévenir les complications vasculaires [29] et que les patients diabétiques peuvent être déficients en Se par rapport aux personnes en bonne santé [30].

Cependant, des études d'intervention épidémiologique et clinique sur la supplémentation en Se ont fourni des résultats assez controversés, concernant le risque de diabète [31]. Certaines études montrant des résultats bénéfiques et d'autres signalant des risques élevés [32].

Pour mieux comprendre la relation entre le Se et le risque de diabète, l'étude de l'activité de certaines enzymes sélénodépendantes et de leurs polymorphismes génétiques devient nécessaire. Les sélénoprotéines susceptibles d'être liées au DT2 sont la glutathion peroxydase 1 (GPx1), la glutathion peroxydase 3 (GPx3) et la sélénoprotéine P (SePP) [33, 34].

Hypothétiquement, les variantes polymorphiques d'enzymes antioxydantes pourraient affecter la capacité du système de défense en antioxydants et ainsi accélérer le stress oxydatif. En effet, le changement de l'expression génique et de l'activité des enzymes antioxydantes contribuent à la susceptibilité génétique au DT2. Mieux comprendre la relation entre l'activité de ces enzymes antioxydantes et les maladies associées au stress oxydatif est un créneau très prometteur, dans l'espoir qu'elles puissent être utilisées pour le dépistage des facteurs de risque qui conduisent aux nombreuses pathologies [35].

Peu d'études sur la population algérienne ont adapté les informations alimentaires nécessaires et ont étudié les associations entre le Se alimentaire et le DT2. C'est pourquoi, la mesure de son état nutritionnel est devenue nécessaire pour prévenir et promouvoir une santé optimale.

2. Statut sélénié et ses biomarqueurs

2.1. Notion de statut sélénié

Le statut est un terme d'art dans le domaine de la nutrition. Il fait référence à la quantité de produits biologiquement actifs ou potentiellement actifs dans l'organisme. Le statut en Se chez l'homme et la plupart des animaux est lié à l'absorption du Se, le taux de Se tissulaire, la fonction et l'élimination du Se. Cela peut être dû à une distribution hiérarchique du Se dans l'organisme et entre les tissus et les enzymes, car les sélénoprotéines essentielles semblent être fournies de préférence en l'oligoélément même en cas de carence en Se [36, 37].

Le statut en Se est utile pour : déterminer le risque de carence ; estimer le potentiel pour réduire le risque de certaines maladies et surveiller le risque d'effets néfastes associés à un excès du Se. De telles évaluations sont effectuées dans le cadre de la recherche et des soins cliniques, elles peuvent également informer les programmes de santé publique (développement / évaluation). Ces objectifs peuvent s'appuyer sur plusieurs ensembles ou interprétations de biomarqueurs.

Les sélénoprotéines circulantes et facilement accessibles ont été établies comme biomarqueurs protéiques du statut du Se, c'est-à-dire les glutathion peroxydases (GPx) et la SePP, car elles sont souvent en corrélation presque linéaire avec l'apport en Se [38, 39]. Cependant, avec un apport en Se suffisamment élevé, ces biomarqueurs protéiques se stabilisent à des concentrations de Se sérique d'environ 90 à 120 µg/L, la SePP couvrant la plus large gamme d'apport en Se [40, 41]. Des concentrations sériques ou plasmatiques de Se inférieures à 70 µg/L sont considérées comme indiquant une carence en Se [38, 42]. Des apports élevés en sélénométhionine (SeMet) se reflètent non seulement dans la biosynthèse des sélénoprotéines, mais aussi dans l'augmentation de la teneur en Se de toutes les protéines synthétisées, où la SeMet peut remplacer la méthionine (Met) ordinaire et conduire à des quantités considérables de Se dans d'autres protéines en circulation, comme l'albumine [43].

2.2. Biomarqueurs du statut sélénié

2.2.1. L'apport alimentaire en Se

Le sélénium est un oligo-élément essentiel pour l'homme, acquis principalement par l'alimentation quotidienne [44, 45], bien que l'environnement professionnel, le tabagisme et la pollution de l'air peuvent également contribuer à l'exposition au Se [46, 47]. La détermination de l'apport alimentaire journalier en Se constitue une étape importante dans l'étude du statut sélénié [48].

Les niveaux du Se dans l'organisme dépendent aussi des caractéristiques de la population, de son alimentation et de sa zone géographique (principalement de la composition du sol) [31, 49], ce qui indique que des facteurs tant environnementaux qu'internes peuvent affecter le niveau du Se [31, 50].

Ce micronutriment est présent dans le sol sous différentes formes ; inorganiques (à savoir les séléniures (Se^{2-}), le sélénium élémentaire (Se^0), le sélérate (SeO_4^{2-}) et le sélénite (SeO_3^{2-})) [51] et organiques qui proviennent généralement de la décomposition des plantes accumulatrices, il s'agit surtout de la SeCys et de la SeMet [52].

En résumé, les différentes formes du Se dans le sol conditionnent la teneur en cet élément dans les plantes. Celles-ci peuvent être déficientes si elles poussent sur des sols déficients ou soit parce que la forme présente n'est pas assimilable.

Les plantes peuvent absorber et accumuler à la fois du Se inorganique et du Se organique (SeCys et SeMet) via le transport membranaire actif, alors que le rôle de la simple diffusion est limité [53, 54]. D'autres formes de Se, comme le séléniure et le Se élémentaire, ne sont pas absorbées par les plantes car elles sont insolubles dans l'eau [55].

La biodisponibilité du Se dépend de nombreux facteurs, dont le principal est attribué à la forme chimique de cet élément. Au niveau intestinal, le sélénium est plus facilement absorbé sous forme de composés organiques. L'acide aminé SeCys prédomine dans les produits d'origine animale, alors que la SeMet dans les produits d'origine végétale. Parmi les formes inorganiques seuls le sélérate et le sélénite sont absorbés. Le premier par un symporteur Na^+ /sulfate et le second par un mécanisme non complètement élucidé [56]. L'absorption du sélénite varie de 50 à 90%, alors que celle du sélérate est presque totale [56]. La biodisponibilité du Se contenu dans les aliments

est également déterminée par des facteurs alimentaires tels que la teneur en graisses, en protéines et en métaux lourds [57].

Les aliments riches en protéines contiennent des taux plus élevés de Se, alors que les aliments à faible teneur en protéines en contiennent moins. Les principales sources du Se dans l'alimentation sont les céréales, la viande et les produits laitiers, le poisson, les fruits de mer, le lait et les noix [57]. Une source riche en sélénium se trouve dans le sel marin, les œufs (uniquement en cas de supplémentation en Se des aliments pour animaux), les abats, les champignons, l'ail, les asperges, le chou-rave (enrichi en cet élément) [58, 59]. Les fruits et les légumes sont caractérisés par une teneur en Se relativement faible en raison de leurs richesses en eau.

Les mêmes produits originaires de différents pays ou régions contiennent des concentrations différentes de Se [60]. A titre d'exemple les poissons marins pêchés dans la zone nord-ouest de l'océan Atlantique contiennent plus de sélénium (168-825 ng/g) que les poissons d'eau douce de l'ouest des États-Unis (143-576 ng/g).

Les produits céréaliers couvrent ~50% de l'apport quotidien en Se, en Algérie, la plupart des groupes d'aliments importés sont les céréales, provenant de différentes régions du monde [61]. Une variation dans l'origine d'importation de ces produits peut causer une différence dans les concentrations de Se [62].

La proportion de viande, de volaille, et des poissons représentent ~35%. L'eau et les boissons fournissent 5 à 25 % du Se. La portion de fruits pour répondre à la demande du Se, est relativement faible <10%. Les légumes non traités fournissent ~11% du Se dans un régime alimentaire bien équilibré. Le traitement thermique des produits alimentaires peut entraîner une perte de Se dans les aliments en raison de la formation de composés de Se volatil. Ces pertes sont importantes et peuvent atteindre des dizaines de %.

L'estimation de l'apport nutritionnel recommandé (ANC) constitue un défi considérable, car le métabolisme du Se chez les sujets humains est un processus complexe, dynamique et multifactoriel, qui dépend de plusieurs facteurs tel que l'inflammation, le génotype de certaines sélénoprotéines, le sexe et l'état de santé général. Les différents facteurs de risque des maladies associées à la carence en Se ne permettent pas de définir un seuil unique, indépendant de la population et

universellement accepté d'apport insuffisant [38, 63]. Même si la biosynthèse de certaines sélénoprotéines dépend strictement d'une consommation de Se suffisamment élevée et présente une faible expression en cas de carence en Se, un déficit en Se ne se reflète pas dans un phénotype clinique particulier [64].

Les paramètres utilisés comme biomarqueurs de l'apport en sélénium sont : la concentration de Se dans le plasma ou le sérum, l'activité de GPx dans le plasma (GPx3), dans les érythrocytes (GPx1), dans les thrombocytes (GPx1) ou dans le sang total (GPx3 et GPx1) et la concentration en SePP dans le plasma ou le sérum. En principe, la mesure des sélénoprotéines reflète le pool du Se fonctionnel lié aux sélénoprotéines, tandis que la teneur totale en Se comprend également la SeMet qui est incorporée de manière non spécifique dans les protéines [65].

La plupart des valeurs de référence sont basées sur la mesure de l'activité de GPx dans le plasma. Actuellement la concentration de la SePP dans le plasma est considérée comme le marqueur le plus concluant pour déterminer l'apport optimal de Se [66-68], parce que l'activité des GPx atteint un état stable avec des niveaux du taux en Se plasmatique (90 µg/l) inférieurs à ceux requis pour le nivellement de la SePP (120 µg/l) [40].

Sur la base d'études d'intervention humaine, on suppose que toute nouvelle augmentation de l'offre de Se au-delà d'une concentration plasmatique de Se de 120 µg/l n'entraînera pas d'augmentation supplémentaire de l'expression des sélénoprotéines [31]. Cependant, chez l'homme, les données se limitent aux sélénoprotéines mesurables dans le sang, car les échantillons de tissu de sujets sains ne sont pas disponibles.

L'apport nutritionnel recommandé (ANC) aux États-Unis a été estimé sur la base de la maximisation de l'activité de la glutathion peroxydase plasmatique (GPx3), et fixée à environ 55 µg/jour [69].

Les sociétés de nutrition d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse (D-A-CH) et même l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) ont recommandé des apports de 70 µg/jour pour les hommes et de 60 µg/jour pour les femmes, à raison d'environ 1 µg de Se /kg du poids corporel, quantité nécessaire pour une saturation presque complète de la SePP [35, 68]. En fonction de l'apparition d'effets indésirables et d'intoxication au Se en cas de sélénose, l'apport maximal tolérable (AMT) pour un adulte est fixé à 400 µg/jour [70].

2.2.2. Biomarqueurs des niveaux du sélénium dans les tissus

2.2.2.1. Sélénium plasmatique

Le plasma est le tissu le plus utilisé pour évaluer l'état du Se, en particulier chez l'homme. Le sélénium est stable dans le plasma tant que la croissance microbienne est empêchée. Il peut être déterminé avec une très bonne sensibilité et précision par de nombreuses méthodes telles que la spectrophotométrie d'absorption atomique automatisée réduisant les interférences en utilisant soit le HG-AAS soit la spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique (four graphite) (GF-AAS).

Le Se plasmatique est principalement constitué du Se qui a été incorporé de manière spécifique et non spécifique dans diverses protéines. La SeCys n'est présente que dans deux sélénoprotéines plasmatiques, SePP et GPx3, qui contiennent respectivement 10 et 4 résidus de SeCys, donc le pool de Se spécifique est calculé à partir de l'activité de la GPx3 et de la concentration de la SePP [71]. La synthèse de ces deux sélénoprotéines, qui se produit respectivement dans le rein et le foie, est régulée en fonction d'un apport métabolique important de séléniure pour la conversion co-traductionnelle de la sérine en SeCys, tandis que l'acide aminé reste lié à un ARNt spécifique [72].

Le plasma contient également un pool de Se non spécifique composé de SeMet incorporé dans les protéines au lieu de la Met avec laquelle elle est en concurrence pour la liaison à l'ARNt^{Met}. Le potentiel d'incorporation non spécifique dans les protéines est en fonction de la teneur en Met de ces protéines. Dans le plasma, le plus important sur le plan quantitatif est l'albumine, qui contient 6 résidus de Met par mole.

Le pool non spécifique peut être estimé à partir de la différence entre les pools du Se spécifique et total. Par cette approche, il a été démontré dans une cohorte non déficiente que plus de la moitié du Se plasmatique est présente dans des composants spécifiques (GPx 3 et SePP comprenant des quantités à peu près égales), avec presque autant de Se présent dans des composants non spécifiques [73]. En outre, l'augmentation du Se plasmatique produit par la supplémentation en SeMet consistait entièrement en une expansion du composant non spécifique, qui atteignait 73% du Se plasmatique chez les sujets consommant environ 300 µg de Se/ jour.

Bien que la consommation du Se soit son principal déterminant, le niveau de Se plasmatique peut être affecté par plusieurs facteurs. Il varie en fonction du sexe, diminue avec l'âge et est réduit chez les fumeurs et les sujets souffrant de malnutrition protéique ou d'inflammation [74, 75]. Il a été constaté que les niveaux de SePP dans le plasma sont légèrement inférieurs chez les personnes obèses (IMC>30) ainsi que chez les afro-américains par rapport aux blancs américains [73, 76].

2.2.2.2. Sang total

Plusieurs études ont utilisé le sang entier pour l'évaluation du statut du Se [77, 78]. Elles ont montré de bonnes corrélations avec des biomarqueurs fonctionnels dans des cohortes au statut en Se relativement faible, ainsi qu'une réactivité à la supplémentation en Se de sources alimentaires (principalement la SeMet). Les échantillons du sang peuvent être séchés et ensuite analysés par analyse de fluorescence aux rayons X [79]. Néanmoins, les mesures du Se dans le sang total peuvent être difficiles à interpréter dans la mesure où elles comprennent des constituants cellulaires et non cellulaires qui ont tous les deux des composantes spécifiques et non spécifiques. Le sang total reflète un statut à plus long terme, car les érythrocytes ont une durée de vie de 120 jours [80, 81].

2.2.2.3. Les cheveux et les ongles

Les cheveux et les ongles ont été utilisés pour évaluer le statut du Se à long terme dans les études épidémiologiques, offrant l'avantage d'un stockage simple et peu coûteux des échantillons. Leur analyse exige un nettoyage minutieux, en s'intéressant particulièrement aux cheveux pour savoir si les sujets ont pu utiliser des shampoings antipelliculaires contenant du sulfure du Se. Le sélénium a été déterminé dans les deux types d'échantillons par analyse par activation neutronique, ou par spectrophotométrie d'absorption atomique à génération d'hydrure (HG-AAS) après digestion acide. Grâce à des procédures normalisées de collecte de ces échantillons, les niveaux du Se dans les cheveux et les ongles sont en bonne corrélation avec la concentration de Se dans le sang/plasma [77]. Leur utilisation pour évaluer l'état du Se repose sur l'hypothèse implicite que leur contenu en Se reflète un composant du Se corporel pertinent sur le plan métabolique, une hypothèse qui n'a jamais été validée. En fait, le Se des cheveux/des ongles n'est pas en équilibre dynamique avec un quelconque composant du Se circulant ; il s'agit en fait d'une forme excrétoire de l'élément. En tant que tel, les

échantillons de chaque élément représentent des portions de chacun qui ont été sécrétées à un moment donné dans le passé, ce qui reflète probablement l'état du Se à ce moment-là et les rend plus utiles dans les études de populations ayant des pratiques alimentaires stables. Ces contributions sont très faibles par rapport à la production du Se urinaire et peuvent être ignorées dans l'estimation de la rétention de Se [38].

2.2.2.4. Urine

La concentration du Se dans les urines peut également être utilisée pour évaluer l'état du Se parce qu'elle permet de prévoir une partie des variations observées dans la concentration du Se plasmatique et elle pourrait être aussi un paramètre supplémentaire plus sensible pour les expositions professionnelles à court terme [82, 83].

Selon une étude récente la concentration du Se urinaire peut aussi identifier les variations régionales de l'état du Se [82]. Ce qui est susceptible de refléter des différences du Se caractéristiques de ces systèmes alimentaires, par exemple déterminé par le type du sol et l'accès à différents groupes alimentaires.

L'urine est la principale voie d'excrétion du Se, principalement sous forme de sélénosucré [38, 84, 85]. Environ 50 à 70% du Se ingéré est excrété par l'urine [86]. En raison de la variation intra-individuelle du débit urinaire lié à l'hydratation, la collecte d'urine sur 24 heures est considérée comme la méthode la plus appropriée pour mesurer les concentrations d'éléments dans l'urine [87]. Cependant, la nécessité de collectes multiples limite l'utilisation de la concentration urinaire à des populations plus petites en raison de difficultés logistiques [88].

Dans les études qui ont analysé les concentrations élémentaires d'une urine unique ("spot" ou "occasionnelle") comme biomarqueur du statut, des difficultés ont été signalées en raison de la variation de l'état d'hydratation, de l'apport en liquide, de l'activité physique, de la température, de la malnutrition protéique et des facteurs génétiques [38, 87, 89].

2.2.3. Les sélénoprotéines

L'un des critères d'évaluation des besoins physiologiques d'un nutriment est l'apport nécessaire à la maximisation d'une enzyme ou d'autres fonctions biochimiques connues. Pour le Se, plusieurs sélénoprotéines sont utilisées comme biomarqueurs du statut sélénié.

Le sélénoprotéome humain est codé par 25 gènes [90]. La plupart de ses membres sont impliqués dans la régulation de la signalisation redox [91]. L'exemple le mieux connu de cette fonction redox est la réduction du peroxyde d'hydrogène ou des hydroperoxydes lipidiques par la glutathion peroxydase (GPx) [92] ou encore de la thioredoxine-réductase, nécessaire à la réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, ainsi qu'à la détoxification des radicaux libres [93].

D'autres sélénoprotéines interviennent dans des mécanismes aussi importants que la biosynthèse des hormones thyroïdiennes à l'exemple de la famille des iodothyronines désiodases. Au niveau de la thyroïde, il existe une interrelation très étroite entre le métabolisme du Se et celui de l'iode [56].

La sélénoprotéine T (SelT) est une protéine thiorédoxine-like abondamment exprimée au cours de développement embryonnaire, après la naissance, elle est réexprimée au niveau cardiaque suite à une ligature de l'artère coronaire, suggérant le rôle potentiellement protecteur de cette protéine au cours des pathologies cardiovasculaires [94] et neurodégénératives [95].

Les membres les mieux étudiés et les plus abondants du sélénoprotéome humain appartiennent à la famille des GPx, qui réduisent les hydroperoxydes en utilisant des équivalents réducteurs du glutathion réduit [96].

La GPx1 est un homotétramère; chaque sous-unité de 23 kDa contient un résidu SeCys en son centre actif. Elle est chez les mammifères la plus abondante et l'une des principales protéines qui joue le rôle d'antioxydant. Son activité est contrôlée dans le foie sous l'influence du Se. C'est une enzyme cytosolique qui est exprimée dans chaque cellule, particulièrement dans les érythrocytes [97].

La GPx 2 est l'homologue la plus proche de la GPx 1, mais elle est principalement localisée dans l'appareil gastro-intestinal [98]. Certains auteurs la considèrent comme la première ligne de défense de l'organisme en cas d'ingestion de molécules pro-radicalaires [98]. Des fonctions régulatrices sont également envisagées pour la Gpx 2, notamment dans le contrôle de l'apoptose et de la prolifération cellulaire [98].

La GPx 3 est après la SePP, la sélénoprotéine la plus abondante dans le plasma [99, 100]. Elle est composée de polypeptides d'environ 22 KDa [101].

La GPx 4 est un polypeptide localisé dans les mitochondries et le cytosol. Elle est appelée également phospholipide hydroperoxyde glutathion peroxydase [101]. Elle réduit spécifiquement les acides gras estérifiés par les hydroperoxydes en phospholipides, ainsi que les hydroperoxydes intégrés aux membranes, soulignant une fonction de protection des membranes biologiques [102]. C'est toutefois une fonction originale qui la caractérise. Elle est la sélénoprotéine majoritaire dans les testicules et elle joue un rôle structural fondamental dans la formation de la pièce intermédiaire des spermatozoïdes, composée de nombreuses mitochondries [103]. Une troisième isoforme, nucléaire, intervenant dans la condensation de la chromatine [104, 105], est également impliquée dans la spermatogenèse, mais ne présente pas d'activité anti-oxydante [102].

La GPx 6 est la dernière sélénoprotéine de ce groupe à avoir été identifiée, et son expression semble limitée à l'épithélium olfactif et les tissus embryonnaires [18].

La SePP, produite et excrétée par le foie est considérée actuellement comme étant le marqueur le plus probant du statut sélénié. Cette dernière fonctionne comme le principal transporteur de Se vers les tissus périphériques et représente 40 à 60 % du Se plasmatique total [106]. La SePP est présente dans le plasma sous forme de multiples variantes avec un poids moléculaire moyen de 60 kDa [107, 108]. Bien que son codage génétique suggère jusqu'à 10 résidus de SeCys par mole [109], des études chez le rat n'ont montré que 7-8 résidus par mole [110].

En fait, la liste des biomarqueurs de la fonction du Se disponibles pour les études sur l'homme est beaucoup plus courte, se limitant à ceux présents dans les tissus accessibles : la GPx3, qui comprend 10 à 25 % de Se plasmatique; la SePP, qui comprend 20 à 70 % de Se plasmatique et la GPx1, qui peut être dosée dans les érythrocytes, les lymphocytes, les cellules buccales et les échantillons de biopsie tissulaire.

Une grande partie des premiers travaux a porté sur la GPx1 érythrocytaire, la première sélénoenzyme découverte [111]. Son activité est mesurée par spectrophotométrie au moyen d'un test couplé à la glutathion réductase [112]. Comme le

fer héminique peut provoquer une oxydation interférente du glutathion dans ce test, il est nécessaire de traiter les échantillons d'érythrocytes avec le réactif de Drabkin. Des études plus récentes se sont appuyées sur l'isoforme extracellulaire GPx3, qui est de taille et de stoechiométrie similaires, mais qui, contrairement à la GPx1, est une glycoprotéine produite principalement par le rein.

3. Risques sanitaires liés à la carence en Se

La carence en sélénium est fréquente. Cependant, une carence en Se modérée n'est pas à elle seule une maladie et ne peut pas être facilement diagnostiquée par l'œil, la palpation, ou d'autres mesures non invasives. L'état de carence en Se est sans symptômes et donc une anamnèse sincère, ou bien une analyse en laboratoire et nécessaire pour identifier une insuffisance en Se. Les risques à long terme de faible statut en Se se reflètent le mieux dans les données prospectives et longitudinales ; dans les études de cohorte ou l'incidence est calculée. Des analyses épidémiologiques où un grand nombre de sujets sains sont comparés dans des études cas-témoins imbriquées, a permis de déduire les risques relatifs de maladies attribuables à la carence en Se dans les différents percentiles du statut sélénié [31]. Les analyses menées dans les populations des régions où le statut en Se est adéquat, ne peuvent pas être très informatives en raison d'un manque de sujets déficients en Se. L'enquête prospective européenne sur le consortium EPIC (Cancer and Nutrition) a montré que les risques de cancer principalement colorectal et hépatocellulaire sont sensiblement accrus chez les sujets européens se situant dans les percentiles de Se les plus bas de la population [113, 114]. Des études plus modestes ont indiqué des risques accrus de décès dans l'unité de soins intensifs lorsque les patients sont déficients en Se, par exemple en cas de septicémie sévère [115] ou après un polytraumatisme [116]. D'autres risques pour la santé associés à un faible statut en Se incluent les complications de la grossesse [117, 118], l'augmentation du risque cardiovasculaire [119], en particulier dans les cas d'inflammation [120], une mortalité accrue chez les personnes âgées touchées par n'importe quelle maladie [121], mortalité postopératoire plus élevée et un risque généralement élevé de maladies liées à l'âge [122, 123]. Récemment la carence en Se a été associée à une exacerbation de l'infection au Sars-cov 2 [124, 125], où ils ont expliqué ça par les effets antiviraux du Se provenant d'études antérieures [126, 127].

4. Risques sanitaires liés à une surexposition au Se

Les effets toxiques du Se et de ses composés étaient connus bien avant que son rôle nutritionnel comme élément trace essentiel ne fut découvert. Cette toxicité dépend étroitement de la dose mais aussi de la spéciation. L'OMS considère que le Se inorganique est plus toxique que le Se organique. Parmi le Se minéral, le sélénite serait plus toxique que le sélénate *in vitro* et *in vivo* [128].

Les études cliniques de nouvelles thérapies sont pertinentes pour démontrer des effets positifs du Se sur la santé, mais sont également menées afin d'examiner de manière critique les risques potentiels pour la santé. Par contre, en sciences de la nutrition, si une carence en une certaine vitamine ou oligo-élément est détectée et que des suppléments sont utilisés pour corriger une telle carence, les analyses visent principalement à atteindre l'état nutritionnel souhaité dans l'intervalle de référence et l'attention n'est pas focalisée sur les effets secondaires potentiels.

L'une des principales raisons des malentendus actuels est probablement mieux mise en évidence par les concepts de « substitution » par rapport à « supplémentation ». La « substitution » désigne l'apport nécessaire de quelque chose qui manque pour atteindre la normale. C'est-à-dire l'approche nutritionnelle typique pour corriger un déficit, tandis que « supplémentation » indique un apport supra-physiologique d'une substance pure et souvent synthétique. Si on considère le Se supplémentaire comme médicaments, bien sûr, des effets secondaires négatifs doivent être attendus et sont recherchés avec diligence [64].

Chez l'homme, l'hypothèse que le Se réduisait le risque de survenue de plusieurs maladies chroniques a été émise pendant longtemps, principalement en raison de l'activité antioxydante des protéines contenant du Se. Cependant, de récentes études épidémiologiques et de laboratoire modifient cette perception des effets biologiques de cet oligo-élément essentiel sur le plan nutritionnel [129, 130]. Des essais randomisés ont montré que la sur-supplémentation en Se augmentait le risque de néoplasmes spécifiques tels que le cancer avancé de la prostate et le cancer de la peau, en plus du diabète de type 2 [21, 131]. Des études biochimiques indiquent que le Se peut exercer un large éventail d'effets toxiques à des concentrations élevées. En outre, sa régulation à la hausse des protéines antioxydantes (dépendantes et indépendantes du Se) pourrait être une manifestation du stress oxydatif auto-induit. Ces effets toxiques du Se peuvent

inclure un large éventail de changements protéomiques et d'effets néfastes sur la santé humaine. Étant donné que les effets de l'exposition environnementale à ce micronutriment sur la santé humaine restent partiellement inconnus, mais sont potentiellement graves, la toxicité de l'exposition au Se devrait être étudiée plus en détail et considérée comme un problème de santé publique.

5. Sélénium et diabète

Les premières études *in vivo* sur les animaux ont été réalisées par l'Institut de recherche sur les politiques de l'environnement (IRPE, la Chine) dans les années 1990. Les années 2000 ont montré que le Se (en tant qu'espèce inorganique) présentait une action antidiabétique et insulino-mimétique [132]. Cependant, les doses employées, 0,9-4,5 mg/kg de poids corporel sont toxiques pour l'homme mettant en doute l'action insulino-mimétique du Se trouvée [133, 134]. Par ailleurs de nombreuses études ont indiqué un effet pro-diabétique du Se chez l'homme. En effet, un essai de prévention nutritionnelle du cancer (NPC) a montré qu'une supplémentation en Se pendant 4,5 ans avait entraîné un risque nettement plus élevé du DT2 [135]. Le suivi a souligné cette constatation avec un taux de risque de 1,55 [95% IC, 1.03 - 2.33]. Le risque de DT2 a même atteint un taux de risque de 2,50 chez les personnes ayant un taux de Se dans le plasma supérieur à 113 µg/L.

La possibilité que les sélénoprotéines soient impliquées dans le contrôle de la glycémie a été suggérée par la découverte de perturbations dans le métabolisme du glucose dues à la privation en Se [133, 136], à la synthèse limitée de plusieurs sélénoprotéines et à la surexpression de la GPx1 dans des modèles animaux [137, 138]. On peut s'attendre à de tels effets, car le substrat des GPx, le peroxyde d'hydrogène en outre, est connu pour participer à la signalisation de l'insuline en oxydant la phosphatase PTEN (phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate 3-phosphatase) [139, 140]. De même, on sait que la synthèse de la SePP est supprimée par l'insuline et régulée à la hausse dans des conditions d'hyperglycémie [141]. Néanmoins, il semble peu probable que de tels résultats soient pertinents dans la perspective qu'une exposition à un niveau élevé de Se augmenterait le risque de DT2, car les sélénoprotéines sont exprimées au maximum à des niveaux d'absorption de Se inférieurs à ceux qui sont censés être associés au risque de DT2. Par conséquent, bien qu'il semble prudent de surveiller la glycémie à jeun, l'insuline et l'HbA1c dans des essais d'intervention avec des niveaux

supranutritionaux de Se, le biomarqueur de Se le plus utile pour ce risque présumé reste la concentration plasmatique de Se avec un taux pratique supérieur à une limite qui ne semble pas être inférieure à 300 ng/mL

5.1. L'action du sélénium sur les mécanismes moléculaires du diabète

Les études sur le Se en diabétologie peuvent être classées selon qu'elles se concentrent sur le stress oxydatif, la signalisation ou la résistance à l'insuline et l'influence sur le métabolisme des glucides et des acides gras [138].

5.1.1. Sélénium et stress oxydatif dans le diabète de type 2

Le DT2 est associé à un stress oxydatif accru [142]. Ainsi, les propriétés antioxydantes des sélénoprotéines ont conduit à l'hypothèse que le Se a un effet protecteur contre le DT2, améliorant ainsi le potentiel des lésions cellulaires dans le pancréas, la normalisation de la production d'insuline et de sa libération [32]. La théorie protectrice originale est née du fait qu'en général, les cellules β des îlots pancréatiques ont une teneur limitée en antioxydants dues à la faible expression intrinsèque des enzymes antioxydantes [143]. Parmi les sélénoprotéines, la GPx1, d'autres isoformes de GPx, principalement la GPx4 [144, 145] et éventuellement la sélénoprotéine S (SELENOS), sont régulées par le glucose [146] et donc, impliqués dans le diabète [147]. La SELENOS semble être impliquée dans la réponse au stress des urgences et l'inflammation [148, 149]. Le traitement à l'insuline a induit une augmentation significative de SELENOS dans les adipocytes des diabétiques, mais pas dans les groupes de contrôle correspondants [150].

D'autres sélénoprotéines peuvent contribuer à une bonne régulation métabolique du pancréas, telle que la sélénoprotéine T. En effet des études l'ont impliquée dans la libération correcte de l'insuline dans les cellules β cultivées des murins [151, 152]. La régulation de l'équilibre redox cellulaire est cruciale pour la sécrétion d'insuline par le pancréas. Toute dérégulation aboutit à un endommagement des cellules β par des espèces réactives de l'oxygène (ROS) [153]. Toutefois, une déplétion excessive en H_2O_2 est à l'origine d'une perturbation de la signalisation de l'insuline.

5.1.2. Le sélénium dans la signalisation et la résistance à l'insuline

L'effet du Se et des sélénoprotéines sur le métabolisme des glucides et la signalisation de l'insuline est sans aucun doute compliqué et nécessite des études plus

approfondies [153]. Certaines études de modèles ont montré que le Se peut contribuer positivement à la signalisation de l'insuline en normalisant l'activité de l'ATPase K^+/Na^+ [154], en diminuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 β , facteur de nécrose tumorale α , et interféron- γ), et en influençant l'homéostasie intracellulaire du calcium et du zinc [155]. La liaison de l'insuline à son récepteur au niveau de la membrane plasmique des adipocytes déclenche la cascade de signalisation de l'insuline, qui est accompagnée d'une explosion de peroxyde d'hydrogène qui agit comme un second messenger [156, 157]. C'est pourquoi la forte activité antioxydante des sélénoprotéines comme la sélénoprotéine cytosolique GPx1 peuvent interférer avec la signalisation de l'insuline par le balayage des molécules de peroxyde d'hydrogène (le second messenger) [132, 158]. Une protection antioxydante excessive, comme cela a été démontrée par McClung et al [138] peut supprimer les cascades de signalisation de l'insuline, induisant le balayage excessif des messagers actifs [138, 153].

En conséquence, les sélénoprotéines ont fait l'objet d'une attention particulière en diabétologie. La SePP a été impliquée dans l'insulinorésistance [33, 34]. Une augmentation significative des niveaux de SePP sont corrélés avec l'état de intolérance au glucose chez les personnes présentant une tolérance normale au glucose, un prédiabète et le diabète de type 2 [159]. Des analyses sérielles de l'expression des gènes et puce à ADN ont trouvé des niveaux d'ARNm SePP hépatique plus élevés chez les patients diabétiques que chez les patients oncologiques [34]. La SePP dans le pancréas s'est révélée être affectée par le glucose et l'insuline [34, 153]. Outre l'action antioxydante, la SePP est principalement considérée comme un effecteur potentiel de la signalisation de l'insuline puisqu' elle est négativement corrélée avec l'adiponectine circulante, un important prédicteur du DT2 [160]. Cependant, les études sur la SePP humaine ont été récemment critiquées pour avoir déclaré des données non physiologiques des niveaux élevés de la protéine [161], probablement en raison de défauts de l'analyse de la méthodologie utilisée [162], qui remet en question les conclusions et recommande des études complémentaires et la validation de techniques analytiques. Dans cette optique, le protéome plasmatique des patients atteints de DT2 (par rapport aux témoins) a montré un niveau élevé pour plus de 60 protéines, dont la SePP [163].

5.1.3. Influence du sélénium sur le métabolisme des glucides et des acides gras

Le sélénium peut contribuer au métabolisme des acides gras et des hydrates de carbone. Zhao et al ont observé une altération du métabolisme des lipides et des protéines chez des porcs en croissance, nourris avec un régime alimentaire à forte teneur en Se [164]. Les auteurs ont constaté une augmentation des triglycérides, des acides gras non estérifiés et du cholestérol total dans le foie et/ou le tissu adipeux [164]. D'autres indications montrent qu'un apport excessif en Se peut affecter le métabolisme des acides gras [165].

Des souris supplémentées en Se (20 $\mu\text{mol/L}$ de sélénate de sodium dans l'eau potable pendant 16 semaines) ont présenté une altération du métabolisme de l'énergie et des acides gras dans le foie avec une augmentation du poids corporel [166]. Deux groupes majeurs de gènes et de métabolites ont été affectés : (i) les transcriptions de gènes et les métabolites liés au transporteur bidirectionnel du glucose 2 (Glut2) et (ii) ceux-ci liés à la carnitine-palmitoyltransférase 2 (Cpt2) et à l'acétyl-CoA acyltransférase (Acaa1) [166].

En conclusion, les études sur le Se et le diabète réalisées sur l'homme ne sont pas encore totalement concluantes, en même temps, les sélénoprotéines autres que celles de la famille des GPx, des iodothyronine déiodinases (DIO) et de la SePP n'ont malheureusement presque pas été étudiées en ce qui concerne leur rôle probable dans la régulation endocrinienne. Ainsi, les hypothèses sur leur rôle dans la physiopathologie du diabète sont plus ou moins spéculatifs à ce stade. Les chercheurs considèrent qu'une meilleure compréhension des sélénoprotéines non encore explorées pourrait éclairer davantage le rôle du Se dans différents aspects de la santé et de la maladie humaine. En outre, une tentative de mise en œuvre de l'approche d'association transcriptomique et métabolomique pour évaluer les changements potentiels du métabolome et du transcriptome chez les humains supplémentés en Se, serait bénéfique pour la poursuite des recherches sur le Se en diabétologie

6. Objectifs

Les différentes études épidémiologiques ont avancé des résultats contradictoires quant à la relation entre diabète et statut en Se, mais qu'en est-il chez la population Algérienne et particulièrement celle de la wilaya de Tlemcen ? C'est dans l'optique de répondre à cette problématique et contribuer ainsi à une meilleure compréhension de la relation Se/DT2 qu'une partie de ce travail a été réalisée. Hormis l'étude analytique transversale, une autre approche *in silico* a permis d'apporter un mécanisme plausible d'insulinorésistance dans le cas d'une surexposition au Se. Pour atteindre ces objectifs ce travail a été scindé en trois parties :

- Partie 1 : Examiner la corrélation possible entre le Se alimentaire et le DT2 chez des diabétiques de type 2 et des témoins de l'ouest Algérien.
- Partie 2 : Déterminer le statut sélénié et étudier sa relation avec le diabète de type 2.
- Partie 3 : Etude *in silico*, proposer un mécanisme possible de résistance à l'insuline en cas de surexposition au sélénium.

Partie 1

Relation entre l'apport alimentaire en sélénium et le diabète de type 2

Partie 1. Relation entre l'apport alimentaire en sélénium et le diabète de type 2

1. Introduction

Le sélénium est un micronutriment essentiel pour les humains et les animaux [1]. L'intervalle de concentration de ce micronutriment entre carence et toxicité est particulièrement étroit, d'où l'intérêt de déterminer des apports alimentaires adéquats et de comprendre les relations entre l'exposition environnementale et la santé [2, 3].

En raison du potentiel des sélénoprotéines à protéger contre le stress oxydatif, on a émis l'hypothèse que le Se prévient le développement de plusieurs maladies chroniques, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires (MCV) et le diabète de type 2, qui est une maladie potentiellement associée à un stress oxydatif accru [4, 5]. Cependant, Plusieurs études sans rapport entre elles indiquent qu'un statut élevé en Se ou une supplémentation en sélénium est associé à un risque accru de diabète et à une résistance à l'insuline [6-10].

Ce métalloïde allotropique est introduit indirectement dans la chaîne alimentaire via son accumulation dans les aliments et l'eau [11]. De façon générale, en dehors de la supplémentation, les aliments constituent la principale voie d'apport sélénié chez l'homme, en particulier les protéines d'origine animale ainsi que les céréales.

Pour évaluer l'apport alimentaire en Se d'un sujet ou d'une population, différents outils existent tels que les rappels (24 heures ou 72 heures), les questionnaires de fréquence alimentaire et les journaux alimentaires. Chacun de ces outils présente des avantages et des inconvénients.

Les questionnaires de fréquence alimentaire sont l'outil le plus utilisé dans les études épidémiologiques pour évaluer l'exposition nutritionnelle à long terme et permet de déterminer les apports alimentaires habituels pour des aliments ou nutriments spécifiques. Cet outil documente les apports alimentaires des individus au cours de la dernière année et est donc susceptible d'être faussé par des biais de mémoire.

Les rappels de 24 heures et les journaux alimentaires sont basés sur l'apport alimentaire récent sur une période de temps définie. Un nombre suffisant de rappels de 24 heures ou de journaux alimentaires obtenus au cours d'une année permet d'estimer les apports alimentaires habituels des individus. Contrairement aux questionnaires de fréquence alimentaire, les rappels de 24 heures sont moins sujets à des erreurs de

mémoire puisque les individus doivent noter leurs consommations alimentaires de la journée précédente, mais à l'inverse ils permettent une évaluation ponctuelle possiblement moins représentative de l'alimentation habituelle.

De tous les outils disponibles, les journaux alimentaires sont considérés comme la méthode de référence pour évaluer les apports alimentaires car ils recueillent toutes les informations concernant les aliments et les boissons consommées incluant la description détaillée de l'aliment, la grosseur/le poids de la portion consommée, le type de cuisson (lorsqu'approprié), les aliments composant un repas ainsi que leur quantité respective, les condiments ajoutés, etc... Ces informations sont notées par l'individu aussitôt que possible après l'ingestion de l'aliment/repas et ce, sur une période variant de 3 à 15 jours. Toutefois, leur utilisation dans les études épidémiologiques de grande envergure est peu pratique en raison de l'importante charge de travail demandé aux patients (i.e. noter avec précision et détail la quantité et la nature de tous les aliments et les boissons ingérés pendant une période de temps définie) et aux professionnels devant les analyser. La durée optimale d'analyse se situe entre 7 et 15 jours mais une analyse sur 3 jours représentatifs (2 jours de semaine et un jour de fin de semaine) constitue le compromis le plus souvent utilisé.

Il est important de connaître quels sont les apports alimentaires en Se chez la population d'étude afin de déterminer si elle présente une déficience ou non et pour prévenir les différentes pathologies liées à la carence ou à la toxicité en ce micronutriment. La littérature et les données sur le sujet sont encore restreintes et incomplètes en Algérie.

Dans cette partie, nous évaluons l'association entre l'apport alimentaire journalier en sélénium (AAJ) et le diabète de type 2, chez la population de l'ouest algérien.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population d'étude

Notre étude a porté sur une population de 158 sujets diabétiques de type 2. Les patients ont été recrutés à l'Etablissement Public de Médecine de Proximité de Remchi, dans la wilaya de Tlemcen, et se présentant pour un bilan biochimique. Le diagnostic du diabète avait déjà été établi par le médecin spécialiste, selon les critères de l'Association Américaine de Diabétologie (ADA). Les patients étaient soit sous

hypoglycémiantes orales ou sous insuline. L'échantillonnage avait eu lieu de février à mai 2019.

Un questionnaire avait été rempli à l'aide d'informations recueillies lors d'entretiens et de dossiers médicaux. L'entretien était fait face-à-face, afin d'obtenir le consentement éclairé de chaque patient. Il avait commencé par une présentation de l'intérêt, du but et du déroulement de l'enquête. Le consentement éclairé de tous les participants inclus dans l'étude avait été obtenu. Les données collectées concernaient le profil biodémographique des participants (âge, sexe, poids, taille, IMC), le tabagisme, les complications du diabète et les antécédents familiaux de maladie diabétique.

Le même principe était suivi pour la population témoin, qui était composée de 200 volontaires en bonne santé, invités à participer à l'étude en se rendant au centre de recrutement. Ces volontaires étaient indemnes de toute pathologie et ne consommant pas d'alcool. Nous avons exclu les patients présentant une endocrinopathie (maladie de Cushing, dysthyroïdie...), les patients traités aux corticoïdes, antidépresseurs, traitement hormonal et les diabétiques de type 1. De même, tous les sujets sous prise médicamenteuse pouvant interférer avec le stress oxydatif (supplémentation nutritionnelle aux minéraux antioxydants et vitamines C, A, E, D) ont été exclus de l'étude.

L'apport alimentaire journalier (AAJ) en Se était évalué en utilisant le rappel des 72 heures, incluant un jour de fin de semaine. Les patients avaient rappelé tous les aliments consommés au cours des 72 heures précédentes, y compris les méthodes de préparation des aliments, les aliments consommés à l'extérieur et à la maison, des suppléments nutritionnels et des boissons. L'enquêteur avait amélioré l'exactitude des descriptions des aliments, en s'aidant d'images de mesures et de modèles alimentaires de ménages standards. L'exploitation des données relatives à la ration alimentaire avait été réalisée grâce à un fichier « CIQUAL, 2017 ». Cette table alimentaire française est mise gratuitement en ligne par l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail, France). Elle permet de calculer la quantité de Se par 100 g d'aliments.

Les prélèvements sanguins avaient été réalisés, au niveau de la veine du pli du coude, le matin entre 8 h et 9 h après un jeûne d'au moins 8 heures, pour le dosage de la glycémie et de l'HbA1c.

La glycémie avait été déterminée par la technique enzymatique au glucose oxydase–peroxydase (Randox, Antrim, UK) et l'HbA1c par la technique microchromatographique sur colonne utilisant une résine échangeuse d'ions (Human, Wiesbaden, Germany). Elle est fondée sur la fixation d'hémoglobine non glyquée sur la résine tandis que la fraction glyquée HbA1c reste dans le surnageant qui est rapidement séparé. Cette étude a été menée conformément à l'article n°388 du 31 Juillet 2006 et de la résolution N° 387 du 29 juillet 2018 portant modalités de la recherche biomédicale en Algérie (Journal Officiel N°46).

Ce travail avait été approuvé par le comité scientifique de l'université de Tlemcen

2.2. Analyse statistique

Après avoir vérifié si les variables suivaient une distribution normale, les résultats étaient exprimés en moyenne \pm écart type, lorsque les variables continues étaient conformes à la loi de la normalité. Les analyses de variance (ANOVA) et le test t de Student avaient été utilisés pour la comparaison entre les moyennes. Dans le cas contraire, les résultats étaient décrits par la médiane et les percentiles, dans ce cas les médianes avaient été comparées par les tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis. Des régressions multiples étaient utilisées pour déterminer l'association entre l'apport de Se et les autres paramètres étudiés. Les différences dans les données qualitatives avaient été évaluées par le test χ^2 .

Le AAJ du Se avait été classé en fonction des percentiles en 4 quartiles (quartile 1: de 9,46 à 43,1 $\mu\text{g}/\text{jour}$, quartile 2: de 43,5 à 58,89 $\mu\text{g}/\text{jour}$, quartile 3: de 58,89 à 89,32 $\mu\text{g}/\text{jour}$, quartile 4: de 90,26 à 247,30 $\mu\text{g}/\text{jour}$).

Une régression logistique nominale avait été effectuée pour examiner les associations entre l'apport de Se et le diabète de type 2. Les odds ratios (OR) avec un intervalle de confiance (IC) de 95% avaient été calculés pour chaque quartile d'apport en sélénium: le quartile 3, dont les valeurs se situent dans la fourchette des recommandations, avait été considéré comme une catégorie de référence. L'Agence Française de Sécurité

Sanitaire des Aliments (AFSSA) a conseillé un apport compris entre 50 et 80 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les adultes [12].

Auparavant, une analyse univariée avait été utilisée. Cette étape consistait à estimer l'association entre les quartiles de l'AAJ et chaque variable (âge, sexe, IMC et tabagisme) en réalisant un modèle de régression logistique ajusté. Les odds ratio étaient donc ajustés. Toutes les variables dont le degré de significativité est inférieur à 0.20 seront incluses dans le modèle final de la régression logistique nominale. Ce seuil de significativité de 0.20 permettrait de prendre en compte des variables qui pourraient être des facteurs de confusion possible.

Les résultats étaient considérés comme significatifs à une $P\text{-value} < 0,05$, très significatifs à $P < 0,01$, ou hautement significatifs à $P < 0,001$.

Toutes les analyses statistiques avaient été réalisées par le logiciel MINITAB/version 18.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Un total de 358 sujets (62 hommes et 296 femmes) ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des sujets en fonction de leur statut diabétique sont présentées dans le tableau 1. Des différences significatives ont été observées entre les cas et les témoins en termes de sexe. Les complications du diabète se résumaient à la rétinopathie. La médiane de l'apport en sélénium des diabétiques était de 74,60 $\mu\text{g}/\text{jour}$ contre 70,87 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les témoins. La différence n'était pas significative.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Cas	Témoins	<i>P-value</i>
N	158	200	-
^a Age (ans)	59,5 ± 13,4	41,93 ± 12,23	0,01
Sexe (% femmes)	91,14	76	0,004
^a IMC (kg/m^2)	28 ± 5,12	26,57 ± 4,53	0,01
^a Glycémie (g/L)	2,06 ± 0,76	0,95 ± 0,10	0,001
^b HbA1c (%)	8,1	5,8	0,000
Rétinopathie (%)	52,2	0	0,000
^b Apport alimentaire en Se ($\mu\text{g}/\text{jour}$)	74,6	70,87	0,448

^aMoyenne \pm écart type; ^bMédiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle

Les caractéristiques selon les quartiles de l'apport alimentaire en Se des diabétiques sont présentées dans le tableau 2. Sur les 158 diabétiques, 14 étaient des hommes et 144 des femmes. La majorité (85%) est sous des antidiabétiques oraux.

Des différences significatives ont été observées entre les quartiles en termes d'IMC, de glycémie, d'HbA1c et de rétinopathie.

Tableau 2. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles d'apport alimentaire en sélénium

Caractéristiques	Q1 9,46 à 43,1 µg/ jour	Q2 43,5 à 58,89 µg/ jour	Q3 58,89 à 89,32 µg/ jour	Q4 90,26 à 247,30 µg/ jour	P-value
N	39	40	39	40	
^a Age	61 \pm 11,2	64,3 \pm 13	58,1 \pm 10,7	54,2 \pm 16,5	0,22
^a IMC (kg/m ²)	28,91 \pm 5,15	28,31 \pm 4,58	28,19 \pm 5,14	27,33 \pm 5,07	0,24
^a Glycémie (g/L)	1,73 \pm 0,70	2,35 \pm 0,80	1,60 \pm 0,62	2,40 \pm 0,67	0,02
^b HbA1c	8,24 \pm 1,78	8,1 \pm 1,69	7,94 \pm 1,79	9,45 \pm 2,16	0,01
^b Apport alimentaire en Se (µg/jour)	31,74	48,62	64,84	154,1	
Retinopathie (%)	53	54,5	45	56	0,048

^aMoyenne \pm écart type; ^bMédiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle

Les caractéristiques selon les quartiles de l'apport alimentaire en Se des témoins sont présentées dans le tableau 3. Sur les 200 patients, 48 étaient des hommes et 152 des femmes. Aucune différence significative n'a été observée entre les quartiles.

Tableau 3. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles d'apport alimentaire en sélénium

Caractéristiques	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	38	37	38	37	
^a Age	64,3±13,5	55 ± 7,71	49,67 ± 5,07	58 ± 9,52	0,199
^a IMC (kg/m ²)	27,54 ± 4,91	28,22 ± 5,76	27,26 ± 3,42	26,66 ± 4,17	0,17
^a Glycémie (g/L)	1 ± 0,07	0,98 ± 0,09	0,92 ± 0,07	1,01 ± 0,06	0,95
^b Apport alimentaire en Se (µg/jour)	32,17	50,78	82,60	123,8	

^aMoyenne ± écart type; ^bMédiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle

La courbe de la figure 1 montre une association en forme de U entre les variations des AAJ de Se et d'HbA1c. Par rapport au premier quartile de l'apport en Se des diabétiques, le taux moyen d'HbA1c est de 8,24%. Dans le deuxième quartile, ce taux diminue à 8,10% puis à 7,94% dans le troisième quartile et remonte à 9,45% dans le quatrième quartile (Tableau 2).

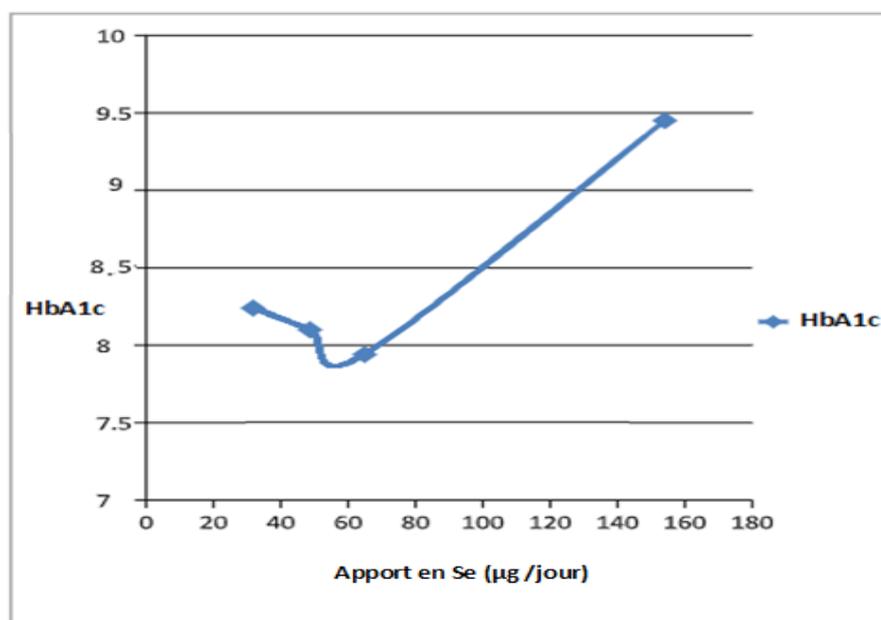


Figure 1. Changement des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de Se chez les diabétiques

Chez les non-diabétiques, la figure 2 montre également une association en forme de U entre les niveaux de l'AAJ de Se et d'HbA1c. Dans le premier quartile de Se, le taux moyen d'HbA1c était de 5,46%, puis il a baissé dans le deuxième quartile à 5,33%, puis à 5,31% dans le troisième quartile et est passé à 5,67% dans le quatrième quartile (Tableau 3).

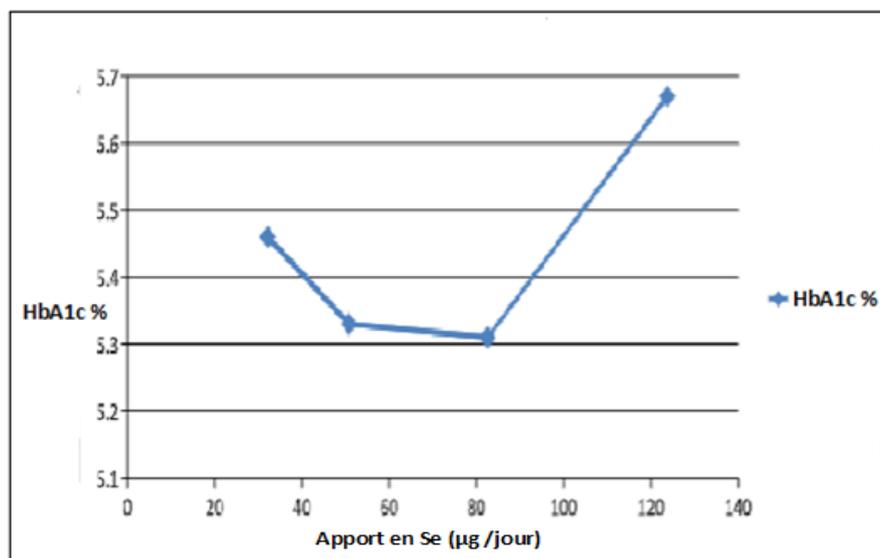


Figure 2. Taux d'HbA1c selon les différents quartiles de Se chez les témoins

3.2. Association entre le risque de diabète et l'AAJ de Se

Les résultats de la régression logistique nominale suggèrent une association positive et significative entre la consommation de sélénium et le diabète de type 2. Les résultats de l'analyse des quartiles sont présentés dans le tableau 4. Il existe un risque accru de diabète associé à un taux élevé d'AAJ de Se par rapport à la catégorie de référence (quartile 3). Les AAJ de Se compris entre 90,26 et 247 µg /jour (quartile 4) ont été associés à un OR non ajusté de 2,12 (95% CI: 1,05-4,29).

Cette même régression a également montré une augmentation du risque de diabète de type 2 associé à un AAJ de Se très faible (quartile 1), par rapport à la catégorie de référence. Des AAJ de Se compris entre 9,46 et 43,1 µg /jour ont été associés à un OR de 2,51 (95% CI: 1,25-5,07).

Tableau 4. Relation entre les quartiles de l'apport alimentaire en sélénium et le diabète dans la population totale

Predicteurs	Coefficient	Z	P-value	OR	CI Min (95%)	CI Max (95%)
Constante	-0,262364	-1,25	0,212			
AAJ en Se						
Q 4	0,751912	2,09	0,036	2,12	1,05	4,29
Constante	-0,340326	-1,58	0,114			
AAJ en Se						
Q 1	0,922247	2,57	0,010	2,51	1,25	5,07

AAJ : apport alimentaire journalier ; OR : odds ratio ; CI : intervalle de confiance

4. Discussion

Le Se, à dose adéquate est un élément trace essentiel, à dose élevée il devient toxique. Certaines études proposent que ces effets apparaissent à des concentrations étonnamment basses en raison de son potentiel de bioaccumulation [13], particulièrement dans des régions où le sol est naturellement riche en Se ou à proximité de certains sites industriels [14, 15].

Nous avons mené cette étude pour étudier l'association entre l'apport alimentaire en Se et le diabète. L'AAJ en Se a été calculé dans une population atteinte de DT2, puis a été comparé à celui d'une population saine de l'extrême ouest Algérien.

Des différences significatives ont été observées entre les diabétiques et les non-diabétiques en termes d'âge. Cela peut être expliqué par l'incidence de la maladie qui augmente avec l'âge et qui est maximale entre 75 et 79 ans, en plus la majorité des personnes âgées développent des maladies chroniques. Des différences significatives ont été aussi constatées entre les sujets diabétiques et les sujets témoins pour les taux du glucose plasmatique et d'HbA1c qui étaient élevés chez tous les patients diabétiques. Ce qui permet de conclure que nos diabétiques présentent un déséquilibre glycémique et qu'ils sont susceptibles de développer des complications du diabète. En effet, on remarque que 52,2% des patients ont développée une rétinopathie.

On remarque que les femmes diabétiques sont plus fréquentes dans notre population. Le diabète frappe aussi bien les hommes que les femmes mais il ne les affecte pas de la même manière : risque augmenté de développer des maladies cardiaques, complications

possibles lors d'une grossesse, infections urinaires à répétition...etc. Les femmes diabétiques semblent faire face à davantage de problème, c'est peut-être pourquoi les femmes diabétiques sont les patientes les plus fréquentes.

Pour l'IMC des différences significatives ont été observées entre les deux populations, le développement de la résistance à l'insuline et du diabète sucré de type 2 est étroitement lié à l'obésité.

L'apport médian en Se des diabétiques était de 74.6 µg /jour contre 70,87 µg /jour chez les témoins. La différence n'était pas significative. Les niveaux moyens d'apport en Se alimentaire étaient proches de la fourchette recommandée par l'EFSA [12].

La répartition de l'AAJ en quartiles indique qu'un taux bas ou élevé de l'apport alimentaire en Se pourrait impacter le métabolisme du glucose. En effet, le quartile 4 suivi du quartile 1 présentent une augmentation significative du pourcentage d'hémoglobine glyquée (l'HbA1c est considérée comme un marqueur plus fiable puisqu'il indique les changements à long terme du contrôle glycémique). La population du quartile 4 s'avère donc la plus mal équilibrée et serait alors exposée à l'apparition précoce des complications dégénératives diabétiques [16, 17], telles que la rétinopathie où on remarque que plus de 56% l'ont développée.

Le lien entre le Se et HbA1c semble être compliqué et les résultats de cette partie semblent corroborer la notion d'association en forme de U de l'apport journalier du Se avec le métabolisme du glucose et éventuellement d'autres effets sur la santé, liés aussi bien à la carence qu'à l'excès en Se [18-21].

A première vue, l'AAJ en Se n'est pas significativement différent entre les cas et les témoins, mais les résultats de la régression logistique ont montré un risque accru de diabète de type 2 associé à un AAJ de Se très bas (quartile 1) par rapport à la catégorie de référence (quartile 3). En effet des AAJ en Se de l'ordre de 9,46 à 43,1 µg/jour sont associés à un OR de 2,51 (95% IC: 1,25- 5,07).

Ceci peut être expliqué par l'action antidiabétique du Se qui jouerait le rôle d'insulino-mimétique et un nutriment antioxydant, constituant de sélénocoenzymes qui permettent le recyclage du glutathion. Ces protéines transportent le Se vers les tissus, jusqu'à sa fixation à la GPx, pour donner la GPx active contre les radicaux libres du

stress oxydant [22], suggérant un rôle protecteur contre les complications chroniques liées au stress oxydatif dans la progression du diabète, puisque la signalisation à l'insuline et la sécrétion sont associées à l'état d'oxydo-réduction cellulaire [22, 23].

La découverte de Suresh et al, 2013 explique plus en détail ce rôle du Se dans la protection contre le DT2, en indiquant qu'une diminution du taux de Se sérique peut conduire à la destruction des tissus et à l'inflammation chez les patients diabétiques.

En effet, dans une étude réalisée sur des rats diabétiques, les chercheurs ont montré que le traitement pendant 4 semaines au Se améliore le nombre d'îlots endocriniens, avec restauration de la cellularité normale et de cellules viables dans le tissu pancréatique [24]. Dans le même contexte d'autres chercheurs ont prouvé que l'administration du sélénite de sodium (1 ppm) dans une eau de boisson pendant 2 à 4 semaines chez des rats (wistar) diabétiques diminue le glucose sérique, augmente les niveaux d'insuline, améliore le statut antioxydant hépatique après 4 semaines et entraîne une amélioration globale de l'histo-architecture du foie, avec réduction des dépôts lipidiques et de l'infiltration lymphocytaire [25].

De même, Campbell et al. (2008) ont constaté que le Se participe à l'action de l'insuline sur les cellules β -pancréatiques, grâce à sa capacité à réguler l'expression génique du facteur insuline promoteur 1 et à augmenter l'expression de l'ARNm de l'insuline.

Dans le quartile 4, Des AAJ de Se entre 90,26 à 247 μg /jour sont associés à un OR de 2,12 (95 % IC : 1,05-4,29) par rapport à la catégorie de référence (quartile 3).

Ces résultats suggèrent la possibilité qu'un apport alimentaire en Se élevé puisse être un facteur de risque du diabète de type 2. Ils sont en accord avec des résultats récents d'études transversales en Chine [26, 27], des études prospectives en Europe [28], et des résultats d'études cliniques [29]. Ces études ont montré un lien entre la consommation élevée de Se, le risque accru de diabète de type 2 et la résistance à l'insuline. L'étude de Pounis G et al, 2014 a montré que le Se alimentaire est associé positivement et significativement à la glycémie. Une augmentation de 50 μg / jour de Se alimentaire est associée à des augmentations de la glycémie à jeun de l'ordre de 0,14 mmol / L chez les hommes et de 0,11 mmol / L chez les femmes [30].

De plus, une étude randomisée et contrôlée par placebo explore l'impact négatif de la supplémentation en Se sur l'homéostasie du glucose chez les patients diabétiques [31]. En effet, une supplémentation en Se réduit de manière significative les concentrations à jeun d'insuline sérique dans un groupe de femmes obèses [32].

Il existe peu de preuves mécanistes susceptibles de clarifier la relation entre une exposition accrue au Se et un risque élevé de DT2, par conséquent à l'heure actuelle, toute discussion de ce type est hautement spéculative.

Pour cela nous avons testée une hypothèse dans la dernière partie de cette thèse en se basant sur la modélisation moléculaire et partant de l'idée qu'à fortes doses de Se, les groupements thiol (SH) peuvent être remplacés par des groupements sélénol (SeH), étant donné la forte homologie entre le soufre et le Se [33].

5. Conclusion

Pour reprendre l'alchimiste et médecin suisse Paracelse « Tout est poison, rien n'est sans poison; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison » [34].

Les résultats de cette étude sont en faveur d'une association en forme de U entre le diabète et le Se. Un apport alimentaire en Se inférieur ou supérieur aux recommandations pourrait constituer un facteur de risque du diabète de type 2. Les preuves épidémiologiques d'un effet diabétogène du Se suggèrent que les aliments riches en Se doivent être consommés avec précaution, en tenant compte des besoins alimentaires individuels.

Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la relation entre le Se et le diabète chez l'homme et pour identifier la plage optimale d'ingestion de Se afin de minimiser les effets négatifs potentiels sur le métabolisme du glucose tout en optimisant la prévention du diabète de type 2. Toutefois, il ne faut pas omettre de tenir compte de l'individualité de chaque sujet dans la réponse à l'exposition au Se.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Stoffaneller R, Morse N.L. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 2015; 7, 1494–1537. [CrossRef] [PubMed]
- [2] Reilly C. Selenium in food and health, 2nd edn. Springer, New York, 2006; pp 20–40. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-33244-4>
- [3] Kato T, Read R, Rozga J, et. Burk R. F, « Evidence for intestinal release of absorbed selenium in a form with high hepatic extraction », *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* mai 1992; vol. 262, n° 5, p. G854-G858, doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.5.G854.
- [4] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications, *Circ. Res.* 2010; 107 (9) 1058–1070.
- [5] Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C, Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications, *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (11) 21525–21550.
- [6] Vinceti M, Filippini T, Rothman K J. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology.* 2018; 33 789-810.
- [7] Zhou J, Xu G, Bai Z, Li K, Yan J, Li F et al. Selenite exacerbates hepatic insulin resistance in mouse model of type 2 diabetes through oxidative stress-mediated JNK pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015; 289:409–18.
- [8] Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 40:91–6.
- [9] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147:217-223.
- [10] Zhao Z, Barcus M, Kim J, Lum KL, Mills C, Xin GL. High dietary selenium intake alters lipid metabolism and protein synthesis in liver and muscle of pigs. *J Nutr.* 2016; 146:1625–1633.
- [11] « Office of Dietary Supplements - Selenium ». <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (consulté le mai 30, 2020).
- [12] EFSA (European Food Safety Authority), Scientific opinion on dietary reference values for selenium, *EFSA J.* 12 (2014) 3846.

- [13] Jablonska E et Vinceti M. Selenium and human health: Witnessing a Copernican revolution? *J Environ Sci Health C* 2015; 33(3): 328-368. doi:10.1080/10590501.2015.1055163
- [14] Cao S, Duan X, Zhao X, et al. Health risks from the exposure of children to As, Se, Pb and other heavy metals near the largest coking plant in China. *Sci Total Environ* 2014; 472 : 1001-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.124
- [15] Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek H et Harek Y. Statut en sélénium de la population d'une région côtière de l'Ouest algérien à forte activité anthropique. *Environnement, Risques & santé* 2019 ; Vol. 18, n 3, mai-juin 2019.
- [16] DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 329 978-86.
- [17] Boussekine S. Contribution à l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Université Badji Mokhtar Annaba; 2014.
- [18] Rayman M.P. Selenium and human health, *Lancet* 2012; 379 (9822) 1256–1268.
- [19] Rayman M.P, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radical Bio. Med.* 2013; 65 1557–1564.
- [20] Rees K, Hartley L, Day C, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD009671.
- [21] Wang X. L, Yang T-b, Wei J, Lei G-h, and Zeng C, "Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies," *Nutrition Journal*, 2016; vol. 15, no. 1, p. 48.
- [22] Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790 1478-85.
- [23] Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:189–212.
- [24] Barakat GM, Moustafa ME, Khalifeh I, Hodroj MH, Bikhazi A, Rizk S. Effects of exendin-4 and selenium on the expression of GLP-1R, IRS-1, and preproinsulin in the pancreas of diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2016; 73(3):387-94.
- [25] Zou C, Qiu Q, Chen H, Dou L, Liang, J. Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2016; 35(2):114-23.

- [26] Wang Q Q, Yu S C, Xu C D, Liu JJ, Li Y Q, Zhang M H et al. Association between Selenium in Soil and Diabetes in Chinese Residents Aged 35–74 Years: Results from the 2010 National Survey of Chronic Diseases and Behavioral Risk Factors Surveillance* *Biomed Environ Sci*, 2020; 33(4): 260-268 doi: 10.3967/bes2020.035.
- [27] Siddiqi M, Sun C, Wu X, Shah I and Mehmood A. The Correlation between Dietary Selenium Intake and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Population-Based Study on NorthChinese Adults. Volume 2020; 10 pages | <https://doi.org/10.1155/2020/8058463>.
- [28] Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Guallar E, Laclaustra M, Muti P et al., “A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes,” *BMC Public Health* 2010; vol. 10, no. 1, p. 564.
- [29] Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 40:91–6.
- [30] Pounis G, Costanzo S, Persichillo M, Curtis A, Sieri S, Vinceti M, et al. Mushroom and dietary selenium intakes in relation to fasting glucose levels in a free-living Italian adult population: The Moli-sani Project. *Diabetes Metab* 2014; 40 34-42.
- [31] Longnecker M.P, Stram D.O, Taylor P.R, Levander O.A, Howe M, Veillon C et al. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate of selenium intake. *Epidemiology* 1996; 7, 384–390.
- [32] Alizadeh M, Safaeiyan A, Ostadrahimi A, Estakhri R, Daneghian S, Ghaffari A et al. Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 157-68.
- [33] Wessjohann LA, Schneider A, Abbas M, Brandt W. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol Chem* 2007; 388 997-1006.
- [34] VIALLA (François), *Revue Droit et Santé* 2013 ; n° 55, p. 648-649.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM consulte
www.em-consulte.com/en


Original article

Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria

Apport alimentaire en sélénium et risqué de diabète de type 2 chez une population féminine de l'ouest algérien

Ammaria Behar*, Nouria Dennouni-Medjati, Majda Dali-Sahi, Yahia Harek, Moussa Belhadj, Yasmine Benslama, Youssouf Kachecouche

Abou bekr Belkaid University of Tlemcen, Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, 13000, Tlemcen, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 November 2019
 Received in revised form 23 March 2020
 Accepted 22 April 2020
 Available online xxx

Keywords:

Selenium
 Type 2 diabetes
 Dietary intake

ABSTRACT

Several studies have raised possible associations between high selenium exposure and type 2 diabetes. Here we investigate the association between dietary selenium intake and the risk of type 2 diabetes in a female population from western Algeria. The analytical study included a total sample of 290 women, 140 type 2 diabetics and 150 controls. The dietary selenium intake has been measured by a 72-hour dietary recall. The odds ratio (OR) and the corresponding 95% confidence interval (CI) were used to determine the relationship between dietary selenium intake and diabetes through logistic regression. The quartile in the range of recommended dietary selenium intake was considered as a reference. The average level of dietary selenium intake was 72.40 µg/day in diabetics and 70.30 µg/day in controls ($P > 0.05$). The odds ratio for diabetes, comparing the highest quartile of dietary selenium intake to the reference quartile was 2.21 (95% CI 1.06–4.38; $P = 0.036$). While the lowest quartile had an odds ratio of 2.52 (95% CI 1.25–5.09; $P = 0.010$). In conclusion, this study indicates that there is a significant association between the risk of type 2 diabetes and both high and low dietary selenium intake.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

A. Behar et al. / Nutrition clinique et métabolisme xxx (2020) xxx–xxx

RÉSUMÉ

Plusieurs études soulèvent des inquiétudes concernant de possibles associations entre une exposition élevée au sélénium et le diabète de type 2. Dans ce travail, nous avons examiné l'association entre l'apport alimentaire en sélénium et le risque de diabète de type 2, chez une population féminine de l'ouest algérien. L'étude analytique a inclus un échantillon total de 290 femmes, dont 140 diabétiques de type 2 et 150 témoins ne souffrant d'aucune pathologie. L'apport alimentaire journalier en sélénium a été mesuré par un rappel de 72 heures. L'odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, correspondant ont été utilisés pour déterminer la relation entre l'apport alimentaire en sélénium et le diabète par la régression logistique. Le quartile se trouvant dans la zone de l'apport alimentaire recommandé est considéré comme référence. La moyenne de l'apport alimentaire en sélénium était de 72,40 µg/jour chez les diabétiques et de 70,30 µg/jour chez les témoins ($p > 0,05$). L'odds ratio pour le diabète, comparant le quartile le plus élevé de l'apport alimentaire en sélénium par rapport au quartile de référence était de 2,21 (CI 95 % 1,06–4,38; $p = 0,036$). Alors que le quartile le plus faible présentait un odds ratio de 2,52 (CI 95 % 1,25–5,09; $p = 0,010$). En conclusion, cette étude indique qu'il existe une association significative entre le risque de diabète de type 2 et un apport alimentaire en sélénium aussi bien élevé que faible.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés :

Sélénium
 Diabète de type 2
 Apport alimentaire

* Corresponding author.

E-mail addresses: beharammaria@gmail.com (A. Behar), dennouria@yahoo.fr (N. Dennouni-Medjati), fdali13@yahoo.fr (M. Dali-Sahi), yharek63@yahoo.fr (Y. Harek), belhadjmoussa@live.fr (M. Belhadj), yasmine.benslm@gmail.com (Y. Benslama), youcef.kache13@gmail.com (Y. Kachecouche).

1. Introduction

Selenium (Se) is a trace element whose physiological importance has only been appreciated in the recent past. Its biological form consists essentially of the amino acid selenocysteine, which is the active site of selenoproteins, most of them are enzymes directly involved in the intracellular redox potential [1].

The potential of selenoproteins to protect against oxidative stress has suggested that Se has a protective effect against type 2 diabetes [2]. However, a study of Stranges et al., has found a positive association between Se and diabetes in cancer patients receiving Se supplementation [3]. Indeed, the findings of some observational cross-sectional studies have raised concern the high exposure to Se may be associated with type 2 diabetes or insulin resistance [4]. This has been explained by the deregulation of cellular redox balance, which can compromise the chemical interactions involved in the insulin signaling cascade [5]. In this context, the overexpression of selenium-dependent antioxidant enzymes promotes the elimination of intracellular reactive oxygen species and then dysregulated key regulators of β cells and insulin synthesis and secretion. Over scavenging intracellular H_2O_2 also attenuated oxidative inhibition of protein tyrosine phosphatases and suppressed insulin signaling [6–8]. Moreover, Se present in excess in the body could affect the metabolism and function of sulfur compounds. The substitution of Sulfur by Se in Sulfur proteins leads to an inhibition of their activity [9].

In a meta-analysis, Vinceti et al. has calculated a relative risk (RR) of diabetes based on Se exposure, it was 3.6 in subjects with a Se plasma level of 140 $\mu\text{g/L}$, while Se dietary intakes of 75 $\mu\text{g/day}$ was associated with an RR of 1.9 [10].

More studies need to clarify the correlation between Se and diabetes risk. Here we evaluate the association between daily dietary selenium intake (DDSI) and type 2 diabetes in a female population from Tlemcen department, in western Algeria.

2. Materials and methods

2.1. Patients

Our study has focused on a female population of 140 subjects with type 2 diabetes. Patients were recruited at the Public Proximity Medicine Establishment of Remchi, in Tlemcen department, presenting for a biochemical assessment. The diagnosis of diabetes had already been made by the specialist doctor, according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA). They were either on oral hypoglycemic medication. Sampling took place from February to May 2019.

A questionnaire was completed using information from interviews and medical records. The interview was conducted face-to-face, in order to obtain the informed consent of each patient. It began with a presentation of the interest, purpose and conduct of the investigation. Informed consent was obtained from all participants included in the study. The data collected included the biodemographic profile of participants (age, weight, height, BMI), smoking and family history of diabetic disease.

The same principle was followed for the control population, which consisted of 150 volunteers who were invited to participate in the study by visiting the recruitment center. These volunteers do not suffer from any pathology. We excluded patients with endocrinopathy, treated with corticosteroids, antidepressants, hormone therapy and type 1 diabetes. Similarly, all subjects undergoing medical treatment that could interfere with oxidative stress (example nutritional supplements with antioxidant minerals and vitamins C, A, E) were excluded from the study.

The daily dietary selenium intake (DDSI) was assessed using the 72-hour recall, including a weekend day. Patients had recalled all foods consumed in the previous 72 hours, including food preparation methods, foods consumed outside and at home, and beverages. The investigator had improved the accuracy of food descriptions, using measurement images and standard household food models. The data on food intake had been processed using the table of nutritional composition of Cical (2017).

Blood samples were taken from the vein of the elbow crease in the morning between (8–9) a.m. after a fast of at least 8 hours for blood glucose and HbA_{1c} testing.

Blood glucose level was determined by the glucose oxidase-peroxidase technique (Randox, Antrim, UK) and HbA_{1c} by the micro-chromatographic column technique using an ion exchange resin (Human, Wiesbaden, Germany).

This work had been approved by the Scientific Committee of the University of Tlemcen, as well as by Ethics and Deontology Committee of the University of Tlemcen (CEDUT).

2.2. Statistical analysis

After checking whether the variables followed a normal distribution, the results were expressed in mean standard deviation (SD) for certain data, the one-way analyses of variance and Student's *t* test were used for the comparison between means. Otherwise, the results were described by the median and percentiles, in which case the medians were compared by the Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests. Differences in the qualitative data were assessed by the χ^2 test.

The DDSI had been classified according to percentiles into 4 quartiles (Q1: 9.46 to 42.03 $\mu\text{g/day}$; Q2: 42.16 to 56.54 $\mu\text{g/day}$; Q3: 57.05 to 90.26 $\mu\text{g/day}$; Q4: 91.18 to 147.30 $\mu\text{g/day}$).

A nominal logistic regression was performed to examine the association between Se intake and type 2 diabetes. The OR with 95% confidence interval (CI) were calculated for each Se intake quartile: quartile 3, with values that are in the range of recommendations for Se intake had been considered as a reference category. The French Food Safety Agency (AFSSA) advised an intake between 50 and 80 $\mu\text{g/day}$ for adults [11].

Previously, a univariate analyses had been used. This step consisted in estimating the association between DDSI and each variable (diabetic/non-diabetic, age, and BMI) by performing a simple logistic regression. OR was therefore unadjusted. All variables whose degree of significance are less than 0.20 will be included in the final logistic regression model. This significance threshold of 0.20 would allow variables that could be possible confusion factors to be considered [12]. In this case, the odds ratio of age and BMI were higher than 0.20, so the regression model was not adjusted.

$P < 0.05$ was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed by MINITAB/version 18 software.

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

A total of 290 women were included in this study. They were all non-smokers. The characteristics of the subjects according to their diabetic status are presented in Table 1. Insignificant differences have been observed between diabetics and non-diabetics in terms of age, BMI. The median Se intake of diabetics was 72.40 $\mu\text{g/day}$ versus 70.30 $\mu\text{g/day}$ in the controls. The difference was not significant. The average levels of dietary selenium intake were close to the AFSSA recommendation range [11].

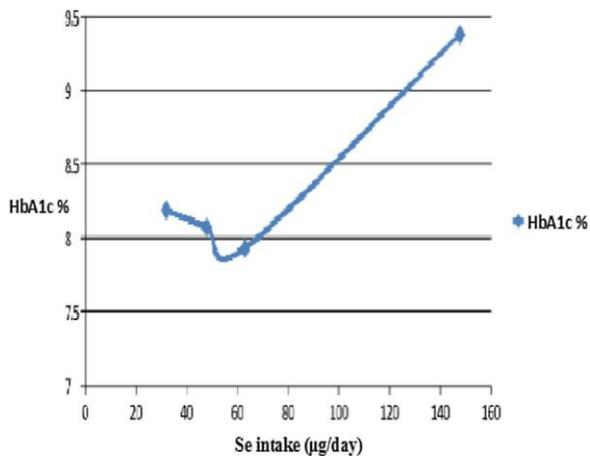
The characteristics according to the quartiles of dietary Se intake of the diabetics are presented in Table 2. Insignificant differences

Table 1
Characteristics of the study population.

Characteristics	Diabetics	Controls	P-value
N	140	150	–
Age (years) ^a	59.20 ± 13.50	56.70 ± 10.50	0.185
BMI (kg/m ²) ^a	28.70 ± 5.11	27.42 ± 4.16	0.090
Blood glucose (g/L) ^a	2.05 ± 0.75	0.96 ± 0.08	0.001
HbA _{1c} (%) ^b	8.40	5.44	0.001
Se intake (µg/day) ^b	72.40	70.30	0.890

^a Mean ± SD^b Median; Se: selenium; BMI: body mass index.**Table 2**
Characteristics of the diabetic population according to quartiles of dietary selenium intake.

Characteristics	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	38	39	38	39	
Age ^a	60.3 ± 11.2	64.8 ± 13.6	58.1 ± 10.4	53.4 ± 16.1	0.14
BMI (kg/m ²) ^a	28.61 ± 4.89	28.89 ± 4.73	29.64 ± 5.25	27.62 ± 5.53	0.17
Blood glucose (g/L) ^a	1.73 ± 0.71	2.34 ± 0.79	1.78 ± 0.62	2.36 ± 0.65	0.02
HbA _{1c} (%) ^b	8.19	8.07	7.93	9.38	0.01
Se intake (µg/day) ^b	31.59	47.65	62.96	147.5	

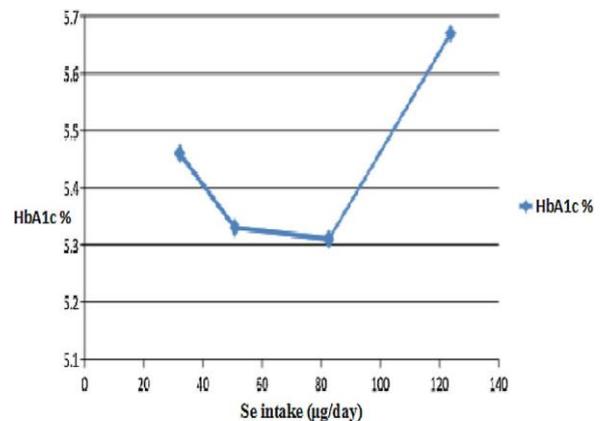
^a Mean ± SD.^b Median; Se: selenium; BMI: body mass index.**Fig. 1.** Changes in HbA_{1c} levels according to different Se quartiles in the diabetic population.

were observed across all quartiles of selenium intake in terms of BMI and age, whereas the differences observed in terms of blood glucose and HbA_{1c} were significant. The first quartile and the fourth had the highest HbA_{1c} levels.

[Table 3](#) summarizes characteristics of the control population according to quartiles of dietary selenium intake. No significant differences were observed in term of age, BMI, blood glucose and HbA_{1c}.

The curve in [Fig. 1](#) showed a U-shaped association between the DDSI levels of Se and HbA_{1c} in the diabetic population. In the first quartile, the average HbA_{1c} level was 8.19%, then decreased to 8.07% in the second quartile, then to 7.93% in the third quartile, and increased to 9.38% in the fourth quartile ([Table 2](#)).

In non-diabetics, the [Fig. 2](#) showed also a U-shaped association between the DDSI levels of Se and HbA_{1c}. In the first quartile of Se, the average HbA_{1c} level was 5.46%, then drops in the second quartile at 5.33% then at 5.31% in the third quartile and increased to 5.67% in the fourth quartile ([Table 3](#)).

**Fig. 2.** Changes in HbA_{1c} levels according to different Se quartiles in the non-diabetic population.

3.2. Association between diabetes and DDSI

The results of nominal logistic regression suggest a significant association between selenium consumption and diabetes. Results of the quartile analysis are listed in [Table 4](#). There was an increased risk of diabetes associated with a high rate of the DDSI compared to the reference category (quartile 3). DDSI in the range of 90.95 to 147 µg/d (quartile 4) have been associated with an OR of 2.21 (95%CI 1.06–4.38; $P = 0.036$).

This same regression also showed an increase in the risk of type 2 diabetes associated with a very low DDSI (quartile 1) compared to the reference category. DDSI in the range of 9.46 to 42.05 µg/j have been associated with an OR of 2.52 (95% CI 1.25–5.09; $P = 0.01$).

4. Discussion

Se at an adequate dose is an essential trace element but at high dose it becomes toxic. Some studies suggest that toxic effects appear at surprisingly low concentrations due to its potential for bioaccumulation [5], particularly in the regions where the soil is naturally rich in Se or in the vicinity of some industrial sites [13,14].

We have conducted this study to investigate the association between dietary Se intake and diabetes in women.

Table 3

Characteristics of the control population according to quartiles of dietary selenium intake.

Characteristics	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	38	37	38	37	
Age ^a	64.3 ± 13.5	55 ± 7.71	49.67 ± 5.07	58 ± 9.52	0.199
BMI (kg/m ²) ^a	27.54 ± 4.91	28.22 ± 5.76	27.26 ± 3.42	26.66 ± 4.17	0.17
Blood glucose (g/L) ^a	1 ± 0.07	0.98 ± 0.09	0.92 ± 0.07	1.01 ± 0.06	0.95
HbA _{1c} (%) ^b	5.46	5.33	5.31	5.67	0.16
Se intake (µg/day) ^b	32.17	50.78	82.60	123.8	

^a Mean ± SD.^b Median; Se: selenium; BMI: body mass index.**Table 4**

Relationship between the quartiles of dietary selenium intake and diabetes in total population.

Predictors	Coefficient	Z	P-value	OR	CI Min (95%)	CI Max (95%)
Constante Se	-0,262 364	-1,25	0,212			
DDS I						
Q 4	0,751912	2,09	0,036	2 . 2 1	1.06	4.38
Constante Se DDS I	-0,340 326	-1.58	0.114			
Q 1	0,922247	2.57	0.010	2 . 5 2	1.25	5.09

The results indicate that a low or high level of dietary intake of Se could impact glycemic control.

Indeed, in the diabetic population, quartile 4 followed by the quartile 1 present a significant increase in the percentage of glycosylated hemoglobin. The population of quartile 4 is therefore the most unbalanced and would then be exposed to the early onset of diabetic degenerative complications [15,16]. The same note for non-diabetics except that the association is more pronounced in diabetics than in non-diabetics.

This latter finding seems to support the notion of a U-shaped association of daily Se intake with glucose metabolism and possibly other health effects [17–19].

At first glance, the DDSI was not significantly different between diabetics and controls, and are within AFSSA's recommendation range, but the results of logistic regression has showed an increased risk of type 2 diabetes associated with a low DDSI (quartile 1) compared to the reference category (quartile 3). DDSI in the range of 9.46 to 42.05 µg/day has been associated with an OR of 2.52 (95% CI 1.25–5.09).

This can be explained by the anti-diabetic action of Se, which at adequate dose acts as an insulin mimetic and an antioxidant nutrient constituting selenoproteins such as glutathione peroxidase (GPx). This enzyme is active against free radicals [20], suggesting a protective role against chronic complications related to oxidative stress in the progression of diabetes. Insulin signaling and secretion are associated with the state of oxidation-reduction of cells [20,21].

In quartile 4, DDSI in the range of 90.95 to 147 µg/day has been associated with an OR of 2.21 (95% CI 1.06–4.38) compared to the reference category (quartile 3).

These results suggest the possibility that Se dietary intake may be a risk factor for diabetes. Some studies have shown a link between high Se intake diet and an increased risk of type 2 diabetes and insulin resistance. Se supplementation significantly reduces fasting serum insulin concentration in a group of obese women [22]. In another study, Dietary Se intake was positively associated with blood glucose ($P < 0.05$). Increase of 50 µg/day in dietary Se was associated with increases of 0.14 mmol/L in men and 0.11 mmol/L in women, in fasting blood glucose levels [23]. Some mechanisms have been proposed to explain this resistance. The development of a phenotype similar to type 2 diabetes

characterized by insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia and obesity has been observed in transgenic mice that overexpress the GPx1 gene [24]. This antioxidant selenoprotein promotes the elimination of intracellular hydrogen peroxide, which

regulates the action of key enzymes in insulin signaling [8]. Overexpression of this enzyme affects both pancreatic insulin production and insulin sensitivity of target cells [4].

In addition, Se presents in excess in the body could affect the metabolism and function of sulfur compounds, given the high homology between Sulfur and Se [25]. The substitution of thiol (SH) groups by selenol (SeH) groups in sulfur proteins leads to an inhibition of their activity [9]. An in silico approach made it possible to test this hypothesis. Molecular modeling allows disulfide bridges to be replaced by diselenide bridges in the IR. In this case, the IR loses a large part of its affinity for the ligand (insulin) and therefore may cause a possible insulin resistance (unpublished data).

5. Conclusion

The results of this study are in favor of U-shaped association between diabetes and Se. Dietary Se intake both below and above the recommendations might become a risk factors for type 2 diabetes. Nevertheless, further studies are needed to clarify the relationship between Se and diabetes in humans and to identify the optimal range of Se ingestion in order to minimize potential adverse effects on glucose metabolism while optimizing the prevention of type 2 diabetes [18].

Human and animal rights

The authors declare that the work described has been carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association revised in 2013 for experiments involving humans as well as in accordance with the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments.

Informed consent and patient details

The authors declare that this report does not contain any personal information that could lead to the identification of the patient(s) and/or volunteers.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Funding

This work did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

All authors attest that they meet the current International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for Authorship.

References

- [1] Sturbjer-Pierrat C, Carbon P, Krol A. Sélénium, sélénoprotéines: une autre lecture du code génétique. *Med Sci* 1995;11:081–88.
- [2] Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, Crispim D, Maia AL. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:434.
- [3] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:217–23.
- [4] Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E. Selenium status and cardiometabolic health: state of the evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:754–60.
- [5] Jablonska E, Vinceti M. Selenium human health: witnessing a copernican revolution? *Environ Sci Health J C* 2015;33:328–68.
- [6] Steinbrenner H, Hotze AL, Speckmann B, Pinto A, Sies H, Schott M, et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P. *J Mol Endocrinol* 2013;50(1):31–42.
- [7] Wang X, Zhang W, Chen H, Liao N, Wang Z, Zhang X, et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol Lett* 2014;224(1):16–23.
- [8] Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes—evidence from animal studies. *Free Radic Biol Med* 2013;65:1548–56.
- [9] Selenium, Sodium selenite, Sodium selenate, Selenium hexafluorure, Hydrogen selenide, Selenium oxychloride, Selenium dioxide. In: Base de données HSDB. In: HSDB. NLM; 2001.
- [10] Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33:789–810.
- [11] European food safety authority. *EFSA Journal* 2014;12:10–3846.
- [12] El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. Understanding logistic regression. *J franç ais d'ophtalmologie* 2013;36:710–5.
- [13] Cao S, Duan X, Zhao X, Ma J, Dong T, Huang N, et al. Health risks from the exposure of children to As, Se, Pb and other heavy metals near the largest coking plant in China. *Sci Total Environ* 2014;472:1001–9.
- [14] Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek H, Harek Y. Statut en sélénium de la population d'une région côtière de l'Ouest algérien à forte activité anthropique. *Environnement, Risques & santé* 2019:18.
- [15] DCCT Research, group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes, mellitus. *N Engl J Med* 1990;329:978–86.
- [16] Boussekine S. Contribution à l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Université Badji Mokhtar Annaba 2014.
- [17] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379:1256–68.
- [18] Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type-2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radic Biol Med* 2013;65:1557–64.
- [19] Rees K, Hartley L, Day C, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD009671.
- [20] Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1478–85.
- [21] Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:189–212.
- [22] Alizadeh M, Safaeiyan A, Ostadrahimi A, Estakhri R, Daneghian S, Ghaffari A, et al. Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2012;60:157–68.
- [23] Pounis G, Costanzo S, Persichillo M, Curtis A, Sieri S, Vinceti M, et al. Mushroom and dietary selenium intakes in relation to fasting glucose levels in a free-living Italian adult population: The Moli-sani Project. *Diabetes Metab* 2014;40:34–42.
- [24] McClung JP, Roneker CA, Mu W, Lisk DJ, Langlais P, Liu F, et al. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8852–7.
- [25] Wessjohann LA, Schneider A, Abbas M, Brandt W. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol Chem* 2007;388:997–1006.

Partie 2

Etude des biomarqueurs circulants du sélénium

Partie 2. Etude des biomarqueurs circulants du sélénium

1. Introduction

Le sélénium (Se) est un métalloïde allotropique qui existe dans les sélénoprotéines sous forme de sélénocystéine [1]. Les sélénoprotéines assurent la médiation des fonctions les plus biologiques du Se, et ses deux formes courantes dans le sang, la sélénoprotéine P (SePP) et la glutathion peroxydase (GPx3), représentent respectivement environ 60 % et 20 % du Se plasmatique [2]. La SePP est considérée comme un indicateur efficace reflétant l'état nutritionnel du Se in vivo (avant que le Se ne soit saturé) [3], et tant la SePP que la GPx3 participent à la défense antioxydante, protégeant les cellules des dommages oxydatifs. Le Se et ses sélénoprotéines jouent également un rôle dans le métabolisme du glucose, en régulant la conduction de la cascade de signaux d'insuline, l'activité enzymatique liée au métabolisme du glucose. Le sélénate, forme inorganique du Se imiterait même l'insuline [4, 5]. Compte tenu des rôles essentiels du Se et des sélénoprotéines dans la défense antioxydante et du rôle critique du stress oxydatif dans le développement du DT2, la relation entre le Se et le DT2 mérite donc d'être étudiée. La question de savoir si le taux sérique de Se chez les patients atteints de DT2 diffère de celui des sujets sains reste controversée.

Plusieurs études d'observation ont été menées pour déterminer l'influence potentielle du Se sur le diabète [6-8]. Diverses études prospectives ont fait état d'une réduction du risque diabétique grâce à une consommation plus importante de Se, suggérant un effet bénéfique de la supplémentation en Se [9, 10]. De même, les individus ayant des taux de Se plus élevés auraient moins de risque de souffrir du DT2, comme l'a affirmé une étude prospective sur des hommes et des femmes en bonne santé dans la population américaine [9]. En outre, dans une analyse transversale sur les professionnels de la santé, le Se des ongles d'orteils, un biomarqueur du statut en Se, a été inversement associé au diabète [9].

Certaines études ont donc fait état d'une association entre le Se et le DT2 [11, 12]. Cependant, une enquête transversale Nord-Trondelag Health Survey n'a trouvé aucune preuve de l'association significative entre le Se plasmatique et le DT2 en analysant le statut des oligo-éléments dans le sang des patients diabétiques [13]. En revanche, d'autres rapports ont prouvé de manière significative une

association positive entre le Se et le DT2 [14-16]. La relation entre Se et diabète est donc ambiguë, les différences entre ces résultats suggèrent que certaines caractéristiques des patients peuvent affecter la réponse au Se.

La présente étude vise à évaluer les niveaux de Se chez les patients atteints de DT2 dans une population de l'ouest Algérien, en utilisant des indicateurs combinés de Se plasmatique, SePP, GPx1 et GPx3.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population d'étude

L'étude a porté sur une population de 230 patients, 115 diabétiques de type 2 et 115 témoins. Les patients diabétiques ont été recrutés à l'Etablissement public de médecine de proximité de Remchi, wilaya de Tlemcen, et se sont présentés pour une évaluation biochimique. Le diagnostic du diabète avait déjà été établi par le médecin spécialiste, selon les critères de l'Association américaine du diabète (ADA). Ils étaient soit sous hypoglycémifiants oraux, soit sous insuline. Les prélèvements ont eu lieu de février à mai 2019.

Un questionnaire contenant les principales informations a été administré à chaque patient. Le consentement des patients a été obtenu préalablement à l'inclusion.

Les prélèvements sanguins avaient été réalisés, au niveau de la veine du pli du coude, le matin entre 8 h et 9 h après un jeûne d'au moins 8 heures, pour le dosage de la glycémie, l'HbA1c, l'activité de la Gpx1, l'activité de la Gpx 3, la SePP et le Se plasmatique. Les échantillons du sang avaient été recueillis dans des tubes héparinés de 4 ml, le plasma et les érythrocytes avaient été séparés par centrifugation à 3000 tours/minute pendant 15 minutes puis des aliquotes ont été congelées à -80 °C jusqu'à l'analyse.

Le taux du glucose dans le sang a été déterminé par la technique de la glucose-oxydase (Randox, Antrim, Royaume-Uni) et l'HbA1c par la technique de la colonne microchromatographique utilisant une résine échangeuse d'ions (Human, Wiesbaden, Allemagne).

Les biomarqueurs du statut en Se ont été évalués sur la base des concentrations plasmatiques en SePP, du Se plasmatique et de l'activité de la GPx1 et de la GPx3.

2.2. Détermination du Se plasmatique

Les concentrations de Se dans le plasma ont été déterminées par analyse de fluorescence X par réflexion totale (TXRF) à l'aide d'un analyseur TXRF de table (S2 Picofox, Bruker Nano GmbH, Berlin, Allemagne) comme décrit précédemment par Hughes et al [17] où 100ml de sérum ont été dilués dans 895ml d'eau et complétés par 5ml d'un standard de gallium (10 mg/l). Des échantillons de 10ml ont été placés sur des porte-échantillons en verre de quartz, séchés et mesurés à l'aide d'un spectromètre de fluorescence X à réflexion totale (S2 PICOFOX ; Bruker AXS Microanalysis GmbH, Berlin, Allemagne) pendant 2000 s pour chacun. La méthode a été validée avec un sérum étalon Sernorm (Sero AS, Billingstad, Norvège), et s'est avérée linéaire à des dilutions de 1:3, 1:10 ou 1:20 du sérum étalon ; une solution étalon de sélénite de sodium a également été testée, et la linéarité du signal a été vérifiée par analyse de fluorescence X en réflexion totale. Le CV inter-essai a été déterminé comme étant inférieur à 10 % dans la gamme de concentration de 50-150 mg Se/l de sérum.

2.3. Détermination de l'activité des glutathion peroxydases

L'activité de la GPx1 des érythrocytes a été étudiée par la méthode de Gunzler et al [18]. La quantité de glutathion oxydée par l'hydroperoxyde de tert-butyle (t-Bu-OOH) a été mesurée en suivant la diminution de l'absorption du NADPH à 340 nm (température = 25°C ; pH = 7) sur un spectrophotomètre à double faisceau SPECORD® 210 plus (Analytik Jena Germany). Le t-Bu-OOH est utilisé parce qu'il est spécifique à la GPx sélénodépendante, contrairement à l'hydroperoxyde de cumène, qui mesure également l'activité de la glutathion peroxydase non sélénite. L'activité enzymatique de la GPx3 plasmatique a été déterminée par un test enzymatique couplé, contrôlant la consommation de NADPH à 340 nm de la même manière que la GPx1 érythrocytaire [18].

2.4. Détermination de la concentration plasmatique en SePP

Les concentrations de SePP dans le plasma ont été mesurées à l'aide d'une méthode ELISA validée et décrite par Hybsier et al [19]. Un anticorps spécifique de SePP (clone mAb2, développé par InVivo, Henningsdorf) a été couplé à des billes d'agarose activées par l'aldéhyde (résine de couplage AminoLink® Plus, Thermo Fisher Scientific) conformément aux instructions du fabricant (1,3 mg d'Ab2 par mL lit de colonne). Les échantillons de sérum ou de plasma, 35 mL de chacun, ont été dilués au 1:2 avec un tampon de liaison (PBS, pH 8,0) et filtrés à travers une membrane Supor® PES avec des pores de 0,8 µm (Pall GmbH). Le filtrat a été incubé avec le lit de la colonne pendant une nuit en batch à 4 °C à l'aide d'un agitateur rotatif, puis transféré dans une colonne vide. L'écoulement a été collecté et le lit de la colonne a été lavé cinq fois avec 10 ml de tampon de liaison.

L'éluion a été réalisée par étapes avec de l'acide citrique (50 mM, pH 2,0), et les éluats ont été neutralisés par du Tris 1 M, pH 9,0. Le flux traversant, le lavage et l'éluat ont été recueillis et analysés par SELENOP-ELISA.

Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique local.

2.5. Analyse statistique

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart-type pour les données suivant une distribution Gaussienne, les analyses de variance unidirectionnelle et le test t de Student ont été utilisés pour la comparaison entre les moyennes. Sinon, les résultats ont été décrits par la médiane et les percentiles, dans ce cas les médianes ont été comparées par les tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis. Les différences dans les données qualitatives ont été évaluées par le test χ^2 .

L'association bivariée entre les différents paramètres a été étudiée par la corrélation de Pearson.

La SePP a été classée selon les percentiles en 4 quartiles (Q1 : 1,2 à 4,17 mg/L ; Q2 : 4,2 à 5,1 mg/L ; Q3 : 5,2 à 6,1 mg/L ; Q4 : 6,2 à 14,2 mg/L).

Le Se plasmatique a été classé selon les percentiles en 4 quartiles (Q1 : 21,76 à 81 µg/L ; Q2 : 81,10 à 89,66 µg/L ; Q3 : 90,40 à 104,48 µg/L ; Q4 : 104,58 à 143,24 µg /L)

Une régression logistique nominale a été effectuée pour examiner l'association entre le Se plasmatique, la SePP et le diabète de type 2. Les OR avec un intervalle de confiance (IC) de 95% ont été calculés pour chaque quartile : le quartile 1, avec de faibles valeurs, a été considéré comme une catégorie de référence.

Auparavant, une analyse univariée avait été utilisée. Cette étape consistait à estimer l'association entre les quartiles de la SePP et du Se plasmatique et chaque variable (âge, sexe, IMC, GPx1, GPx3.....) en réalisant un modèle de régression logistique ajusté. Les odds ratio étaient donc ajustés. Toutes les variables dont le degré de significativité est inférieur à 0.20 seront incluses dans le modèle final de la régression logistique nominale. Ce seuil de significativité de 0.20 permettrait de prendre en compte des variables qui pourraient être des facteurs de confusion possible [20].

$P < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel MINITAB/version 18.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Au total, 230 personnes ont été incluses dans cette étude. Les caractéristiques des sujets en fonction de leur statut diabétique sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée (cas et témoins)

Caractéristiques	Diabétiques	Contrôles	<i>P-value</i>
N	115	115	/
Age (ans) ^a	59,5 ± 13,4	57,93 ± 12,23	0,593
Sexe (%)			0,007
Homme	8,69	22,60	
Femme	91,31	77,40	
IMC (kg/m ²) ^a	28 ± 5,12	26,57 ± 4,53	0,01
Glycémie (g/L) ^a	1,84 ± 0,71	0,95 ± 0,10	0,001
HbA1c (%) ^b	8	5,8	0,000
Hypertension (%)	26,08	0	0,000
Niveau d'instruction (%)			0,001
< Ecole secondaire	82	33,04	
Ecole secondaire	11,65	14,79	
> Ecole secondaire	6,35	52,17	
Tabagisme (%)	0	21,05	0,000
Situation familiale (%)			0,01
Marié	95,65	78,07	
Célibataire	2,60	21,05	
Divorcé	1,73	0,78	
Se plasmatique (µg/L) ^b	90,57	91,7	0,657
SePP (mg/L) ^b	5,875	4,793	0,017
Activity de la GPx1 (U/g Hg) ^b	114,17	117,241	0,913
Activity de la GPx3 (U/L) ^b	243,23	245,153	0,530

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Mediane; Se: selenium; IMC: indice de masse corporelle.

Des différences non significatives ont été observées entre les diabétiques et les non-diabétiques en termes d'âge. Les taux de glucose plasmatique et de l'HbA1c étaient élevés chez tous les patients diabétiques, traduisant un mauvais contrôle glycémique. Un pourcentage important de diabétiques se présentant au

centre hospitalier étaient des femmes (91,31% par rapport à 77,40% des témoins) et avaient un IMC significativement plus élevé que celui des témoins. L'hypertension touchait 26,08 % de diabétiques

En ce qui concerne les paramètres socio-économiques, la plupart des patients étaient mariés (95,65% vs 78,07% des témoins). Un pourcentage important de participants diabétiques (82%) n'avaient pas fait d'études secondaires et tous étaient des non-fumeurs.

En ce qui concerne les biomarqueurs du statut en Se, nous remarquons que l'activité de la GPx1, l'activité de la GPx3 et le taux du Se plasmatique étaient légèrement inférieurs chez les patients diabétiques par rapport aux témoins ($P > 0,05$). Au contraire, la SePP était plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. La différence était significative ($P = 0,017$).

Le tableau 2 résume les caractéristiques de la population diabétique en fonction de leur type de traitement (groupe 1 avec les antidiabétiques oraux, groupe 2 avec traitement à l'insuline seulement et groupe 3 avec une association entre les deux). Seule l'activité de la GPx1 et la GPx3 montraient une différence significative. On a observé que le groupe avec traitement à l'insuline présentait une activité de la GPx1 et de la GPx3 plus importante.

Tableau 2. Caractéristiques de la population diabétique en fonction de leur type de traitement

Caractéristiques	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	<i>P-value</i>
N	87	10	18	
^a Age (ans)	59,3±11,2	58± 16,6	60,17 ± 6,88	0,654
^a IMC (kg/m ²)	28,88 ± 4,99	28,25 ± 4,95	28,45 ± 5,83	0,743
^a Glycémie (g/L)	1,804 ± 0,71	1,796 ± 0,75	2,07 ± 0,55	0,168
^b HbA1c (%)	8,09	8,08	8,387	0,278
Se plasmatique (µg/L)	94,5± 19,4	86,7±15,2	89,5±13,2	0,341
GPx1 (U/g Hb)	118,4±57,4	139,73	87,6±58,6	0,014
GPx3 (U/L)	251,2±37,3	307,2±26,1	199,6±42,4	0,007
SePP (mg/L)	5,86±1,90	6,66±3,34	5,60±1,82	0,702

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Mediane; Se: selenium; IMC: indice de masse corporelle.

3.2 Prévalence de la déficience en biomarqueurs du statut sélénié

Un taux de Se plasmatique inférieur à 70 µg/L est considéré comme déficient [21]. En revanche, une concentration de 100 µg/L de Se plasmatique est requise pour une expression optimale de la SePP [22], alors que les activités des glutathion peroxydases sont optimales à une concentration de 90 µg/L [23]. Nous remarquons dans le tableau 3 qu'une minorité de la population étudiée (cas ; 5,17 % et contrôles ; 10,10 %, respectivement) avait des taux de Se plasmatique inférieurs aux recommandations. Cependant la majorité des diabétiques et des contrôles (67,25 % et 69,30 respectivement) avaient des concentrations de Se plasmatique insuffisantes pour la saturation en SePP. En ce qui concerne l'activité des glutathion peroxydases, près de la moitié de la population d'étude présentaient un taux de Se plasmatique satisfaisant.

Tableau 3. Prévalence de la déficience en biomarqueurs du statut en sélénium

	Valeurs de référence	% cas	% témoins	P-value	Références
Se plasmatique	< 70 µg/L	5,17	10,10	0,179	[21]
	≥ 70 µg/L	94,83	89,9		
Se plasmatique requis pour la saturation de la SePP	< 100 µg/L	67,25	69,30	0,762	[22]
	≥ 100 µg/L	32,75	30,7		
Se plasmatique requis pour une activité optimale de la GPx1 (µg/L)	< 90 µg/L	46,56	48,49	0,887	[23]
	≥ 90 µg/L	53,44	51,51		
Se plasmatique requis pour une activité optimale de la GPx3 (µg/L)	<90 µg/L	46,56	48,49	0,887	[23]
	≥ 90 µg/L	53,44	51,51		

3.3. Associations entre les taux de Se et les paramètres du glycométabolisme chez les cas et les témoins

Les coefficients de corrélation entre les niveaux de Se et les paramètres du glycométabolisme ont été analysés dans les deux groupes respectivement. Comme le

montre le tableau 4, la SePP était positivement et significativement corrélée avec l'HbA1c chez les diabétiques ($r = 0,295$; $P = 0,025$), et avec le Se plasmatique chez les témoins ($r = 0,322$; $P = 0,001$). En outre, la GPx1 était significativement corrélée avec le Se plasmatique chez les témoins ($r = 0,457$; $P = 0,001$).

Tableau 4. Coefficients de corrélation de Pearson entre les différents paramètres chez les cas (en vert) et les témoins (en bleu)

	SePP	Gpx1	Gpx3	Plasma Se	HbA1c
SePP		0,401*	0,196	0,312**	0,073
Gpx1	0,349		1	0,455*	0,231
Gpx3	-0,015	1		0,201	0,219
Se plasmatique	0,139	0,459	0,054		0,354
HbA1c	0,295*	0,041	-0,219	0,030	

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

3.4. Répartition du Se plasmatique et de la SePP en quartiles

Les caractéristiques selon les quartiles du Se plasmatique de la population témoin sont présentées dans le tableau 5. Aucune différence significative n'a été observée, sauf pour la SePP qui était significative. En effet, son taux était plus élevé dans le quartile 4 du Se plasmatique.

Tableau 5. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles du Se plasmatique

Caractéristiques	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	28	29	31	27	
^a Age (ans)	52,2±10,4	54,6 ± 17	59,5 ± 12,8	53,88 ± 9,56	0,568
^a IMC (kg/m ²)	26,04 ± 3,75	24,54 ± 5,27	27,52 ± 3,72	27,65 ± 4,27	0,141
^a Glycémie (g/L)	0,9 ± 0,10	0,95 ± 0,09	0,95 ± 0,12	0,96 ± 0,1	0,73
^b HbA1c (%)	5,66	5,71	5,56	5,6	0,74
^a SePP (mg/L)	4,40± 1,21	4,83±1,08	5,12±1,44	5.76±2,54	0,04
^a GPx1 (U/g Hb)	89,3±34,6	132,3±40,1	123,6±30,4	158,47±18,7	0,076
^a GPx3 (U/L)	247,8±36,2	244,8±40	244,6±53,4	253,6±34,2	0,86
^b Se plasmatique (µg/L)	68	85,23	96,73	117	

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Médiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle

La courbe de la Figure 1 montre une association entre la SePP et l'HbA1c dans la population non diabétique.

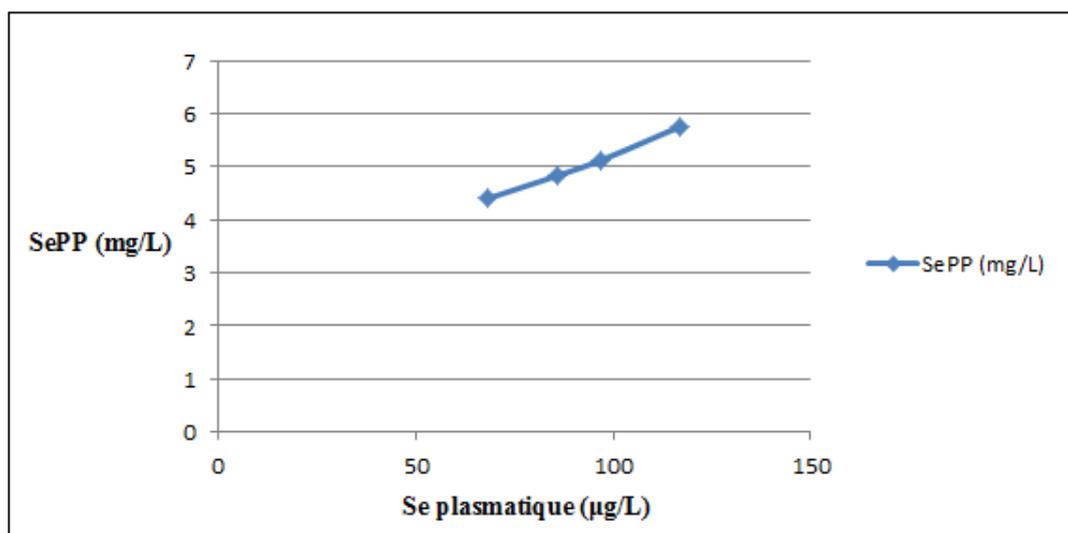


Figure 1. Évolution des taux de la SePP selon les différents quartiles de Se plasmatique dans la population témoin

Les caractéristiques selon les quartiles du Se plasmatique de la population diabétique sont présentées dans le tableau 6. Aucune différence significative n'a été observée, sauf pour la SePP qui était en faveur de la significativité.

Tableau 6. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles du Se plasmatique

Caractéristiques	Q1	Q2	Q3	Q4	<i>P-value</i>
N	29	29	30	27	
^a Age (ans)	59,9±10,5	59,1 ± 13.1	58,6 ± 10,6	59,6 ± 14,5	0,859
^a IMC (kg/m ²)	28,65 ± 4,26	29,84 ± 5,7	28,22 ± 4,53	30,75 ± 6,09	0,288
^a Glycémie (g/L)	1,85 ± 0,73	1,65 ± 0,54	1,96 ± 0,68	1,77 ± 0,50	0,402
^b HbA1c (%)	8,22	8,17	8,31	8,07	0,616
^a SePP (mg/L)	5,14± 1,67	6,37±1,60	6,44±1,92	5.59±2,45	0,053
^a GPx1 (U/g Hb)	104,4±53,2	111,2±64,9	148±53	164,1±58,5	0,423
^a GPx3 (U/L)	251,6±52,6	214,8±48,5	239,1±33,9	255,5±45,1	0,164
^b Se plasmatique (µg/L)	73,7	86,97	96,7	114,8	

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Médiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle

Les caractéristiques selon les quartiles de la SePP de la population témoin sont présentées dans le tableau 7. Aucune différence significative n'a été observée en termes d'âge, IMC, glycémie, HbA1c et l'activité de la GPx3. En revanche, les différences observées en termes de Se plasmatique et d'activité de la GPx1 étaient significative ou proche de la significativité.

Tableau 7. Caractéristiques de la population témoin selon les quartiles de la SePP

Caractéristiques	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	27	29	32	27	
^a Age (ans)	58±12,8	53,9± 11,8	62,9± 17,2	53,67± 9,88	0,324
^a IMC (kg/m ²)	24,07 ± 3,1	26,74 ± 4,11	25,54 ± 5,88	29,31 ± 3,37	0,141
^a Glycémie (g/L)	0,94 ± 0,10	0,93 ± 0,09	0,95 ± 0,09	0,96 ± 0,11	0,71
^b HbA1c (%)	5,40	5,82	5,85	5,9	0,76
^a Se plasmatique (µg/L)	85,1± 23,3	90,9±15	91,9±17,4	100,1±19,7	0,038
^a GPx1 (U/g Hb)	104,9±51,5	106,1±30,9	121,5±30,4	147,5±17,7	0,084
^a GPx3 (U/L)	239,2±36,2	242,9±45,7	256,3±47,5	256,6±45,7	0,799
^b SePP (mg/L)	3,35	4,37	5,09	7,59	

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Médiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle.

La courbe de la Figure 2 montre une association entre la SePP et l'HbA1c dans la population non diabétique. Dans le premier quartile, le taux moyen d'HbA1c était de 5,40%, puis il est passé à 5,82% dans le deuxième quartile, puis à 5,85% dans le troisième quartile, et enfin à 5,9% dans le quatrième quartile (Tableau 5).

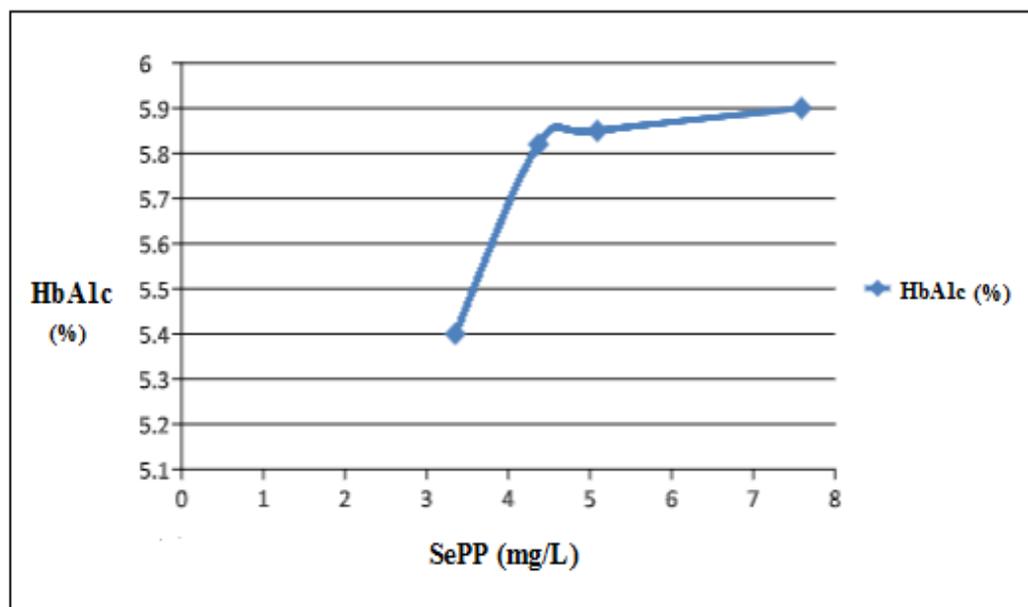


Figure 2. Évolution des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de la SePP dans la population témoin

Les caractéristiques selon les quartiles de la SePP de la population diabétique sont présentées dans le tableau 8. Aucune différence significative n'a été observée, sauf pour l'HbA1c qui était significative.

Tableau 8. Caractéristiques de la population diabétique selon les quartiles de la SePP

Caractéristiques	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
N	29	27	30	29	
^a Age (ans)	60,9±11	58,3 ± 10,3	57,2 ± 11,6	61,3 ± 11,6	0,361
^a IMC (kg/m ²)	30,48 ± 8,30	29,74 ± 4,11	29,64 ± 5,24	27,87 ± 4,56	0,342
^a Glycémie (g/L)	1,82 ± 0,63	1,74 ± 0,65	1,87 ± 0,55	1,78 ± 0,68	0,71
^b HbA1c (%)	7,73	7,76	8,22	9,22	0,04
^a Se plasmatique (µg/L)	89,9± 26,3	99,9±11	97,9±18,4	94,6±12,5	0,291
GPx1 (U/g Hb)	70±47,5	78,8±60,2	139,6±54,9	128,2±55,5	0,494
GPx3 (U/L)	242,6±51,7	248,7±31,1	245,1±51,4	231,8±44,3	0,555
SePP (mg/L)	3,48	5,34	6,34	8,55	

^a Moyenne ± écart-type ; ^b Médiane; Se: sélénium; IMC: indice de masse corporelle.

La courbe de la figure 3 montre également une association entre la SePP et l'HbA1c dans la population diabétique. Dans le premier quartile, le taux moyen d'HbA1c était de 7,73%, puis il est passé à 7,76% dans le deuxième quartile, puis à 8,22% dans le troisième quartile et enfin à 9,22% dans le quatrième quartile (Tableau 8).

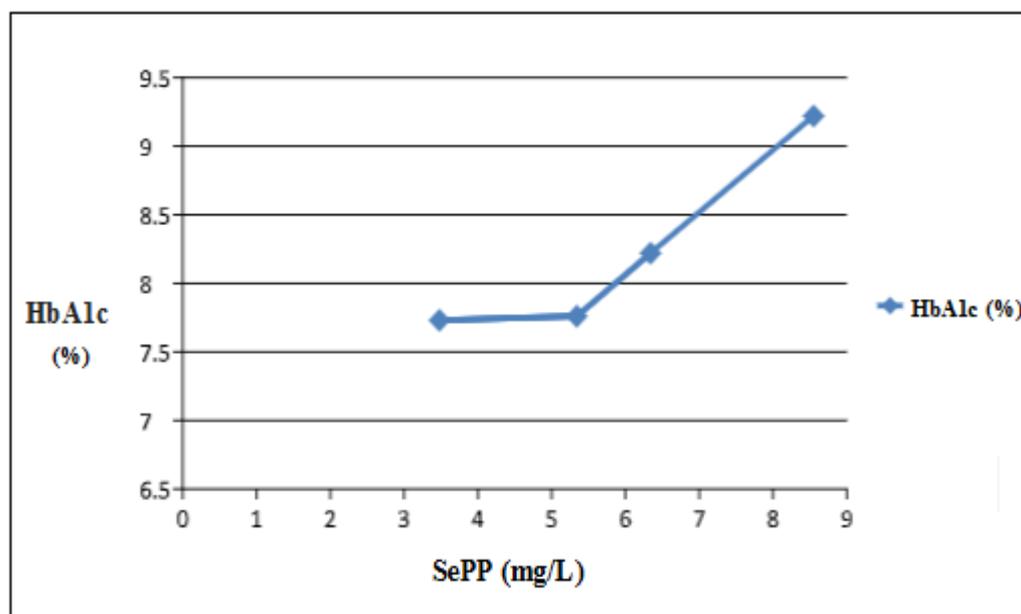


Figure 3. Évolution des taux d'HbA1c selon les différents quartiles de SePP dans la population diabétique.

3.5. Modèles de prédiction

Les résultats de la régression logistique nominale suggèrent une association significative entre le Se plasmatique et le diabète. Les résultats de l'analyse des quartiles sont énumérés dans le tableau 9. Le modèle était non ajusté, puisque aucun prédicteur n'avait présenté un seuil de significativité inférieur à 0,20. Il y avait un risque accru de diabète associé à une augmentation du Se plasmatique par rapport au quartile 1. Le Se plasmatique compris entre 81,10 et 89,66 $\mu\text{g/L}$ (quartile 3) a été associé à un OR de 2,35 (95% IC 8,88- 6,29 ; P = 0,088), suivis du quartile 4, qui a été associé à un OR de 2,76 (95% IC 0,92- 6,31 ; P = 0,017).

Tableau 9. Se plasmatique et risque de diabète dans la population totale

Prédicteurs	Coefficient	Z	P-value	OR	IC Min (95%)	IC Max (95%)
Constante	-0,255933	-1,94	0,347			
Se plasmatique						
Q 4	0,815549	1,57	0,017	2,76	0,92	6,31
Constante	-0,101783	-0,39	0,696			
Se plasmatique						
Q 3	0,855554	1,70	0,088	2,35	0,88	6,29
Constante	-0,543615	-1,83	0,067			
Se plasmatique						
Q 2	1,35455	2,61	0,191	1,01	0,71	4,70

Les résultats de la régression logistique nominale suggèrent une association significative entre la SePP et le diabète, le modèle est non ajusté. Les résultats de l'analyse des quartiles sont présentés dans le tableau 10. Une augmentation de la SePP par rapport au quartile 1 a été associée à un risque accru du diabète. Des taux de SePP compris entre 5,2 et 6,1 mg/L (quartile 3) ont été associés à un OR de 4,23 (95% IC 1,55- 11,55 ; P = 0,005), suivi du quartile 4, qui a été associé à un OR de 4,53 (95% IC 1,63- 12,59 ; P = 0,004).

Tableau 10. Relation entre les quartiles de la SePP et le diabète dans la population totale

Prédicteurs	Coefficient	Z	P-value	OR	IC Min (95%)	IC Max (95%)
Constante	-0,594707	-1,91	0,056			
SePP						
Q 4	1,51100	2,90	0,004	4,53	1,63	12,59
Constante	-0,476924	-1,59	0,112			
SePP						
Q 3	1,44200	2,81	0,005	4,23	1,55	11,55
Constante	0,243622	0,98	0,326			
SePP						
Q 2	-0,243622	-0,44	0,662	0,78	0,26	2,34

4. Discussion

L'Afrique et l'Algérie n'échappent pas à l'inquiétante augmentation de la prévalence du DT2, qui dépasse les prévisions faites par l'OMS au début des années 2000. En 2017, près de 1,8 millions de cas de diabète sont recensés en Algérie avec une prévalence nationale de 6,9% [24], ce qui pose un sérieux problème en Algérie, tant sur le plan épidémiologique que socio-économique [25-26].

Le présent travail a principalement étudié les niveaux de Se dans une population atteinte de DT2, puis les a comparés à ceux d'une population saine.

Les données obtenues ont montré que la concentration de SePP était significativement plus élevée chez les patients atteints de DT2 par rapport aux témoins sains, alors qu'aucune différence significative du niveau de Se dans le plasma, de l'activité de la GPx3, de l'activité de la GPx1 n'a été constatée entre les deux groupes de sujets.

Pour le Se plasmatique, la différence entre la médiane des cas et des témoins n'était pas significative. En comparant ces résultats avec d'autres études faites en Algérie, nous remarquons que la concentration moyenne du Se plasmatique fluctue. En effet en 2006, elle était de $206,72 \pm 17,98$ $\mu\text{g/L}$ chez des sujets sains de la région d'Alger [27]. Ce taux a considérablement chuté en 2011 pour atteindre une moyenne de $72,45 \pm 19,99$ $\mu\text{g/L}$ chez des sujets en bonne santé de la wilaya de Tlemcen [28]. Actuellement ce taux est de $91,7$ $\mu\text{g/L}$ chez les témoins. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cet état de fait, la taille de notre échantillon qui n'était pas très grande. L'origine des céréales importées (principale source de Se de notre population) en ces différentes périodes peut expliquer aussi cette grande variabilité. Au Royaume-Unis, on avait remarqué que le taux de sélénium avait énormément baissé depuis que l'on avait arrêté l'importation des céréales à partir des régions sélénifères (USA et Canada) [29]. La viande et le lait produits à Caracas (région sélénifère) contiennent jusqu'à dix fois plus de sélénium qu'au Maryland (région séléniprive) [30]. En Algérie, avant 2006, les céréales étaient importées majoritairement du Canada (région sélénifère). En 2007, l'importation a eu lieu à partir de plusieurs pays tels que ; le Mexique, les USA, la Pologne, la Bulgarie, la Russie, l'Allemagne et principalement de la France. Depuis 2009, l'importation a lieu presque exclusivement à partir de la France. Actuellement, d'autres pays à

l'exemple de l'Argentine sont entrés en compétition (informations recueillies auprès du ministère du commerce). Les pays de l'Europe de l'Est ainsi que la France sont connus pour la faible teneur du sol en sélénium [31].

La valeur médiane de nos diabétiques était de 90,57 µg/L. Elle est conforme aux recommandations mais aussi nettement inférieure à plusieurs résultats trouvés dans d'autres études. On cite à titre d'exemple l'étude de Ifeanyiichukwu (2020), où la moyenne des patients diabétiques Nigériens était de 268,47±54,32 µg/L et l'étude de Kohler (2018) où ils ont trouvé une moyenne de 135,4±5,9 µg/L chez des diabétiques britanniques.

Le Se plasmatique, est légèrement élevé chez les personnes traitées par les antidiabétiques oraux (metformine) par rapport aux personnes sous insuline (différence non significative) mais dans les trois groupes la concentration plasmatique du Se reste dans la fourchette recommandée.

Nous remarquons dans le tableau 3 qu'une minorité de la population étudiée (cas ; 5,17 % et contrôles ; 10,10 % respectivement) avait des taux de Se plasmatique inférieurs aux recommandations, c'est-à-dire inférieurs à 70 µg/L. Cependant la majorité des diabétiques et des contrôles (67,25 % et 69,30 respectivement) avaient des concentrations de Se plasmatique insuffisantes pour la saturation en SePP, c'est-à-dire inférieures à 100 µg/L.

Les résultats de cette étude transversale ont montré que des concentrations plasmatiques de Se plus élevées étaient significativement associées au risque de DT2 (Tableau 9) bien que la découverte de Suresh et al (2013), explique davantage le rôle du Se dans la protection contre le DT2 en indiquant qu'une diminution des niveaux de Se sérique peut entraîner une destruction tissulaire et une inflammation chez les patients atteints de DT2.

Les résultats de la régression logistique ont montré donc une association positive entre les niveaux de Se plasmatique et la prévalence du diabète, c'est à dire un risque accru de DT2 associé à un Se plasmatique élevé (quartiles 3 et 4), comparé au quartile le plus bas (quartile 1). Les sujets se trouvant dans le quartile le plus élevé du Se plasmatique, présentaient une augmentation de la prévalence du diabète statistiquement significative par rapport à ceux du premier quartile. En effet, le Se

plasmatique dans l'intervalle de 90,40 à 104,48 µg/L a été associé à un OR de 2,35 (95% IC 0,88-6,29), puis l'intervalle de 104,58 à 143,24 µg /L a été associé à un OR de 2,76 (95% IC 0,92-6,31).

Les conclusions générales de ce rapport sont en accord avec beaucoup d'études d'observation, qui ont rapporté des associations positives entre les concentrations sanguines de Se et le DT2 [32-34]. Des études récentes ont montré que le DT2 se caractérise par des degrés variables de résistance périphérique à l'insuline et des défauts de sécrétion d'insuline. Bien que les mécanismes qui sous-tendent l'insulinorésistance et le DT2 ne soient pas entièrement compris, plusieurs études soulignent le rôle du stress oxydatif dans l'apparition et la progression du DT2 [14]. Des études expérimentales récentes ont révélé une association entre un apport élevé en Se et la résistance à l'insuline ou DT2 [16,31, 35-38]. Dans notre étude publiée en 2020, on a proposé un mécanisme de l'insulinorésistance en cas de surexposition au Se, cela suite à une mauvaise incorporation de la SeCys dans les RI. La substitution de la Cys par la SeCys dans les systèmes enzymatiques entraîne une inhibition de leurs activités [39].

Par contre nos résultats sont en contraste avec une analyse transversale de l'étude Health Professionals qui a montré une association inverse entre le Se des ongles des orteils et la prévalence du diabète [9]. Parmi les professionnels de la santé masculins, l'OR pour la prévalence du diabète en comparant le quartile le plus élevé et le quartile le plus bas de Se dans les ongles des mains était de 0,43 (95 % IC 0,28-0,64), avec une relation dose-réponse clairement inverse (P -value= 0,001) [9].

La SePP fonctionne comme un transporteur de Se pour acheminer le Se du foie vers d'autres tissus, jouant un rôle essentiel in vivo pour maintenir des niveaux de Se appropriés dans les tissus [40-42]. Son taux était significativement plus élevé dans le groupe de diabétique par rapport au groupe témoin (5,875 vs 4,793 mg/L, $P < 0,017$). La question de savoir si l'élévation du taux de SePP circulant dans le DT2 est une cause ou un effet de l'hyperglycémie est controversée [43]. Plusieurs études ont établi une corrélation positive entre les concentrations sanguines de SePP et l'hyperglycémie chez les personnes atteintes de DT2 [43-45]. En effet, notre analyse bivariée a montré par le biais du coefficient de corrélation de Pearson que la SePP est corrélée significativement et positivement au taux d'HbA1c ($r = 0,295$), chez les

diabétiques. Nos résultats sont en accord avec plusieurs études qui ont identifié des gènes avec des peptides signaux dont les niveaux d'expression hépatique sont significativement corrélés avec le contrôle glycémique, parmi ces gènes, le gène SELENOP (gène qui code pour la sélénoprotéine P) dont les niveaux d'expression sont positivement corrélés à la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie [44].

Le taux de la SePP est corrélé de manière très significative au Se plasmatique chez les témoins ($r = 0,312$) contrairement aux diabétiques. Ceci montre que le niveau de Se circulant n'a pas permis l'expression totale de la SePP chez la population témoin. Ce résultat suggère que contrairement à la population diabétique, la plupart des témoins ne présentent pas un taux de Se suffisant, nécessaire à l'expression de la SePP.

Les résultats de la régression logistique ont montré un risque accru de diabète de type 2 associé à une concentration plasmatique élevée de SePP (quartiles 3 et 4) par rapport au quartile le plus bas (quartile 1 de référence) (tableau 10). Des concentrations de SePP du quartile 3, comprises entre 5,2 et 6,1 mg/L sont associées à un OR de 4,23 (95% IC 1,55-11,55), puis le quartile 4 (6,2 et 14,2 mg/L) à un OR de 4,53 (95% IC 1,63-12,59).

Plusieurs études ont été réalisées afin d'expliquer la relation entre la SePP et le DT2. Dans une étude, Mita et al, 2017 ont constaté que l'augmentation de la SePP altérait les niveaux d'insuline cellulaire et la sécrétion d'insuline dans les cellules pancréatiques β [48]. Ils ont constaté que le volume des cellules α - et β - diminuait et que leur disposition était modifiée dans les îlots de Langerhans des souris traitées à la SePP. De récentes études d'autopsie suggèrent que le volume des cellules β est réduit chez les patients atteints de DT2 [49].

Des études d'intervention et d'observation à grande échelle ont démontré que la supplémentation en Se qui régule la SePP était paradoxalement associée à un risque accru de diabète chez l'homme [48, 50]. Oo et al, (2018) ont également démontré que des niveaux élevés de SePP altèrent la signalisation de l'insuline et dérèglent le métabolisme du glucose à la fois dans le foie et dans les muscles par l'inactivation de la protéine kinase activée par le monophosphate d'adénosine (AMPK) [44, 51].

Le résultat observé dans le tableau 2, en ce qui concerne la SePP, montre que son taux plasmatique est plus élevé chez les personnes traitées par l'insuline par rapport aux personnes prenant des antidiabétiques oraux (metformine). L'expression de la SePP est également régulée par l'axe AMPK-FoxOs [48]. La metformine, un médicament largement utilisé pour le traitement du DT2, supprime l'expression de la SePP par la voie AMPK-FoxO3a [52-54]. Comme les conditions de culture à haute teneur en glucose et en lipides inhibent l'activité de l'AMPK, on pense que ces facteurs nutritionnels régulent l'expression de SePP dans les hépatocytes. La production de SePP par les hépatocytes joue un rôle central dans l'homéostasie du Se et la distribution du Se du foie aux tissus périphériques [55, 56]. Comme pour les autres protéines contenant de la SeCys, la synthèse de SePP est fortement influencée par l'incorporation de SeCys, qui est significativement affectée par le statut du Se [55-57].

D'autres études montrent que le diabète peut entraîner une augmentation de la biosynthèse de SePP hépatique et une augmentation de la SePP circulante [43], ce qui montre une association positive entre les paramètres, et non l'inverse. L'interaction entre la SePP et le diabète est donc plus susceptible d'être une induction de la SePP via la résistance à l'insuline, et non l'inverse, c'est-à-dire qu'un taux élevé de Se n'augmente pas le risque de diabète, mais que le diabète provoque une augmentation des niveaux de SePP.

Si les niveaux de SePP dans l'organisme peuvent être régulés, ceci pourrait décrire une nouvelle stratégie pour le développement de thérapies contre le DT2 ciblant la SePP, et pour cela, une étude clinique prospective est nécessaire pour déterminer si des concentrations élevées de SePP dans le sang prédisent l'apparition future du diabète de type 2 chez l'homme.

En ce qui concerne les enzymes GPx, dans cette étude, l'activité de la GPx1 et de la GPx3 était légèrement inférieure chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. Ce résultat est en accord avec certains rapports publiés dans la littérature [58-60]. La baisse de l'activité de ces enzymes pourrait s'expliquer par l'épuisement du système de défense antioxydant suite à la surgénération de radicaux libres [61, 62]. Dans des conditions normales, la GPx est une enzyme relativement stable dont l'optimum de son activité est atteint à un taux de Se plasmatique de 90 µg/L [63],

alors que dans des conditions de stress oxydatif sévère, elle peut être inactivée. Or, il s'avère que le diabète est associé au stress oxydatif et c'est l'un des facteurs de la pathogenèse du DT2 ainsi que du développement de complications diabétiques [64, 65]. La diminution de l'activité de GPx3 chez les patients atteints de DT2 pourrait être considérée comme associée à une consommation plus importante de l'enzyme en réponse à une production accrue de peroxydes [66].

D'un autre côté, cette diminution a été expliquée par la présence d'un taux de sucre plus élevé dans le plasma des diabétiques [67]. Ce sucre pourrait être associé de manière non enzymatique à des protéines in vivo (par la réaction de glycation) en altérant leur structure et/ou leur fonction, comme l'ont démontré d'autres études [68, 69]. L'activité de la GPx est directement corrélée à l'étendue de la glycation de l'enzyme car la glycation augmente avec la période d'incubation de la GPx avec différents sucres [58]. Les études de modélisation indiquent que la glycation de la GPx entraîne des modifications de la longueur des liaisons hydrogène des résidus dans l'hélice de ses sites actifs et par conséquent, une altération de son affinité pour le substrat [70].

La GPx1 est significativement corrélée au Se plasmatique chez les témoins seulement ($r = 0,312$). Ceci est conforme aux études de González et al et de Beckett et al qui ont trouvé aussi des corrélations positives et significatives entre le Se plasmatique et l'activité des GPx seulement chez la population saine et non pas chez les diabétiques [58, 71]. Au même titre que la SePP, ce résultat suggère que le taux de Se plasmatique ne permet pas une activité optimale de la GPx 1 chez la population témoin.

L'activité de la GPx3 et de la GPx1, est plus élevée dans le groupe des diabétiques insulinodépendants que dans les deux autres groupes ($P < 0,05$) (Tableau 2). La GPx3 est un régulateur de l'expression du RI et de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux [72], l'expression du RI étant positivement corrélée à l'expression de la GPx3. La GPx3 est un marqueur d'adipocytes différenciés [73, 74], ce qui suggère que les sélénoprotéines sont cruciales pour le bon fonctionnement du tissu adipeux. Bien que la GPx3 soit considérée comme une glutathion peroxydase plasmatique, qui est principalement exprimée par le rein, il a été démontré que la

GPx3 est également exprimée dans les adipocytes, représente une adipokine chez l'homme et appartient à un groupe lié à la sensibilité à l'insuline [74, 75].

Chez les insulinodépendants, une augmentation de la concentration de l'insuline, augmente la production des ERO, induit un stress oxydant, et active les voies métaboliques génératrices d'ERO, dans ce cas l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes telle que la GPx1 et la GPx3 est justifié.

En plus et de manière cohérente, la GPx3 est également diminuée dans le tissu adipeux des patients obèses et insulinorésistants. L'induction de l'expression de GPx3 par un traitement au sélénite renforce l'expression de l'IR via l'activation du facteur de transcription Sp1 dans les préadipocytes 3T3-L1 et améliore la différenciation et la fonction adipocytaires [72].

L'expression du RI est en corrélation positive avec l'expression de la GPx3, un phénotype qui est également conservé chez l'homme. Par conséquent, la diminution de la GPx3 par la technique du siRNA a réduit l'expression du RI et la sensibilité à l'insuline dans les préadipocytes 3T3-L1 de ce fait, la GPx3 est un régulateur potentiellement nouveau de l'expression du RI et de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux [72].

5. Conclusion

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que dans l'ensemble, le statut sélénié de la population d'étude est satisfaisant. Toutefois, le quartile le plus élevé du Se plasmatique est associé au risque de diabète. Il en est de même pour le taux de la SePP dont les quartiles 3 et 4 sont associés au risque de diabète. Bien que l'essentialité du Se n'est plus à démontrer, beaucoup reste à faire pour démêler l'écheveau de la relation ambiguë entre le Se et le diabète. Il est à souligner que chez la population témoin, la corrélation positive et significative entre le Se plasmatique et la SePP ainsi que la GPx1 traduit que ces sélénoprotéines n'ont pas atteint leur expression ou activité maximale.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Grosicka-Maciąg E, Szumiło M, Kurpios-Piec D, Rahden-Staroń I. Biomedical effects of selenium in a human organism. *J Elem* 2017; 22(4):1269–1284. <https://doi.org/10.5601/jelem.2017.22.1.1357>
- [2] Deagen JT, Butler JA, Zachara BA, Whanger PD. Determination of the distribution of selenium between glutathione peroxidase, selenoprotein P, and albumin in plasma. *Anal Biochem* 1993; 208(1):176–181
- [3] Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(11):1441–1447. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.026>.
- [4] Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 2014; 6(1):25–54. <https://doi.org/>
- [5] Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, and Esmailzadeh A. “Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Nutrition* 2015; vol. 31, no. 10, pp. 1235–1242.
- [6] Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;40:91–6.
- [7] Wei J, Zeng C, Gong QY, Yang HB, Li XX, Lei GH, Yang TB. The association between dietary selenium intake and diabetes: a crosssectional study among middle-aged and older adults. *Nutr J* 2015; 14:18.
- [8] Stranges S, Galletti F, Farinara E, D’Elia L, Russo O, Iacone R, Capasso C, Carginale V, De Luca V, Della Valle E et al. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: an 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart study. *Atherosclerosis* 2011; 217:274–8.
- [9] Rajpathak S, Rimm E, Morris J. S, and Hu F, “Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes,” *Journal of the American College of Nutrition* 2005; vol. 24, no. 4, pp. 250–256,.
- [10] Akbaraly T. N, Arnaud J, Rayman M. P, Hininger-Favier I, Roussel A.M, Berr C et al., “Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective epidemiology of vascular ageing study,” *Nutrition & Metabolism* 2010; vol. 7, no. 1, p. 21.
- [11] Misu H, Ishikura K, Kurita S, Takeshita Y, Ota T, Saito Y et al. Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes, *PLoS One* 2012; 7 (4) e34952.

- [12] Navarro-Alarcón M, Serrana H. L-G, Pérez-Valero V, and López-Martínez C, “Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus,” *Science of +e Total Environment* 1999; vol. 228, no. 1, pp. 79–85.
- [13] Simić A, Hansen A. F, Asvold B. O, Romundstad P.R, Midthjell K, Syversen T et al., “Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: the HUNT3 Survey,” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017; vol. 41, pp. 91–98.
- [14] Hansen AF, Simic A, Asvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T et al. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus—a population-based study: the HUNT study in Norway. *J Trace Elem Med Biol* 2017;40:46–53.
- [15] Yuan Z, Xu X, Ye H, Jin L, Zhang X, and Y. Zhu, “High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: a case-control study,” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2015; vol. 32, pp. 189–194.
- [16] Behar A, Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek Y, Belhadj M, Benslama Y et al. Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2020; doi:10.1016/j.nupar.2020.04.005.
- [17] Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Méplan C, Freisling H et al Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort: Selenium status is associated with colorectal cancer risk. *Int. J. Cancer* 2015; 136:1149–1161.
- [18] Flohe L and Gunzler W.A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984, 105, 114–121. [CrossRef] [PubMed]
- [19] Hybsier S, Schulz T, Wu Z, Demuth I, Minich W B, Renko K et al. Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P. *Redox Biology* 2017; 11:403–414.
- [20] El Sanharawi M and Naudet F. Comprendre la régression logistique. *Understanding logistic regression. Journal français d’ophtalmologie* 2013; 36, 710—715.
- [21] Gerald F and Combs Jr, Biomarkers of Selenium Status, *Nutrients* 2015; 7(4) 2209–2236.
- [22] Rasmussen L.B, Hollenbach B, Laurberg P, Carlé A, Hög A, Jørgensen T et al. Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes – 8-year followup, *J Trace Elem Med Biol* 2009; 23(4) 265–271.

- [23] Thomson C.D, Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review, *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 391–402.
- [24] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition, 2017. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. [www. idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas.html](http://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas.html)
- [25] Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008; 2:298-302.
- [26] Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health* 2014; 10:11.
- [27] Benamer S and Aberkane L. Study of blood selenium level in thyroid pathology by instrumental neutron activation analysis. *Instrumentation Science and technology* 2006; 34 : 1-7.
- [28] Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M and Harek Y. Selenium status of healthy adults from the West of Algeria. *Posters-Accepted Abstracts: Health Care: Current Reviews*. November 09-10, 2015; Dubai, UAE.
- [29] FAO/WHO Report (2001) Human vitamin and mineral requirements. Chapter 15: Selenium. FAO Rome, Food and Nutrition Division : 235–256.
- [30] Schrauzer GN and White DA. Selenium in human nutrition : Dietary intakes and effects of supplementation. *Bioinorganic chemistry* 1978; 8 : 303-318.
- [31] Simonoff M and Simonoff G. *Le sélénium et la vie*, Éditions Masson, Paris 1991.
- [32] Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 40:91–6.
- [33] Ifeanyichukwu Martin Ositadinma, Ngwu Amauche Martina. Copper, Magnesium and Selenium Levels in Serum Samples of Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Current Research International* 2020; Page 1-5. DOI: 10.9734/acri/2020/v20i130166. **Published:** 18 February 2020.
- [34] Kohler L. N, Florea A, Kelley C. P, Chow, S., Hsu, P., Batai, K et al. *Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes*. *The Journal of Nutrition* 2018; 148(8), 1333–1340. doi:10.1093/jn/nxy099.

- [35] Rasekh H R, Potmis R A, Nonavinakere V K, Early J L, Iszard M B. Effect of selenium on plasma glucose of rats: role of insulin and glucocorticoids, *Toxicol. Lett* 1991; 58 (2) 199–207.
- [36] Mueller A S, Bosse A C, Most E, Klomann S D, Schneider S, Pallauf J, Regulation of the insulin antagonistic protein tyrosine phosphatase 1B by dietary Se studied in growing rats, *J. Nutr. Biochem* 2009; 20 (4) 235–247.
- [37] Liu Y, Zhao H, Zhang Q, Tang J, Li K, Xia K N, Wang, Li K., Lei X G, Prolonged dietary selenium deficiency or excess does not globally affect selenoprotein gene expression and/or protein production in various tissues of pigs, *J. Nutr* 2012; 142 (8) 1410–1416.
- [38] Pinto A, Juniper D T, Sanil M, Morgan L, Clark L, Sies H et al. Supranutritional selenium induces alterations in molecular targets related to energy metabolism in skeletal muscle and visceral adipose tissue of pigs, *J. Inorg. Biochem* 2012; 114 47–54.
- [39] Behar A; Dennouni- Medjati N; Harek Y; Dali- Sahi M; Belhadj M; Meziane F *Z. Selenium overexposure induces insulin resistance: In silico study. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(6), 1651–1657. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.005.
- [40] Hill K E, Zhou J, McMahan W J, Motley A K, Atkins J F, RaGesteland R F et al. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J. Biol. Chem* 2003. 278, 13640–13646.
- [41] Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohé L, Sendtner M, Köhrle J et al. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem* 2003; J. 370, 397–402.
- [42] Saito, Y. & Takahashi, K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. *Eur. J. Biochem* 2002; 269, 5746–5751.
- [43] Mao JY and Teng WP. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. *Nutrients* 2013; 5:1937– 1948. <https://doi.org/10.3390/nu5061937>
- [44] Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 12: 483–495.
- [45] Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii K A et al. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat. Med* 2017; 23, 508–516.

- [46] Pan J, Yu H, Zhang L, Han J, Bao Y, Jia W . Selenoprotein P in type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance. 01 Jun 2014; 94(22):1710-1713Language:chi PMID: 25151900.
- [47] Takamura T. Hepatokine selenoprotein P-mediated reductive stress causes resistance to intracellular signal transduction. *Antioxidants & Redox Signaling* 2020; ars.2020.8087–. doi:10.1089/ars.2020.8087.
- [48] Mita Y, Nakayama K, Inari S, Nishito Y, Yoshioka Y, Sakai N et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Communications* 2017; 8(1). doi:10.1038/s41467-017-01863-z.
- [49] Butler A E, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza R A, Butler P C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52, 102–110.
- [50] Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst* 2018; Rev. 1 CD005195.
- [51] Oo S M, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci. Rep* 2018; 8 (1) 16727 16727.
- [52] Takayama H, Misu H, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Murao K et al. Metformin suppresses expression of the selenoprotein P gene via an AMP-activated kinase (AMPK)/FoxO3a pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J. Biol. Chem* 2014; 289, 335–345.
- [53] Shu, Y, Sheardown S A, Brown C, Owen R P, Zhang S, Castro R A, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J. Clin. Invest* 2007; 117, 1422–1431.
- [54] Speckmann B, Sies H et Steinbrenner H. Attenuation of hepatic expression and secretion of selenoprotein P by metformin. *Biochem Bioph Res Co* 2009; 387:158–163. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.143>
- [55] Hill K E, Wu S , Motley A K, Stevenson T D, Winfrey V P, Capecchi M R et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J. Biol. Chem* 2012 ; 287, 40414–40424.
- [56] Schweizer U, Streckfuss F, Pelt P, Carlson B A, Hatfield D L, Köhrle J et al. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem. J* 2005; 386, 221–226.

- [57] Carlson B A, Novoselov S V, Kumaraswamy E, Lee B J, Anver M R, Gladyshev V N, et al. Specific excision of the selenocysteine tRNA[Ser]Sec (Trsp) gene in mouse liver demonstrates an essential role of selenoproteins in liver function. *J. Biol. Chem* 2004; 279, 8011–8017.
- [58] González de Vega R, Fernández-Sánchez M L, Fernández J C, Álvarez Menéndez F V, & Sanz-Medel A. Selenium levels and Glutathione peroxidase activity in the plasma of patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016; 37, 44–49. doi:10.1016/j.jtemb.2016.06.007.
- [59] Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzien U, Dumnicka P et al. Markers of antioxidant defense in patients with type 2 diabetes. *Oxidative Med Cell Longev* 2016; 2352361. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>.
- [60] Zhang Q, Li W, Wang J, Hu B, Yun H, Guo R et al. *Selenium Levels in Community Dwellers with Type 2 Diabetes Mellitus. Biological Trace Element Research*. Doi 2019; 10.1007/s12011-019-1645-6.
- [61] Manasaveena V, Akula KK, Sangram V. A comparative evaluation of enzymatic antioxidant levels in pre and post therapy patients with oral cancer. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6:52–56.
- [62] Singh AK, Pandey P, Tewari M, Pandey HP, Gambhir IS, Shukla HS. Free radicals hasten head and neck cancer risk: a study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade. *J Postgrad Med*. 2016; 62:96–101. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.180555> PMID: 27089108
- [63] Thomson C D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review, *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 391–402.
- [64] Burgos-Moro'n E, Abad-Jime'nez Z, Maraño'n AM, Iannantuoni F, Escribano-Lo'pez I, Lo'pez-Domènech S, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med*. 2019; 8:E1385. <https://doi.org/10.3390/jcm8091385> PMID: 31487953
- [65] Al Hrooba AM, Abukhalilb MH, Husseinc OE, Mahmoudc AM. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomed Pharmacother*. 2019; 109:2155–2172. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.086> PMID: 30551473
- [66] Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P) H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 105(14):1656– 1662. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012748.58444.08>.

- [67] Singh SR, Hijam D, Dubey A, Devi NO, Jamir S, Longkumer C, et al. Study Of Oxidative Stress Status In Type 2 Diabetic Patients. *Int J Cont Med Res.* 2015; 2:20–26.
- [68] Suravajjala S, Cohenford M, Frost L R, Pampati P K, Dain J A. Glycation of human erythrocyte glutathione peroxidase: effect on the physical and kinetic properties, *Clin. Chim. Acta* 2003; 421 170–176.
- [69] Park Y S, Koh Y H, Takahashi M, Miyamoto Y, Suzuki K, Dohmae N et al. Identification of the binding site of methylglyoxal on glutathione peroxidase: methylglyoxal inhibits glutathione peroxidase activity via binding to glutathione binding sites. *Arg 184 and 185, Free Radic. Res* 2003; 37 205–211.
- [70] Baldwin J S, Lee L, Leung T K, Muraganandam A, Mutus B. Identification of the site of non-enzymatic glycation of glutathione peroxidase: rationalization of the glycation-related catalytic alterations on the basis of three-dimensional protein structure, *Biochim. Biophys* 1995; *Acta* 1247 60–64.
- [71] Beckett GJ and Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol.* 2005; 184(3) : 455 -65 [DOI][PubMed]
- [72] Hauffe R, Stein V, Chudoba C, Flore T, Rath M, Ritter K et al. GPx3 dysregulation impacts adipose tissue insulin receptor expression and sensitivity. *JCI Insight* 2020; 5(11): e136283. 2020 Jun 4. doi: 10.1172/jci.insight.136283
- [73] Steinbrenner H, Micoogullari M, Hoang NA, Bergheim I, Klotz LO, Sies H. Selenium-binding protein 1 (SELENBP1) is a marker of mature adipocytes. *Redox Biol.* 2019; 20:489–495.
- [74] Lee YS, Kim A Y, Choi J W, Kim M, Yasue S, Son H J et al. Dysregulation of adipose glutathione peroxidase 3 in obesity contributes to local and systemic oxidative stress. *Mol Endocrinol.* 2008; 22(9):2176–2189.
- [75] Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One.* 2014; 9(6):e997

Partie 3
Surexposition au sélénium et résistance à
l'insuline: étude in silico

Partie 3. Surexposition au sélénium et résistance à l'insuline: étude in silico

1. Introduction

Plusieurs études non liées indiquent qu'un statut élevé en Se ou une supplémentation peuvent être associés à un risque accru de diabète et à une résistance à l'insuline [1-6]. Un des mécanismes proposés pour expliquer cette relation est la dérégulation de l'équilibre redox cellulaire, qui peut compromettre les interactions chimiques impliquées dans la cascade de signalisation de l'insuline avec la diminution des niveaux de transcription et/ou de protéines de signalisation de l'insuline dans le foie et le muscle [7].

Certains mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets toxiques du Se. D'une part, la toxicité peut être attribuée à la capacité des composés séléniés à induire un stress oxydatif et à générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) à forte dose [8]. D'autre part, le sélénium présent en excès dans l'organisme pourrait affecter le métabolisme et la fonction des composés soufrés [9]. En effet, le Se et le soufre (S) ont des propriétés chimiques et physiques très similaires et la plupart des enzymes impliquées dans le métabolisme du soufre ne font pas la différence entre les deux éléments chalcogènes [10]. Chez les bactéries et les eucaryotes, les acides aminés SeCys et SeMet peuvent incorporer des protéines de façon aléatoire, en raison de la grande analogie entre ces acides aminés et les acides aminés soufrés ; la cystéine (Cys) et la méthionine, où le Se remplace le S [11]. La substitution du S par le Se dans les systèmes enzymatiques entraîne une inhibition de leurs activités [9]. En effet, une étude récente a montré que la toxicité d'une surexposition au Se chez *Saccharomyces cerevisiae* est due à une mauvaise incorporation de la SeCys dans les protéines [11]. L'incorporation de la SeCys aux codons de Cys en raison de l'incapacité de la cysteinyl-ARNt synthetase à discriminer la SeCys, conduit à une agrégation des protéines ou à une inactivation fonctionnelle [12].

Le récepteur de l'insuline (RI) joue un rôle clé dans la régulation et l'homéostasie du glucose, et son dysfonctionnement peut entraîner toute une série de manifestations cliniques, notamment le diabète sucré et le cancer [13].

Le RI se compose de deux chaînes extracellulaires α reliées par des ponts disulfure à deux chaînes transmembranaires β . Les chaînes α ont un domaine complet

de liaison aux hormones [13].

L'énergie d'interaction du RI avec l'insuline sera calculée dans les deux cas pour vérifier si la substitution de la Cys par la SeCys pourrait conduire à une déstabilisation du complexe protéine-ligand et ainsi être à l'origine d'une résistance à l'insuline ou du diabète.

2. Matériel et méthodes

2.1. Modélisation moléculaire

2.1.1. Présentation des protéines

Insuline: L'insuline mature est constituée de deux chaînes polypeptidiques. Une chaîne A de vingt-et-un (21) résidus constituée de deux hélices α séparées par un segment de polypeptide étendu et une chaîne B de trente (30) résidus contenant une hélice centrale α . Deux ponts disulfure inter-chaîne les relient. La chaîne A contient un pont intra-chaîne. L'insuline forme des dimères à travers une feuillure β composée des deux parties C-terminales de la chaîne B, et en présence de zinc forme des hexamères à travers une surface située sur le côté opposé de la molécule [14].

Le récepteur d'insuline (RI): est un hétérodimère α - β appartenant à la famille des récepteurs de tyrosine kinase [15]. Il est constitué de quatre peptides glycosylés liés par des ponts disulfures. Ces derniers forment une glycoprotéine de 400 kilodaltons (kDa). Il existe deux paires de sous-unités : deux sous-unités transmembranaires (β) (80 kDa) ont une activité enzymatique de tyrosine kinase, et deux sous-unités α (120 kDa) se trouvent à la surface de la membrane cellulaire et chaque chaîne α possède un domaine complet de liaison aux hormones [15]. L'ectodomaine du RI comprend deux domaines répétitifs riches en leucine (L1 et L2), une région riche en cystéine (RC) et trois domaines de fibronectine de type III (FN1, FN2 et FN3, respectivement) (Figure 1) [13]. Un domaine d'insertion (ID) se trouve dans la FN2 et contient le site protéolytique $\alpha\beta$. Une seule liaison disulfure intra-monomère relie la chaîne α à la chaîne β , l'homodimère $(\alpha\beta)_2$ étant stabilisé par deux liaisons disulfure [13]. L'ectodomaine a une forme cylindrique [16].

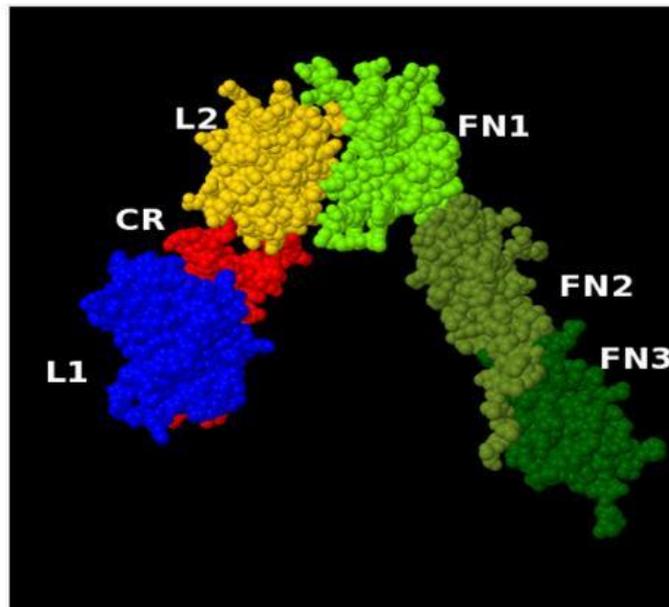


Figure 1. Organisation des six domaines de la partie extracellulaire du RI selon McKern NM , 2006

L1, L2 : domaines répétitifs riches en leucine ; CR : domaine riche en cystéine ;
 FN1-FN2-FN3 : trois domaines de fibronectine de type III

2. 1. 2. Logiciels

Plusieurs logiciels ont été utilisés ; AutoDock et Vina 4. 2 [18], Discovery Studio v17.2.0.16349 [19] et le logiciel Moe [20] pour la préparation de structures tridimensionnelles, la localisation des sites de liaison et l'arrimage moléculaire.

2. 1. 3. Docking moléculaire

La structure tridimensionnelle du complexe RI avec une molécule d'insuline (6CE7. Protein Data Bank (PDB)) a été obtenue de la banque de données sur les protéines RCSB.PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Avant l'amarrage, la structure de la protéine (receptor.PDB) et du ligand (ligand.PDB) a été enregistrée séparément par le logiciel Discovery Studio 2017 R2 Client.

La substitution de la Cys par la SeCys avait été faite dans le RI par le logiciel Moe. La séquence obtenue est donnée dans la figure 2. Cette dernière représente les acides aminés des chaînes du RI, toutes les Cys sont remplacées par des SeCys et elles sont encadrées en jaune.



Figure 2. Acides aminés des chaînes du RI (séquence réceptrice avec les sélénocystéines)

La couleur Jaune : SeCys

Le docking moléculaire permet de placer deux molécules dans une configuration favorable grâce à leurs caractéristiques topographiques. En pratique, l'arrimage moléculaire a été une technique importante pour la modélisation des interactions entre protéines et ligands et a été utilisé dans les études des bases structurales des fonctions biologiques. Des paramètres essentiels tels que les atomes d'hydrogène et les charges de kollman ont été ajoutés à la structure modélisée des protéines à l'aide de l'outil AutoDock. La grille a ensuite été générée à l'aide du programme AutoGrid de manière à couvrir l'ensemble des sites de liaison des protéines et à permettre au ligand de se déplacer librement dans ce site. Pour l'inhibiteur, des charges de type Gasteiger ont été attribuées à l'aide d'AutoDock Tool. Les autres paramètres d'arrimage ont été réglés sur les valeurs par défaut du logiciel. Une fois l'amarrage terminé, le modèle amarré a été classé en fonction de son énergie amarrée, telle qu'elle est mise en œuvre dans le programme AutoDock.

L'arrimage moléculaire des ligands au site de liaison RI a été effectué à l'aide du logiciel AutoDockVina. Les tests d'amarrage ont été effectués avec un rayon de 126 ångström (Å) avec les coordonnées x : 141,625, y : 159.172 et z : 163.022

pour le complexe avec Cys et x : 1.379, y : 95,648 et z : 46,13 pour le complexe avec SeCys. La meilleure pose d'amarrage de chaque ligand dans le complexe avec RI a été obtenue sur la base des scores et de la valeur de l'énergie de liaison. Le complexe amarré a été analysé à l'aide de BIOVIA Discovery Studio Visualizer pour montrer le type d'interactions entre les ligands et le RI, afin de déterminer la distance des ligands par rapport au site de liaison sur le RI.

3. Résultats

3.1. Approche de la modélisation: comparaison entre les complexes récepteur/insuline avec Cys et avec SeCys

Par une approche *in silico*, l'interaction de l'insuline avec son récepteur a été étudiée dans deux modèles différents. Le premier en gardant les résidus cystéines naturellement présents dans le récepteur et le second en les remplaçant par des résidus sélénocystéines.

La différence entre les deux modèles étudiés est la nature et le nombre d'interactions et donc l'affinité entre les résidus du récepteur et l'insuline. Les tableaux 1 et 2 montrent les résultats des calculs de l'énergie d'interaction. Chaque tableau donne les 9 meilleures poses (mode) du complexe (où le complexe adaptera les conformations les plus stables, c'est-à-dire avec le niveau d'énergie le plus bas) avec leurs énergies en ordre croissant. La première est la meilleure pose correspondant à l'énergie la plus faible.

Tableau 1. Énergies d'interaction du complexe avec la Cys

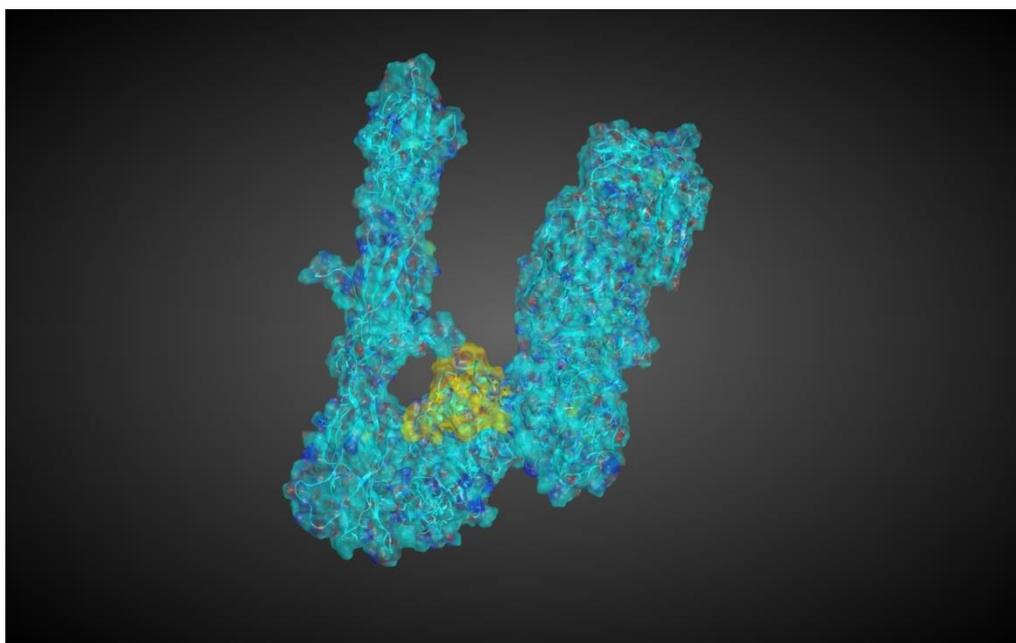
Mode	Affinité (kcal/mol)	Distance du meilleur rmsd 1.b (Å)	Meilleur mode rmsdu.b (Å)
1	-6.2	0.000	0.000
2	-5.8	1.518	2.628
3	-5.8	6.116	14.995
4	-5.7	6.215	14.820
5	-5.7	6.608	14.865
6	-5.6	1.665	2.611
7	-5.6	1.903	3.479
8	-5.3	1.954	4.407
9	-5.3	6.372	15.820

Tableau 2. Énergies d'interaction du complexe avec la SeCys

Mode	Affinité (kcal/mol)	Distance du meilleur rmsd 1.b (Å)	Meilleur mode rmsdu.b (Å)
1	-4.1	0.000	0.000
2	-3.5	1.583	2.062
3	-3.4	3.334	17.578
4	-3.4	2.961	9.834
5	-3.2	1.942	2.606
6	-3.1	3.351	17.783
7	-3.1	3.838	19.131
8	-2.9	3.598	18.266
9	-2.8	3.515	9.096

On observe que l'énergie d'interaction du RI avec l'insuline dans le cas du complexe avec Cys est la plus faible, elle est de -6,2 kilocalories/mole (kcal/mol) alors que dans le second modèle avec la SeCys, elle est de -4,1 kcal/mol.

Les interactions entre l'insuline et son récepteur par AutoDock dans les deux cas, sont illustrées dans les figures 3 et 4. La figure 3 représente l'interaction dans le cas normal et la figure 4 après la substitution de la Cys par la SeCys.

**Figure 3.** Complexe récepteur-insuline avec cystéines

Couleur bleue : RI ; couleur jaune : insuline

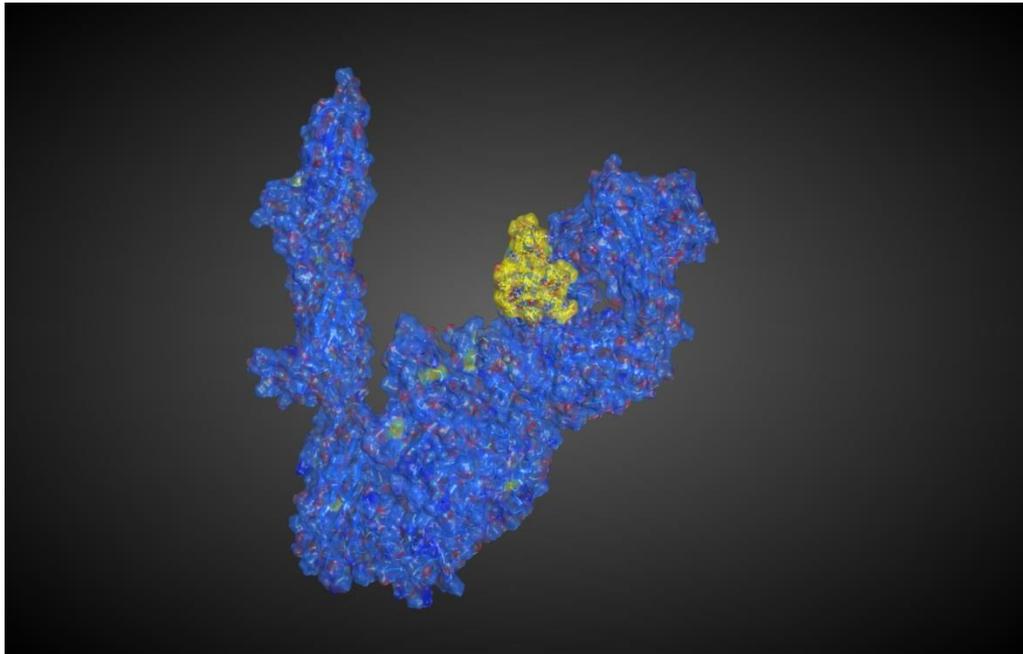


Figure 4. Complexe récepteur-insuline avec sélénocystéines

Couleur bleue : RI ; jaune couleur : insuline

Les tableaux 3 et 4 montrent les liens d'interaction entre l'insuline et son récepteur dans les deux cas. Dans ces deux tableaux, nous avons mentionné le nombre et les types d'acides aminés qui forment les liaisons entre le RI et l'insuline. Dans le premier cas, le tableau 3 indique que quatre acides aminés de l'insuline forment sept liaisons avec le RI, alors que dans le cas d'une mauvaise incorporation de la SeCys, seuls trois acides aminés forment six liaisons avec le RI (tableau 4). Nous avons également souligné le type de liaison et les distances entre chaque deux acides aminés.

Tableau 3. Liens d'interaction entre l'insuline et le RI avec Cys

Les acides aminés du RI (de la même chaîne P)	Les acides aminés de l'insuline	Nombre de liaisons	Les types de liaisons (les distances entre chacun des deux acides aminés)
Acide Aspartique (Asp)142	Arg 22 (chaîne B)	1	Attractive charges interaction (5.08 ångström (Å))
Valine (Val) 324	Tyr 16 (chaîne B)	1	Conventional hydrogen bond interaction (3.06 Å)
Serine (Ser) 116	Asn 21 (chaîne A)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.89 Å)
Asparagine (Asn) 348	Val 12 (chaîne B)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.08 Å)
	Tyr 16 (chaîne B)	3	Carbon-hydrogen bond interaction (1.73 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (2.15 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (1.76 Å)

Tableau 4. Les liaisons d'interaction entre l'insuline et le RI avec la SeCys

Les acides aminés du RI (de la même chaîne A)	Les acides aminés de l'insuline	Le nombre de liaisons	Les types de liaisons (les distances entre chacun des deux acides aminés)
Asp 66	Arg 22 (chaîne B) Glu 21 (chaîne B)	2	Carbon-hydrogen bond interaction (2.38 Å) Conventional hydrogen bond interaction (2.96 Å)
Val 64	Arg 22 (chaîne B)	1	Carbon-hydrogen bond interaction (2.20 Å)
Ser 62	Glu 17 (chaîne A)	2	Conventional hydrogen bond interaction (2.72 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (2.04 Å)
Glycine (Gly) 63	Glu 17 (chaîne A)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.72 Å)

En comparant nos résultats avec l'organisation des six domaines de la partie extracellulaire du RI (figure 1), nous notons que le domaine de liaison de l'insuline sur son récepteur a été changé d'un site à un autre, suite au changement de conformation du récepteur avec la SeCys.

Nous observons aussi que les liaisons entre l'insuline et son récepteur dans le premier cas sont plus fortes que dans le deuxième cas, bien qu'elles soient de même nature car les distances des liaisons dans le premier complexe sont plus proches.

En outre, il existe une liaison supplémentaire de type " attractive charges interaction " dans le complexe avec la Cys, ce qui explique la déstabilisation du complexe protéine-ligand avec la SeCys et éventuellement la résistance à l'insuline.

4. Discussion

En 2007, Strange et al, ont montré qu'une supplémentation en Se constituait un facteur de risque pour le diabète de type 2. Depuis, l'engouement de la communauté scientifique pour cet oligoélément s'est vu diminuer. La relation entre la surexposition au Se, la résistance à l'insuline et le risque de diabète de type 2 représente une nouvelle voie dans la recherche sur le Se [3, 21-24]. Certaines études suggèrent que les effets néfastes du Se apparaissent à des concentrations étonnamment faibles en raison de son potentiel de bioaccumulation, en particulier dans les régions où le sol est naturellement riche en Se, ou à proximité de certains sites industriels [25, 26].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre le diabète et le Se. Cependant, la possibilité d'une mauvaise incorporation de la SeCys en cas de surexposition au Se n'a pas été débattue.

La sélénocystéine est le 21^{ème} acide aminé codé par le codon UGA. Dans les ARNm de la sélénoprotéine, l'insertion co-translationnelle de SeCys se produit lorsque le ribosome rencontre un codon UGA, qui est normalement utilisé comme codon stop dans d'autres ARNm cellulaires [27]. Cependant, à des doses élevées de Se, dans les bactéries et les eucaryotes, la SeCys peut être incorporée dans les protéines à la place de la Cys, générant des protéines contenant un séléno-aminoacide non codé génétiquement, qui devrait provoquer des altérations structurelles et fonctionnelles [11].

La modélisation moléculaire est un outil bioinformatique pour l'étude des phénomènes biologiques à l'échelle atomique, cette modélisation informatique a un potentiel énorme pour faire des prédictions précises et fournir des informations qui peuvent guider la conception moléculaire [28]. Cette dernière est également une méthode utilisée pour calculer l'orientation préférée d'une molécule par rapport à une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable [29], dans ce cas l'insuline et son récepteur. La formation de ce complexe joue un rôle essentiel dans la transduction du signal. L'hypothèse testée dans cette étude est la mauvaise incorporation de SeCys dans le récepteur de l'insuline et sa conséquence sur le complexe insuline/RI.

Les résultats du docking moléculaire montrent que le complexe avec Cys est énergétiquement plus faible (-6,2 kcal/mol) que le complexe avec SeCys (-4,1 kcal/mol). Cette énergie nous donne une estimation de l'affinité entre l'insuline et son récepteur dans les deux cas (le degré de complexation de l'insuline à son RI), donc le complexe le plus stable est celui avec l'énergie minimale du score. Par conséquent, la substitution de Cys par SeCys au niveau du RI ne conduit pas à une stabilisation du système d'un point de vue énergétique.

La déstabilisation du complexe RI/insuline dans le cas d'une mauvaise incorporation de SeCys, observée lors de l'amarrage, doit être confirmée par des simulations de dynamique moléculaire. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer la mauvaise incorporation des sélénocystéines dans les protéines, en particulier dans les cellules humaines.

La différence d'énergie peut s'expliquer par le changement du domaine de liaison de l'insuline sur son récepteur suite au changement de conformation du RI avec la SeCys. Dans le cas de la Cys, l'insuline se lie avec une grande affinité sur les deux sous-unités α du site principal, ce qui permet au récepteur d'être entièrement activé. Dans le cas de la SeCys, l'insuline occupe un second site de faible affinité, ne permettant donc pas le déclenchement de l'activité thyrosine kinase [30].

La biologie structurale de l'ectodomaine RI est incomplètement comprise [13]. Des expériences biochimiques et de mutagenèse ont permis de cartographier deux sites de liaison distincts, appelés sites 1 et 2 sur le RI [31, 32]. La plupart des informations disponibles se limitent à la structure de l'interface du site 1. Le site 1

se compose du segment α CT d'une chaîne de récepteur d'insuline α et de la feuille centrale β de la L1 de l'autre chaîne α dans le dimère du récepteur d'insuline [33].

Le site 2 du récepteur a été cartographié par mutagenèse par balayage à l'alanine dans les régions de la boucle près de la jonction des régions FN1 et FN2 de la sous-unité α [33].

L'affinité de la liaison avec le site 1 est supérieure à celle du site 2. En effet, le site 1 a une constante de dissociation K_d d'environ 6 nanomolaires (nM) contre 400 nM pour le site 2 [33]. Normalement, l'insuline se lie avec une grande affinité au site primaire (site 1), ce qui permet au récepteur d'être pleinement activé. En cas de mauvaise incorporation de SeCys dans le RI, l'insuline se lie avec moins d'affinité à un autre domaine, probablement le site 2.

Cela confirme nos conclusions sur les types de liaisons trouvées, où les liens entre l'insuline et son récepteur dans le premier cas sont plus forts que dans le deuxième cas, bien qu'ils soient de même nature car les distances des liaisons dans le premier complexe sont plus proches. En outre, le nombre de liaisons entre l'insuline et son récepteur dans les deux cas est différent. En effet, sept liaisons entre l'insuline et son récepteur ont été trouvées dans le cas du complexe Cys contre six liaisons dans le deuxième cas. Cela pourrait expliquer la déstabilisation du complexe protéine-ligand avec SeCys et donc l'éventuelle résistance à l'insuline.

Les taux de mauvaise incorporation des acides aminés en général varient considérablement entre les organismes et les différentes conditions environnementales [34]. Un taux d'erreur global d'environ 3‰-5‰ lors de la traduction est considéré comme compatible avec la physiologie normale [35]. Lorsque ce taux dépasse 1 %, il est généralement nuisible et peut entraîner une pathogenèse [34]. Dans le cas des analogues d'acides aminés, il est rapporté que des niveaux intracellulaires élevés, générés dans le "pool synthétique", ont une forte probabilité d'être incorporés dans les protéines [36]. D'autre part, les analogues d'acides aminés peuvent être incorporés dans les protéines après ingestion orale et il existe de nombreuses preuves que cela se produit in vivo [36]. Malheureusement, la mauvaise incorporation des analogues d'acides aminés dans les systèmes des mammifères n'a pas été bien étudiée [36].

En principe, dans le cas d'une surexposition au Se, l'excès de Se est méthylé pour être exhalé ou excrété [11]. La méthylation des composés de Se nécessite des groupes thiol tels que le glutathion réduit [8]. On considère généralement que le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline sont associés à un stress oxydatif accru [37]. Ainsi, la toxicité du Se se produirait lorsque l'oxydation du thiol dépasse la capacité du système antioxydant à capter les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité enzymatique à méthyler les métabolites excessifs du Se [23].

En fait, les propriétés antioxydantes des sélénoprotéines ont conduit à penser que le Se a un effet protecteur contre le diabète, alors que les études les plus récentes indiquent qu'un apport alimentaire élevé de Se et/ou des concentrations excessives de Se dans le sol pourraient augmenter le risque de diabète de type 2 [1, 3, 22, 38]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre la surexposition au Se et la résistance à l'insuline et le diabète, mais jusqu'à présent, ces discussions restent spéculatives [3]. La variabilité inter-individuelle doit être prise en compte [32]. Une explication mécaniste qui semble proche de l'hypothèse testée dans cette étude est le fait qu'un apport alimentaire élevé en Se pourrait conduire à la liaison non spécifique de la SeMet remplaçant la méthionine dans l'albumine et d'autres protéines [31].

5. Conclusion

L'action de la surexposition au Se dans la pathogenèse du diabète de type 2 et de l'insulinorésistance n'est pas élucidée. Les résultats de cette étude *in silico* prédisent que la mauvaise incorporation de SeCys dans la protéine au lieu de la Cys pourrait entraîner une déstabilisation du complexe insuline-récepteur et donc une possible résistance à l'insuline.

La contribution de la surexposition au Se à l'insulinorésistance reste à évaluer plus précisément pour éviter tout risque de diabète, en particulier lors de différentes expositions: professionnelle, pollution, par des compléments alimentaires ou des composés thérapeutiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Behar A, Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek Y, Belhadj M, Benslama Y et al. Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2020; doi:10.1016/j.nupar.2020.04.005.
- [2] Wang Q Q, Yu S C, Xu C D, Liu JJ, Li Y Q, Zhang M H et al. Association between Selenium in Soil and Diabetes in Chinese Residents Aged 35–74 Years: Results from the 2010 National Survey of Chronic Diseases and Behavioral Risk Factors Surveillance* *Biomed Environ Sci*, 2020; 33(4): 260-268 doi: 10.3967/bes2020.035.
- [3] Siddiqi M, Sun C, Wu X, Shah I and Mehmood A. The Correlation between Dietary Selenium Intake and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Population-Based Study on NorthChinese Adults. Volume 2020; 10 pages | <https://doi.org/10.1155/2020/8058463>.
- [4] Vinceti M, Filippini T, Rothman, K J. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2018; 33 789-810.
- [5] Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 40:91–6.
- [6] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147:217-223.
- [7] Zeng MS, Li X, Liu Y, Zhao H, Zhou JC, Li K et al. A high-selenium diet induces insulin resistance in gestating rats and their offspring. *Free Radical Biol Med*. 2012; 52:1335–1342.
- [8] Spallholz JE. Free radical generation by selenium compounds and their prooxidant toxicity. *Biomed Environ Sci* 1997; 10: 260–70.
- [9] Hondal R J, Marino S M, and Gladyshev V N. Selenocysteine in thiol/disulfide-like exchange reactions. *Antioxid. Redox Signal*. 2012; 18, 1675–1689. doi: 10.1089/ars.2012.5013.
- [10] Stadtman TC. Selenium biochemistry. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 111-27.
- [11] Lazard M, Dauplais M, Blanquet S and Plateau P. Recent advances in the mechanism of selenoamino acids toxicity in eukaryotic cells. *BioMol Concepts* 2017; 8(2): 93–104.
- [12] Hoffman K S, Vargas-Rodriguez O, Bak D W, Mukai T, Woodward L K, Weerapana E et al. A cysteinyl-tRNA Synthetase Variant Confers Resistance Against Selenite Toxicity and Decreases Selenocysteine Misincorporation. 2019 Aug 23; 294(34):12855-12865. doi: 10.1074/jbc.RA119.008219. Epub 2019 Jul 11.
- [13] Croll TI, Smith BJ, Margetts MB, Whittaker J, Weiss MA, Ward CW et al. Higher-Resolution Structure of the Human Insulin Receptor Ectodomain: Multi-Modal

Inclusion of the Insert Domain. *Structure*. March 1, 2016; 24, 469–476.

[14] Baker EN, Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM, Dodson EJ, Dodson GG et al. The structure of 2Zn pig insulin crystals at 1.5Å° resolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1988; 319: 369–456.

[15] Tatnell MA, Jones RH, Willey KP, Schuttler A, Brandenburg D. Evidence concerning the mechanism of insulin-receptor interaction and the structure of the insulin receptor from biological properties of covalently linked insulin dimers. *Biochem. J* 1983; 216 687-694.

[16] Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64 873-91.

[17] McKern NM, Lawrence MC, Streltsov VA, Lou MZ, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Frenke Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature* 2006; 443 218-221.

[18] Trott O, Olson AJ. AutoDockVina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem* 2010; 31 455–461.

[19] Dassault Systèmes. BIOVA. BIOVA Discovery Studio Visualizer; 2017.

[20] Molecular Operating Environment (MOE) ChemicalComputing Group, Montreal, Quebec, Canada 10; 2012.

[21] Behar, Ammaria; Dennouni- Medjati, Nouria; Harek, Yahia; Dali- Sahi, Majda; Belhadj, Moussa; Meziane, Fatima Zahra. Selenium overexposure induces insulin resistance: In silico study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(6), 1651–1657. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.005

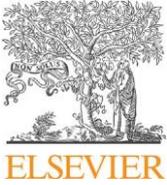
[22] Wang Q Q, Yu S C, Xu C D, Liu JJ, Li Y Q, Zhang M H et al. Association between Selenium in Soil and Diabetes in Chinese Residents Aged 35–74 Years: Results from the 2010 National Survey of Chronic Diseases and Behavioral Risk Factors Surveillance* *Biomed Environ Sci*, 2020; 33(4): 260-268 doi: 10.3967/bes2020.035.

[23] Jablonska E et Vinceti M. Selenium and human health: Witnessing a Copernican revolution? *J Environ Sci Health C* 2015; 33(3): 328-368. doi:10.1080/10590501.2015.1055163

[24] Rocourt CRB and Cheng WH. Selenium supranutrition: are the potential benefits of chemoprevention outweighed by the promotion of diabetes and insulin resistance? *Nutrients* 2013; 5, 1349±1365. [https:// doi.org/10.3390/nu5041349](https://doi.org/10.3390/nu5041349) PMID: 23603996).

[25] Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek H et Y Harek. Statut en sélénium de la population d'une région côtière de l'Ouest algérien à forte activité anthropique. *Environnement, Risques & santé* 2019 ; Vol. 18, n 3, mai-juin 2019.

- [26] Cao S, Duan X, Zhao X, et al. Health risks from the exposure of children to As, Se, Pb and other heavy metals near the largest coking plant in China. *Sci Total Environ* 2014 ; 472 : 1001-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.124
- [27] Chambers I, Frampton J, Goldfarb P, Affara N, McBain W, Harrison PR. The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: The selenocysteine in the active site is encoded by the 'termination' codon, TGA. *EMBO J.* 1986 Jun; 5(6):1221–7.
- [28] Roy K, Kar S, and Das R N. Other Related Techniques. *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment.* 2015; 357–425. doi:10.1016/b978-0-12-801505-6.00010-7.
- [29] Kolb P, Ferreira RS, Irwin JJ, Shoichet BK. Docking and chemoinformatic screens for new ligands and targets. *Curr Opin Biotech* 2009; 20:42936.
- [30] Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 972-9.
- [31] Burk R F. “Selenium, an antioxidant nutrient,” *Nutrition in Clinical Care.* 2002; vol. 5, no. 2, pp. 75–79.
- [32] Vinceti M, Wei E T, Malagoli C, Bergomi M, and Vivoli G. “Adverse health effects of selenium in humans,” *Reviews on Environmental Health.* 2001; vol. 16, no. 4, pp. 233–251.
- [33] Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, Whittaker LJ, Kong GKW, Smith BJ, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature.* 2013; 493:241–245. [PubMed: 23302862]).
- [34] Ou X, Cao J, Cheng A, Peppelenbosch MP, Pan Q. Errors in translational decoding: tRNA wobbling or misincorporation? *PLoS Genet* 2019;15(3): e1008017. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008017>.
- [35] Yadavalli SS, Ibbá M. Selection of tRNA charging quality control mechanisms that increase mistranslation of the genetic code. *Nucleic Acids Research.* 2013; 41(2):1104–12. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1240> PMID: 23222133.
- [36] Rodgers K J, Shiozawa N. Misincorporation of amino acid analogues into proteins by biosynthesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 40. 2008; 1452–1466. doi:10.1016/j.biocel.2008.01.009.
- [37] Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications, *Int. J. Mol. Sci* 2013; 14 (11) 21525–21550.
- [38] Wei J, Zeng C, Gong QY, Yang HB, Li XX, Lei GH, Yang TB. The association between dietary selenium intake and diabetes: a crosssectional study among middle-aged and older adults. *Nutr J* 2015; 14:18.



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

Selenium overexposure induces insulin resistance: *In silico* studyAmmaria Behar^{*}, Nouria Dennouni- Medjati, Yahia Harek, Majda Dali- Sahi, Moussa Belhadj, Fatima Zahra Meziane

Aoubekr Belkaid University of Tlemcen, Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Tlemcen 13000, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 May
2020 Received in
revised form 4
August 2020
Accepted 5 August 2020

Keywords:
Selenocyst
eine
Cysteine
Insulin receptor
Insulin
resistance
Molecular
modeling

ABSTRACT

Background and aims: Several studies raise concerns about the possible association of high selenium exposure with insulin resistance and type 2 diabetes. This *in silico* study proposes a possible mechanism of insulin resistance in the case of overexposure to selenium.

Method: A study was carried out using molecular modeling, where cysteines of the insulin-receptor are replaced by selenocysteines. Calculation of the interaction energy of the receptor was performed in both cases with Auto Dock Tools and Vina 4.2 software to predict whether the substitution of amino acid could lead to destabilization of the protein-ligand complex and therefore possibly insulin resistance. Finally, the docked complex was analyzed by using BIOVIA Discovery Studio Visualizer to show the type of interactions between the ligands and insulin-receptor, and to determine the distance of the ligands from the binding site on insulin-receptor.

Results: The results show that the substitution of cysteine by selenocysteine in the insulin receptor does not lead to stabilization of the complex receptor/insulin, but to its disruption. In addition, the types and the number of bonds between insulin and its receptor in the two cases are different, where 7 strong bonds between insulin and its receptor were found in the case of the cysteine complex compared to 6 weak bonds in the second case.

Conclusion: Findings of this study suggest that misincorporation of selenocysteines in insulin receptor could lead to destabilization of the insulin-receptor complex and therefore may possibly cause an insulin resistance.

© 2020 Diabetes India. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Selenium (Se), at adequate dose, is an essential trace element for redox homeostasis and it is necessary for cellular functions and antioxidant defense. At high dose it becomes toxic. The range between deficiency and toxicity being very narrow [1,2].

Se and sulfur (S) have very similar chemical and physical properties and most enzymes involved in S metabolism do not discriminate between the two chalcogen elements [3]. In bacteria and eukaryotes, the amino acids selenocysteine (SeCys) and selenomethionine (SeMet) can incorporate randomly into proteins, due to the great analogy between these amino acids and S amino acids;

cysteine (Cys) and methionine, where Se replaces S [4].

The mechanisms of Se toxicity in humans are still not fully understood.

Selenium present in excess in the body could affect the metabolism and function of S compounds [5]. The substitution of S by Se in enzyme systems leads to an inhibition of their activities [5]. On the other hand, toxicity can be attributed to the ability of seleno-compounds to induce oxidative stress and to generate reactive oxygen species (ROS) at high dose [6]. However, a recent study has shown that toxicity of overexposure to Se in *Saccharomyces cerevisiae* is due to SeCys misincorporation in proteins [4].

Indeed, the incorporation of SeCys at Cys codons because of the inability of cysteinyl-tRNA synthetase to discriminate against SeCys, leads to protein aggregation or functional inactivation [7].

Several unrelated studies indicate that high Se status or Se supplementation is associated with an increased diabetes risk and insulin resistance [8e19]. One of the mechanisms proposed to explain this relationship is the deregulation of cellular redox balance, which can compromise the chemical interactions involved in

^{*} Corresponding author. 22, Street Abi Ayad Abdelkrim Fg Pasteur, 13000, Tlemcen, Algeria.

E-mail addresses: beharammaria@gmail.com (A. Behar), dennouria@yahoo.fr (N. Dennouni- Medjati), y_harek63@yahoo.fr (Y. Harek), fdali13@yahoo.fr (M. Dali-Sahi), belhadjmoussa@live.fr (M. Belhadj), tema-mez@outlook.fr (F.Z. Meziane).

List of abbreviations

(Se)	Selenium
(IR)	Insulin receptor
(GPx)	Glutathione peroxidase
(SeCys)	Selenocysteine
(Cys)	Cysteine
(SeMet)	Selenomethionine; (ROS) Reactive oxygen species
(PDB)	Protein Data Bank (kDa) Kilodalton
(Å)	ångström
(SeP)	Selenoprotein P
(Kcal)	Kilocalorie
(mol)	Mole
(nM)	Nanomolar
(Asp)	Aspartic acid
(Val)	Valine;
(Ser)	Serine;
(Asn)	Asparagine
(Gly)	Glycine;
(CT)	C terminal

the insulin-signaling cascade and with decreased transcript and/or protein levels of insulin signaling proteins in the liver and muscle [19].

The insulin receptor (IR) plays a key role in the regulation and homeostasis of glucose, and its dysfunction can lead to a range of clinical manifestations, including diabetes mellitus and cancer [20]. The IR consists of two extracellular a chains linked by disulfide bridges to two transmembrane b chains. The a chains have a complete hormone binding domain [20].

Thanks to an *in silico* approach; we replaced the Cys residues of this transmembrane protein with SeCys residues, in order to study the interaction between insulin and its receptor (IR) in this case. The interaction energy of IR with insulin will be calculated in both cases to check whether the substitution of Cys by SeCys could lead to destabilization of the protein-ligand complex and thus propose a hypothesis to explain a possible mechanism of insulin resistance in the case of overexposure to Se.

2. Materials and methods

2.1. Molecular modeling

2.1.1. Protein presentation

Insulin: mature insulin consists of two polypeptide chains. An A chain of twenty one (21) residues made of two α -helices separated by a stretch of extended polypeptide and a B chain of Thirty (30) residues containing a central α -helix. Two inter-chain disulfide bridges link them. The A chain contains an intra-chain bridge. Insulin forms dimers through a β sheet made of the two C-terminal portions of the B chain, and in the presence of zinc forms hexamers through a surface located on the opposite side of the molecule [21]. Insulin receptor (IR) : is a heterodimer a-b belonging to the tyrosine kinase receptor family [22]. It consists of four glycosylated peptides linked by disulfide bridges. The latter form a glycoprotein of 400 kDa (kDa). There are two pairs of subunits: two trans- membrane subunits (b) (80 kDa) have tyrosine kinase enzyme activity, and two a subunits (120 kDa) are on the surface of the cell membrane and each a chain has a complete hormone binding domain [22]. The ectodomain of the IR comprises two leucine-rich

repeat domains (L1 and L2), a cysteine-rich region (CR), and three fibronectin type III domains (FN1, FN2 and FN3, respectively) (Fig. 1) [20]. An insert domain (ID) lies within FN2 and contains the α proteolytic site. A single intra-monomer disulfide bond links the a chain to the b chain, with the (ab)₂ homodimer stabilized by two disulfide bonds [20]. The ectodomain has a cylindrical shape [23].

2.1.2. Software

AutoDock Tools and Vina 4.2 [24], Discovery Studio v17.2.0.16349 [25] and Moe software [26] were used for three dimension structure preparation, binding site defining and molecular docking.

2.1.3. Molecular docking

The three-dimensional structure of the IR complex with an insulin molecule (6CE7. Protein Data Bank (PDB)) was obtained from the RCSB.PDB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Before docking, the structure of the protein (receptor.PDB) and ligand (ligand.PDB) were recorded separately by Discovery Studio 2017 R2 Client software.

The substitution of Cys by SeCys had been done in the IR by the Moe software. The sequence obtained is given in Fig. 2. The latter represents the amino acids of the IR chains, all the Cys are replaced by SeCys and they are framed in yellow.

Molecular docking fits two molecules in favorable configuration using their topographical features. Practically molecular docking has been an important technique for the modeling protein-ligand interactions and has been used in studies of the structural basis of biological functions. Essential parameters like hydrogen atoms, and kollman charges were added to the modelled protein structure using AutoDock Tool. Grid box was then generated using AutoGrid program so that it covers the entire protein binding sites and make the ligand to move freely in that site. For the inhibitor, charges of the Gasteiger type were assigned using AutoDock Tool. Other docking parameters were set to the software's default values. After docking completion the docked model was ranked according to

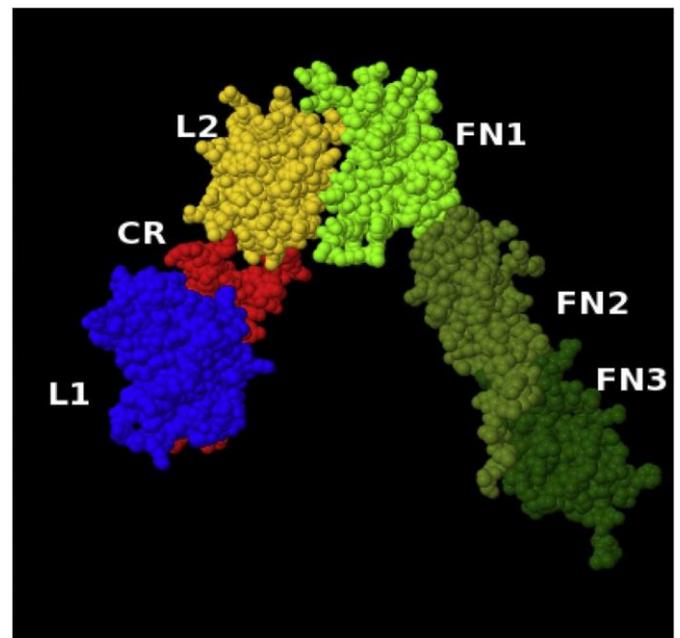


Fig. 1. Organization of the six domains of the extracellular part of the IR [27]. L1, L2: leucine-rich repeat domains; CR: cysteine-rich domain; FN1-FN2-FN3: three fibronectin type-III domains

their docked energy as implemented in the AutoDock program.

Molecular docking of ligands at the IR binding site was performed using AutoDockVina software. The docking tests were carried out with a radius of 126 Å with the coordinates x: 141.625, y: 159.172 and z: 163.022 for the Cys complex and x: 1.379, y: 95.648 and z: 46.13 for the SeCys complex. The best ranked docking pose of each ligand in complex with IR was obtained based

on the scores and the binding energy value. The docked complex was analyzed by using BIOVIA Discovery Studio Visualizer to show the type of interactions between the ligands and IR, to determine the distance of the ligands from the binding site on IR.

3. Results

3.1. Modeling approach: comparison between receptor/insulin complexes with Cys and with SeCys

We applied the molecular modeling to discover who has the lowest interaction energy between insulin and its receptor in both case. For this purpose, we launched calculations by the AutoDock Tools-1.5.6rc3 software.

The difference between the two models is the nature and the number of interactions and therefore the strength of interaction between receptor residues and insulin. Tables 1 and 2 show the results of the interaction energy calculations and each table gives 9 best poses (mode) of the complex (where the complex will adapt the most stable conformations, i.e. with the lowest energy level)

with their energies in ascending order. The first and the best pose correspond to the lowest energy.

We observe that the interaction energy of IR with insulin in the case of the Cys complex is the lowest, and it is 6.2 kilocalorie/mole (kcal/mol) while in the second case with SeCys, it is 4.1 kcal/mol. The interactions between insulin and its receptor by AutoDok in both cases are shown in Figs. 3 and 4. Fig. 3 represents the interaction in the normal case, i.e. with the Cys, and Fig. 4 after the

replacement of the Cys by the SeCys.

Tables 3 and 4 show the interaction bonds between insulin and its receptor in both cases. In these two tables, we mentioned the number and types of amino acids that form the bonds between IR and insulin. In the first case, Table 3 indicates that four amino acids of insulin form seven bonds with IR, while in the case of mis-incorporation of SeCys, only three amino acids form six bonds with the RI (Table 4). We also emphasized the type of bond and the distances between each two amino acids.

By comparing our results with the organization of the six domains of the extracellular part of the IR (Fig. 1), it should be noted that the insulin binding domain on its receptor has been changed from one domain to another, following the change in conformation of the receptor with the SeCys.

Comparing the types of bonds in the two cases: the bonds between insulin and its receptor in the first case are stronger than in the second case, although they are of the same nature because the distances of the bonds in the first complex are closer.

In addition, there is an additional "Attractive charges

1: 42zt si...	GLN-VAL-GLN-LEU-LYS-GLU-SER-GLY-PRO-GLY-LEU-VAL-ALA-PRO-SER-GLN-SER-LEU-SER-ILE-THR-CYX-THR-VAL-SER-GLY-PHE-PRO-LEU-THR-ALA-TYR-GLY-VAL-ASN-TRP-VAL-ARG-GLN-PRO-PRO-GLY-LYS-GLY-LEU-GLU-TRP-LEU-GLY-MET-
2: 42zt si...	ASP-ILE-VAL-MET-SER-GLN-SER-PRO-SER-SER-LEU-VAL-VAL-SER-VAL-GLY-GLU-LYS-VAL-THR-MET-SER-CYX-LYS-SER-SER-GLN-SER-LEU-LEU-TYR-SER-SER-ASN-GLN-LYS-ASN-PHE-LEU-ALA-TRP-TYR-GLN-GLN-LYS-PRO-GLY-GLN-SER-PRO-
3: 42zt si...	HIS-LEU-TYR-PRO-GLY-GLU-VAL-CYX-PRO-GLY-MET-ASP-ILE-ARG-ASN-ASN-LEU-THR-ARG-LEU-HIS-GLU-LEU-GLU-ASN-CYX-SER-VAL-ILE-GLU-GLY-HIS-LEU-GLN-ILE-LEU-LEU-MET-PHE-LYS-THR-ARG-PRO-GLU-ASP-PHE-ARG-ASP-LEU-SER-
Chain	51 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
1: 42zt si...	ILE-TRP-GLY-ASP-GLY-ASN-THR-ASP-TYR-ASN-SER-ALA-LEU-LYS-SER-ARG-LEU-SER-ILE-SER-LYS-ASP-ASN-SER-LYS-SER-GLN-VAL-PHE-LEU-LYS-MET-ASN-SER-LEU-GLN-THR-ASP-ASP-THR-ALA-ARG-TYR-TYR-CYX-ALA-ARG-ASP-PRO-TYR-
2: 42zt si...	LYS-LEU-LEU-TYR-TRP-ALA-SER-THR-ARG-GLU-SER-GLY-VAL-PRO-ASP-ARG-PHE-THR-GLY-SER-GLY-SER-GLY-THR-ASP-PHE-THR-LEU-THR-ILE-SER-SER-VAL-LYS-ALA-GLU-ASP-LEU-ALA-VAL-TYR-TYR-CYX-GLN-GLN-TYR-PHE-ARG-TYR-
3: 42zt si...	PHE-PRO-LYS-LEU-ILE-MET-ILE-THR-ASP-TYR-LEU-LEU-LEU-PHE-ARG-VAL-TYR-GLY-LEU-GLU-SER-LEU-LYS-ASP-LEU-PHE-PRO-ASN-LEU-THR-VAL-ILE-ARG-GLY-SER-ARG-LEU-PHE-PHE-ASN-TYR-ALA-LEU-VAL-ILE-PHE-GLU-MET-VAL-HIS-
Chain	101 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
1: 42zt si...	GLY-SER-LYS-PRO-MET-ASP-TYR-TRP-GLY-GLN-GLY-THR-SER-VAL-THR-VAL-SER-SER-ALA-LYS-THR-THR-PRO-PRO-SER-VAL-TYR-PRO-LEU-ALA-PRO-GLY-SER-ALA-ALA-GLN-THR-ASN-SER-MET-VAL-THR-LEU-GLY-CYX-LEU-VAL-LYS-GLY-TYR-
2: 42zt si...	ARG-THR-PHE-GLY-GLY-THR-LYS-LEU-GLU-ILE-LYS-ARG-ALA-ASP-ALA-ALA-PRO-THR-VAL-SER-ILE-PHE-PRO-PRO-SER-SER-GLU-GLN-LEU-THR-SER-GLY-GLY-ALA-SER-VAL-VAL-CYX-PHE-LEU-ASN-ASN-PHE-TYR-PRO-LYS-ASP-ILE-ASN-
3: 42zt si...	LEU-LYS-GLU-LEU-GLY-LEU-TYR-ASN-LEU-MET-ASN-ILE-THR-ARG-GLY-SER-VAL-ARG-ILE-GLU-LYS-ASN-ASN-GLU-LEU-CYX-TYR-LEU-ALA-THR-ILE-ASP-TRP-SER-ARG-ILE-LEU-ASP-SER-VAL-GLU-ASP-ASN-HIS-ILE-VAL-LEU-ASN-LYS-ASP-
Chain	151 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200
1: 42zt si...	PHE-PRO-GLU-PRO-VAL-THR-VAL-THR-ASN-SER-GLY-SER-LEU-SER-SER-GLY-VAL-HIS-THR-PHE-PRO-ALA-VAL-LEU-GLN-SER-ASP-LEU-TYR-THR-LEU-SER-SER-SER-VAL-THR-VAL-PRO-SER-SER-THR-TRP-PRO-SER-GLU-THR-VAL-THR-CYX-
2: 42zt si...	VAL-LYS-TRP-LYS-ILE-ASP-GLY-SER-GLU-ARG-GLN-ASN-GLY-VAL-LEU-ASN-SER-TRP-THR-ASP-GLN-ASP-SER-LYS-ASP-SER-THR-TYR-SER-MET-SER-SER-THR-LEU-THR-LEU-THR-LYS-ASP-GLU-TYR-GLU-ARG-HIS-ASN-SER-TYR-THR-CYX-GLU-
3: 42zt si...	ASP-ASN-GLU-GLU-CYX-GLY-ASP-ILE-CYX-PRO-GLY-THR-ALA-LYS-GLY-LYS-THR-ASN-CYX-PRO-ALA-THR-VAL-ILE-ASN-GLY-GLN-PHE-VAL-GLU-ARG-CYX-TRP-THR-HIS-SER-HIS-CYX-GLN-LYS-VAL-CYX-PRO-THR-ILE-CYX-LYS-SER-HIS-GLY-
Chain	201 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250
1: 42zt si...	ASN-VAL-ALA-HIS-PRO-ALA-SER-SER-THR-LYS-VAL-ASP-LYS-LYS-ILE-VAL-PRO-ARG-ASP
2: 42zt si...	ALA-THR-HIS-LYS-THR-SER-THR-SER-PRO-ILE-VAL-LYS-SER-PHE-ASN-ARG-ASN-GLU-NWE
3: 42zt si...	CYX-THR-ALA-GLU-GLY-LEU-CYX-CYX-HIS-SER-GLU-CYX-LEU-GLY-ASN-CYX-SER-GLN-PRO-ASP-ASP-PRO-THR-LYS-CYX-VAL-ALA-CYX-ARG-ASN-PHE-TYR-LEU-ASP-GLY-ARG-CYX-VAL-GLU-THR-CYX-PRO-PRO-PRO-TYR-TYR-HIS-PHE-GLN-ASP-

Fig. 2. Amino acids of the IR chains (receiving sequence with selenocysteines) Yellow color SeCys.

Table 1
Cys complex interaction energies.

Mode	Affinity (kcal/mol)		Distance from best rmsd 1.b (Å)		Best mode rmsdu.b (Å)	
1	-6.2		0.000		0.000	
2		-5.8		1.518		2.628
3		-5.8		6.116		14.995
4		-5.7		6.215		14.820
5		-5.7		6.608		14.865
6		-5.6		1.665		2.611
7		-5.6		1.903		3.479
8		-5.3		1.954		4.407
9		-5.3		6.372		15.820

Table 2
SeCys complex interaction energies.

Mode	Affinity (kcal/mol)		Distance from best rmsd 1.b (Å)		Best mode rmsdu.b (Å)	
1	-4.1		0.000		0.000	
2		-3.5		1.583		2.062
3		-3.4		3.334		17.578
4		-3.4		2.961		9.834
5		-3.2		1.942		2.606
6		-3.1		3.351		17.783
7		-3.1		3.838		19.131
8		-2.9		3.598		18.266
9		-2.8		3.515		9.096

interaction" type binding in the complex with Cys, and this explains the destabilization of the protein-ligand complex with SeCys and possibly insulin resistance.

4. Discussion

A relationship between Se overexposure, insulin resistance and risk of type 2 diabetes represents a new issue in Se research [8e10,28,29]. Some studies suggest that adverse effects of Se appear at surprisingly low concentrations due to its bio-accumulation potential, particularly in the regions where the soil is naturally rich in Se, or in the vicinity of some industrial sites [30,31].

Several mechanisms have been proposed to explain the association between diabetes and Se. However, the possibility of misincorporation of SeCys in the case of overexposure to Se have not been debated.

Selenocysteine is the 21st amino acid encoded by the UGA codon. In selenoprotein mRNAs, the co-translational insertion of

SeCys occurs when the ribosome encounters an UGA codon, which

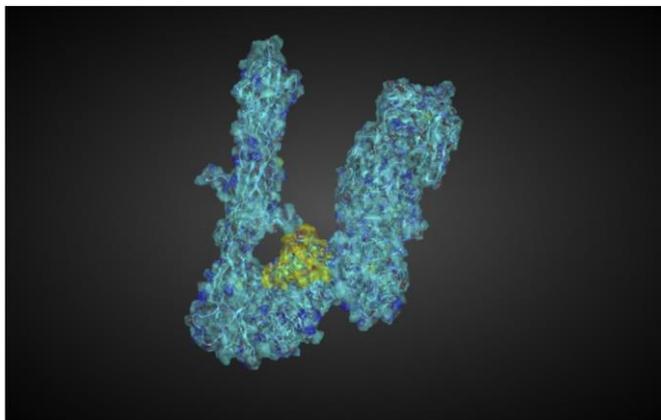


Fig. 3. Receptor-insulin complex with cysteines. Blue color IR; yellow color insulin.

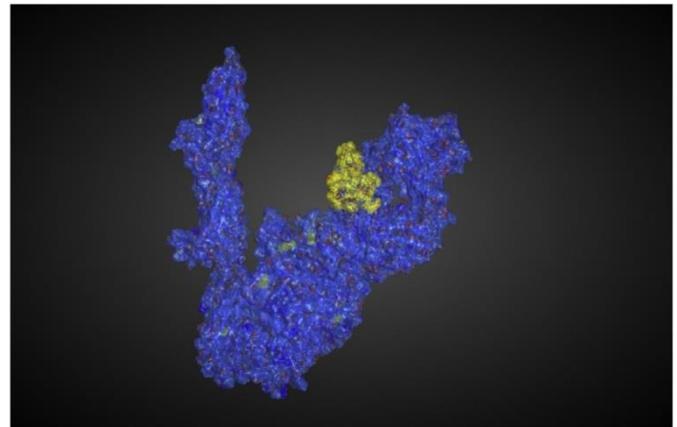


Fig. 4. Receptor-insulin complex with selenocysteines Blue color IR; yellow color insulin.

is normally used as a stop codon in other cellular mRNAs [32].

However, at high doses of Se, in bacteria and eukaryotes, SeCys can be incorporated into proteins in the place of Cys, generating proteins containing non-genetically encoded selenoaminoacid, which should cause structural and functional alterations [4].

Molecular modeling is a bioinformatics tool for studying biological phenomena on the atomic scale, this computer modeling has enormous potential to make accurate predictions and provide insights that can guide molecular design [33]. The latter is also a method used to calculate the preferred orientation of a molecule to a second when they are linked to form a stable complex [34], in this case insulin and its receptor. The formation of this complex plays an essential role in signal transduction. The hypothesis tested in this study is the misincorporation of SeCys in insulin receptor and its consequence on insulin/IR complex.

The results of molecular docking show that the complex with Cys is energetically lower (-6.2 kcal/mol) than the complex with SeCys (-4.1 kcal/mol). This energy gives us an estimate of the

Table 3
The interaction bonds between insulin and IR with Cys.

The amino acids of the IR (of the same chain P)	The amino acids in insulin	Number of bonds	Types of bonds and in the brackets the distances between each two aminoacids
Acide Aspartique (Asp)142	Arg 22 (chain B)	1	Attractive charges interaction (5.08 Å)
Valine (Val) 324	Tyr 16 (chain B)	1	Conventional hydrogen bond interaction (3.06 Å)
Serine (Ser) 116	Asn 21 (chain A)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.89 Å)
Asparagine (Asn) 348	Val 12 (chain B)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.08 Å)
	Tyr 16 (chain B)	3	Carbon-hydrogen bond interaction (1.73 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (2.15 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (1.76 Å)

Table 4
The interaction bonds between insulin and IR with SeCys.

The amino acids of the IR (of the same chain A)	The amino acids in insulin	Number of bonds	Types of bonds and in the brackets the distances between each two aminoacids
Asp 66	Arg 22 (chain B)	2	Carbon-hydrogen bond interaction (2.38 Å) Conventional hydrogen bond interaction (2.96 Å)
	Glu 21 (chain B)		
Val 64	Arg 22 (chain B)	1	Carbon-hydrogen bond interaction (2.20 Å)
Ser 62	Glu 17 (chain A)	2	Conventional hydrogen bond interaction (2.72 Å) Carbon-hydrogen bond interaction (2.04 Å)
Glycine (Gly) 63	Glu 17 (chain A)	1	Conventional hydrogen bond interaction (2.72 Å)

affinity between insulin and its IR in both cases (the degree to which insulin complexes to its IR), so the most stable complex is the minimum score energy. Therefore, the substitution of Cys by SeCys at the IR level does not lead to a stabilization of the system from an energy point of view.

The difference in energy can be explained by the change in the binding domain of insulin on its receptor following the change in conformation of the IR with the SeCys. Insulin in the case of Cys binds with high affinity on both α subunits of the principal site, allowing the receptor to be fully activated. In the case of SeCys, insulin occupies a second site with low affinity, therefore not allowing the triggering of the tyrosine kinase activity [35].

The structural biology of the IR ectodomain is incompletely understood [20]. Biochemical and mutagenesis experiments have mapped two distinct binding sites, termed site 1 and 2 on the IR [36,37]. Much of the available information is limited to the structure of the site 1 interface. Site 1 consists of the α CT segment of an insulin receptor α chain and the central β sheet of L1 of the other α chain in the insulin receptor dimer [38].

Receptor site 2 was mapped by alanine scanning mutagenesis to the loop regions near the junction of the FN1 and FN2 regions of the α subunit [38].

The affinity of the binding to site 1 is greater than that of site 2. Indeed, site 1 has a dissociation constant K_d of about 6 nM (nM) against 400 nM for site 2 [38]. Normally, insulin binds with a high affinity in the primary site (site 1), allowing the receptor to be fully activated. In the case of misincorporation of SeCys in the IR, insulin binds with less affinity to another domain, probably site 2.

This confirms our findings on the types of links found, where the bonds between insulin and its receptor in the first case are stronger than in the second case, although they are of the same nature because the distances of the bonds in the first complex are closer. In addition, the number of bonds between insulin and its receptor in the two cases are different, where seven bonds between insulin and its IR were found in the case of the Cys complex compared to six bonds in the second case. This could explain the destabilization of the protein-ligand complex with SeCys and therefore the possible insulin resistance.

Rates of amino acid misincorporations vary considerably between organisms and different environmental conditions [39]. An overall error rate of approximately 3%e5% during translation is

regarded as compatible with normal physiology [40]. When this rate exceeds 1%, it is generally harmful and can cause pathogenesis [39]. In the case of amino acid analogues, it is reported that high intracellular levels, generated in the "synthetic pool", have a high probability of being incorporated into proteins [41]. In the other hand, the analogues of amino acids can be incorporated into proteins after oral ingestion and there is considerable evidence that this occurs in vivo [41]. Unfortunately, the misincorporation of amino acid analogues in mammalian systems has not been well studied [41].

The destabilization of IR/insulin complex in the case of SeCys misincorporation, observed by docking must be confirmed by molecular dynamic simulations. Further investigations are needed to confirm the misincorporation of selenocysteines in proteins, particularly in human cells.

In principle, in the case of overexposure to Se, the excess of Se is methylated to be exhaled or excreted [4]. Methylation of Se compounds requires thiol groups such as reduced glutathione [42]. It is generally considered that type 2 diabetes and insulin resistance are associated with increased oxidative stress [43]. Thus, Se toxicity would occur when the oxidation of thiol exceeds the ability of antioxidant system to scavenge ROS and the enzymatic capacity to methylate excessive Se metabolites [28]. In the fact, the antioxidant properties of selenoproteins have led to believe that Se has a protective effect against diabetes, whereas the most recent studies indicate that high dietary intake of Se or/and excessive Se concentrations in soil could increase the risk of type 2 diabetes [8e10,13].

Several mechanisms have been proposed to explain the association between overexposure to Se and insulin resistance and diabetes, but so far these discussions remain speculative [10]. The inter-individual variability must be taken into account [36]. A mechanistic explanation that seems close to the hypothesis tested in this study is the fact that high dietary Se intake could lead to the non-specific binding of SeMet substituting methionine in albumin and other proteins [37].

It was reported that elevated glutathione peroxidase activity was associated with excessive dietary Se intakes and insulin resistance in various species [44,45], because the glutathione peroxidase overexpression induced insulin resistance via diminishing intracellular ROS, that are required for inhibiting protein

phosphatases during stimulation of RI by insulin [46e48]. A large-scale intervention studies and observation studies have demonstrated that Se supplementation that upregulates selenoprotein P (SeP) was paradoxically associated with an increased risk for diabetes in humans [11,49]. Oo et al. also demonstrate that high levels of SeP impair insulin signaling and deregulate glucose metabolism both in liver and muscle via the inactivation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) [50]. Other selenoproteins such as methionine-R-sulfoxide reductase, thio-redoxin reductase and selenoprotein S, may also be involved in glucose metabolism [10]. The metabolic pathways involved in this additional pool of Se have not been fully understood [10].

5. Conclusion

The action of overexposure to Se in pathogenesis of type 2 diabetes and insulin resistance is not elucidated. The results of this *in silico* hypothesis predicted that the misincorporation of SeCys in protein instead of Cys could lead to destabilization of the insulin-receptor complex and therefore may cause a possible insulin resistance.

The contribution of Se overexposure to insulin resistance remains to be assessed more precisely to avoid any risk of diabetes, especially during different exposures: occupational, pollution, from dietary supplements or therapeutic compounds.

Ethic statements

In this *in silico* study, there are not a clinical data, so no permission is need from ethics committee.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgments

We would like to thank the General Directorate of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT) who made the necessary budget available to PhD students to carry out this research.

References

- Brigelius-Flohe R, Arner ESJ. Selenium and selenoproteins in (redox) signaling, diseases, and animal models e 200 year anniversary issue. *Free Radic Biol Med* 2018;127:1e2. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.026>.
- Vinceti M, Michalke B, Malagoli Carlotta, Eichmüller M, Filippini T, Tondelli M, et al. Selenium and selenium species in the etiology of Alzheimer's dementia: the potential for bias of the case-control study design. *J Trace Elem Med Biol* 2019;53:154e62. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.03.002>.
- Stadtman TC. Selenium biochemistry. *Annu Rev Biochem* 1990;59:111e27.
- Lazard M, Dauplais M, Blanquet S, Plateau P. Recent advances in the mechanism of selenoamino acids toxicity in eukaryotic cells. *Biomol Concepts* 2017;8(2):93e104.
- Hondal RJ, Marino SM, Gladyshev VN. Selenocysteine in thiol/disulfide-like exchange reactions. *Antioxidants Redox Signal* 2012;18:1675e89. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5013>.
- Spallholz JE. Free radical generation by selenium compounds and their prooxidant toxicity. *Biomed Environ Sci* 1997;10:260e70.
- Hoffman KS, Vargas-Rodriguez O, Bak DW, Mukai T, Woodward LK, Weerapana E, et al. A cysteinyl-tRNA synthetase variant confers resistance against selenite toxicity and decreases selenocysteine misincorporation 2019 Aug 23;294(34):12855e65. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008219>. Epub 2019 Jul 11.
- Behar A, Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek Y, Belhadj M, Benslama Y, et al. Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria. *Nutr Clin Metab* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.04.005>.
- Wang QQ, Yu SC, Xu CD, Liu JJ, Li YQ, Zhang MH, et al. Association between selenium in soil and diabetes in Chinese residents aged 35e74 Years: results from the 2010 National survey of chronic diseases and behavioral risk factors surveillance* *biomed. Environ Sci* 2020;33(4):260e8. <https://doi.org/10.3967/bes2020.035>.
- Siddiqi M, Sun C, Wu X, Shah I, Mehmood A. The correlation between dietary selenium intake and type 2 diabetes: a cross-sectional Population-Based Study on North Chinese Adults. <https://doi.org/10.1155/2020/8058463>; 2020. 10 pages.
- Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33:789e810.
- Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X, et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 2017;40: 91e6.
- Wei J, Zeng Q, Gong Q, Yang H-b, Li X-x, Lei G-h, et al. The association between dietary selenium intake and diabetes: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *Nutr J* 2015;14:18. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0007-2>.
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:217e23.
- Zhao Z, Barcus M, Kim J, Lum KL, Mills C, Xin GL. High dietary selenium intake alters lipid metabolism and protein synthesis in liver and muscle of pigs. *J Nutr* 2016;146:1625e33.
- Zhou J, Xu G, Bai Z, Li K, Yan J, Li F, et al. Selenite exacerbates hepatic insulin resistance in mouse model of type 2 diabetes through oxidative stress-mediated JNK pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;289:409e18.
- Wang X, Zhang W, Chen H, Liao N, Wang Z, Zhang X, et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol Lett* 2014;224:16e23.
- Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes-evidence from animal studies. *Free Radic Biol Med* 2013;65:1548e56. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.012>.
- Zeng MS, Li X, Liu Y, Zhao H, Zhou JC, Li K, et al. A high-selenium diet induces insulin resistance in gestating rats and their offspring. *Free Radical Biol Med* 2012;52:1335e42.
- Croll TI, Smith BJ, Margetts MB, Whittaker J, Weiss MA, Ward CW, et al. Higher-Resolution structure of the human insulin receptor ectodomain: multi-modal inclusion of the insert domain. *Structure*. March 1 2016;24: 469e76.
- Baker EN, Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM, Dodson EJ, Dodson GG, et al. The structure of 2Zn pig insulin crystals at 1.5Å resolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1988;319:369e456.
- Tatnell MA, Jones RH, Willey KP, Schuttler A, Brandenburg D. Evidence concerning the mechanism of insulin-receptor interaction and the structure of the insulin receptor from biological properties of covalently linked insulin dimers. *Biochem J* 1983;216:687e94.
- Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007;64: 873e91.
- Trott O, Olson AJ. AutoDockVina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multi-threading. *J Comput Chem* 2010;31:455e61.
- Systèmes Dassault. BIOVA. BIOVA Discovery Studio Visualizer; 2017.
- Molecular operating environment (MOE) Chemical Computing group. vol. 10; 2012. Montreal, Quebec, Canada.
- McKern NM, Lawrence MC, Streltsov VA, Lou MZ, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Frenkel Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature* 2006;443:218e21.
- Jablonska E, et Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a Copernican revolution? *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;33:328e68.
- Rocourt CRB, Cheng WH. Selenium supranutrition: are the potential benefits of chemoprevention outweighed by the promotion of diabetes and insulin resistance? *Nutrients* 2013;5:1349e65. <https://doi.org/10.3390/nu5041349>. PMID: 23603996).
- Dennouni-Medjati N, Dali-Sahi M, Harek H, Harek Y. Statut en sélénium de la population d'une région côtière de l'Ouest algérien à forte activité anthropique. *Environnementvol. 18. Risques & santé*; 2019.
- Cao S, Duan X, Zhao X, Ma J, Dong T, Huang N, et al. Health risks from the exposure of children to As, Se, Pb and other heavy metals near the largest coking plant in China. *Sci Total Environ* 2014;472:1001e9.
- Chambers I, Frampton J, Goldfarb P, Affara N, McBain W, Harrison PR. The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the 'termination' codon, TGA. *EMBO J* 1986 Jun;5(6): 1221e7.
- Roy K, Kar S, Das RN. Other related techniques. *Understand Basics QSAR Appl in Pharmaceut Sci Risk Assess* 2015:357e425. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801505-6.00010-7>.
- Kolb P, Ferreira RS, Irwin JJ, Shoichet BK. Docking and cheminformatic screens for new ligands and targets. *Curr Opin Biotechnol* 2009;20:429e36.
- Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: the insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:972e9.
- Vinceti M, Wei ET, Malagoli C, Bergomi M, Vivoli G. Adverse health effects of selenium in humans. *Rev Environ Health* 2001;16(4):233e51.
- Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002;5(2):75e9.
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, Whittaker LJ, Kong GW, Smith BJ, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature* 2013;493:241e5 [PubMed: 23302862].
- Ou X, Cao J, Cheng A, Peppelenbosch MP, Pan Q. Errors in translational decoding: tRNA wobbling or misincorporation? *PLoS Genet* 2019;15(3): e1008017. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008017>.
- Yadavalli SS, Ibba M. Selection of tRNA charging quality control mechanisms that increase mistranslation of the genetic code. *Nucleic Acids Res* 2013;41(2): 1104e12. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1240> PMID: 23222133.

- [41] Rodgers KJ, Shiozawa N. Misincorporation of amino acid analogues into proteins by biosynthesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1452e66. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.01.009>.
- [42] Spallholz JE. Free radical generation by selenium compounds and their prooxidant toxicity. *Biomed Environ Sci* 1997;10:260e70.
- [43] Pitocco D, Tesaro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci* 2013;14(11):21525e50.
- [44] Zhou JC, Zhao H, Li JG, Xia XJ, Wang KN, Zhang YJ, et al. Selenoprotein gene expression in thyroid and pituitary of young pigs is not affected by dietary selenium deficiency or excess. *J Nutr* 2009;139:1061e6.
- Huang X, Tang J, Xu J, Gang J, Liu G, Chen X, et al. Supranutritional dietary selenium induced hyperinsulinemia and dyslipidemia via affected expression of selenoprotein genes and insulin signal-related genes in broiler. *RSC Adv* 2016;6(8):4990e84998.
- [45] Lei XG, Cheng WH, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr* 2007;27:41e61.
- [46] Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, Bao Y, Ho YS, Reddi AR, et al. Paradoxical roles of antioxidant enzymes: basic mechanisms and health implications. *Physiol Rev* 2016;96:307e64.
- [47] Wang XD, Vatamaniuk MZ, Wang SK, Roneker CA, Simmons RA, Lei XG. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetologia* 2008;51: 1515e24.
- [48] Mita Y, Nakayama K, Inari S, Nishito Y, Yoshioka Y, Sakai N, et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nat Commun* 2017;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01863-z>.
- [49] Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep* 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35067-2>.
- [50] Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep* 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35067-2>.

Discussion générale

Discussion générale

Le sélénium est un métalloïde considéré à la fois comme essentiel et toxique pour l'homme, en fonction du niveau d'exposition et de sa spéciation chimique [20]. Sa relation avec la santé humaine, en particulier le diabète n'est pas toujours claire, malgré le grand nombre d'études épidémiologiques sur le sujet [26].

Le DT2 se caractérise par des degrés variables de résistance périphérique à l'insuline et des défauts de sécrétion d'insuline. Bien que les mécanismes qui sous-tendent l'insulinorésistance et le DT2 ne soient pas entièrement compris, plusieurs études soulignent le rôle du stress oxydatif dans l'apparition et la progression du DT2 [167].

Dans cette thèse on a étudié la relation entre le sélénium et le diabète de type 2 dans 3 parties.

La première partie est consacrée à l'apport alimentaire journalier en Se et son effet sur le développement de diabète. Les sources de Se pour l'homme sont les produits alimentaires, principalement les protéines animales ainsi que les céréales. L'apport nutritionnel de référence (ANR) en Se recommandé est de 75 et 60 µg/jour pour les hommes et les femmes adultes, respectivement. Cependant, il existe une variabilité considérable du statut en Se dans les populations vivant dans les différentes régions géographiques. Cette étude a montré que ce statut fluctue chez la population Algérienne en fonction de l'origine de l'importation des céréales.

Dans le présent travail, l'apport médian en Se chez les personnes diabétiques est légèrement inférieur à celui des personnes en bonne santé (70 µg /jour vs 71,35 µg /jour), ces niveaux étaient proches de la fourchette recommandée par l'EFSA [68].

La répartition de l'AAJ en quartiles indique qu'un taux bas ou élevé de l'apport alimentaire en Se pourrait impacter le métabolisme du glucose. En effet, le quartile 4 suivi du quartile 1 présentent une augmentation significative du pourcentage d'hémoglobine glyquée. La population du quartile 4 s'avère donc la plus mal équilibrée et serait alors exposée à l'apparition précoce des complications dégénératives diabétiques [168, 169] telles que la rétinopathie où on remarque que plus de 56% l'ont développée.

Le lien entre le Se et HbA1c semble être compliqué et les résultats de cette partie semble corroborer la notion d'association en forme de U de l'apport journalier du Se avec le métabolisme du glucose et éventuellement d'autres effets sur la santé, liés aussi bien à la carence qu'à l'excès en Se [31, 170-172].

L'objectif de la seconde partie est de confirmer ou infirmer les résultats de la première partie par l'évaluation des biomarqueurs circulants de Se chez des patients atteints de DT2 et des témoins dans une population de l'ouest Algérien, en utilisant des indicateurs combinés de Se plasmatique, SePP, GPx1, GPx3.

Les données obtenues ont démontré que la concentration de SePP était significativement plus élevée chez les patients atteints de DT2 par rapport aux témoins sains, alors qu'aucune différence significative du niveau de Se dans le plasma, de l'activité de la GPx3, de l'activité de la GPx1 n'a été constatée entre les deux groupes d'étude.

Dans nos deux populations, les corrélations entre le Se plasmatique et l'apport en Se se sont avérées positives mais non significatives. Cela peut s'expliquer par le fait que le Se plasmatique reflète l'état du Se à court terme dans l'organisme [173]. Le régime alimentaire peut également fluctuer dans un court laps de temps. En outre, la taille des échantillons pour ces analyses a limité la précision des estimations ponctuelles.

Les résultats de cette étude transversale ont montré que des concentrations plasmatiques de Se plus élevées étaient significativement associées à la prévalence du DT2. En effet, les résultats de la régression logistique ont montré un risque accru de DT2 associé à un Se plasmatique élevé, bien que la découverte de Suresh et al, 2013, explique davantage le rôle du Se dans la protection contre le DT2, en indiquant qu'une diminution des niveaux de Se sérique peut entraîner une destruction tissulaire et une inflammation chez les patients atteints de DT2.

Pour la SePP le taux était significativement plus élevé dans le groupe de diabétique que dans le groupe de témoin (5,875 vs 4,793 mg/L, $P < 0,017$) et étaient significativement corrélés avec les taux d'HbA1c. Ce résultat est retrouvé dans les deux populations. Nos résultats sont en bon accord avec plusieurs études qui ont identifié des gènes avec des peptides signaux dont les niveaux d'expression hépatiques sont significativement corrélés avec le contrôle glycémique [174, 175].

Les niveaux d'expression du gène SELENOP (gène qui code pour la sélénoprotéine P) sont positivement corrélés à la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie [34].

Le modèle prédictif a retenu les quartiles élevés de la SePP comme risque de diabète de type 2, par rapport au quartile le plus bas (quartile 1). A ce jour, il n'existe pas de travaux concluants pouvant expliquer cette constatation, qui représente une nouvelle voie à explorer pour mieux comprendre la relation entre statut sélénié et différentes pathologies dont le DT2. Certains travaux ont montré après un traitement par la SePP, une altération des niveaux d'insuline cellulaire et de la sécrétion d'insuline, suite à une diminution du volume des cellules α - et β - et la modification de leur disposition dans les îlots de Langerhans [33].

Oo et al, 2018 ont également démontré que des niveaux élevés de SePP altèrent la signalisation de l'insuline et dérèglent le métabolisme du glucose à la fois dans le foie et dans les muscles par l'inactivation de la protéine kinase activée par le monophosphate d'adénosine (AMPK) [34]. Paradoxalement, d'autres études proposent que l'interaction entre la SePP et le diabète est plus susceptible d'être une induction de la SePP via la résistance à l'insuline, et non l'inverse, c'est-à-dire qu'un taux élevé de Se n'augmente pas le risque de diabète, mais que le diabète provoque une augmentation des niveaux de SePP [176].

Si les niveaux de SePP dans l'organisme peuvent être régulés, ceci pourrait décrire une nouvelle stratégie pour le développement de thérapies contre le DT2 ciblant la SePP, et pour cela, une étude clinique prospective est nécessaire pour déterminer si des concentrations élevées de SePP dans le sang prédisent l'apparition future du diabète de type 2 chez l'homme.

En ce qui concerne les enzymes GPx, dans cette étude, l'activité de la GPx1 et de la GPx3 était légèrement inférieure chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. La baisse de l'activité de ces enzymes pourrait s'expliquer par l'épuisement du système de défense antioxydant suite à la surgénération de radicaux libres [177, 178]. En plus, la présence d'un taux de sucre plus élevé dans le plasma des diabétiques pourrait être associé de manière non enzymatique à des protéines in vivo (par la réaction de glycation) en altérant leur structure et/ou leur fonction [179-181]. Les études de modélisation indiquent que la glycation de la GPx entraîne des

modifications de la longueur des liaisons hydrogène des résidus dans l'hélice de ses sites actifs et, par conséquent, une altération de son affinité pour le substrat [182].

Cependant, nos résultats indiquent une augmentation importante de l'activité de la GPx3 et de la GPx1 chez les diabétiques insulino-dépendant par rapport aux autres traitements ($P < 0,05$) (Tableau 2). Chez les insulino-dépendants, une augmentation de la concentration de l'insuline, augmente la production des ERO, induit un stress oxydant, et active les voies métaboliques génératrices d'ERO, dans ce cas l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes telle que la GPx1 et la GPx3 est justifiée.

De plus, il a été rapporté que la GPX3 est également diminuée dans le tissu adipeux des patients obèses et insulino-résistants [183]. L'induction de l'expression de Gpx3 par un traitement au sélénite renforce l'expression de l'IR via l'activation du facteur de transcription Sp1 dans les préadipocytes 3T3-L1 et améliore la différenciation et la fonction adipocytaires [183]. Par conséquent, la diminution de GPx3 par la technique du siRNA réduirait l'expression du RI et la sensibilité à l'insuline dans les préadipocytes 3T3-L1. La GPx3 serait un régulateur potentiellement nouveau de l'expression du RI et de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux [183].

Dans la troisième partie de cette thèse, un mécanisme est proposé pour expliquer la relation entre la surexposition au Se et l'insulino-résistance, voire le diabète. En effet, le sélénium présent en excès dans l'organisme pourrait affecter le métabolisme et la fonction des composés soufrés. La substitution de la Cys par la SeCys dans les systèmes enzymatiques entraîne une inhibition de leurs activités [184]. L'hypothèse testée dans cette partie concerne la mauvaise incorporation de la SeCys dans le RI et sa conséquence sur la stabilité du complexe insuline/RI. Grâce au docking moléculaire, la substitution de la cystéine par la sélénocystéine au niveau du récepteur de l'insuline a été rendue possible. Il a été constaté que la substitution de la Cys par la SeCys au niveau du RI conduit à une destabilisation du système, d'un point de vue énergétique. La différence d'énergie observée dans le cas de la SeCys peut s'expliquer par le changement du domaine de liaison de l'insuline sur son récepteur suite au changement de conformation du RI. Ce mécanisme proposé doit être confirmé par des études expérimentales.

Outre le fait qu'une surexposition au Se peut être à l'origine de la résistance à l'insuline et du diabète, ce travail met l'accent sur les conséquences de la mauvaise incorporation d'analogues d'acides aminés qui nécessite une attention particulière de la part des biologistes moléculaires.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'impact potentiel du statut en sélénium sur la physiopathologie du diabète fait l'objet de discussion intense. Le sélénium est un élément trace essentiel, présentant un intervalle très étroit entre effets bénéfiques et effets toxiques. Cet intervalle doit être déterminé pour chaque population, tout en tenant compte de l'individualité de la réponse à l'exposition alimentaire au Se.

Ce travail souligne d'abord la fluctuation du statut sélénié, au cours du temps, dans notre population. En effet, ce statut est en fonction de l'origine de l'importation des céréales, selon qu'elles proviennent de région séléniifère dont le sol est naturellement riche en Se (Canda, USA) ou sélénioprive, dont le sol n'est pas bien pourvu en Se, à l'image de la France. Cette fluctuation peut être à l'origine de pathologies liées aussi bien à la carence qu'à l'excès. En effet, l'organisme s'adapte à un taux faible ou élevé de Se en modulant les besoins cellulaires en fonction de ses apports. Cependant, toute perturbation dans ces apports peut constituer un risque de déficience ou d'excès et c'est le risque encouru par notre population.

En ce qui concerne l'objectif de cette thèse qui porte sur la relation entre Se et DT2, il ressort de notre étude et de la bibliographie que la relation du sélénium avec le diabète est ambiguë.

L'apport alimentaire journalier du Se et le métabolisme du glucose semble corroborer la notion d'association en forme de U, lié aussi bien à la carence qu'à l'excès. Le modèle prédictif suggère une association significative entre la sélénoprotéine P, le sélénium plasmatique et le diabète. Des concentrations élevées étaient significativement associées au risque de DT2.

Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la relation entre le Se et le diabète chez l'homme et pour identifier la plage optimale d'ingestion de Se afin de minimiser les effets négatifs potentiels sur le métabolisme du glucose tout en optimisant la prévention du diabète de type 2. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre la surexposition au Se et la résistance à l'insuline et le diabète, dont l'hypothèse testée dans ce travail et qui porte sur une mauvaise incorporation de la

sélénocystéine, un analogue de la cystéine. Jusqu'à présent, ces discussions restent spéculatives. La variabilité inter-individuelle doit être prise en compte.

La compréhension des mécanismes d'action des différents biomarqueurs sélénés sur le métabolisme glucidique permettra de développer un traitement contre le diabète.

Parmi une myriade de lignes de recherches futures portant sur le sujet, nous pouvons nous pencher sur les suivantes :

- Le polymorphisme génétique peut être un facteur impliqué dans l'optimisation du statut sélénié. Le polymorphisme génétique des sélénoprotéines a été associé à plusieurs pathologies dont le diabète. Le polymorphisme C/T du gène de la glutathion peroxydase a été particulièrement bien étudié. Il serait en relation avec la baisse de l'activité de la Gpx 1 chez les méditerranéens. Ce qui reste à vérifier dans notre population.
- Un des axes de recherche qui mérite une attention particulière est la régulation des niveaux de SePP dans l'organisme. Ceci pourrait décrire une nouvelle stratégie pour le développement de thérapies contre le DT2 et différentes autres pathologies dont le cancer.
- Au niveau moléculaire, il serait intéressant d'expérimenter l'impact des espèces du Se sur les cellules pancréatiques.

Ainsi, ce modeste travail a déjà le mérite de nous faire penser à d'autres études plus ardues concernant l'implication du sélénium dans différentes pathologies notamment le cancer. Outre des études expérimentales, il serait intéressant de faire une analyse des critères diagnostiques et pronostiques, à l'aide de nouvelles données populationnelles.

Un autre point tout aussi important est l'établissement d'une table de composition alimentaire propre à la population Algérienne. En effet, ceci ne sera rendu possible qu'avec une origine clairement définie de nos produits alimentaires particulièrement les céréales.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053):1659-1724
- [2] NCD-RisC, Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants, *Lancet* 387 (10027) (2016) 1513–1530.
- [3] Chen L, Magliano D J, Zimmet P Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives, *Nat. Rev. Endocrinol* 2011; 8 (4) 228–236.
- [4] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition, 2017. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas.html.
- [5] Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008; 2:298-302.
- [6] Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health* 2014; 10:11.
- [7] BELHADJ, M et al. 2014. Guide de diabétologie. Ed.7. Comité médical national de diabétologie.
- [8] Guillausseau, P.-J., & Laloi-Michelin, M. Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne* 2003; 24(11), 730–737. doi:10.1016/s0248-8663(03)00244-3.
- [9] Gouri A, Bouchareb M, Dekaken A, Dekaken A, Bentorki A A, Chefrou M, Guieu R et al. Epigénétique et pathogénèse du diabète de type 2. *Batna J Med Sci* 2015; 2:x-x.
- [10] Sanz-Paris A, Gomez-Candela C, Martin-Palmero A, Garcia-Almeida JM, Burgos-Pelaez R, Matia-Martin P, et al. Application of the new ESPEN definition of malnutrition in geriatric diabetic patients during hospitalization: a multicentric study. *Clin Nutr* 2016; 35(6):1564–7.
- [11] Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790 1478-85.
- [12] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:816-23. [PMID: 14976002].

- [13] Montonen J, Knekt P, Järvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:362-6. [PMID: 14747214].
- [14] Labunskyy V M, Hatfield D L, Gladyshev V N. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev* 2014; 94, 739–777. [CrossRef]
- [15] Cone, J. E., Del Río, R. M., Davis, J. N., and Stadtman, T. C. Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1976; 73, 2659–2663
- [16] Painter E P, and Franke K W. Selenium in proteins from toxic foodstuffs III: The removal of selenium from toxic protein hydrolysates. *J. Biol. Chem* 1935; 111, 643–651.
- [17] Atkins, J. F., and Gesteland, R. F. The twenty-first amino acid. *Nature* 2000; 407, 463–464.
- [18] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov S V, Lobanov A.V, Zehtab O, Guigo R, Gladyshev V N. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300, 1439–1443. [CrossRef] [PubMed].
- [19] Lu J and Holmgren A. Selenoproteins. *J. Biol. Chem* 2009; 284, 723– 727.
- [20] Jablonska E et Vinceti M. Selenium and human health: Witnessing a Copernican revolution? *J Environ Sci Health C* 2015; 33(3): 328-368. doi:10.1080/10590501.2015.1055163.
- [21] Siddiqi M, Sun C, Wu X, Shah I, Mehmood A. The correlation between dietary selenium intake and type 2 diabetes: a cross-sectional Population-Based Study on NorthChinese Adults 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/8058463>; 2020.10 pages.
- [22] Vinceti M, Filippini T, Cilloni S, Crespi C M. The epidemiology of selenium and human cancer. *Adv. Canc. Res*2017c; 136, 1–48.
- [23] Vinceti M, Filippini T, Rothman K J. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2018; 33 789-810.
- [24] Cicero C E, Mostile G, Vasta R, Rapisarda V, Signorelli S S, Ferrante M et al. Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. *Environ. Res*2017 ; 159, 82–94.
- [25] Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Violi F, Lunetta C. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener. Dis* 2017 ; 17, 171–180.

- [26] Vinceti M, Burlingame B, Filippini T, Naska A, Bargellini A, Borella P. The epidemiology of selenium and human health. In: Hatfield, D.L., Schweizer, U., Tsuji, P.A., Gladyshev, V.N. (Eds.), *Selenium: its Molecular Biology and Role in Human Health*. Springer International Publishing, Cham 2016b. pp. 365–376.
- [27] Mueller AS, Pallauf J. Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses. In vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice. *J Nutr Biochem*. 2006; 17:548-60. [PMID: 16443359].
- [28] Satyanarayana S, Sekhar JR, Kumar KE, Shannika LB, Rajanna B, Rajanna S. Influence of selenium (antioxidant) on gliclazide induced hypoglycaemia/anti hyperglycaemia in normal/alloxan-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 2006; 283:123-7. [PMID: 16444594].
- [29] Faure P, Ramon O, Favier A, Halimi S. Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34:475-81. [PMID: 15255784].
- [30] Rajpathak S, Rimm E, Morris J S, Hu F. “Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes.” *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 24, no. 4, pp. 250–256, 2005.
- [31] Rayman M P. Selenium and human health, *Lancet* 2012; 379 (9822) 1256–1268.
- [32] M.P. Rayman, S. Stranges, Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radical Bio. Med*. 65 (2013) 1557–1564.
- [33] Mita Y, Nakayama K, Inari S, Nishito Y, Yoshioka Y, Sakai N et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Communications* 2017; 8(1). doi:10.1038/s41467-017-01863-z.
- [34] Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 12: 483–495.
- [35] Crawford A, Fassett RG, Geraghty D P, Kunde D A, Ball M J, Robertson IK et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene* 2012; 501, 89–103.
- [36] Labunskyy VM. Hatfield D L, Vadim N Gladyshev V N. SELENOPROTEINS: MOLECULAR PATHWAYS AND PHYSIOLOGICAL ROLES 2014; pp.739–777.
- [37] Schomburg L, Schweizer U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1790, 1453–1462. [CrossRef]

- [38] Combs G F, Jr. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 2015; 7, 2209–2236. [CrossRef] [PubMed].
- [39] Hoeflich J; Hollenbach B; Behrends T; Hoeg A; Stosnach H; Schomburg L. The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *Br. J. Nutr.* 2010; 104, 1601–1604. [CrossRef]
- [40] Xia Y M, Hill K E, Li P, Xu J Y, Zhou D, Motley A K et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: A placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92, 525–531. [CrossRef]
- [41] Kipp A P, Strohm D, Brigelius-Flohe R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E et al. Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol* 2015; 32, 195–199. [CrossRef] [PubMed]
- [42] Hurst R, Armah C N, Dainty J R, Hart D J, Teucher B, Goldson A J et al. Establishing optimal selenium status: Results of a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91, 923–931. [CrossRef] [PubMed]
- [43] Ward-Deitrich C L, Whyte E, Hopley C, Rayman M P, Ogra Y, Goenaga-Infante H. Systematic study of the selenium fractionation in human plasma from a cancer prevention trial using HPLC hyphenated to ICP-MS and ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2020; 657, 1–14. [CrossRef] [PubMed]
- [44] Stoffaneller, R.; Morse, N.L. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 2015, 7, 1494–1537. [CrossRef] [PubMed]
- [45] Fan A M, Vinceti M. *Selenium and its Compounds*, Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. John Wiley & Sons, Inc2015; pp. 205–228.
- [46] Jablonska E, Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a Copernican revolution? *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev* 2015; 33, 328–368.
- [47] Vinceti M, Crespi C M, Malagoli C, Del Giovane C, Krogh V. Friend or foe? The current epidemiologic evidence on selenium and human cancer risk. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev*2013a; 31, 305–341.
- [48] CABARAUX J F, HORNICK J L, ISTASSE L, DUFRASNE I. Impact de différents modes d’apport alimentaire de sélénium sur le statut en sélénium plasmatique chez le bovin, *Renc. Rech. Ruminants*, 2004; 1 1
- [49] Duntas L H and Benvenega S, “Selenium: an element for life,” *Endocrine* 2015; vol. 48, no. 3, pp. 756–775.

- [50] Park K, Rimm E, Siscovick D, Spiegelman D, Morris J S, and Mozaffarian D, “Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S.,” *Nutrition Research and Practice* 2011; vol. 5, no. 4, pp. 357–364.
- [51] Köhrle J. Selenium in biology and medicine—further progress and increasing interest. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2004; vol 18, n°1, pp 61–63.
- [52] Hu T, Liang Y, Zhao G, Wu W, Li H, Guo Y, « Selenium Biofortification and Antioxidant Activity in *Cordyceps militaris* Supplied with Selenate, Selenite, or Selenomethionine », *Biol Trace Elem Res* 2011; vol. 187, n° 2, p. 553-561, févr. 2019, doi: 10.1007/s1 -018-1386-y.
- [53] Li H F, McGrath S P, Zhao F J. Selenium uptake, translocation and speciation in wheat supplied with selenate or selenite. *New Phytol.* 2008; 178, 92–102.
- [54] Terry N, Zayed A M, de Souza M P, Tarun A S. Selenium in higher plants. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 2000, 51, 401–432.
- [55] Manceau A, Charlet L. « The Mechanism of Selenate Adsorption on Goethite and Hydrous Ferric Oxide », *Journal of Colloid and Interface Science* 1994; vol. 168, n° 1, p. 87-93, nov. 1994, doi: 10.1006/jcis.1994.1396.
- [56] Kazi Tani L S, Dennouni-Medjati N, Toubhans B, Charlet L. Selenium Deficiency “From Soil to Thyroid Cancer. *Applied Sciences* 2020; 10(15), 5368–doi:10.3390/app10155368.
- [57] Fr ́aczek A, Pasternak K. Selenium in medicine and treatment. *J. Elem.* 2013; 18, 145–163. [CrossRef]
- [58] Kieliszek M, Błazejak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. *Molecules* 2016; 21, 609. [CrossRef]
- [59] Kieliszek M, Błazejak S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* 2013; 29, 713–718. [CrossRef]
- [60] Qin H B, Zhu J M, Liang L, Wang M S, Su H. The bioavailability of selenium and risk assessment for human selenium poisoning in high-Se areas China. *Environ. Int.* 2013; 52, 66–74. [CrossRef] [PubMed]
- [61] Rayman M P. Food-chain selenium and human health: Emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* 2008; 100, 254–268. [CrossRef]
- [62] Belhadj M, Kazi Tani L S, Dennouni Medjati N, Harek Y, Dali Sahi M, Sun Q Heller R, Behar A, Charlet L, Schomburg L. *Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population. Nutrients* 2020; 12(12), 3599–. doi:10.3390/nu12123599.

- [63] Sunde R A, Li J L, Taylor R M, Insights for Setting of Nutrient Requirements, Gleaned by Comparison of Selenium Status Biomarkers in Turkeys and Chickens versus Rats, Mice, and Lambs. *Adv. Nutr.* 2016; 7, 1129–1138. [CrossRef] [PubMed]
- [64] Schomburg L. The other view: The trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones* 2020; 19, 15–24. [CrossRef] [PubMed]
- [65] Kipp A P, Strohm D, Brigelius-Flohe R, Schomburg L, Bechthold A, Leschik-Bonnet E et al. Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol* 2015; 32, 195–199. [CrossRef] [PubMed]
- [66] Hurst R, Collings R, Harvey L J, King M, Hooper L, Bouwman J et al, EURRECA-estimating selenium requirements for deriving dietary reference values, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* 2013; 53 1077–1096
- [67] Nordic Council of Ministers, editors: *Nordic Nutrition Recommendations 2012*, 5. ed. Nordic Council of Ministers, Kopenhagen, 2014.
- [68] EFSA (European Food Safety Authority), Scientific opinion on dietary reference values for selenium, *EFSA J.* 12 (2014) 3846.
- [69] DRI Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment, Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. PMID: 25057725. Bookshelf ID: NBK222890. DOI: 10.17226/9956.
- [70] Longnecker M.P, Taylor P R, Levander O A, Howe M, Veillon C, McAdam P A et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53, 1288–1294. [CrossRef]
- [71] Yang J G, Morrison-Plummer J, Burk R F. Purification and quantitation of a rat plasma selenoprotein distinct from glutathione peroxidase using monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem* 1987; 262, 13372–13375.
- [72] Carlson B A, Xu X M, Shrimali R, Sengupta A, Yoo M H, Irons R et al Mammalian and other eukaryotic selenocysteine tRNAs, Chapter 3. In *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*; Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N., Eds.; Springer Science+Business Media: New York, NY, USA, 2006; pp. 29–38.
- [73] Combs G F, Jr, Watts J C, Jackson M, Johnson L K, Zeng H, Scheet A J et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr. J.* 2011; 10, 75–82.
- [74] Huang Z, Rose A H, Hoffmann P R .The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2012; 16, 705–743.

- [75] Maehira F, Luyo G A, Miyagi I, Oshiro M, Yamane N, Kuba M et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin. Chim. Acta* 2002; 316, 137–146.
- [76] Hargreaves M K, Liu J, Buchowski M S, Patel K A, Larason C O, Schlundt D G et al. Plasma selenium biomarkers in low income black and white Americans from the southeastern United States. *PLoS ONE* 2014; 9, 1–9.
- [77] Longnecker M P, Stram D O, Taylor P R, Levander O A, Howe M, Veillon C et al. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate of selenium intake. *Epidemiology* 1996; 7, 384–390.
- [78] Clausen J, Nielsen S A. Comparison of whole blood selenium values and erythrocyte glutathione peroxidase activities of normal individuals on supplementation with selenite, selenite, L-selenomethionine, and high selenium yeast. *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 15, 125–138.
- [79] Czuban M, Blasig S, Schomburg L. Analysis of selenium status from dried blood spots by total-reflection X-ray fluorescence analysis. *Perspect. Sci.* 2014; Available online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pisc.2014.11.021> (accessed on 15 March 2015).
- [80] Batáriová A, Černá M, Spěváčková V, Cejchanová M, Benes B, Smíd J. Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. *Sci Total Environ* 2005; 338:183–188.
- [81] Simonoff M et Simonoff G. *Le sélénium et la vie*, Éditions Masson, Paris 1991.
- [82] Phiri F P, Ander E L, Lark R M, Bailey E H, Chilima B, Gondwe J et al. *Urine selenium concentration is a useful biomarker for assessing population level selenium status. Environment International* 2020; 134(), 105218–. doi:10.1016/j.envint.2019.105218
- [83] Greiner A, Hildebrand J, Feltes R, Uter W, Drexler H, Göen T. Evaluation of urinary selenium as a biomarker of human occupational exposure to elemental and inorganic selenium. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2019; (), –. doi:10.1007/s00420-019-014892
- [84] Zeiner M, Ovari M, Zaray GY, I S. Reference Concentrations of Trace Elements in Urine of the Budapestian Population. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 101(1):107– 15.
- [85] Heitland P, Koster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta.* 2006; 365:310–8.
- [86] Yoneyama S, Miura K, Itai K, Yoshita K, Nakagawa H, Shimmura T, et al. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: The INTERMAP Study Japan. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62:1187–93.

- [87] Nermell B, Lindberg A.L, Rahman M, Berglund M, Persson L.A, El Arifeen S et al. Urinary arsenic concentration adjustment factors and malnutrition. *Environ. Res* 2008; 106, 212–218.
- [88] Yeh H.C, Lin Y.S, Kuo C.C, Weidemann D, Weaver V, Fadrowski J et al. Urine osmolality in the US population: implications for environmental biomonitoring. *Environ. Res* 2015; 136, 482–490.
- [89] Cockell K.A. Measuring iodine status in diverse populations. *Br. J. Nutr* 2015; 114, 499–500.
- [90] Kryukov G.V, Castellano S, Novoselov S.V; Lobanov A.V, Zehtab O, Guigo R et al. Characterization of mammalian selenoproteins. *Science* 2013; 300, 1439–1443.
- [91] Hawkes W.C, Alkan Z. Regulation of redox signaling by selenoproteins. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 134, 235–251.
- [92] Césarini JP. Le sélénium : actualités. Montrouge : John Libbey Eurotext, Coll. « Pathologie science formation », 2004.
- [93] Saccoccia F, Angelucci F, Boumis G, Carotti D, Desiato G, Miele A E et al. Thioredoxin reductase and its inhibitors. *Curr Protein Pept Sci* 2014; 15 : 621- 46. doi: 10.2174/1389203715666140530091910.
- [94] Boukhalfa Ines. Rôle de la Sélénoprotéine T dans le remodelage cardiaque post-infarctus et le développement de l'insuffisance cardiaque. Immunothérapie. Normandie Université, 2017. Français. (NNT : 2017NORMR107). (tel-01744180)
- [95] Hugo Pothion. Contribution au développement de stratégies thérapeutiques pour la réparation fonctionnelle de processus neurodégénératifs : apport du peptide PSELT dérivé de la sélénoprotéine T et de cellules souches. Thèse de doctorat en Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Soutenue le 18-09-2020 à Normandie , dans le cadre de École doctorale Normande de biologie intégrative, santé, environnement (Mont-Saint-Aignan, Seine-Maritime), en partenariat avec Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire (Rouen ; 2004-...) (laboratoire) , Université de Rouen Normandie (Etablissement de préparation de la thèse) et de Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine (Mont-Saint-Aignan, Seine-Maritime ; 2010-....).
- [96]. Flohé L, Brigelius-Flohé R. Selenoproteins of the glutathione system, Chapter 15. In *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*; Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2006; pp. 161–172.
- [97] Mueller S, Riedel HD, Stremmel W. Direct evidence for catalase as the predominant H₂O₂ -removing enzyme in human erythrocytes. *Blood* 1997; 90 : 4973-4978.

- [98] Chu FF, Doroshov JS, Esworthy RS. Expression, characterization and tissue distribution of a new cellular Se-dependant glutathione peroxidase, GSHpx-GI. *J Biol Chem* 1993; 268: 2571-2576.
- [99] Tham DM, Whitin JC, Kim KK, Zhu SX, Cohen HJ. Expression of extracellular glutathione peroxidase in human and mouse gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1998; 275 : 1463-1471.
- [100] Takahashi K, Akasaka M, Yamamoto Y, Kobayashi C, Mizoguchi J, Koyama J. Primary structure of human plasma glutathione peroxidase deduced from cDNA sequences. *J Biochem (Tokyo)* 1990 ; 108 : 145-148.
- [101] Tapiero H. Les oligo-éléments, prévention des maladies humaines, Ed E.D.K 2005; Paris, p 53.
- [102] Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 1985; 839 : 62-70.
- [103] Flohe L, Wingender E, Brigelius-Flohe R. (1997) Oxidative stress and signal transduction. H.J. Forman and E. Cadenas, Chapman & Hall, New-York.
- [104] Conrad M, Moreno SG, Sinowatz F, Ursini F, Kolle S, Roveri A et al. The nuclear form of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a protein thiol peroxidase contributing to sperm chromatin stability. *Mol Cell Biol* 2005; 25 : 7637-7644.
- [105] Moreno SG, Laux G, Brielmeier M, Bornkamm GW, Conrad M. Testisspecific expression of the nuclear form of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx). *Biol Chem* 2003; 384 : 635-643.
- [106] Pedrosa L.F.C, Motley A.K, Stevenson T.D, Hill K.E, Burk R.F. Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake 1. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012; 149, 377–381.
- [107] Steinbrenner H, Alili L, Stuhlmann D, Sies H, Brenneisen P. Post-translational processing of selenoprotein P: Implications of glycosylation for its utilisation by target cells. *Biol. Chem.* 2007; 388, 1043–1051.
- [108] Méplan C, Nicol F, Burtle B, Crosley L, Arthur J, Mathers J et al. Relative abundance of selenoprotein P isoforms in human plasma depends on genotype, Se intake, and cancer status. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11, 2631–2640.
- [109] Hill K.E, Lloyd R.S, Burk R.F. Conserved nucleotide sequences in the open reading frame and 3' untranslated region of selenoprotein P mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90, 537–541.
- [110] Saito Y, Sato N, Hirashima M, Takebe G, Nagasawa S, Takahshi K. Domain structure of bifunctional seleoprotein P. *Biochem. J.* 2014; 381, 841–846.

- [111] Rotruck J.T, Pope A.L, Ganther H.E, Swanson A.B, Hafeman D.G, Hoekstra W.G. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179, 588–590.
- [112] Lawrence R.A, Burk R.F. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1976; 71, 952–958.
- [113] Hughes DJ, Duarte-Salles T, Hybsier S, Trichopoulou A, Stepien M, Aleksandrova K et al. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2016; 104:406–414. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.131672>.
- [114] Schomburg L, Hughes DJ. The missing link? The potential role of selenium in the development of liver cancer and significance for the general population. *Expert Rev Gastroent* 2017; 11:707–709. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1320219>.
- [115] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebocontrolled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000251124.83436.0e>
- [116] Braunstein M, Kusmenkov T, Zuck C, Angstwurm M, Becker NP, Bocker W et al. Selenium and selenoprotein P deficiency correlates with complications and adverse outcome after major trauma. *Shock* 2019; <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001344>.
- [117] Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ et al. Selenium status in U.K. pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *Br J Nutr* 2015; 113:249–258. <https://doi.org/10.1017/s000711451400364x>
- [118] Bizerea TO, Dezsi SG, Marginean O, Stroescu R, Rogobete A, Bizerea-Spiridon O et al. The link between selenium, oxidative stress and pregnancy induced hypertensive disorders. *Clin Lab* 2018; 64:1593–1610. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180307>
- [119] Schomburg L, Melander O. Letter by Schomburg and Melander regarding article, "Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: a possible novel therapeutic target", *Circulation* 2019; 139 (5) 722–723.
- [120] Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcon M, Quesada Granados J, Samaniego Sanchez C, Rufian-Henares JA, Nogueras-Lopez F. Ulcerative colitis and Crohn's disease are associated with decreased serum selenium concentrations and increased cardiovascular risk. *Nutrients* 2016; 8. <https://doi.org/10.3390/nu8120780>

- [121] Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Rosen A, Post C, Aaseth J. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70:91–96. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.92>
- [122] Jujic A, Melander O, Bergmann A, Hartmann O, Nilsson PM, Bachus E et al. Selenoprotein P deficiency and risk of mortality and rehospitalization in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019. 74:1009–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.023>
- [123] Koszta G, Kacska Z, Szatmari K, Szerafin T, Fulesdi B. Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery. *J Anesth* 2012; 26:812–821. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1454-y>
- [124] Zhang J, Taylor E.W, Bennett K, Saad R, Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111, 1297–1299. [CrossRef]
- [125] Moghaddam A, Heller R.A, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12, 2098. [CrossRef]
- [126] Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr* 2015; 6:73–82.
- [127] Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 2019; 11:2101.
- [128] Dodig S, Cepelak I. The facts and controversies about selenium. *Acta pharmaceutica* 2004; 54 : 261-276.
- [129] Jablonska E, Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a Copernican revolution? *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev* 2015; 33, 328–368.
- [130] Huang X, Tang J, Xu J, Gang J, Liu G, Chen X, et al. Supranutritional dietary selenium induced hyperinsulinemia and dyslipidemia via affected expression of selenoprotein genes and insulin signal-related genes in broiler. *Rsc Adv.* 2016; 6(8):4990–84998.
- [131] Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst. Rev* 2018; 1 CD005195.
- [132] Zhou J, Huang K, Lei X.G. Selenium and diabetes—evidence from animal studies, *Free Radical Bio. Med* 2013; 65 1548–1556.

- [133] Mueller A.S, Pallauf J, Rafael J. The chemical form of selenium affects insulinomimetic properties of the trace element: investigations in type II diabetic dbdb mice, *J. Nutr. Biochem* 2003; 14 (11) 637–647.
- [134] Morris J.S, Crane S.B. Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor, *Nutrients* 2013; 5 (4) 1024–1057.
- [135] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147:217-223.
- [136] Wang X, Zhang W, Chen H, Liao N, Wang Z, Zhang X et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol. Letts.* 2014; 224, 16–23
- [137] Labunskyy V.M, Lee B.C, Handy D.E, Loscalzo J, Hatfield D.L, Gladyshev V.N. Both maximal expression of selenoproteins and selenium deficiency can promote development of type-2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 14, 2327–2336.
- [138] McClung J.P, Roneker C.A, Mu W, Lisk D.J, Langlais P, Liu F et al. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2004; 101, 8852–8857.
- [139] Lee JO, Yang H, Georgescu MM, Di Cristofano A, Maehama T, Shi Y, et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell.* 29 oct 1999; 99(3):323-34.
- [140] Lee S-R, Yang K-S, Kwon J, Lee C, Jeong W, Rhee SG. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂. *J Biol Chem.* 7 juin 2002; 277(23):20336-42.
- [141] Steinbrenner H, Hotze A.L, Speckmann B, Pinto A, Sies H, Schott M et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P, *J. Mol. Endocrinol* 2013; 50 (1) 31–42.
- [142] Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications, *Int. J. Mol. Sci* 2013; 14 (11) 21525–21550.
- [143] Robertson R.P, Harmon J.S. Pancreatic islet beta-cell and oxidative stress: the importance of glutathioneperoxidase, *FEBS Lett* 2007; 581 3743–3748.
- [144] Brigelius-Flohe R, Maiorino M. Glutathione peroxidases, *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830 (5) 3289–3303.

- [145] Katunga L.A, Gudimella P, Efird J.T, Abernathy S, Mattox T.A, Beatty C et al. Obesity in a model of gpx4 haploinsufficiency uncovers a causal role for lipid-derived aldehydes in human metabolic disease and cardiomyopathy, *Mol. Metab* 2015; 4 (6) 493–506.
- [146] Gao Y, Feng H.C, Walder K, Bolton K, Sunderland T, Bishara N et al. Regulation of the selenoprotein Sels by glucose deprivation and endoplasmic reticulum stress - Sels is a novel glucose-regulated protein, *FEBS Lett* 2004; 563 (1–3) 185–190.
- [147] Yu S.S, Du J.L. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy? *Cardiovasc. Diabetol* 2017; 16 (1) 101.
- [148] Liu L.X, Zhou X.Y, Li C.S, Liu L.Q, Huang S.Y, Zhou S.N. Selenoprotein S expression in the rat brain following focal cerebral ischemia, *Neurol. Sci* 2013; 34 (9) 1671–1678.
- [149] Rueli R.H, Torres D.J, Dewing A.S, Kiyohara A.C, Barayuga S.M, Bellinger M.T et al. Selenoprotein S reduces endoplasmic reticulum stress-induced phosphorylation of tau: potential role in selenate mitigation of tau pathology, *J. Alzheimers Dis.* 55 (2) (2017) 749–762.
- [150] Karlsson H.K.R, Tsuchida H, Lake S, Koistinen H.A, Krook A. Relationship between serum amyloid A level and Tanis/Sels mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects, *Diabetes* 2004; 53 (6) 1424–1428.
- [151] Prevost G, Arabo A, Jian L, Quelellenc E, Cartier D, Hassan S et al. The PACAP-regulated gene selenoprotein T is abundantly expressed in mouse and human beta-cells and its targeted inactivation impairs glucose tolerance, *Endocrinology* 2013; 154 (10) 3796–3806.
- [152] Addinsall A.B, Wright C.R, Andrikopoulos S, van der Poel C, Stupka N. Emerging roles of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins in the regulation of cellular stress responses and the implications for metabolic disease, *Biochem* 2018; J. 475 (6) 1037–1057.
- [153] Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Rad. Biol. Med.* 2013; 65, 1538–1547
- [154] Aydemir-Koksoy A, Turan B. Selenium inhibits proliferation signaling and restores sodium/potassium pump function of diabetic rat aorta, *Biol. Trace Elem. Res* 2008. 126 (1–3) 237–245.
- [155] Ayaz M, Turan B. Selenium prevents diabetes-induced alterations in [Zn²⁺]i and metallothionein level of rat heart via restoration of cell redox cycle, *Am. J.*

Physiol. Heart Circ. Physiol 2006; 290 (3) H1071–80.

[156] Mahadev K, Motoshima H, Wu X, Ruddy J.M, Arnold R.S, Cheng G, Lambeth J.D, Goldstein B.J, The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction, *Mol. Cell. Biol* 2004; 24 (5) 1844–1854.

[157] Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism, *J. Clin. Biochem. Nutr* 2011; 48 (1) 40–45.

[158] Sies H. Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress, *J. Biol. Chem* 2014; 289 (13) 8735–8741.

[159] Oo S.M, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population, *Sci. Rep* 2018; 8 (1) 16727 16727.

[160] Misu H, Ishikura K, Kurita S et al., “Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes,” *PLoS One* 2012; vol. 7, no. 4, Article ID e34952.

[161] Schomburg L, Orho-Melander M, Struck J, Bergmann A, Melander O. Selenoprotein-P deficiency predicts cardiovascular disease and death. *Nutrients* 11. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11081852>

[162] Yang S.J, Hwang S.Y, Choi H.Y, Yoo H.J, Seo J.A, Kim S.G et al. Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2011; 96 (8) E1325–9.

[163] Kaur P, Rizk N.M, Ibrahim S, Younes N, Uppal A, Dennis K et al. iTRAQ-based quantitative protein expression profiling and MRM verification of markers in type 2 diabetes, *J. Proteome Res* 2012; 11 (11) 5527–5539.

[164] Zhao Z, Barcus M, Kim J, Lum K.L, Mills C, Lei X.G. High dietary selenium intake alters lipid metabolism and protein synthesis in liver and muscle of pigs, *J. Nutr* 2016; 146 (9) 1625–1633.

[165] Fernandes J, Hu X, Ryan Smith M, Go Y.-M, Jones D.P. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome, *Free Radical Bio* 2018; *Med.* 127 215–227.

[166] Hu X, Chandler J.D, Orr M.L, Hao L, Liu K, Uppal K et al. Selenium supplementation alters hepatic energy and fatty acid metabolism in mice, *J. Nutr* 2018; 148 (5) 675–684.

[167] Hansen AF, Simic A, Asvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T,

Flaten TP. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus—a population-based study: the HUNT study in Norway. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 40:46–53.

[168] DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 329 978-86.

[169] Boussekine, S. Contribution à l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Université Badji Mokhtar Annaba; 2014.

[170] Rayman M.P, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radical Bio. Med* 2013; 65 1557–1564.

[171] Rees K, Hartley L, Day C, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD009671.

[172] Wang X. L, Yang T.-b, Wei J, Lei G.-h, and Zeng C. “Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies,” *Nutrition Journal* 2016; vol. 15, no. 1, p. 48.

[173] Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review, *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 391–402.

[174] Pan J, Yu H, Zhang L, Han J, Bao Y, Jia W. Selenoprotein P in type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance. 01 Jun 2014; 94(22):1710-1713Language:chi PMID: 25151900

[175] Takayama, H, Misu H, Iwama H, Chikamoto K, SaitoY, Murao K et al. Metformin suppresses expression of the selenoprotein P gene via an AMP-activated kinase (AMPK)/FoxO3a pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J. Biol. Chem*2014; 289, 335–345.

[176] Mao JY, Teng WP. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. *Nutrients* 2013; 5:1937– 1948. <https://doi.org/10.3390/nu5061937>

[177] Manasaveena V, Akula KK, Sangram V. A comparative evaluation of enzymatic antioxidant levels in pre and post therapy patients with oral cancer. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014; 6:52–56.

[178] Singh AK, Pandey P, Tewari M, Pandey HP, Gambhir IS, Shukla HS. Free radicals hasten head and neck cancer risk: a study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade. *J Postgrad Med.* 2016; 62:96–101. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.180555> PMID: 27089108

[179] González de Vega, R., Fernández-Sánchez, M. L., Fernández, J. C., Álvarez Menéndez, F. V., & Sanz-Medel, A. Selenium levels and Glutathione peroxidase activity in the plasma of patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Trace*

Elements in Medicine and Biology 2016; 37, 44–49. doi:10.1016/j.jtemb.2016.06.007.

[180] Singh SR, Hijam D, Dubey A, Devi NO, Jamir S, Longkumer C, et al. Study Of Oxidative Stress Status In Type 2 Diabetic Patients. *Int J Cont Med Res.* 2015; 2:20–26.

[181] Suravajjala S, Cohenford M, Frost L.R, P.K. Pampati, J.A. Dain, Glycation of human erythrocyte glutathione peroxidase: effect on the physical and kinetic properties, *Clin. Chim* 2013; Acta 421 170–176.

[182] Baldwin J.S, Lee L, Leung T.K, Muraganandam A, Mutus B. Identification of the site of non-enzymatic glycation of glutathione peroxidase: rationalization of the glycation-related catalytic alterations on the basis of three-dimensional protein structure, *Biochim. Biophys* 1995; Acta 1247 60–64.

[183] Hauffe R, Stein V, Chudoba C, Flore T, Rath M, Ritter K et al. GPx3 dysregulation impacts adipose tissue insulin receptor expression and sensitivity. *JCI Insight.* 2020 Jun 4; 5(11): e136283. 2020 Jun 4. doi: 10.1172/jci.insight.136283

[184] Hondal R J, Marino S M, and Gladyshev V N. Selenocysteine in thiol/disulfide-like exchange reactions. *Antioxid. Redox Signal.* 2012; 18, 1675–1689. doi: 10.1089/ars.2012.5013.

Annexes

Annexes

QUESTIONNAIRE

1-Paramètres anthropométriques

Nom :

Prénom :

Date et lieu de naissance : à :

Poids : Taille :

Tour de taille..... Tour de hanche.....

PAS.....PAD.....

Adresse :

2-Paramètre anthropo-sociologiques

Etes-vous :

Marié Célibataire Divorcé Veuf

Profession :

Quel est votre salaire ?

Vivez-vous dans une maison individuelle ?

Vivez-vous dans une :

Maison collective Haouch Bâtiment

Etes-vous fumeur ?

Depuis combien d'années ?

Grossesse Lactation

Quel est votre niveau scolaire ?

Analphabète Primaire / Moyen Secondaire Universitaire

Pratiquez-vous une activité physique quelconque ?

Combien de fois par semaine ?

3-Famille

Consanguinité.....Degré de consanguinité

Phénoyupe des parents (diabète, autre pathologie).....

Antécédent familiaux de diabète.....

Diabète gestationnel chez les femmes oui non

Avez-vous des antécédents personnels de maladies ?

Quels sont les médicaments prescrits ?
.....

4- Le cas index

Age de diagnostique.....

Complication dégénératives du diabète.....

Pathologies associées.....

Supplémentation en vit D.....

5- Paramètres biologiques

Glycémie.....HbA1c.....

Urée.....Créatinine.....

Triglycéride.....Cholestérol.....

HDL.....LDL.....

JOURNAL ALIMENTAIRE

Nom : Prénom :

Date et lieu de naissance : à

Adresse :

Horaire, Lieu	Nom de l'aliment et composition du plat	Quantité consommée
Petit-déjeuner		
Déjeuner		
Gouter		
Diner		
Grignotage		