

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2023**

THESE 2023 TOU3 2118

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

HEBRARD Caroline

DIABÈTE DE TYPE 2 ET STRESS OXYDANT : COMPRENDRE ET PRÉVENIR PAR LA
MICRONUTRITION.

Date de soutenance

15 décembre 2023

Directeur de thèse : VILLORIA Maxime

JURY

Président : THOMAS, Fabienne

1er assesseur : VILLORIA, Maxime

2ème assesseur : FILIPPI, Sophie

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie

M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Au Professeur Fabienne Thomas, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Villoria Maxime, pour m'avoir encadrée et motivée durant ce travail, merci pour les moments partagés de ces deux dernières années.

À Madame Filippi Sophie, pour avoir bien voulu t'essayer à l'exercice de jury pour moi. Merci de m'avoir accompagnée dans le monde de l'associatif et de Lauzerte. Ton soutien et ton optimisme me sont précieux.

À toute l'équipe GCL, pour m'avoir permis de m'épanouir dans le métier que j'ai choisi. Merci pour votre bienveillance, votre soutien et votre bonne humeur.

À ma famille,

À toi, Maman, pour ton soutien indéfectible durant tout ce long parcours. Tu es mon exemple, l'âme la plus aimante et forte que l'univers ait créé.

À toi, Papa, pour m'avoir toujours poussé dans ce que j'entreprenais et à donner le meilleur de moi-même malgré mes nombreuses remises en question.

Vous me permettez de m'enrichir auprès de vous chaque jour. Merci de m'avoir élevée pour que j'aie des rêves mais surtout pour que je puisse les réaliser. Je suis à présent dans l'océan qu'est la vie d'adulte, et je vous remercie de m'avoir appris à nager. Je vous aime.

À Justine et Agathe, pour notre lien complice qui nous unit malgré nos 10 ans d'écart. Maintenant que nos chemins se séparent géographiquement, ce n'est que le début de notre vie et c'est avec une immense joie que je vous retrouve à chaque fois. Je suis admirative des jeunes femmes que vous devenez, et si reconnaissante de vous avoir comme sœurs.

À Mamie Annie, pour ton amour, ta générosité, et tes enseignements de la vie. Tu m'as toujours dit qu'il était important de remercier là-haut. Aujourd'hui je remercie le ciel d'être ta petite-fille. Cette thèse est un clin d'œil au conseil que tu répètes inlassablement : « La santé est dans l'assiette ! ».

À Bernard, pour m'avoir appris le plaisir des petites bulles et pour l'enseignement de tes tirades philosophiques, même si je ne les comprends pas toujours. A priori il y a de bons antioxydants contre le diabète dans le vin, attention à ne pas en abuser !

À Papy et Geneviève, pour votre générosité et le partage de vos passions. En votre compagnie, les séjours à Piquecos ressemblent au paradis.

À mes amis,

Aux Gousses, toutes gravées en moi pour la vie. 🕯

À mes amis de pharma (+ 1 notaire), pour votre présence, pour tous les moments partagés, ceux qui forment la jeunesse et les souvenirs que nous n'oublierons jamais. Pour ces weekends à la montagne et ces moments de vie, gravés dans ma mémoire et vous dans mon cœur.

Aux Porcinettes, pour cette aventure, ces 3^{ème} mi-temps et cette cohésion d'enfer.

À Marie, pour être là depuis le début. Nos chemins ont pris des voies différentes depuis de nombreuses années, mais te retrouver avec la même complicité m'assure que nous serons toujours proches le jour où nous aurons de vieux os. Je t'aime fort !

À ma famille lyonnaise,

À Constance et Yohann, pour votre soutien, votre amitié, votre bienveillance. Le monde a besoin de voisins comme vous !

À Loïc et Mag, pour votre amitié sincère.

À Théo D, merci d'être là.

À Charlotte, François et Matcha, pour cette vie dans notre palace, pour vos attentions, votre bienveillance, et votre mignonitude (la dernière c'est pour Matchou !).

À Théophile, pour ton soutien, ta patience et ton amour. La vie est tellement pétillante à tes côtés. J'ai tant de rêves à réaliser avec toi, et tant de projets à vivre à deux ; et c'est sûrement pour cela que je veux te dire chaque jour que je t'aime.

Table des matières

Liste des figures	12
Liste des abréviations	13
Listes des tables	14
Introduction	15
I. LE DIABETE DE TYPE 2	16
1. Définition générale.....	16
2. Epidémiologie	17
A. Epidémiologie mondiale	17
B. Epidémiologie en France.....	19
C. Coût pour la société en France	20
3. Physiologie de la régulation de la glycémie	21
4. Formation du diabète de type 2	25
A. Facteurs de risque de prédisposition génétiques	25
B. Mécanismes sous-jacents de la formation de la maladie.	26
C. Mécanisme d'action de l'insuline et insulino-résistance.....	26
5. Complications du diabète du type 2.....	32
A. Etiologie	32
B. Anomalies vasculaires.....	33
6. Impact de la pathologie sur la qualité de vie des patients.....	37
II. LE STRESS OXYDANT	39
1. Généralités et définition	39
A. Distinction entre radicaux libres et stress oxydant	39
B. Les radicaux libres	40
2. Etiologies	42
3. Formation de radicaux libres au cours des états d'hyperglycémie chronique	42
A. Oxydation du glucose (glycolyse).....	44
B. La voie des polyols.....	45
C. Formation des protéines glyquées	47
D. Activation de la protéine kinase C	49
E. Hyperactivité de la voie des hexosamines	50
F. La production de superoxyde mitochondriale via la chaîne de transport d'électrons : un processus central aux divers mécanismes pathogènes de l'hyperglycémie	51
4. Les cibles des produits oxydants	52

A.	L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique).....	52
B.	Les protéines.....	52
C.	Les lipides	53
5.	Les mécanismes du stress oxydant dans la pathologie diabétique	53
A.	Altération de la fonction des cellules bêta : la sécrétion d'insuline	53
B.	Résistance à l'insuline.....	54
C.	Complications diabétiques	55
6.	Antioxydants enzymatiques endogènes	57
A.	Les superoxydes dismutases	57
B.	La glutathion peroxydase (GSH-Px).....	57
C.	La catalase.....	58
III.	LA MICRONUTRITION ANTIOXYDANTE ET SON RÔLE DANS LA PREVENTION DU DT2.....	60
1.	Les vitamines antioxydantes.....	61
A.	Vitamine E	61
B.	Vitamine C	62
C.	Vitamine A.....	64
D.	Vitamine D.....	65
2.	Les oligo-éléments.....	66
A.	Manganèse.....	67
B.	Zinc	67
C.	Sélénium	68
D.	Magnésium.....	69
3.	Composés phytochimiques.....	69
A.	Polyphénols.....	69
B.	Sulforaphane	71
4.	Autres composés anti-oxydants.....	72
A.	N-Acétylcystéine	72
B.	Phycocyanine.....	72
C.	Coenzyme Q10	73
5.	Nutrition préventive contre le DT2 et ses complications	74
A.	Etat de la population générale.....	74
B.	Carences en micronutriments	77
C.	Etudes des régimes antioxydants et leurs impacts	78
6.	Limites des études.....	80

7. Rôle du pharmacien d'officine.....	81
Conclusion.....	83
Bibliographie.....	93

Liste des figures

Figure 1 Estimation du nombre total d'adultes (20-79 ans) atteints de diabète en 2021	18
Figure 2 Prévalence mondiale du diabète chez les hommes et les femmes (20-79 ans), 2021	18
Figure 3 Nombre de personnes atteintes de diabète (20-79 ans) vivant en milieu urbain et rural en 2021 et 2045	19
Figure 4 Effectifs et taux bruts des personnes diabétiques prises en charge par classe d'âge en 2021.	20
Figure 5 Total des dépenses de soin de ville liées au diabète, en millions d'€ et poids des actes par rapport à ces dépenses	21
Figure 6 Le pancréas.	23
Figure 7 Transports des glucides de la lumière intestinale vers le sang	24
Figure 8 Effet de l'insuline et du glucagon sur les flux de substrats entre le foie, le muscle et le tissu adipeux	27
Figure 9 Récepteur de l'insuline.....	28
Figure 10 Activation par l'insuline de l'entrée de glucose dans les adipocytes et cellules musculaires.	30
Figure 11 Deux principales voies de signalisation par l'insuline : La voie de la PI3 kinase et de la MAP kinase.....	31
Figure 12 Comparaison anatomique d'un nerf sain et d'un nerf endommagé	34
Figure 13 Les différentes voies moléculaires productrices de radicaux libres activées par l'hyperglycémie.....	43
Figure 14 Bilan de la glycolyse.	44
Figure 15 Voie des polyols simplifiée.....	45
Figure 16 Voie des polyols.	47
Figure 17 Conséquences de l'activation de la PKC dans les cellules vasculaires, à la suite d'une hyperglycémie.....	49
Figure 18 Voie des hexosamines.	50
Figure 19 Production de ROS au travers de la chaîne respiratoire mitochondriale	51
Figure 20 Vitamine E ou α -tocophérol.	62
Figure 21 Recyclage de la vitamine E par la vitamine C	64

Liste des abréviations

A-TOH	Alpha (α) tocophérol
ADA	American Diabete Association
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AGE	Advanced Glycation End-products ou produits finaux de glycation avancée
AGL	Acides Gras Libres
AT	Accident de Travail
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
C2S	Complémentaire Santé Solidarité
DAG	Diacylglycérol
DPP	Diabetes Prevention Program
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
FFD	Fédération Française des Diabétiques
FID	Fédération Internationale du Diabète
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GLUT	Glucose Transporter ou transporter du glucose
GRB-2	growth factor receptor-bound protein 2
GSH	Glutathion réduit
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HPP	Hyperglycémie Post-Prandiale
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
IL-6	InterLeukin-6
IM	Infarctus du Myocarde
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRS	Insuline Receptor Substrate
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
NRF2	Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2
PKB	Protéine Kinase B
PKC	Protéine Kinase C
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
RAGE	Receptor for Advances Glycation End-products
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Listes des tables

Table 1 : Effets de la supplémentation en vitamines et oligoéléments dans le diabète et ses complications.....p.87

Table 2 : Effets bénéfiques de sources naturelles riches en polyphénols sur des modèles diabétiques in vitro et in vivo.....p.89

Table 3 : Effets des fruits et légumes sur des modèles diabétiques expérimentaux.....p.93

Introduction

Le diabète de type 2 représente l'un des fléaux contemporains les plus préoccupant de la santé publique. Cette pathologie progressive et chronique touche des millions de personnes à travers le monde, impose un coût croissant sur la société et détériore la qualité de vie des malades. Face à cette épidémie, il est indispensable de comprendre les mécanismes sous-jacents de la formation du diabète, afin de développer des approches préventives et thérapeutiques novatrices. Cette thèse s'intéresse à un aspect clé du diabète de type 2 : l'impact du stress oxydant. La pathogénèse implique de multiples facteurs, dont le stress oxydant, résultant d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et des mécanismes de défense antioxydants de l'organisme. Progressivement, ce déséquilibre se caractérisera par une résistance à l'insuline, des perturbations glycémiques, des altérations métaboliques et une inflammation chronique, menant aux complications qui altèrent la qualité de vie des patients diabétiques.

L'organisme humain possède des complexes moléculaires antioxydants permettant de limiter l'accumulation de radicaux libres formant le stress oxydant et les complications qui s'en suivent. C'est là qu'intervient la micronutrition : elle permettrait d'apporter les cofacteurs nécessaires à la formation de complexes anti-oxydants et de lutter contre la formation de radicaux libres.

Nous chercherons à savoir si la prise de micronutriments est une stratégie efficace dans la prévention de l'apparition du diabète de type 2, par diminution du stress oxydant. Cet ouvrage aspire à enrichir nos connaissances sur le diabète de type 2, la forme la plus répandue de la maladie, et le stress oxydant en tant que facteur étiologique. En explorant de nouvelles approches préventives par le biais de la micronutrition, cette thèse apporte une contribution à l'exercice officinal afin d'orienter les patients sur les compléments antioxydants adaptés à leur mode de vie.

I. LE DIABETE DE TYPE 2

1. Définition générale

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un taux de sucre dans le sang trop élevé. Cette pathologie est un défaut d'assimilation, d'utilisation et de stockage des sucres issus de l'alimentation. C'est la conséquence d'une altération fonctionnelle des îlots pancréatiques provoquant un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline. L'insuline est l'hormone produite par les cellules β du pancréas, qui permet de réguler la glycémie lorsque la concentration de sucre dans le sang augmente. Cette hormone permet la pénétration de glucose vers les cellules, qui sera utilisé dans le métabolisme énergétique ou bien stockée. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le diabète se définit par deux dosages glycémiques supérieurs à 1.26g/L à jeun ou lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 2g/L quelque soit le moment de la journée (1).

Nous distinguons deux principaux types de diabètes :

- Le diabète de type 1 (DT1), causé par une absence de sécrétion d'insuline par le pancréas, touche environ 6% des diabétiques et se développe le plus souvent chez la personne jeune : enfant, adolescent, jeune adulte. Il est aussi appelé diabète insulino-dépendant (2).
- Le diabète de type 2 (DT2) concerne 92% des diabétiques, c'est une pathologie qui s'installe progressivement chez l'adulte. Ce diabète appelé autrefois diabète non insulino-dépendant se caractérise par une insulino-résistance, c'est-à-dire une incapacité des cellules (musculaires, hépatiques et adipeuses) à répondre correctement à la sécrétion de l'hormone hypoglycémiant provoquant l'élévation de la glycémie. En compensation, les cellules β du pancréas surproduisent de l'insuline afin de réguler la glycémie. Cette phase d'hyperinsulinisme compensatoire peut durer des années jusqu'à l'épuisement du pancréas et la diminution de production d'insuline (insulinopénie), provoquant l'hyperglycémie chronique caractéristique du diabète.

Le surpoids, l'obésité, des facteurs génétiques, un mauvais régime alimentaire et un mode de vie sans activité physique favorisent le développement d'un DT2 (3). Contrairement au DT1, le DT2 est le plus souvent asymptomatique lors de son apparition. De ce fait, la maladie est souvent diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois l'apparition des complications.

Il existe d'autres types de diabète tels que le diabète gestationnel, le diabète de type MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), le diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), le diabète secondaire à la prise de médicament ou à certaines pathologies, constituant les 2% de diabétiques restants.

2. Epidémiologie

A. Epidémiologie mondiale

En 2021, le diabète (toutes formes confondues) affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 6.8% de la population), dont 61 millions en Europe selon l'Atlas 2021 de la Fédération Internationale du Diabète (FID) (4). Le diabète est la première pandémie mondiale de maladie non contagieuse, ce qui fait de cette pathologie « l'un des principaux tueurs au monde », tuant une personne toutes les 6 secondes. En 2 ans, nous avons observé une augmentation de 74 millions de cas, soit une progression de 13.8% de la maladie (Figure 1). La FID prévoit 643 millions de patients de diabétiques en 2030 et 783 millions pour 2045. Au cours de cette période, nous estimons que la population mondiale augmenterait de 20%, et le nombre de personnes atteintes du diabète se verrait augmenter de 46% (4).

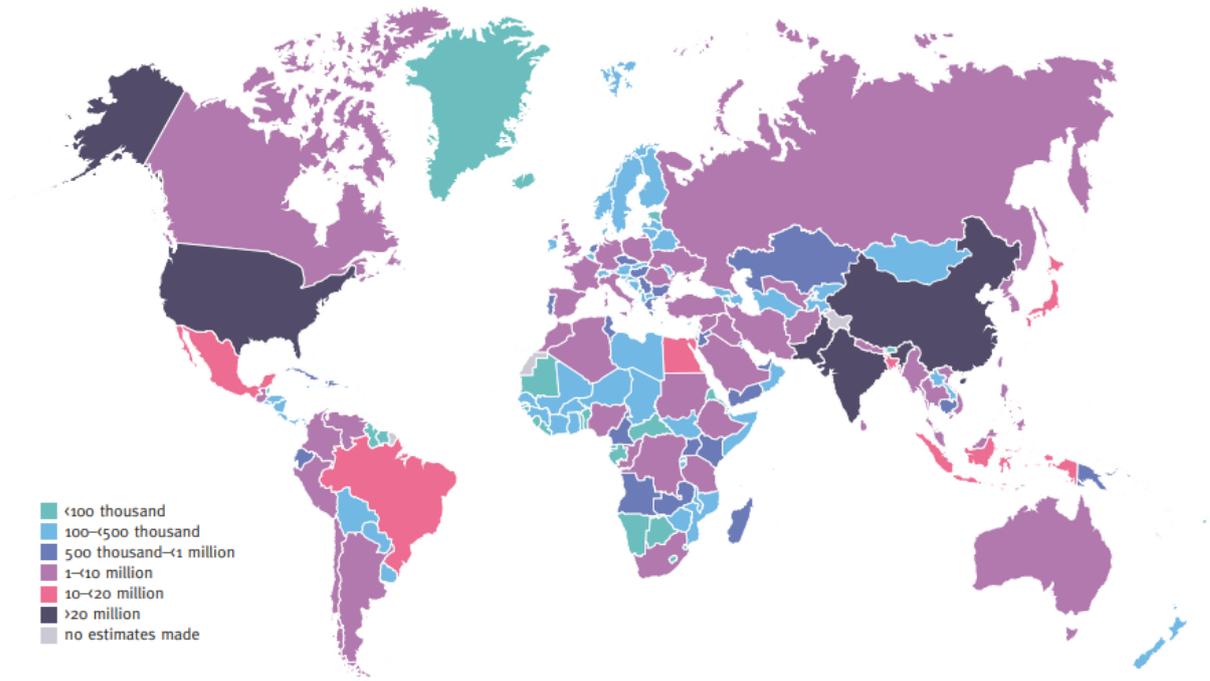


Figure 1 Estimation du nombre total d'adultes (20-79 ans) atteints de diabète en 2021 (4)

La prévalence du diabète est croissante en fonction de l'âge, et cela s'accroît avec le vieillissement de la population. Les femmes sont moins touchées par la pathologie que les hommes (prévalence de 10,2% contre 10,8% chez les hommes). En 2021 à l'échelle mondiale, la pathologie diabétique touche 17.7 millions d'hommes de plus que de femmes (Figure 2).

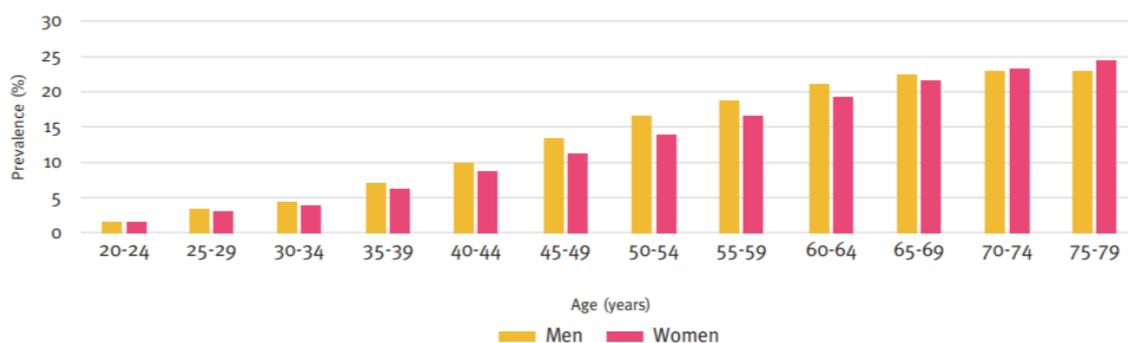


Figure 2 Prévalence mondiale du diabète chez les hommes et les femmes (20-79 ans), 2021 (4)

Au niveau mondial, les personnes atteintes de diabète sont bien plus nombreuses en milieu urbain (360 millions soit une prévalence de 12.1%) qu'en milieu rural (176.6 millions soit une prévalence de 8.3%). En 2045, le nombre de diabétiques vivant en milieu urbain est

estimé à presque 600 millions, en raison de l'urbanisation mondiale. Dans les zones rurales, on observera une très légère augmentation, qui s'explique par le vieillissement de la population (Figure 3).

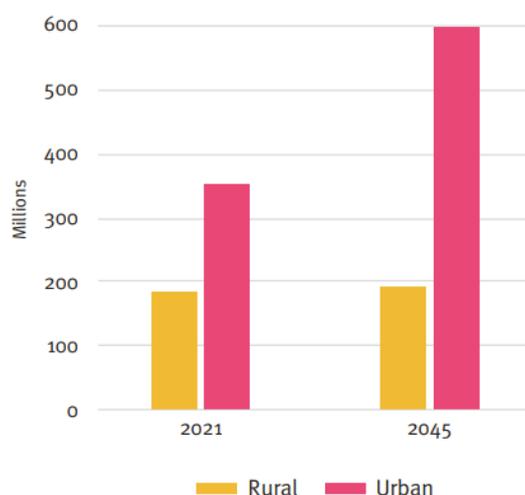


Figure 3 Nombre de personnes atteintes de diabète (20-79 ans) vivant en milieu urbain et rural en 2021 et 2045 (2)

B. Epidémiologie en France

En France et en 2021, l'assurance maladie recense 4 171 500 personnes traitées pour diabète, 45% sont des femmes. L'âge moyen de la pathologie est de 67 ans, l'âge médian de 69 ans (5). Le diabète de type 2 peut être installé depuis longtemps avant d'être diagnostiqué, l'enquête ESTEBAN 2014-2016 estime que la fréquence non diagnostiquée du diabète est de 1.7%. En effet, d'après l'Inserm, le diabète de type 2 n'est constaté en moyenne qu'après 7 ans de maladie, à la suite d'un examen biologique fortuit ou lorsque les complications du diabète se manifestent (6).

Ce type de diabète se développe généralement au-delà de la quarantaine, et l'augmentation de cas s'explique par le vieillissement progressif de la population. De plus, le DT2 touche aujourd'hui un nombre toujours en évolution de personnes plus jeunes en raison de la transformation des modes de vie : un mauvais équilibre alimentaire et un manque d'activité physique dès l'enfance, favorisant alors l'expression des « gènes du diabète » (3).

En 2021 et en France, parmi les personnes âgées de plus de 75 ans, 32% sont diabétiques, dont 51% sont des femmes. L'augmentation de l'incidence de femmes diabétiques à 75 ans et plus par rapport à l'incidence d'hommes diabétiques s'expliquent par une espérance de vie plus longue chez les femmes. Les populations défavorisées sont plus à risque de développer un diabète : 31.76‰ personnes de moins de 60 ans et bénéficiant de la Complémentaire Santé Solidaire (C2S) sont prises en charge pour diabète, alors que la prise en charge diabétique concerne 20.74‰ de la population générale (Figure 4) (5).

	0 - 14 ans	15 - 34 ans	35 - 54 ans	55 - 64 ans	65 - 74 ans	75 ans et +	Total
Hommes							
Effectif	9 000	45 300	306 900	517 900	756 300	656 700	2 292 100
Taux brut	1,51‰	5,47‰	35,56‰	124‰	213,52‰	238,89‰	68,71‰
Femmes							
Effectif	8 400	52 500	241 800	363 400	541 400	672 000	1 879 500
Taux brut	1,47‰	6,34‰	27,29‰	82,41‰	135,51‰	163,82‰	53,16‰
Total							
Effectif	17 400	97 900	548 700	881 300	1 297 600	1 328 700	4 171 500
Taux brut	1,49‰	5,91‰	31,37‰	102,64‰	172,17‰	193,94‰	60,71‰

Figure 4 Effectifs et taux bruts des personnes diabétiques prises en charge par classe d'âge en 2021. Source :SNIIRAM/SNDS Tous régimes confondus

C. Coût pour la société en France

Le diabète (tous types confondus) représente 9 576 millions d'euros (5,17%) de dépenses remboursées par l'assurance maladie en 2021, sur les 185 milliards de dépenses de tous régimes confondus. Le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), une base de donnée du Système National des Données de Santé (SNDS), établit ces dépenses en 3 grands postes (5) :

- 8 142 millions d'euros pour les soins de ville, soit 85%.
- 778 millions d'euros pour les dépenses hospitalières, soit 8.1%.
- 742 millions d'euros pour les prestations d'indemnités journalières, soit 7.7% (accident de travail, invalidité et arrêts maladie).

Ces chiffres représentent les dépenses directement liées au diabète. Les dépenses liées aux maladies cardiovasculaires, insuffisances rénales et autres pathologies pouvant être des conséquences du diabète ne sont pas comptabilisées.

Les soins de ville sont représentés par les soins de consultations médicales (généralistes et spécialistes), les médicaments remboursés, les soins infirmiers, les analyses de biologie médicale, les soins de kinésithérapie et dentaires, transports et autres soins paramédicaux. (Figure 5).

Total des dépenses de soin de ville liées au diabète en millions d'€ et poids des actes par rapport à ces dépenses.

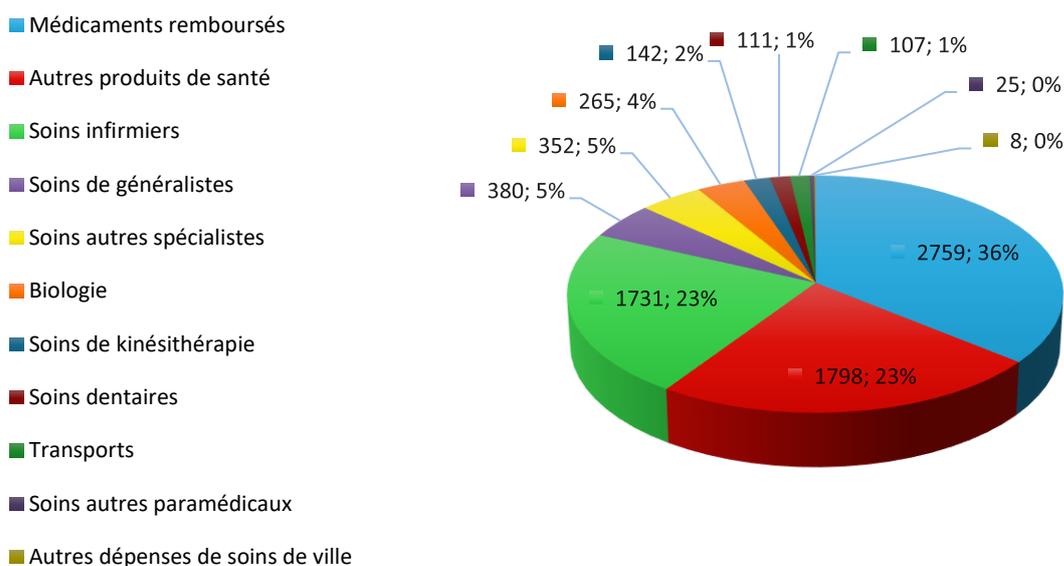


Figure 5 Total des dépenses de soin de ville liées au diabète, en millions d'€ et poids des actes par rapport à ces dépenses (Caisse nationale de l'Assurance Maladie Cnam, juin 2022)

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) estime qu'une personne atteinte de diabète coûte en moyenne 2210 euros par an, tous régimes confondus.

Entre 2015 et 2020, le taux de personnes prises en charge pour diabète a augmenté de 2.32%. A cela s'en suit donc un taux de croissance des dépenses liées au diabète de 3.31%.

3. Physiologie de la régulation de la glycémie

Le glucose est le principal nutriment utilisé pour la production d'énergie de l'organisme. En fonction des besoins, le glucose est transporté dans le sang vers l'ensemble des cellules de l'organisme afin de produire de l'Adénosine Tri-Phosphate (ATP), molécule

précurseur d'énergie, ou bien il peut être stocké sous différentes formes. Le maintien d'une concentration de sucre dans le sang (glycémie) est indispensable au métabolisme cellulaire. Certaines cellules telles que les cellules nerveuses ou bien les hématies ne peuvent fournir de l'énergie sans présence de glucose. La glycémie est sujette à de nombreuses variations physiologiques : après le repas, nous parlons d'hyperglycémie post-prandiale lorsque le taux de sucre dans le sang augmente lors de la phase d'absorption intestinale. Une heure après le repas, la glycémie revient à la normale. Dans des situations opposées telles qu'une activité physique intense ou une période de jeûne, la glycémie peut passer sous la barre de 0.70 g/L de sang, on parle alors d'hypoglycémie.

Le pancréas, glande du système digestif, est l'organe qui (avec le foie) contribue à la régulation de la glycémie. C'est un organe allongé, aplati en forme de langue, situé dans l'abdomen postérieur, à l'arrière de l'estomac. La tête du pancréas est encastrée dans la première boucle duodénale, et la glande s'étend jusqu'à un point proche de la rate (Figure 6). Il pèse 60 à 80 grammes et mesure jusqu'à 15 centimètres de long. Cet organe est une glande à double fonction ; exocrine et endocrine. Le tissu exocrine est composé à 95% de cellules acineuses, elles sont responsables de la production des sucs pancréatiques nécessaires à la digestion. Le tissu endocrine composé de cellules endocrines appelées îlots de Langerhans constituent 1 à 2% de la masse totale du pancréas, soit 1 à 2 millions d'îlots dispersés au sein du parenchyme. Chaque îlot comprend quatre types de cellules différentes dispersées de manière hétérogène dans les îlots en fonction de leur localisation dans le pancréas et de leur fonction :

- Les cellules β représentent environ 60% des cellules des îlots et participent à la régulation de la glycémie en sécrétant l'hormone hypoglycémisante : l'insuline.
- Les cellules α représentent environ 20% des cellules et sécrètent l'hormone hyperglycémisante, le glucagon.
- Les cellules δ représentent 10% des cellules et sécrètent la somatostatine, une protéine inhibitrice de la sécrétion des hormones gastrointestinales et pancréatiques, en particulier l'insuline et le glucagon.

- Les cellules PP représentent 10% des cellules et sécrètent le polypeptide pancréatique, dont le rôle est d'inhiber la sécrétion pancréatique exocrine.

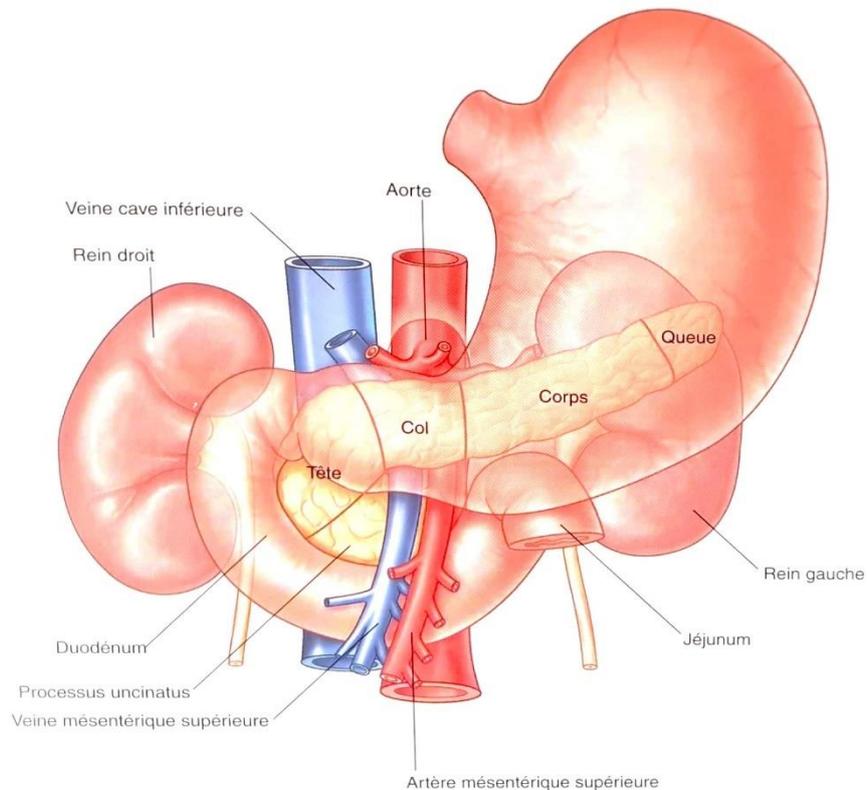


Figure 6 Le pancréas. (Source : Drake, Vogl, Mitchell Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010)

L'état post-prandial dure entre 3 et 5 heures après l'ingestion d'un repas. Différents facteurs influencent l'homéostasie glycémique en modulant l'amplitude et la durée de l'hyperglycémie post-prandiale. Ces facteurs peuvent être nutritionnels, digestifs et enzymatiques, impliquent les muscles squelettiques et les organes du tractus digestif : l'estomac, l'intestin, le foie, et surtout le pancréas endocrine. L'hyperglycémie post-prandiale est avant tout conditionnée par la nature et la quantité des glucides ingérés. Les glucides sont classés selon un index glycémique. C'est un classement des aliments selon leurs effets sur la glycémie : plus les glucides ont un indice glycémique élevé, plus le pic de glycémie post-prandial sera important. Moins ce pic est accru, meilleur seront les bénéfices pour la santé.

Les glucides sont des enchainements de molécules de sucre ou monosaccharides (glucose, fructose et galactose) : on parle de chaînes oligosaccharidiques (2 à 20 sous-unités d'oses, c'est-à-dire de monosaccharides de glucose ou de fructose) ou polysaccharidiques

(plus de 20 sous-unités d'oses). Les oligosaccharides se retrouvent principalement dans les fruits, légumes et certaines céréales alors que les polysaccharides se retrouvent dans l'amidon (pommes de terre), l'inuline (ail, oignon), la cellulose (légumes et nécessitent une digestion par des enzymes du groupe des α -glucosidases. Ces enzymes découpent les chaînes de sucres en monosaccharides dans la lumière intestinale afin d'être absorbés. Plus les chaînes de glucides sont longues, plus elles mettront de temps à être digérées et les monosaccharides absorbés au niveau de la lumière intestinale, réduisant ainsi l'hyperglycémie post-prandiale. Le glucose pénètre dans l'entérocyte par un transporteur spécifique SGLT1. Une partie du glucose absorbé est métabolisé en ATP par la glycolyse anaérobie pour produire de l'énergie, l'autre partie quitte l'entérocyte vers le sang par le transporteur GLUT-2 (Figure 7).

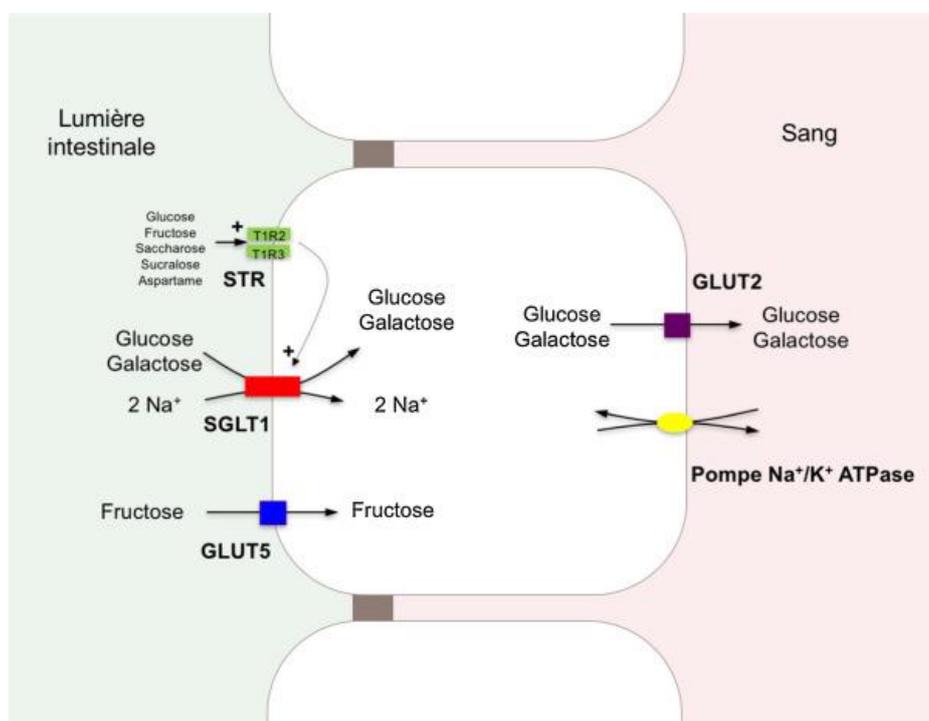


Figure 7 Transports des glucides de la lumière intestinale vers le sang (7)

En parallèle, l'ingestion d'un repas provoque une réponse hormonale de l'intestin et du pancréas. L'intestin sécrète le GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), une hormone qui ralentit la vidange gastrique et qui stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β de Langerhans (c'est l'effet incrétine) et diminue la sécrétion de glucagon, permettant d'atténuer l'hyperglycémie. L'insuline sécrétée stimule la captation de glucose du sang par les cellules hépatiques et musculaires, et favorise son stockage sous forme de glycogène. D'après les

recommandations, le taux de glycémie deux heures après un repas doit être inférieur à 1,40 grammes par litre de sang et revenir à la normale jusqu'à 4h après le repas chez un sujet sain. (7)

4. Formation du diabète de type 2

A. Facteurs de risque de prédisposition génétiques

Le diabète de type 2 est une pathologie complexe qui résulte de l'interaction de différents facteurs : des prédispositions génétiques et des facteurs de risques environnementaux. Plusieurs études épidémiologiques ont identifié des facteurs de risques précis qui contribuent au développement du DT2. Parmi les facteurs modifiables, l'obésité est l'un des plus significatifs (3). L'étude de *Diabetes Prevention Program* démontre que la perte de poids chez les individus en surpoids ou obèses réduisait considérablement le risque de développer un diabète de type 2 (8).

Cependant, il est important de reconnaître que la prédisposition génétique joue un rôle dans la susceptibilité de développer le DT2. Des études pangénomiques menées depuis plusieurs années ont permis d'identifier des dizaines de marqueurs génétique du DT2 qui ont été associés à une dysfonction de la cellule beta pancréatique. (9,10) D'après la Fédération Française des Diabétiques (FFD), environ 250 régions du génome sont impliquées dans la survenue de la pathologie (11). Ainsi, en les analysant, on pourrait identifier un pourcentage de la population ayant un risque important de devenir diabétique et prévenir l'apparition en incitant à contrôler le poids, à avoir une activité physique régulière, à manger sain et à se compléter afin de limiter la production de stress oxydant comme nous verrons dans le chapitre suivant. On estime à 60% la probabilité pour que le DT2 soit transmis héréditairement par les facteurs génétiques (11).

Ainsi, le développement du DT2 est le résultat de l'addition de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. Comprendre ces facteurs est essentiel pour la prévention et le déroulement de la maladie.

B. Mécanismes sous-jacents de la formation de la maladie.

La transition d'un état glycémique sain à l'état diabétique se fait de manière progressive. La première étape, faisant évoluer d'un état sain à une intolérance au glucose se caractérise par une dégradation du contrôle glycémique qui se limite à la phase post-prandiale. La deuxième transition, d'une intolérance au glucose aux premières manifestations du diabète se traduit par des déséquilibres glycémiques en fin de nuit, une détérioration graduelle de la glycémie à jeun à laquelle s'ajoute une aggravation croissante de la glycémie dans les phases post-prandiales (12). Cette évolution est multifactorielle et se forme à plusieurs niveaux : au niveau cellulaire d'une part, par la résistance des cellules à l'insuline. Cette résistance est liée à l'accumulation de stress oxydant qui interfère au niveau cellulaire avec les voies de signalisation de l'insuline, rendant les cellules moins réactives voire insensibles à cette hormone. De plus, les cellules β de Langerhans perdent leur capacité à sécréter de l'insuline, conduisant à l'augmentation chronique de la glycémie. D'autre part, le stress oxydant et l'inflammation systémique peuvent endommager les cellules, jouant un rôle dans l'installation et la progression de la pathologie. Afin de développer des approches de prévention et de traitement ciblées contre cette maladie, nous développerons le mécanisme d'action de ces différentes voies, menant au développement de la pathologie diabétique de type 2.

C. Mécanisme d'action de l'insuline et insulino-résistance

L'insuline est une des principales hormones du métabolisme car elle contrôle l'utilisation des substrats énergétiques de l'alimentation : les glucides, les lipides et les protéines. Cette hormone est impliquée dans le métabolisme glucidique : après le repas, le glucose arrivant en grande quantité est mis en réserve sous forme de glycogène dans le muscle squelettique et le foie. En dehors des repas, le corps nécessite du glucose pour ses besoins énergétiques. Sous l'influence du glucagon, la glycogénolyse est activée pour libérer du glucose à partir de sa forme de stockage, le glycogène, maintenant des niveaux de glucose sanguin adaptés aux besoins énergétiques de l'organisme. En cas de jeûne de plusieurs heures, le foie synthétise du glucose par la voie de la néoglucogénèse à partir des acides aminés contenus dans les protéines des muscles et dans un second temps par la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux (c'est pourquoi le jeûne s'accompagne d'abord

d'une fonte musculaire puis d'une perte de graisse lors d'un jeûne plus important). Au moment du repas, la sécrétion d'insuline inhibe la néoglucogénèse, le catabolisme des protéines et la glycogénolyse. Cette action prévient l'apport simultané de glucose endogène et exogène, limitant ainsi l'hyperglycémie qui pourrait en résulter (Figure 8). Ainsi, par son action directe sur le foie, l'insuline joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie glucidique.

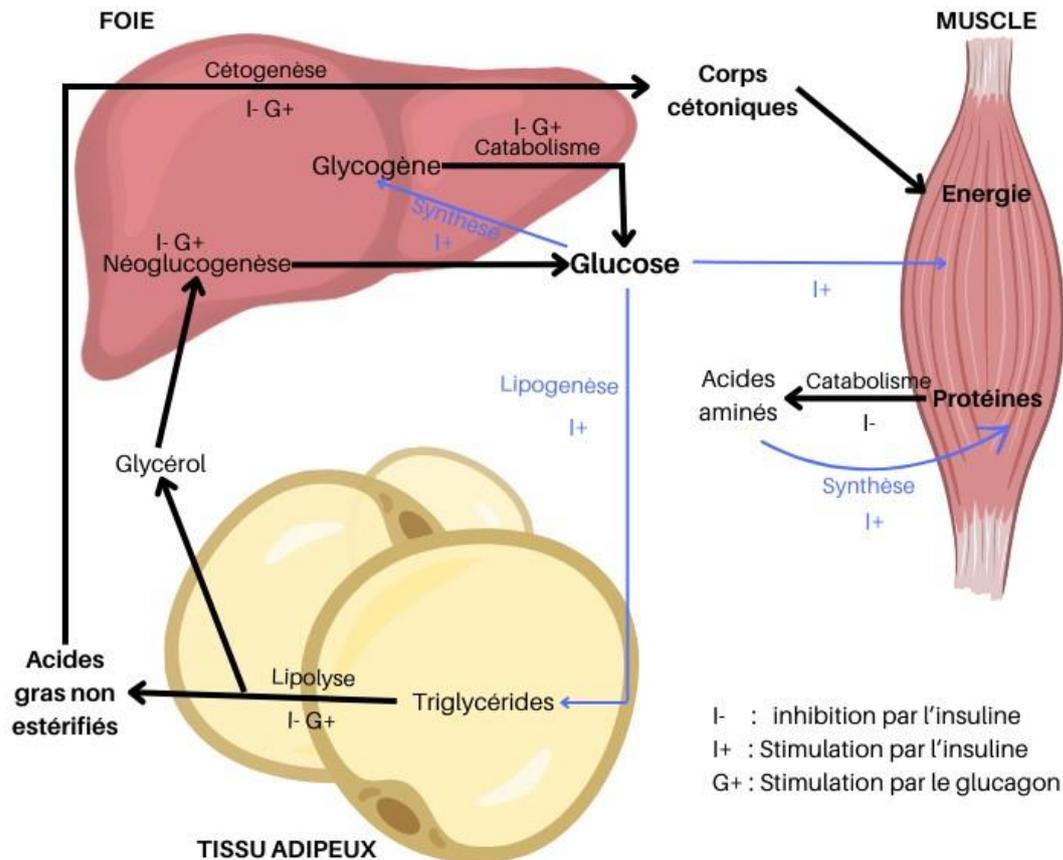


Figure 8 Effet de l'insuline et du glucagon sur les flux de substrats entre le foie, le muscle et le tissu adipeux

L'insuline est sécrétée par les cellules beta de Langherans puis distribuée aux tissus périphériques où elle exercera son action en se liant à son récepteur, qui appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase. Ce récepteur est exprimé dans la quasi-totalité des cellules, toutefois la densité des récepteurs est beaucoup plus importante dans le tissu adipeux, le foie et les muscles squelettiques, expliquant l'importance de l'effet de l'insuline sur ces tissus. Le récepteur est une glycoprotéine

membranaire tétramérique composé de deux sous-unités α extracellulaire, présentant le domaine de liaison à l'insuline, et de deux sous-unités β transmembranaires : une partie extracellulaire reliées aux sous-unités α par des ponts disulfures (S-S) et une partie intracellulaire portant l'activité tyrosine kinase (Y) (Figure 9).

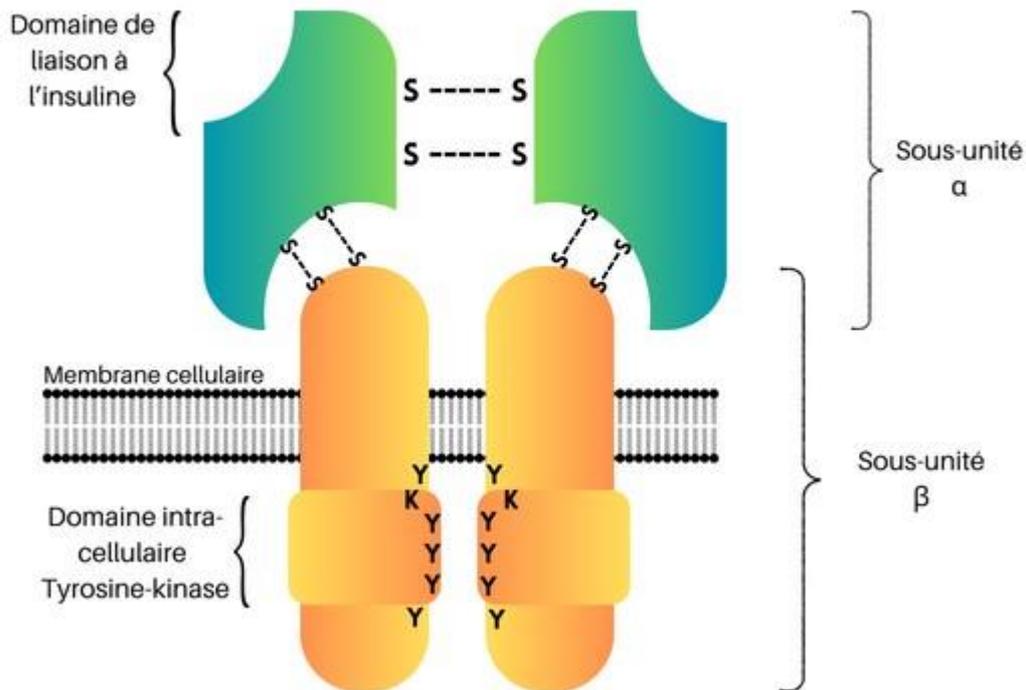


Figure 9 Récepteur de l'insuline

La liaison d'une molécule d'insuline aux sous-unités α du récepteur initie une cascade de phosphorylation de protéines et de lipides membranaires. Trois voies de signalisation principales sont activées en réponse à la phosphorylation du récepteur à l'insuline (13) :

- La voie de la phosphatidylinositol-3-kinase/protéine kinase B (PI3K/PKB)
- La voie de la mitogen-activated protein kinase (MAPK)
- La voie de la protéine kinase C (PKC)

Les protéines IRS1 et IRS2 (insulin receptor substrate) font partie des principaux substrats du récepteur et ont des rôles complémentaires dans la transmission du signal insulinique.

Parmi les nombreuses voies de signalisation, celle de la PI3K est activée, entraînant la phosphorylation et l'activation de la PKB, également appelée Akt. La phosphorylation de IRS1 sur ses résidus tyrosine est essentielle pour les réponses induites par l'insuline, tandis que sa phosphorylation sur son résidu sérine joue un double rôle : celui de renforcer ou d'arrêter les effets de l'insuline. Un déséquilibre entre ces deux types de phosphorylation d'IRS1 est influencé par les facteurs dits diabéto-gènes (le stress oxydatif, les acides gras libres (AGL) ou encore le facteur de nécrose tumorale ou TNF (Tumor necrosis factor), une protéine du groupe des cytokines impliquée dans l'inflammation). L'activation de la PKB favorise la phosphorylation sur la sérine créant ainsi une boucle de rétrocontrôle positive pour l'action de l'insuline (14). Cette voie régule notamment la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 vers la membrane plasmique des cellules musculaires et des adipocytes. Le recrutement de GLUT4 permet l'entrée du glucose du plasma vers les cellules afin qu'il soit stocké sous forme de glycogène dans le foie, de triglycérides dans les tissus adipeux, ou bien utilisé par le muscle pour produire de l'énergie.

L'insuline induit la levée d'un signal de rétention, libérant les vésicules intracellulaires contenant les GLUT4 vers la surface de la cellule, afin d'absorber le glucose. Ce signal fait intervenir la voie de la PKC, dépendante de son activation par la PI3K, avec en parallèle la polymérisation de filaments d'actine grâce à la protéine CAP et permet la mobilisation des vésicules de GLUT4 et leur fusion avec la membrane cellulaire (15) (Figure 10).

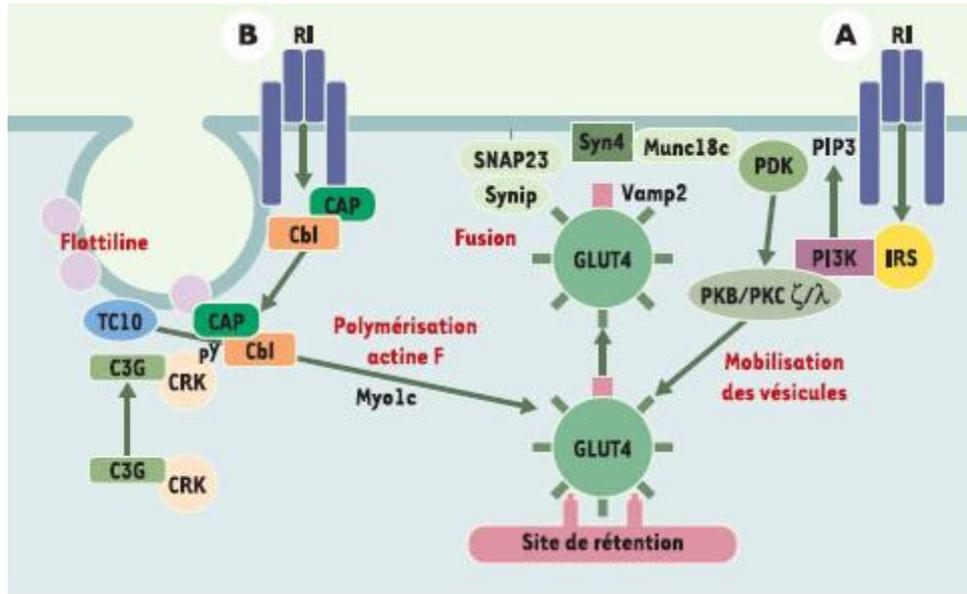


Figure 10 Activation par l'insuline de l'entrée de glucose dans les adipocytes et cellules musculaires.

Parallèlement, la voie de signalisation MAPK est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes de prolifération et de différenciation cellulaire. Elle est initiée par la liaison d'adaptateurs comme Grb2 et mSOS, aux domaines de phosphotyrosines spécifiques des protéines IRS. Cette liaison active la protéine Ras, qui a son tour active la MAPK. Ces kinases activent les facteurs de transcription, régulant ainsi l'expression génique et participant à la différenciation, la prolifération et la croissance cellulaire. Les voies PI3K/PKB et MAPK sont complémentaires et participent à l'activation l'une de l'autre (16) (Figure 11).

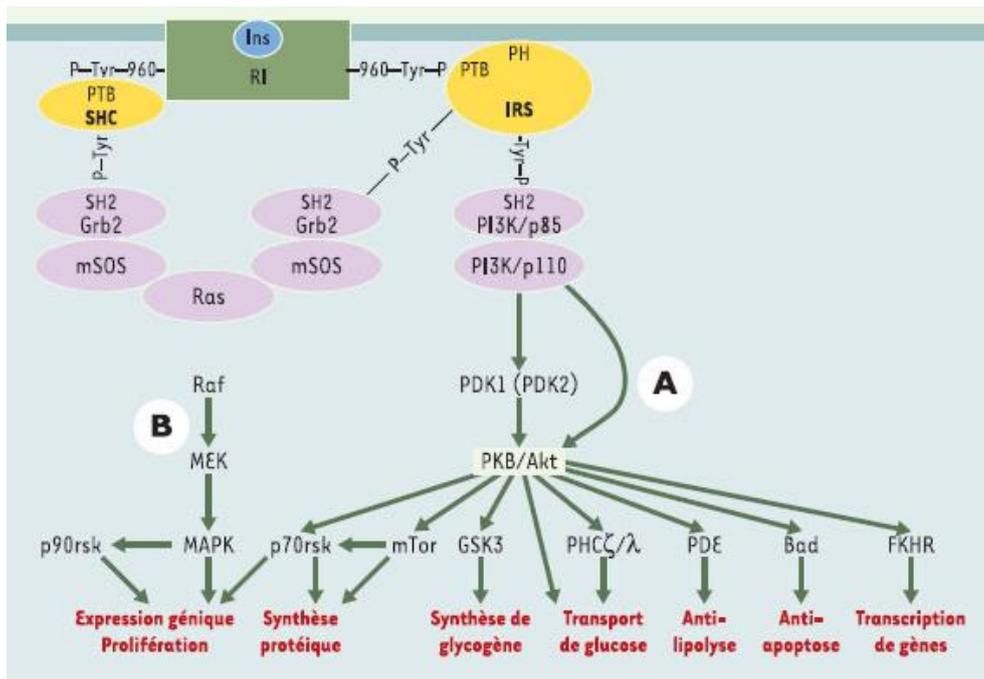


Figure 11 Deux principales voies de signalisation par l'insuline : La voie de la PI3 kinase et de la MAP kinase

L'action de l'insuline est inhibée par déphosphorylation du récepteur par différentes phosphatase. Par exemple, la voie MAPK est capable d'activer la JNK kinase qui inhibe la signalisation de l'insuline en perturbant la phosphorylation d'une protéine impliquée dans la transduction du signal de l'insuline (17,18). Ainsi, toute altération de la voie de l'insuline, que ce soit une phosphorylation de mauvaise qualité, ou l'augmentation de l'activité de phosphatases entraîne une dégradation de l'action de l'insuline et donc une insulino-résistance (19).

Lorsque la quantité normale d'insuline est insuffisante pour absorber le glucose présent en haute concentration, on parle d'insulino-résistance. De plus, le mécanisme physiopathologique de l'insulino-résistance dépend de GLUT4. Chez les patients diabétiques, les AGL se lie au récepteur toll ce qui diminue l'activité de la PI3K et de la PKB. Ces protéines font partie de la transduction du signal insulinique permettant la translocation des récepteurs GLUT4 à la surface des cellules, et donc l'augmentation de la captation de glucose extracellulaire. Ce phénomène est d'autant plus important chez les patients obèses en raison de leur taux d'AGL plus élevé (20). De plus, l'excès de graisses alimentaires chez les sujets obèses favorisent l'augmentation de d'émission de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par les mitochondries, qui sera pris en charge par les systèmes

antioxydants endogènes de l'organisme : cela diminue le stock d'antioxydants en faveur des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et est corrélé à une résistance insulinaire (21). L'inflammation de bas grade du tissu adipeux à l'origine d'un surpoids ou d'une obésité diminue la sensibilité des tissus à l'insuline (22).

En cas d'insulinorésistance, le surpoids et l'obésité conduisent à la diminution du nombre de récepteurs membranaires du récepteur à l'insuline, mais aussi à la réduction de ces cascades de phosphorylation (23). Les voies de signalisation PI3K/PKB sont inactives, ce qui diminue la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 à la membrane et l'hyperglycémie est maintenue. Ainsi, l'obésité participe au développement de la résistance à l'insuline.

En somme, l'altération de ces différents processus cellulaires aggrave l'hyperglycémie, l'insulinorésistance et favorise le développement du DT2.

5. Complications du diabète du type 2

A. Etiologie

Nous avons vu précédemment que l'évolution de la pathologie dépend de nombreux facteurs, liés à l'importance de l'hyperglycémie et la durée d'évolution du DT2. L'origine de la pathogénèse est d'une part métabolique par l'implication du stress oxydatif, un élément majeur dans le développement et la progression du diabète, et de ses complications via l'implication de voies cellulaires et vasculaires d'autre part au travers de la dysfonction endothéliale. Plusieurs années après le début de la maladie, ces dérèglements induisent une hypoxie et l'altération chronique des tissus au long terme, notamment les tissus nerveux périphériques et les vaisseaux sanguins. L'altération des vaisseaux sanguins se traduit par des phénomènes d'athérosclérose : c'est l'accumulation de dépôts lipidiques de cholestérol sur les parois. Ces dépôts s'accumulent et durcissent progressivement en formant des plaques d'athérome entraînant l'obstruction de la lumière du vaisseau sanguin et favorisant la formation de caillots (24).

En relation avec le DT2, des altérations des voies métaboliques interdépendantes ont été constatées. Par exemple, des troubles métaboliques de l'insuline peuvent causer une

pathologie coronarienne, entraînant une dyslipidémie, qui est un facteur de risque concernant les complications cardiovasculaire du diabète (25). Les états d'hyperglycémie modifient les structures protéiques des organites et des membranes cellulaires (par procédé biochimique de glycation), menant à leur dysfonctionnement. De plus, la génération de radicaux libres altère les membranes et le métabolisme cellulaire. En conséquence, on assiste à un épaissement des membranes basales ainsi qu'un dysfonctionnement des cellules endothéliales. Le développement de ces complications contribue également à une altération de la qualité de vie et à l'augmentation du taux de mortalité (26). Le type de dommage dépend du site de production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou stress oxydant, de leur demi vie, leur capacité à s'étendre à différents sites de l'organisme et la diminution du taux d'antioxydant (27).

B. Anomalies vasculaires

a. Microangiopathies

Les microangiopathies sont l'atteinte des petits vaisseaux sanguins. Elles touchent les yeux (on parle de rétinopathie), les reins (néphropathie), ou les nerfs (neuropathie). Ces lésions s'installent progressivement, et mettent jusqu'à plusieurs dizaines d'années à être diagnostiquées. Moins la glycémie est contrôlée, plus ces complications surviennent tôt (28).

La néphropathie diabétique est une atteinte du néphron (le filtre rénal), provoquée par une hyperglycémie chronique. C'est la première cause d'insuffisance rénale terminale, et par extension de dialyse (24). C'est une sclérose glomérulaire, qui se traduit par une atteinte irréversible des capillaires glomérulaires et par l'apparition de tissu fibreux pouvant entraîner la disparition totale du glomérule. Le rein est alors dans l'incapacité d'assurer ses fonctions de filtration et d'élimination : certaines substances non nécessaires à l'organisme ne sont pas correctement éliminées et peuvent devenir toxiques, et inversement, d'autres molécules sont éliminées par les urines alors qu'elles sont nécessaires à l'organisme. Cette néphropathie se traduit biologiquement par une diminution de débit de filtration glomérulaire et d'une albuminurie (29), l'albumine étant elle-même toxique pour le rein, elle altère d'avantage la néphropathie. Comme pour toutes les complications diabétiques, de nombreux facteurs s'associent au diabète et contribue à l'altération des vaisseaux et dans ce cas

participent à l'apparition d'une insuffisance rénale chronique : l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, une hypercholestérolémie, une mauvaise hygiène de vie telle que la tabagisme et/ou le manque d'activité physique. Cliniquement, la néphropathie diabétique est silencieuse pendant de nombreuses années, un suivi régulier (recherche d'albumine dans les urines, débit de filtration glomérulaire) est important en cas de présence de facteurs de risques associés. En phase terminale, le rein ne fonctionne plus : la greffe ou la dialyse sont les seuls moyens de le remplacer.

Le diabète est la première cause de développement de neuropathie dans le monde. Les neuropathies apparaissent également au bout de plusieurs années d'hyperglycémie, qui endommage aussi bien le système nerveux périphérique qu'autonome, causant des manifestations cliniques diverses. L'atteinte des nerfs peut être structurelle ou fonctionnelle (ralentissement ou arrêt de la conduction nerveuse) (Figure 12). Il existe deux types de neuropathies diabétiques : les neuropathies périphériques ou les neuropathies autonomes (30).

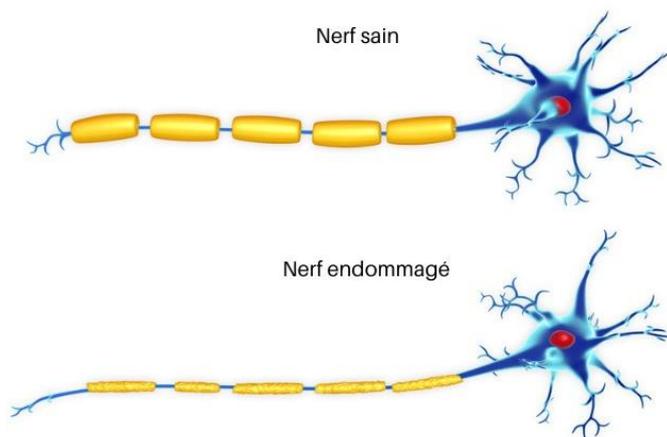


Figure 12
Comparaison anatomique d'un nerf sain et d'un nerf endommagé

La neuropathie autonome touche les petites fibres amyéliniques du système nerveux sympathique et parasympathique, et peut toucher tout système autonome : vasculaire, digestif, urogénital ou sudoral. Les symptômes cliniques varient selon l'organe atteint, on retrouve le plus souvent une tachycardie au repos, une hypotension orthostatique, des troubles digestifs tels qu'une gastroparésie (ralentissement du transit), des troubles mictionnels et sexuels.

Les neuropathies périphériques sont les plus répandues chez les sujets diabétiques, et touchent un sujet sur deux. Leur prévalence dépend des critères de diagnostic mais également de la durée du DT2. Dégénératives, elles atteignent principalement les fibres sensibles mais peuvent s'étendre aux neurones moteurs. Les neuropathies périphériques touchent majoritairement les membres inférieurs et peuvent toucher plusieurs nerfs : on parle de polynévrite. Les symptômes sont variables tels que des brûlures, des engourdissements, des fourmillements, des douleurs inexplicables ou une perte de sensibilité. Cette perte de sensibilité augmente les risques de traumatismes et le développement des plaies dans les parties distales, le plus souvent au niveau du pied. Ces lésions, en raison de la perte de sensibilité, sont souvent indolores et passent inaperçues. Les lésions les plus fréquentes sont le mal perforant plantaire, des ulcérations péri-unguéales, ainsi que le pied de Charcot. Cette dernière est une déformation importante de l'anatomie du pied à l'origine d'ulcères et de difficultés à la marche (31). Les capacités de cicatrisation dues aux angiopathies diabétiques sont altérées et l'augmentation du risque infectieux liées aux perturbations métaboliques provoquent l'infection des plaies, pouvant aboutir à une amputation dans les cas les plus graves (32).

La rétinopathie diabétique touche un diabétique de type 2 sur deux. C'est une affection oculaire évolutive sur 15 à 20 ans, qui en l'absence de traitement est responsable d'une altération de l'acuité visuelle, pouvant s'aggraver jusqu'à la cécité. Elle se manifeste par l'atteinte des vaisseaux sanguins de la rétine. Au début, la vision n'est en général pas altérée. A un stade plus avancé, une sensation de voile devant les yeux, et quelques fois des douleurs peuvent apparaître. L'apparition de néovaisseaux lorsque la complication évolue peut être à l'origine de saignements, de décollement de la rétine et de cécité (33).

b. Macroangiopathies

Les macroangiopathies sont l'atteinte des artères de moyen à gros calibre : les artères des membres inférieurs, du cœur et du cerveau. Elles sont causées par l'athérosclérose, caractérisée par le dépôt d'une plaque composée essentiellement de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères, entraînant un rétrécissement de la lumière vasculaire. Ces plaques peuvent former des caillots risquant d'obstruer la totalité de l'artère.

L'hyperglycémie fragilise les parois artérielles et favorise l'apparition de plaque d'athérome. Les artères se bouchent, diminuant l'irrigation du cœur, du cerveau ou des membres inférieurs dans la plupart des cas : c'est une ischémie entraînant des dommages aux tissus.

L'atteinte du système cardiovasculaire contribue largement à la mortalité et la morbidité des patients atteints de diabète de type 2. L'hyperglycémie n'est pas le seul responsable ; l'hypercholestérolémie (un taux de lipides élevé dans le sang), ou le tabagisme s'associent au diabète afin de favoriser l'apparition de ces complications. On parle d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) lorsque les artères des jambes sont touchées. Cette complication se manifeste par des douleurs à la marche pouvant forcer l'arrêt, en raison d'une mauvaise irrigation sanguine des tissus inférieurs.

Au niveau cardiaque, les macroangiopathies se manifestent par une insuffisance cardiaque, des arythmies, ou des coronaropathies. La maladie coronarienne se manifeste par une douleur constrictive derrière le sternum : le patient a l'impression que son cœur est pris en étau. On parle également d'angine de poitrine ou d'angor, qui se manifeste à l'effort physique lorsque le muscle cardiaque n'a pas suffisamment d'oxygène pour ses besoins. Lorsque la privation d'oxygène est totale, c'est un infarctus du myocarde (IM) ou syndrome coronarien aigu. Le risque de survenue d'infarctus du myocarde est plus important chez la population diabétique par rapport au reste de la population (34). Une étude a montré que les patients diabétiques sans antécédents d'IM ont le même risque de subir un IM que des patients non diabétiques avec antécédent d'IM (35), cependant il est compliqué de généraliser ces résultats à toute la population étant donné les traitements administrés et l'hygiène de vie, variant d'un pays à un autre.

En cas d'atteinte des artères cérébrales, la baisse d'irrigation des zones du cerveau se complique par la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou infarctus cérébral. La présence d'athérosclérose dans les artères cérébrales est une des causes importantes à l'origine d'un AVC. Dans d'autres cas, cela peut être la conséquence d'une plaque d'athérome formée à distance du cerveau, qui se détache, migre vers le cerveau et obstrue les artères cérébrales. Le risque de survenue d'un AVC est augmenté lorsque le diabète est associé à d'autres facteurs comme l'hypertension artérielle (36,37). Dans le meilleur des cas, les symptômes peuvent régresser en quelques heures, c'est un accident ischémique transitoire (AIT). Cet accident est un point d'alerte au risque de survenue d'un AVC ou d'autres macroangiopathies. D'autres complications cardiaques peuvent survenir, telles que

la cardiomyopathie diabétique. C'est une hypertrophie cardiaque avec dysfonction diastolique, pouvant entraîner insuffisance cardiaque. L'augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) s'associe à une incidence d'insuffisance cardiaque plus élevée (38,39).

6. Impact de la pathologie sur la qualité de vie des patients

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la qualité de vie se définit par « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs et ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (40). La santé n'est pas seulement définie par l'absence de maladie et d'infirmité, mais aussi par la présence de bien-être physique, mental et social.

Les patients diabétiques sont confrontés aux exigences de la gestion de leur maladie au quotidien. Le maintien d'un équilibre glycémique, sans dépasser des extrêmes et à tout moment de la journée, exige une charge mentale qui impacte la qualité de vie. La nécessité de prendre des médicaments et les injections d'insuline dans les cas avancés, peuvent engendrer des contraintes et des effets secondaires, affectant la qualité de vie. De plus, la nécessité de surveiller et de contrôler leur alimentation, leur consommation de boissons (boissons sucrées et alcoolisées) pour maintenir une glycémie stable est contraignant et parfois difficile à maintenir, impactant la liberté et le plaisir lié à l'alimentation (41). Plusieurs études constatent un sentiment de détresse importante liée à la pathologie (35 à 50% des malades), une tendance dépressive ou une dépression (36 à 40% des malades). Les proches des malades sont également atteints par la place que prend la maladie dans leur vie (42,43).

En tant que professionnel de santé, il est important de garder à l'esprit que l'amélioration de la qualité de vie des patients est tout aussi importante que l'amélioration de leur statut glycémique. En améliorant l'éducation thérapeutique du patient, par les conseils sur la prise de médicaments, l'explication des effets secondaires et en offrant un soutien émotionnel, le pharmacien d'officine a un rôle important pour atténuer les inquiétudes et les craintes du patient afin de l'aider à maintenir une qualité de vie satisfaisante.

Le DT2 est une pathologie caractérisée par la perturbation de la régulation glycémique, attribuée à des mécanismes tels que l'insulinorésistance et la diminution de la

fonction des cellules β pancréatiques. Les recherches récentes mettent en lumière un autre élément essentiel : le rôle du stress oxydatif dans la genèse et l'évolution du DT2. La deuxième partie de cet ouvrage se penche sur cet aspect explorant la physiopathologie des radicaux libres oxygénés et leurs voies de formations. Ces voies, exacerbées lors d'états d'hyperglycémie chronique inhérents au diabète, sont à l'origine des dommages moléculaires et cellulaires amplifiant la physiopathologie du diabète. Comprendre comment les processus de stress oxydatif interagissent avec les mécanismes de régulation de la glycémie et contribuent à la progression du DT2 permet d'ouvrir de nouvelles perspectives pour la prévention et la prise en charge de cette maladie métabolique.

II. LE STRESS OXYDANT

1. Généralités et définition

A. Distinction entre radicaux libres et stress oxydant

Notre respiration permet d'approvisionner notre organisme en dioxygène (O_2) afin de produire l'énergie nécessaire à ses besoins par les mitochondries, des organites intracellulaires. Une partie de cet oxygène non transformé en énergie va être dégradé par oxydation en ERO ou radicaux libres. Notre corps est pourvu d'antioxydants qui limitent l'accumulation de ces radicaux libres, permettant de maintenir un équilibre ERO-antioxydant pour le bon fonctionnement de l'homéostasie.

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre la production d'ERO et les mécanismes de défenses cellulaires antioxydants, en faveur des ERO (44). Un taux anormalement haut de radicaux libres et la baisse simultanée des capacités de défenses antioxydantes affectent les cellules et leurs organites, les enzymes, les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Ces conséquences du stress oxydatif accélèrent le développement du diabète et de ses complications, en touchant de nombreux tissus .

La production contrôlée des radicaux libres est physiologique et participe au maintien de l'homéostasie cellulaire, par leur mécanisme essentiel de régulation et de signalisation cellulaire (45). En effet, lorsque l'environnement interne d'une cellule est altéré par des infections, des toxines ou autre déséquilibre, les mitochondries régulent le flux d'électrons en produisant des ERO, permettant de réduire la consommation d'oxygène et de créer un « bouclier oxydatif » qui agit comme mécanisme de défense. Ce bouclier oxydatif peut soit diminuer l'absorption de substances toxiques ou de produits chimiques de l'environnement par la cellule, soit tuer par apoptose pour éviter la propagation de l'infection aux cellules voisines. Ainsi, la formation des ERO est une réponse physiologique au stress (46). Les mitochondries sont les principaux producteurs d'ERO, bien que le réticulum endoplasmique et les péroxysomes y contribuent également (47).

B. Les radicaux libres

Les radicaux libres oxygénés sont la conséquence inévitable du métabolisme aérobie : notre organisme nécessite de l'O₂ pour produire de l'énergie, et une partie de cet O₂ échappe à cette transformation. Les radicaux libres sont des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur la couche périphérique de l'atome d'oxygène. Ceci leur confère une importante réactivité, responsable de dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN.

Ces oxyradicaux ou espèces radicalaires de l'oxygène peuvent avoir différentes structures retrouvées dans le tableau ci-dessus (Figure 13).ci-dessous :

- O₂^{•-} = radical ou anion superoxyde
- HO₂[•] = radical perhydroxyle
- [•]OH = radical hydroxyle
- RO₂[•] = radical peroxyde
- RO[•] = radical alkoxyde

Ces radicaux libres sont produits en très faible quantité au cours du métabolisme normal de l'oxygène, aboutissant à la formation d'eau (réaction 1). Cette réduction s'effectue en plusieurs étapes successives produisant alors des intermédiaires partiellement réduits de l'oxygène. L'ajout d'un électron au O₂ forme le radical superoxyde O₂^{•-}. Potentiellement toxique, l'anion superoxyde est considéré comme le ERO « primaire » interagissant avec d'autres molécules pour former des ERO « secondaires » par processus enzymatiques (les superoxydes dismutases) catalysant leur dismutation en peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée H₂O₂ (réactions 2 et 3).

- Réaction 1 : **O₂ + 4 e⁻ + 4 H⁺ → 2 H₂O**
- Réaction 2 : **O₂ + 1 e⁻ → O₂^{•-}**
- Réaction 3 : **O₂^{•-} + O₂^{•-} + 2 H⁺ → H₂O₂ + O₂**
- Réaction 4 : **H₂O₂ + Fe²⁺ → 2 [•]OH + Fe³⁺**
- Réaction 5 : **H₂O₂ + H₂O₂ → 2 H₂O + O₂**
- Réaction 6 : **H₂O₂ + 2 GSH → 2 H₂O + GSSG**

- Réaction 7 : $R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO_2^{\bullet}$
 - Réaction 8 : $RO_2^{\bullet} + RH \rightarrow RO_2H + R^{\bullet}$
 - Réaction 9 : $RO_2H + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\bullet} + \bullet OH + Fe^{3+}$
- (R désigne un substrat organique)

La réaction de dismutation de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ est rapide, contrairement à sa demi-vie longue, lui donnant le temps d'oxyder des constituants cellulaires.

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre car il possède tous ses électrons appariés, il est cependant toxique via les réactions dites « de Fenton » (réaction 4) en présence de cations métalliques tels que Fe^{2+} ou Cu^{2+} , donnant naissance à des radicaux hydroxyles $\bullet OH$, les espèces oxydatives radicalaires les plus délétères. Sa demi-vie très courte le fait réagir près de son site de production (48). Ces réactions sont catalysées par la catalase (réaction 5) et la glutathion peroxydase en présence de glutathion réduit (GSH), (réaction 6) cette dernière donnant du disulfure de glutathion (GSSG), un dimère de molécules de glutathion unies par un pont disulfure. Le peroxyde d'hydrogène oxyde directement les composés biologiques, en particulier les résidus cystéines des protéines, en formant des ponts disulfures : la fonction de la protéine est alors altérée.

Les radicaux supplémentaires dérivés de l'oxygène sont les radicaux peroxydes RO_2^{\bullet} (réaction 7), des hydroperoxydes RO_2H , issus de l'oxydation d'un substrat RH et d'un radical peroxyde (réaction 8) ainsi que les alkoxydes RO^{\bullet} produits de la décomposition des hydroperoxydes (RO_2H) par des cations métalliques (réaction 9), où R désigne un substrat organique.

Dans des conditions physiologiques normales, de faibles concentrations ou taux modérés de radicaux libres sont nécessaires pour réguler de multiples activités physiologiques cellulaires, telles la mitose, la régulation d'enzymes, la réponse anti-infectieuse, ou les réponses à l'anoxie (49). Les ERO participent en tant que seconds messagers à la signalisation cellulaire dans de nombreux organes et tissus impliqués dans le métabolisme du glucose (50,51). Mais lorsque ces différentes entités radicalaires et moléculaires sont produites en quantités importantes, cela entraîne un stress oxydatif et in fine de nombreuses oxydations de macromolécules biologiques. Ces lésions oxydatives sont impliquées dans de nombreuses pathologies, dont le diabète de type 2 et ses complications.

2. Etiologies

Nous observons plusieurs origines à la formation de stress oxydant : il y a des causes propres à notre physiologie :

- Le vieillissement, qui engendre une baisse physiologique de nos capacités antioxydantes.
- L'inflammation, qui est une réponse immédiate du système immunitaire en cas de lésions des cellules et des tissus d'origine interne ou externe. Le processus inflammatoire et le stress oxydatif sont étroitement liés. Les cellules inflammatoires produisent de nombreuses substances telles que des espèces réactives et des enzymes, entraînant des dommages sur les tissus et un stress oxydatif. Inversement, le stress oxydatif libère des radicaux libres qui activent une cascade de signalisations cellulaires, intensifiant l'expression des gènes qui augmentent l'inflammation (52).

D'autres causes externes concernent notre mode de vie et notre environnement :

- Une mauvaise alimentation par des produits transformés, insuffisamment variée, pauvre en végétaux, riche en graisses et sucres raffinés.
- La consommation de toxiques (alcool, tabac...)
- L'environnement pollué, la présence de pesticides
- Les piliers de santé non respectés comme le manque de sommeil et le stress chronique.

3. Formation de radicaux libres au cours des états d'hyperglycémie chronique

Au cours du diabète, toutes les complications provoquées par l'hyperglycémie chronique font intervenir un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants. La compréhension des voies métaboliques impliquées dans l'induction du stress oxydatif est essentielle. Les

connaissances actuelles pointent cinq voies impliquées dans la surproduction d'ERO (Figure 13) :

- L'oxydation du glucose (glycolyse), le point de départ aux productions d'ERO.
- L'augmentation d'activité de la voie des polyols.
- La formation des produits avancés de glycation ou AGE (Advanced Glycation End-products).
- L'activation de la protéine kinase C (PKC).
- L'hyperactivité de la voie des hexosamines.

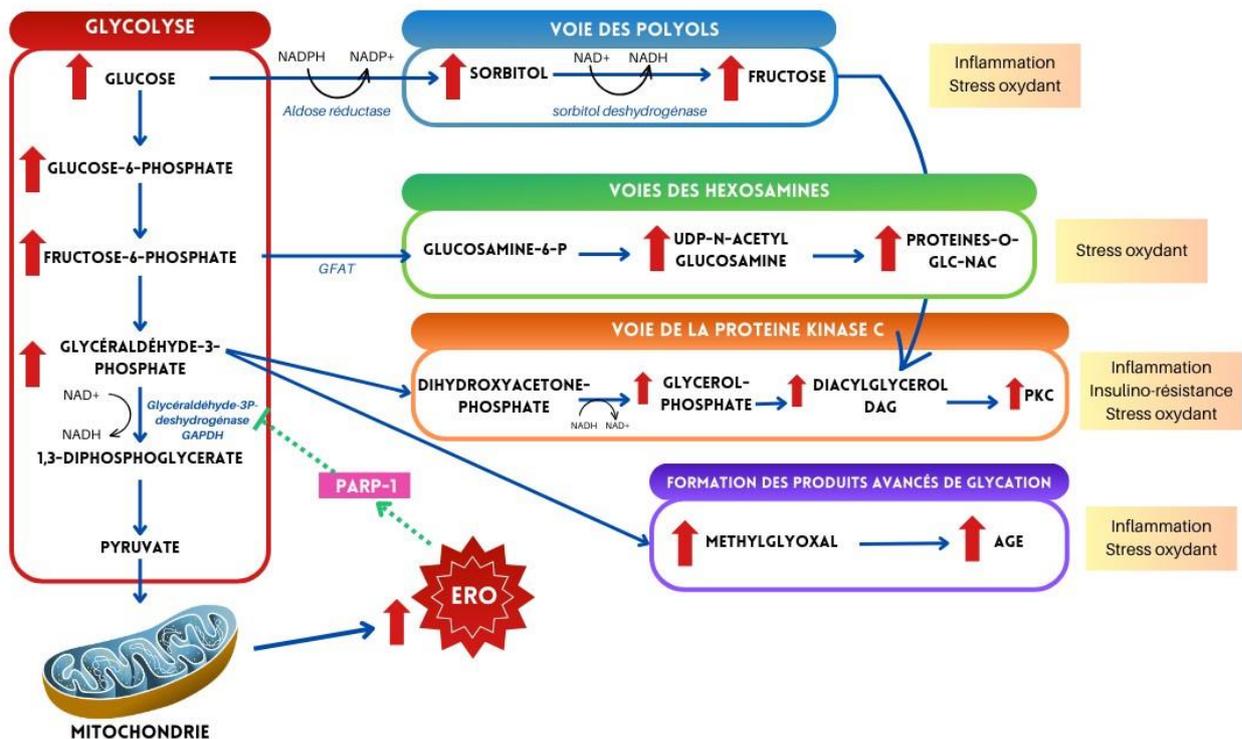


Figure 13 Les différentes voies molécules productrices de radicaux libres activées par l'hyperglycémie.

L'hyperglycémie augmente la glycolyse, qui augmente le potentiel de membrane des mitochondries, augmente la production d'ERO, ce qui inhibe la Glyceraldéhyde-3P-déshydrogénase (GAPDH), favorisant la réorientation des produits des réactions intermédiaires de la glycolyse vers la voie des hexosamines, à l'origine des effets transcriptionnels de l'hyperglycémie.

A. Oxydation du glucose (glycolyse)

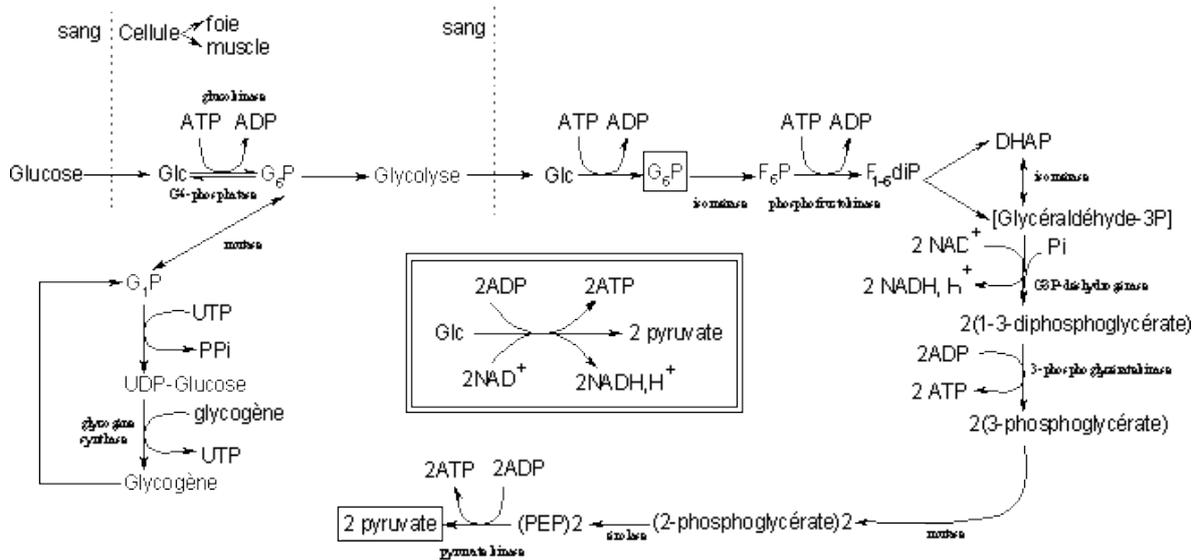


Figure 14 Bilan de la glycolyse (source Wikipédia – la glycolyse)

La glycolyse, processus initial de production d'énergie, oxyde le glucose pour former du pyruvate. La voie glycolytique se déroule en dix réactions enzymatiques consécutives, pouvant se décomposer en 3 phases. La première permet l'activation des hexoses : le glucose est phosphorylé par des enzymes magnésium (Mg^{2+})-dépendantes : l'hexokinase ou la glucokinase (cette dernière étant localisée dans les cellules hépatiques et pancréatiques) en Glucose-6-phosphate (G6P) puis en Fructose-6-phosphate (F6P). La deuxième phase concerne cette molécule de sucre phosphorylée F6P qui sera ensuite clivée en deux molécules à 3 atomes de carbone : Dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et Glycéraldéhyde-3-phosphate (GAP ou G3P). La forme cétose de DHAP est rapidement transformée en aldose G3P, qui se décompose lors d'une troisième phase permettant de récupérer l'énergie investie dans les phosphorylations pour produire le composé final glycolytique, le pyruvate (Figure 16). Ce dernier pénètre dans les mitochondries où il est converti en acétyl-CoA avant d'entrer dans le cycle de Krebs pour participer au métabolisme mitochondriale et à la production d'énergie.

En cas d'hyperglycémie, les voies métaboliques énergétiques sont saturées et l'accumulation des sous-produits du métabolisme mitochondrial génère des niveaux de

radicaux libres pouvant altérer les fonctions alentours. Ces ROS peuvent induire des cassures de brins d'ADN et activent l'enzyme poly-ADP-ribose-polymérase-1 (PARP-1) impliquée dans les réparations de l'ADN. L'activation de cette enzyme PARP-1 inhibe une enzyme de la glycolyse, la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) et provoque l'accumulation intracellulaire de glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P), un métabolite de la glycolyse (53). L'accumulation de G3P participe à l'activation de voies impliquées dans la formation d'ERO : Le G3P se transforme en méthylglyoxal et active la voie des AGE (54), ou est substrat à la production élevée de diacylglycérol, qui active à son tour la voie PKC (55).

Dans les conditions physiologiques, ces réactions issues de la glycolyse produisent des radicaux superoxydes qui seront pris en charge par les systèmes antioxydants. Cependant dans des conditions d'hyperglycémie, le réseau de défense antioxydant de l'organisme ne peut supporter la production excessive de radicaux oxygénés, qui induisent un stress oxydatif provoquant des dommages aux biomolécules. En situation d'hyperglycémie, la glycolyse sature et l'augmentation de glucose cellulaire, de F6P et de G3P vont provoquer l'activation des diverses voies physiopathologiques et la formation de nouveaux radicaux libres.

B. La voie des polyols

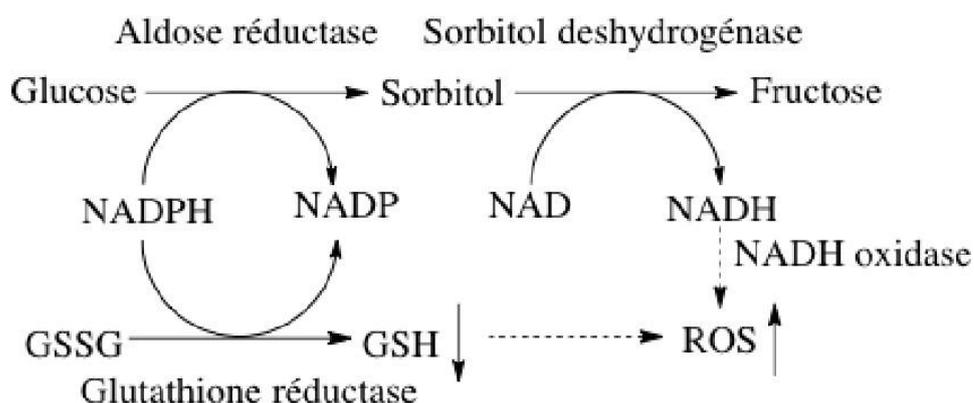


Figure 15 Voie des polyols simplifiée.

La voie des polyols est une voie métabolique alternative du glucose. Elle implique la conversion du glucose en fructose en deux étapes. Cette voie est active dans un contexte

d'hyperglycémie, lorsque la voie glycolytique commune est saturée comme chez les personnes atteintes de diabète. Le glucose en surplus est réduit par l'aldose réductase en sorbitol, par consommation du cofacteur NADPH. L'aldose réductase a une faible affinité (K_m élevé) pour le glucose, et aux concentrations normales de glucose retrouvées chez les personnes non diabétiques, le métabolisme du glucose par la voie des polyols est négligeable. En revanche, c'est une voie alternative plus importante dans certains tissus, tels que les nerfs, la rétine, le cristallin, les cellules vasculaires où l'insuline n'est pas nécessaire pour faire l'absorption cellulaire de glucose (56,57). La seconde réaction fait intervenir l'enzyme sorbitol deshydrogénase (SDH) qui oxyde le sorbitol en fructose et produit du NADH à partir de sa forme oxydée NAD^+ (58).

Le NADPH est un cofacteur essentiel au maintien du cycle d'oxydoréduction cellulaire lors de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) et de la glutathion réductase (GRx) : le NADPH est donc nécessaire à la régénération du GSH, un antioxydant. Ainsi, dans la voie des polyols, la consommation excessive de NADPH pour la formation de sorbitol diminue le taux de glutathion réduit, par conséquent les défenses antioxydantes, ce qui augmente la sensibilité des biomolécules aux dommages du stress oxydant. Ces différentes voies que nous allons décrire dans les paragraphes suivants favorisent ensemble l'environnement oxydatif de la cellule. De plus, le sorbitol est une molécule qui pénètre mal les membranes et est métabolisée lentement. Son accumulation intracellulaire provoque un gonflement osmotique pouvant causer des dysfonctions cellulaires. Cependant, des études montrent que l'accumulation des polyols et les dommages osmotiques associés ne sont pas directement liée à l'apparition de complications neuropathiques, alors que l'utilisation des cofacteurs et les diminutions des capacités antioxydantes sont directement liée à la présence de stress oxydant et des complications (59).

D'après une étude menée sur des souris diabétiques, la surexpression de l'activité de l'aldose réductase augmente la survenue d'athérosclérose et réduit l'expression génique permettant la régénération du GSH (60). Une autre étude s'est intéressée à la transmission nerveuse chez des chiens diabétiques sur 5 ans. Elle conclue que la vitesse de conduction nerveuse diminue avec le temps, alors que dans un groupe de chiens diabétiques traités par un inhibiteur de l'aldose réductase, la diminution de la conduction nerveuse induite par le diabète a été évitée (61). Le GSH est également épuisé dans le cristallin de rongeurs

diabétique par rapport aux animaux non diabétiques (62). Ces conclusions démontrent que la voie des polyols est intimement liée aux complications microvasculaires causées par le stress oxydant.

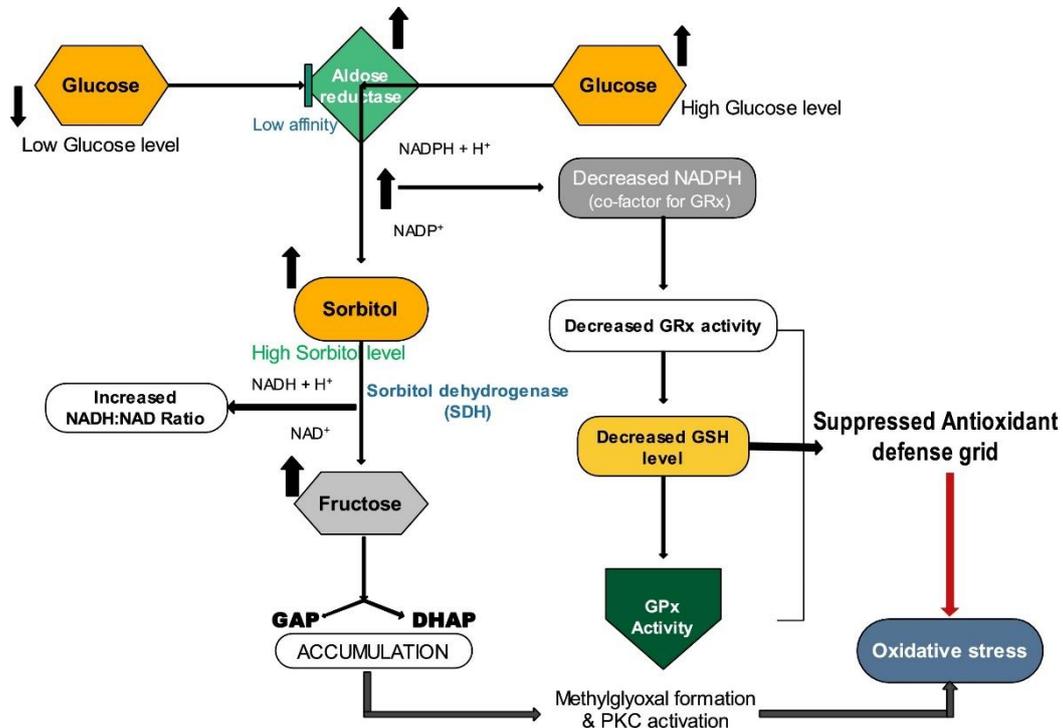


Figure 16 Voie des polyols. (Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother)

C. Formation des protéines glyquées

Les produits finaux de glycation avancée sont composés complexes résultant de réactions chimiques entre les sucres réducteurs comme le glucose, et des lipides, des protéines ou même des acides nucléiques (63). Les réactions chimiques formant les AGE sont non enzymatique est appelée réaction de Maillard (contrairement aux réactions enzymatiques de glycation normale, qui est un processus enzymatique contrôlé) (64). Lors de cette réaction, le sucre réducteur réagit avec le groupe amine de lipides ou protéines pour former un composé instable, appelé base de Schiff, qui subit un réarrangement en produit plus stable : le produit d'Amadori à partir duquel les AGE seront formés à un stade ultérieur de la glycation. Les AGE ne sont pas seulement produits à partir du glucose, mais aussi à partir des produits dicarbonylés issus de l'auto oxydation et des produits de dégradation du

glucose. En cas d'hyperglycémie chronique, les AGE sont activement produits et s'accumulent dans le sang circulant (érythrocytes) et dans des tissus plus susceptibles à la formation d'AGE que d'autres : le foie et les reins, contribuant ainsi à diverses complications.

La glycation des protéines interfère avec leurs fonctions normales par modification de leur conformation moléculaire et modifie l'activité enzymatique en interférant avec le fonctionnement des récepteurs. Les AGE forment des liaisons avec les protéines, les lipides et les acides nucléiques et jouent un rôle important dans l'apparition des complications du diabète, comme l'athérosclérose (65).

La signalisation intracellulaire et l'expression génétique sont modifiées lorsque les AGE interagissent avec leurs récepteurs aux AGE (RAGE : Receptor for Advanced Glycation End-products) de la membrane plasmique. La liaison à RAGE induit la production de ROS, conduisant à l'activation de PKC, de la NADPH oxydase et de NF- κ B entraînant de nombreux changements pathologiques dans l'expression génique, une production de facteurs de croissance et de cytokines inflammatoires, jouant un rôle dans la survenue de pathologie vasculaire (66). Les AGE accélèrent l'expression des RAGE qui jouent un rôle important dans le développement des complications vasculaires diabétiques (67). Une étude montre que les concentrations sériques de forme soluble de RAGE sont significativement plus élevées chez des patients diabétiques de type 2 par rapport aux sujets non diabétiques, et qu'ils étaient positivement associés à la présence d'une maladie coronarienne (68).

En conclusion, les AGE endommagent les cellules par trois mécanismes :

- Le premier est la modification des protéines intracellulaires, notamment celles impliquées dans la régulation de la transcription des gènes.
- Le deuxième est la modification des molécules de la matrice extracellulaire par la diffusion des précurseurs AGE hors de la cellule. Ceci modifie la signalisation entre la matrice et la cellule et entraîne un dysfonctionnement cellulaire.
- Le troisième mécanisme se manifeste par la diffusion des précurseurs d'AGE hors de la cellule et modifiant les protéines circulantes dans le sang comme l'albumine ou l'hémoglobine. Ces molécules modifiées peuvent se lier aux RAGE présents sur les macrophages, les cellules endothéliales ou musculaires lisses. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) sert de marqueur pour le suivi de la glycémie sur le long terme chez les personnes diabétiques.

D. Activation de la protéine kinase C

Les protéines kinase C (PKC) sont une famille d'enzymes cytosoliques de 11 isoformes, impliquées dans différentes fonctions physiologiques de la cellule telles que l'apoptose, l'activation des plaquettes, la modulation de l'activité des canaux ioniques, la sécrétion et prolifération cellulaire, en phosphorylant des protéines cibles. L'activation excessive de certains isoformes de PKC constitue une voie commune dans les lésions tissulaires induites par les ERO dans le diabète. Cette activité découle principalement d'une augmentation de synthèse de diacylglycérol (DAG) à partir de glucose présent en grande quantité (hyperglycémie) par la triose phosphate. Lorsqu'on observe une hyperglycémie, les isoformes β et δ de PKC sont activés dans les cellules endothéliales et contribuent à de nombreux dysfonctionnement (69) (Figure 17).

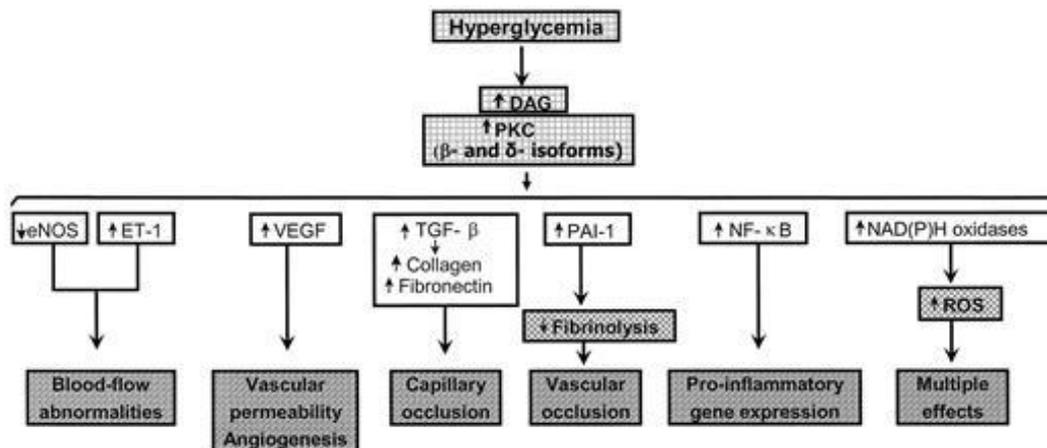


Figure 17 Conséquences de l'activation de la PKC dans les cellules vasculaires, à la suite d'une hyperglycémie. (Brownlee et al. *The pathobiology of Diabetic complications, a unifying mechanism*)

Cette PKC va moduler l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et de l'endothéline-1, amenant à un dysfonctionnement vasodilatateur. L'augmentation de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), du facteur de croissance transformant $TGF-\beta$ et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) joue un rôle à l'origine de troubles vasculaires et de production accrue de ROS (70).

E. Hyperactivité de la voie des hexosamines

L'augmentation de glucose dans la cellule entraîne la métabolisation de ce dernier en majeure partie par la glycolyse. Dans le processus d'oxydation de la glycolyse, le glucose devient du G6P puis du F6P jusqu'à la formation de pyruvate. En cas d'hyperglycémie, une partie du F6P produit est dévié de la glycolyse pour se convertir en glucosamine-6-phosphate par l'enzyme glutamine-fructose-6-phosphate amidotransférase (GFAT), puis en uridine diphosphate N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc). L'UDP-GlcNAc, est un composé qui crée des chaînes glycosylées aux protéines cytosoliques et nucléaires au niveau de leur résidu sérine ou thréonine, aboutissant à la formation de protéines O-glycosylées (O-GlcNAc) (71). Ces protéines modifiées altèrent l'expression des gènes, et augmentent plus particulièrement

l'expression des gènes codant pour des facteurs de transcription tels que TGF- α et TGF- β qui bloquent la mitogénèse des cellules glomérulaires et activent la prolifération de la matrice de collagène, responsable de l'action toxique et oxydante de la voie de l'hexosamine dans les complications du diabète, en particulier la néphropathie. (72)

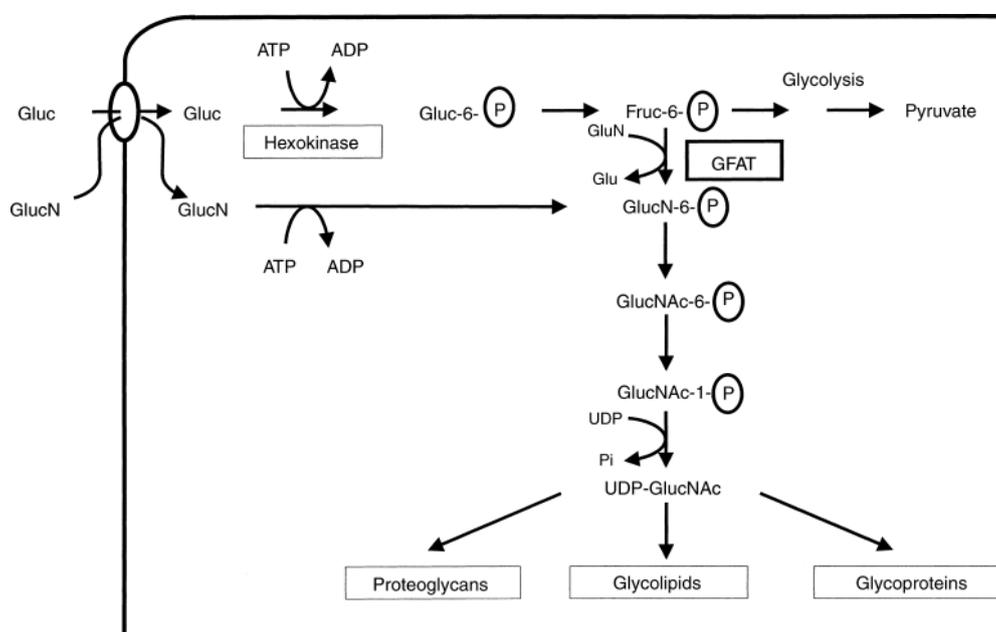


Figure 18 Voie des hexosamines. (Schleicher et al. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy)

F. La production de superoxyde mitochondriale via la chaîne de transport d'électrons : un processus central aux divers mécanismes pathogènes de l'hyperglycémie

La mitochondrie est un organe des cellules eucaryotes à l'origine de la principale source d'énergie et donc essentielle à la vie. Elle est le lieu de production du cycle de Krebs, et assure le transport d'électrons par un système de protéines porteuses d'électrons reliées par les complexes I, II, III et IV. (73) Les complexes I, III et IV permettent la sortie des protons de la matrice mitochondriale, ce qui produit un gradient (ou courant) de protons à travers la membrane mitochondriale interne. Cette énergie libre du gradient permet de former de l'ATP par phosphorylation oxydative (ATP synthase du complexe V). Tout au long de cette transduction d'énergie, l'oxygène est utilisé comme accepteur final d'électron pour être réduit en H₂O, mais une petite partie de ces électrons fuient vers l'oxygène au début de la chaîne de transport, formant l'anion superoxyde (Figure 19).

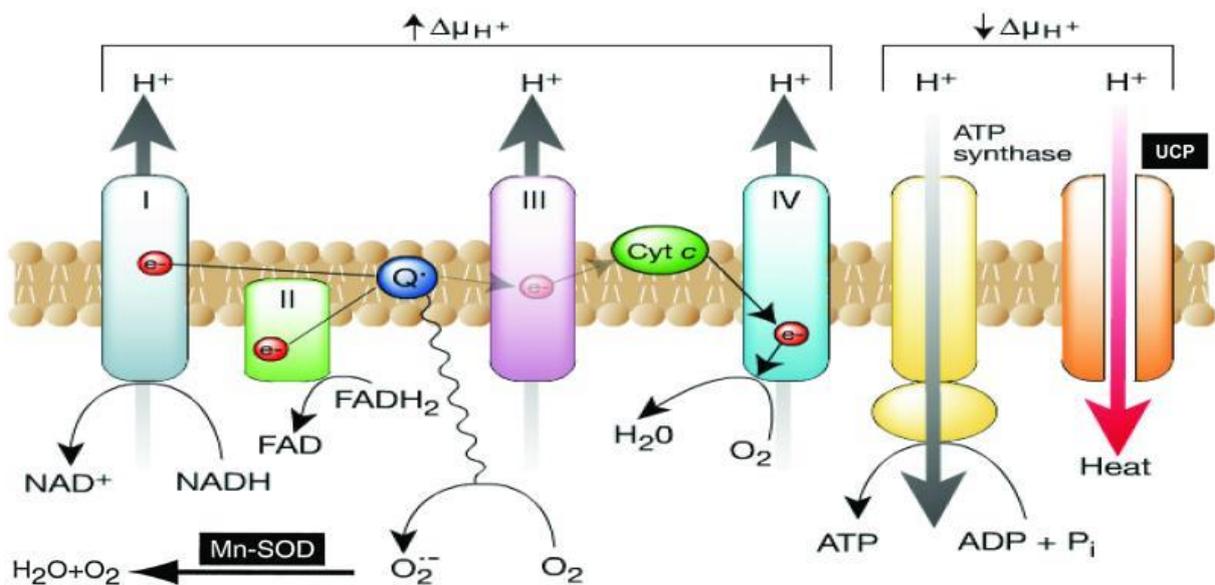


Figure 19 Production de ROS au travers de la chaîne respiratoire mitochondriale (Browlee et al. *The pathology of diabetic complications : a unifying mechanism*).

Les mitochondries participent au maintien de l'état redox cellulaire, cependant dans les cellules diabétiques avec une concentration de glucose intracellulaire élevé, d'avantage de pyruvate dérivé du glucose (par la glycolyse) est oxydé, augmentant le flux de donneurs d'électrons (NADH et FADH₂) dans la chaîne de transport d'électrons. De ce fait, le seuil de

potentiel protonique est dépassé, provoquant une accumulation d'électrons vers le coenzyme Q, donnant les électrons à l'oxygène générant ainsi des taux importants de ERO (74). Ces taux stimulent d'avantage les oxydases NADPH, formant ainsi un cercle vicieux de production d'ERO (75). Il a été établi que les différentes voies impliquées dans la production d'ERO décrites précédemment découlent de la formation d'espèces réactives par la chaîne respiratoire mitochondriale (76,77).

4. Les cibles des produits oxydants

A. L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique)

Parmi les ERO, le radical hydroxyle peut réagir avec tous les composants d'une molécule d'ADN : les bases puriques et pyrimidiques, ainsi que le squelette de désoxyribose (44). Ces dommages oxydatifs du matériel génétique peuvent entraîner des coupures de l'ADN simple brin ou double brin et constituent la première étape de la mutagénèse, le vieillissement et la cancérogenèse.

B. Les protéines

Les protéines font aussi parties des cibles des ERO, les chaînes latérales des acides aminés, en particulier les résidus de cystine et de méthionine des protéines, sont susceptibles d'être oxydées. L'oxydation des résidus cystine forme des ponts disulfures entre les groupes thiols des protéines (-SH), tels que le glutathion réduit (GSH). Les produits finaux de glycation avancés dont nous parlions précédemment résultent de réactions entre les groupes aminos libres des protéines et des sucres, et sont la conséquence des attaques oxydantes sur les protéines (78). La plupart des dommages sont irréparables et modifient des fonctions importantes des protéines, telles que la liaison d'un ligand à son récepteur ou l'inactivité enzymatique.

C. Les lipides

D'autres composants cellulaires impliquant les acides gras polyinsaturés et les phospholipides (composant la structure de base de toutes les membranes cellulaires) sont les cibles des ROS. La peroxydation des lipides peut entraîner des modifications de perméabilité et de l'élasticité des membranes, ainsi que des effets délétères sur les protéines liées aux membranes. (79)

5. Les mécanismes du stress oxydant dans la pathologie diabétique

L'hyperglycémie augmente le stress oxydatif qui contribue à l'altération des principaux processus défaillants de la pathologie, à savoir l'action de l'insuline et la sécrétion d'insuline.

A. Altération de la fonction des cellules bêta : la sécrétion d'insuline

L'homéostasie du glucose est maintenue par des cellules bêta pancréatiques saines et fonctionnelles et le DT2 s'accompagne de dysfonctionnement des cellules bêta. Des études expérimentales et cliniques mettent en évidence les conséquences négatives du stress oxydatif sur la viabilité des cellules bêta au travers de divers mécanismes pathologiques impliqués dans le dysfonctionnement. Ce stress agit directement en causant des dommages oxydatifs aux macromolécules, ou bien indirectement en perturbant les diverses voies de régulation (80).

Les cellules bêta sont responsables de la production d'insuline dans le pancréas. Le stress oxydatif altère la fonction de ces cellules, ce qui entraîne une production insuffisante et/ou de mauvaise qualité de l'insuline, et une augmentation de la glycémie. Les cellules bêta sont d'autant plus sensibles au stress oxydatif que l'expression des gènes de défense antioxydantes est anormalement faible, et donc taux faible en enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase (81). Une des principales sources de stress oxydatif dans les cellules bêta pancréatiques semble être la

NADPH oxydase, productrice de ROS, jouant un rôle dans la sécrétion d'insuline et dans l'apoptose des cellules beta dans le diabète (82). La chaîne respiratoire mitochondriale et la NADPH oxydase produisent l'anion superoxyde et sont les principales sources de radicaux libres dans les cellules bêta (83,84). En conséquence, il est prévisible que la capacité du stress oxydatif à endommager les mitochondries et à réduire significativement la sécrétion d'insuline soit marquée. De plus le stress oxydant réduit la production et l'exocytose d'insuline en réponse au glucose, mène à la mort cellulaire des cellules bêta par apoptose (72). Le métabolisme des cellules est également altéré, réduisant la production d'énergie nécessaire à la sécrétion d'insuline, tout comme la signalisation intracellulaire pouvant être perturbée et donc la régulation de la sécrétion d'insuline également.

B. Résistance à l'insuline

Le stress oxydatif contribue à la résistance à l'insuline en réduisant l'expression et la translocation des récepteurs GLUT4 dans les cellules musculaires et les adipocytes, où sa présence est essentielle au maintien de la sensibilité à l'insuline (87). Des études cliniques ont analysé que les patients atteints de DT2 et résistants à l'insuline présentent une expression diminuée de GLUT4 (88,89). Un stress oxydatif prolongé bloque les facteurs de transcription impliquée dans l'expression du récepteur GLUT4, par l'altération des voies de signalisation médiées par MAPK, PKC, et par la formation d'hexosamine et de sorbitol (90).

Le stress oxydatif peut entraîner une résistance à l'insuline en favorisant l'inflammation chronique dans les tissus périphériques (musculaires, adipeux, hépatique), altérant l'effet de l'insuline. Plusieurs études proposent que les ROS activent les voies de signalisation inflammatoires, telles que la voie MAPK et la voie PI3K dans les cellules cibles de l'insuline, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires (91,92). Les cytokines et les médiateurs inflammatoires tels que le TNF α et le NF- κ B peuvent impacter la phosphorylation des résidus sérine d'IRS1 affectant ainsi la transmission des signaux insuliniques (93). Les ROS perturbent les composant des voies de signalisation de l'insuline en induisent l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1), celles-ci favorisent l'infiltration des cellules inflammatoires dans les tissus cibles de l'insuline, conduisant à des phénomènes d'insulinorésistance (94).

La fonction mitochondriale est également perturbée par l'accumulation d'ERO qui endommage les membranes mitochondriales, réduit la capacité respiratoire en augmentant la fuite de protons et altère la chaîne de transport des électrons (95,96). Ces atteintes mitochondriales peuvent se manifester localement dans les cellules des îlots pancréatiques ou dans les cellules musculaires et adipeuses (97). La captation de glucose par les GLUT4 dépend étroitement de l'énergie produite par les mitochondries. Les altérations mitochondriales diminuent les capacités de production d'ATP et fait obstacle à la captation de glucose induite par l'insuline dans les tissus périphériques, contribuant à la résistance à l'insuline (98,99). Par ailleurs, la fonction mitochondriale est atteinte par l'oxydation des acides gras mitochondriaux et la production de DAG. Ce dernier active les kinases spécifiques (par la voie de la PKC) qui altèrent davantage la signalisation insulinique (99). Ainsi, le stress oxydatif en interagissant sur la fonction mitochondriale, les médiateurs de l'inflammation et les voies d'expression de récepteurs contribue à une mauvaise action de l'insuline et sa résistance des cellules.

Chez les individus prédisposés, la résistance à l'insuline au niveau des muscles squelettiques contribue à augmenter l'hyperglycémie postprandiale (HPP) (100). La glycémie postprandiale peut dépasser 1.40 g/L et devenir une HPP, l'une des premières manifestations liées au développement du DT2 (101). La glycémie postprandiale est un indicateur plus fiable de risque cardiovasculaires et de mortalité (toutes causes confondues) chez les sujets atteints de DT2 que les taux de glycémie à jeun (102). L'HPP est à l'origine d'une oxydation postprandiale chronique, ce qui en fait un élément clé dans la progression du DT2.

C. Complications diabétiques

L'accumulation de stress oxydatif chez des individus diabétiques est responsable de dysfonctionnements moléculaires et cellulaires, propice à la survenue de complications microvasculaires et cardiovasculaires.

La production importante de superoxyde par la chaîne respiratoire mitochondriale est l'élément déclencheur des dommages tissulaires imputés au diabète, par l'activation des voies métaboliques à savoir le flux polyol, la PKC, la production d'AGE et le voie des hexosamines.

Par diminution de l'activité de différents vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote, on note un ralentissement du flux vasculaire et une augmentation de la perméabilité, cette dernière étant accrue par l'augmentation de facteur de croissance endothélial vasculaire, un des facteurs de perméabilité vasculaire. En parallèle, on observe une augmentation de l'angiotensine II et de l'endothéline, des protéines vasoconstrictrices. Plus ces anomalies s'installent, plus la perméabilité vasculaire augmente, de manière irréversible. Le diamètre microvasculaire tend à diminuer en raison de l'apoptose des cellules microvasculaires et d'une augmentation de la production de matrice extra-cellulaire. Dans cette matrice, le collagène est altéré par la formation de bases de Schiff : les protéases sont moins efficaces ce qui impacte la qualité des protéines structurelles du collagène, et on observe une réaction inflammatoire par l'activité des cellules immunitaires. Ces modifications sont la cause d'œdèmes, d'ischémie, d'hypoxie et de néovascularisation de la rétine. On retrouve aussi ces modifications au niveau rénal, provoquant des glomérulopathies, mais aussi au niveau nerveux où la neuropathie diabétique apparaît. Ceci apparaît dès la manifestation d'une insulino-résistance. L'hyperglycémie s'ajoutant, on note l'aggravation du dysfonctionnement cellulaire de l'endothélium où les produits toxiques issus de l'oxydation du glucose s'accumulent.

L'hyperglycémie chronique provoque des lésions et un œdème maculaire et des néovascularisations qui entraînent une baisse de l'acuité visuelle. Les AGE, en créant des liaisons croisées entre les protéines, rigidifient les tissus dont le corps vitré et sont à l'origine d'un épaississement de la membrane basale. Le stress oxydant formé provoque une hypoxie cellulaire, en donc la libération d'un facteur de croissance, le VEGF (vascular endothelial growth factor) provoquant une néovascularisation. De plus, le VEGF possède la capacité de rompre les jonctions serrées présentes entre les cellules endothéliales. Ces ruptures sont à l'origine de la rupture de la barrière hémato-rétinienne et d'une hyperperméabilité des capillaires rétiens et d'un œdème maculaire (103). L'interaction AGE-RAGE est à l'origine d'une adhésion des leucocytes à l'endothélium, causant une ischémie. Localisée au niveau de la rétine, cette ischémie provoque la synthèse de facteurs de croissance (FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor) et le VEGF) qui diffusent dans le vitré et le bourgeonnement de néovaisseaux, responsables (sans traitement) d'hémorragies dans le vitré, de décollement rétinien et de cécité. (104)

6. Antioxydants enzymatiques endogènes

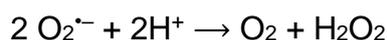
Une partie de l'oxygène qui a été transformé en anion superoxyde doit être éliminé ou converti en molécule moins réactive et donc moins nocive. Afin de se protéger du stress oxydant et des dégâts qu'il entraîne, l'organisme développe un arsenal d'antioxydants, dont des enzymes, des vitamines, ainsi que d'autres molécules métaboliques dont l'action antioxydante n'est pas leur fonction principale (acide urique, bilirubine, mélatonine). Les antioxydants sont interdépendants. En donnant un électron, ils deviennent eux-mêmes des radicaux libres qui nécessitent d'être réduits. Les principales enzymes antioxydantes qui régulent ce processus sont :

- Les superoxyde dismutase (SOD), une défense de première ligne contre les ROS.
- La glutathion peroxydase (GSH Px)
- La catalase (CAT)

Ces lignes de défense enzymatiques sont soutenues par des micronutriments en tant que cofacteurs.

A. Les superoxydes dismutases

Les SOD, présentes dans de nombreuses cellules, convertissent l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , moins toxique selon la réaction (105) :



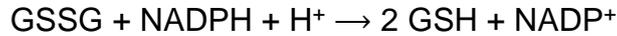
La SOD est une métalloenzyme, retrouvée sous trois formes en fonction de l'endroit où elle exerce son action : la superoxyde dismutase manganèse (Mn-SOD) dans les mitochondries, et la superoxyde dismutase à cuivre (Cu-SOD) et zinc (Zn-SOD) cytosolique. Ces oligo-éléments peuvent être intéressants dans la neutralisation des ERO. Chez les diabétiques, l'état métabolique étant altéré, l'activité et le taux de SOD dans l'organisme sont diminués (106).

B. La glutathion peroxydase (GSH-Px)

La GSH-Px intervient dans la mitochondrie, en réduisant le H_2O_2 grâce à deux molécules de glutathion réduit (GSH) qui s'oxydent en disulfure de glutathion (GSSG) selon la réaction :



Une activité augmentée de GSH-Px a été rapportée dans la plupart des modèles diabétiques. (107–109). Cette réaction est couplée à celle régénérant le GSH :

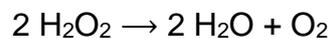


Cette réaction est catalysée par la GSH-réductase, le NADPH est utilisé pour régénérer du GSH en libérant du NADP+.

La GSH-Px est une protéine tétramérique, chaque sous-unité contenant un atome de sélénium. Un déficit en sélénium est donc corrélé à une baisse d'activité de la GSH-Px. La GSH-Px est présente dans le sang ainsi que dans le cytoplasme et les membranes cellulaires.

C. La catalase

La catalase (CAT), principalement localisée au niveau des peroxysomes et des hématies, s'occupe de l' H_2O_2 cytosolique, libérant une molécule d'eau et d'oxygène selon la réaction (110) :



C'est une protéine présentant une structure quaternaire et une molécule d'hème liée au fer sous la forme Fe^{3+} . L'action de la CAT est complémentaire à celle des SOD qui produisent de l' H_2O_2 afin qu'il soit détourné. L'hyperglycémie chronique augmente la formation de H_2O_2 et régule à la baisse l'expression génétique de la CAT. La diminution d'action enzymatique de la CAT provoque des lésions dues à l'accumulation de H_2O_2 dans la pathologie diabétique (111).

La lien entre le dysfonctionnement métabolique et le stress oxydatif ouvre des portes vers de nouvelles perspectives préventives du DT2 et de ses complications. Cette thèse se tourne vers une approche proactive axée sur la micronutrition antioxydante. L'examen des différents types d'antioxydants retrouvés dans l'alimentation met en lumière leurs capacités à réduire la synthèse d'ERO ou limiter l'impact du stress oxydant au cours de ses voies de signalisations associées au DT2. En mettant en avant le potentiel des antioxydants provenant

de sources alimentaires ou de suppléments, la prochaine partie vise à démontrer par quels moyens une alimentation enrichie en antioxydants ou une supplémentation ciblée peut offrir des stratégies prometteuses afin de contrer l'installation et la progression du DT2.

III. LA MICRONUTRITION ANTIOXYDANTE ET SON RÔLE DANS LA PREVENTION DU DT2

La micronutrition s'intéresse aux micronutriments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme tels que les vitamines, minéraux et oligoéléments. Contrairement aux macronutriments apportés par l'alimentation, ils n'apportent pas d'énergie au corps humain. La micronutrition, active à faible dose, adopte une approche personnalisée de la nutrition en analysant les besoins en micronutriments des individus, afin d'optimiser leur état de santé. Chaque personne est unique, avec sa propre génétique, métabolisme, état de santé, mode de vie et des besoins, qui évoluent au cours de la vie. Les déficits micro nutritionnels sont en relation avec des troubles fonctionnels tels que des troubles de l'humeur, la fatigue, les troubles digestifs, des douleurs articulaires, etc. Cette troisième partie s'appuie sur de nombreuses études, qui ont démontré l'impact positif de la micronutrition dans la prévention des maladies chroniques, dont le diabète de type 2 ainsi que son rôle dans l'amélioration de l'état de santé et in fine la qualité de vie des sujets malades.

Chaque micronutriment joue un rôle spécifique dans l'organisme. Dans cette optique, nous nous intéresserons aux micronutriments qui luttent contre la formation de stress oxydant : les antioxydants. Ils forment la deuxième ligne de défense après les antioxydants endogènes, ils sont apportés par l'alimentation et la supplémentation. La nature des systèmes antioxydants diffère selon les types cellulaires, les tissus et leur localisation dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire.

Pour ralentir ou prévenir la survenue du DT2, les antioxydants naturels agissent à différents niveaux :

- En limitant la peroxydation des lipides.
- En réduisant le stress oxydatif mitochondrial.
- En agissant en tant que cofacteur des enzymes endogènes antioxydantes.

L'hyperglycémie engendre d'une part la formation de radicaux libres, jouant un rôle dans la pathogénèse du diabète et de ses complications, d'autre part elle épuise les systèmes de défense antioxydants endogènes chez les patients diabétiques. Il est possible que les éléments antioxydants qui diminuent les effets du stress oxydatif et les réactions

inflammatoires qui s'en suivent, puissent servir d'outil de santé publique efficace pour réduire la prévalence de la pathologie diabétique ainsi que ses complications. Plusieurs études ont exploré la possible implication des antioxydants alimentaires dans l'amélioration de la condition diabétique et la réduction du risque de complications liées au diabète. (112–114). D'autres informations disponibles précisent que l'apport en micronutriments antioxydants influence la prédisposition et la prévention de la maladie en évaluant les taux de biomarqueurs oxydatifs et inflammatoires (115). Nous explorerons comment à travers les mécanismes d'action antioxydants, la supplémentation en antioxydant contribue à la prévention du diabète de type 2.

1. Les vitamines antioxydantes

Il est de plus en plus évident que les maladies ayant le taux de mortalité le plus élevée peuvent être prévenues ou retardées par des changements alimentaires, tels que la réduction des graisses, l'augmentation de consommation de fruits, de céréales et de légumes. Comme nous l'avons vu précédemment, les dommages causés par les radicaux libres sont impliqués dans les complications du diabète et dans le développement des maladies cardiovasculaires. Les défenses antioxydantes étant en déséquilibre sur la balance qu'elles partagent avec les molécules et radicaux oxydants, en faveur d'une inefficacité, il paraît raisonnable de proposer des antioxydants alimentaires en association aux traitements allopathiques pour diminuer les effets cumulatifs des dommages- oxydatifs de la maladie (44).

A. Vitamine E

La vitamine E, liposoluble, est nécessaire à la neutralisation des hydroperoxydes lipidiques. Elle regroupe deux familles de composés, les tocotriénols et les tocophérols. Parmi les tocophérols, il existe quatre formes (α , β , γ et δ) dont la plus abondante dans la nature est la nature est l' α -tocophérol (α -TOH). Lipophile, c'est l'antioxydant majeur des milieux lipidique. Il capte l'électron célibataire des radicaux peroxydes lipidiques, interrompant ainsi la chaîne

de propagation radicalaire dans les membranes cellulaires. La vitamine E protège de la peroxydation lipidique et des effets délétères qui en découlent, par la réaction suivante :

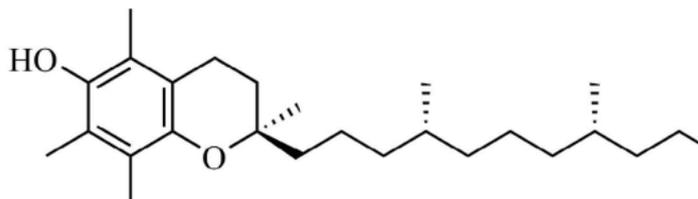
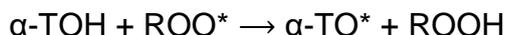


Figure 20 Vitamine E ou α -tocophérol.

Retrouvée en petite quantité dans l'organisme, la forme oxydée de la vitamine E, l' α -tocophéroxyde ($\alpha\text{ TO}^*$) est recyclée sous forme réduite et donc active ($\alpha\text{-TOH}$) par couplage à la vitamine C, présente en concentration supérieure. D'après une étude animale, la supplémentation alimentaire en vitamine E chez les rats diminue considérablement l'émission de H_2O_2 mitochondriale des cellules musculaires squelettiques (116). La vitamine E se retrouve dans les huiles végétales, les germes de céréales, les œufs, les poissons, les graines oléagineuses, fruits secs, les laitages et l'avocat. Il est important de notifier que la vitamine E naturelle a un effet antioxydant plus important que la vitamine E synthétique. En effet, chaque tocophérol existe sous 8 isomères différents en raison de la présence de trois carbones asymétriques présentant chacun une configuration R ou S. L' $\alpha\text{-TOH}$ peut avoir 8 structures : RRR, RRS, RSR, RSS, SRR, SRS, SSR et SSS, et parmi elles, le seul stéréoisomère retrouvé dans la nature est le RRR- $\alpha\text{-TOH}$, ayant l'activité la plus élevée. La forme synthétique de la vitamine E est un mélange équiolaire des 8 stéréoisomères : on l'appelle l' $\alpha\text{-TOH}$ -tout-racémique, alors que nos tissus ne reconnaissent que 4 de ces stéréoisomères. Ainsi, à même quantité, l' $\alpha\text{-TOH}$ synthétique a moitié moins d'activité que la forme naturelle d' $\alpha\text{-TOH}$ (117,118). Malheureusement, les études ne précisent pas systématiquement la forme utilisée, ce qui obscurcit les effets physiologiques de cette vitamine.

B. Vitamine C

La vitamine C également appelée acide ascorbique est un réducteur et antioxydant qui agit directement dans le sang et les cellules en raison de son hydrosolubilité, et

indirectement par la régénération d'autres antioxydants. La fonction de donneur d'électrons de l'acide ascorbique permet la neutralisation des ERO. Après la perte d'un électron, l'acide ascorbique est oxydé en acide semi-déhydroascorbique ou radical ascorbyl, un indicateur du stress oxydant (119). Ce radical, relativement stable, est peu réactif. La perte d'un deuxième électron forme ensuite l'acide déhydroascorbique. Ces deux composés sont partiellement régénérés par le NADH, le NADPH (120) ou le glutathion (121) ainsi que par les mécanismes enzymatiques de la SOD et de la CAT. La vitamine C est un puissant réducteur qui peut transformer les formes oxydées du glutathion et de la vitamine E.

Exclusivement apportée par l'alimentation, la vitamine C se retrouve en quantité importante dans les agrumes (citrons, oranges, pamplemousses...), les légumes verts (crucifères), les fruits frais (cassis, kiwis, kakis). C'est une vitamine fragile, détruite par la chaleur, elle n'est apportée que par des aliments frais. Essentiellement sous forme de sels d'ascorbate de sodium et de calcium, l'acide ascorbique se retrouve dans les urines en cas de surconsommation. Des données indiquent que les patients atteints de DT2 ont des taux plasmatiques de vitamine C bas, en raison d'une augmentation des besoins de leur organisme, plutôt qu'à un apport alimentaire inadapté. Les apports nutritionnels conseillés de vitamine C ne sont pas suffisants chez les diabétiques pour maintenir des taux plasmatiques en vitamine C adéquats (122–124). Cela s'explique en partie par les complications microvasculaires et un mauvais contrôle glycémique pouvant être corrélés à une fuite rénale de vitamine C.

Plusieurs études démontrent l'effet de cette vitamine dans le DT2 : une concentration plasmatique élevée de vitamine C, directement corrélée à une consommation importante de fruits et légumes, s'associe à un risque réduit de diabète (125). La vitamine C est impliquée dans le fonctionnement du système immunitaire ainsi que dans les processus de détoxification. Elle agit par capture des ERO et limite l'activation des réactions de glycation des protéines et de peroxydation lipidique (126). La voie des polyols est notamment impactée : le rapport sorbitol/glucose plasmatique des hématies serait réduit après une supplémentation de 1000mg de vitamine C chez des diabétiques (127).

Les vitamines C et E forment le couple antioxydant le plus puissant de notre organisme et présentent une action synergique. Malgré le caractère hydrosoluble de l'acide ascorbique, cette vitamine peut régénérer l' α -TOH liposoluble du radical alpha-tocophéroxyde (α -TO*) présent à la surface des membranes. L' α -TOH restaure la peroxydation lipidique en

convertissant les radicaux peroxy lipidiques ROO^* en hydroperoxydes lipidiques (ROOH) par formation du radical $\alpha\text{-TO}^*$. L'acide ascorbique sous forme réduite régénère l' $\alpha\text{-TOH}$ à partir du radical $\alpha\text{-TO}^*$ présent à la surface des membranes (figure 21). L'association des vitamines C et E sur la sensibilité à l'insuline chez des sujets en bonne santé améliore la défense antioxydante endogène (128,129). Un essai clinique mené sur 170 individus diabétiques de type 2 a étudié l'effet de la supplémentation de vitamine C et E versus placebo pendant 3 mois. Tous les groupes supplémentés ont vu leur hypertension artérielle diminuer, ainsi que l'activité des SOD et GSH-Px augmenter (130)

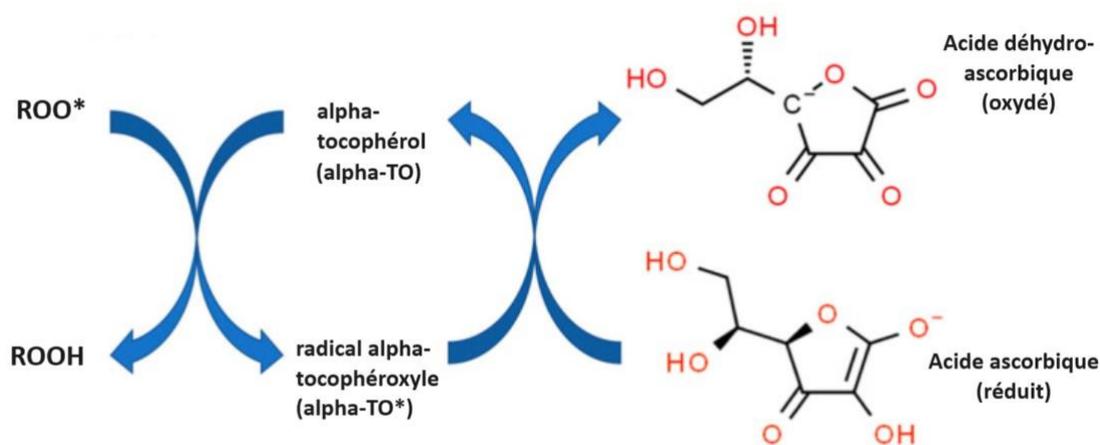


Figure 21 Recyclage de la vitamine E par la vitamine C

C. Vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble aux nombreuses actions cellulaires dont son action antioxydante puissante capable de protéger nos cellules des attaques lipidiques des ERO (131). Aussi nommée rétinol, sa structure terpène cyclique existe sous diverses formes : le rétinol lui-même, forme la plus active présentant un fonction alcool primaire, le rétinol présentant une fonction aldéhyde et l'acide rétinoïque avec sa fonction d'acide carboxylique. Les précurseurs de la vitamine A sont les carotènes. Ce sont des pigments jaunes ou oranges dont le plus connu est le β -carotène ou provitamine A, formant le rétinol par l'action d'une monooxygénase. La littérature soutient que l'effet antioxydant du β -carotène exerce un effet contre la formation du syndrome métabolique, du diabète, de l'insulinorésistance et des maladies cardiovasculaires (132–134). Abondant dans l'alimentation, on en retrouve dans le foie, les viandes, poissons, œufs, carottes, abricots, pêches, mangues, melon... (essentiellement les fruits et légumes jaunes ou oranges). Dans

notre organisme, la vitamine A est stockée en majorité dans le foie et est indispensable à l'œil et à la peau. Le rétinal se transforme en rhodopsine dans les bâtonnets de la rétine. indispensable à l'œil et à la peau. Le rétinal se transforme en rhodopsine dans les bâtonnets de la rétine. La rhodopsine est une protéine pigmentaire et sensible à la lumière. Dans les bâtonnets de la rétine, sa présence permet l'influx nerveux des photorécepteurs vers le nerf optique, responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière. La vitamine A aurait un rôle fondamental dans la prévention de la rétinopathie diabétique par son fonctionnement dans la rétine et par ses activités antioxydante et inflammatoire (135). La vitamine A est une vitamine liposoluble aux nombreuses actions cellulaires dont son action antioxydante puissante protège nos cellules des attaques lipidiques des ERO (131). Aussi nommée rétinol, sa structure terpène cyclique existe sous diverses formes : le rétinol lui-même, forme la plus active présentant une fonction alcool primaire, le rétinal présentant une fonction aldéhyde et l'acide rétinoïque avec sa fonction d'acide carboxylique. Les précurseurs de la vitamine A sont les carotènes. Ce sont des pigments jaune ou orange dont le plus connu est le β -carotène ou provitamine A, formant le rétinol par l'action d'une monooxygénase. La littérature soutient que l'effet antioxydant du β -carotène exerce un effet contre la formation du syndrome métabolique, du diabète, de l'insulinorésistance et des maladies cardiovasculaires (132–134). Abondant dans l'alimentation, on en retrouve dans le foie, les viandes, poissons, œufs, carottes, abricots, pêches, mangues, melon... (essentiellement les fruits et légumes jaunes ou oranges). Dans notre organisme, la vitamine A est stockée en majorité dans le foie et est indispensable à l'œil et à la peau. Le rétinal se transforme en rhodopsine dans les bâtonnets de la rétine. La rhodopsine est une protéine pigmentaire et sensible à la lumière. Dans les bâtonnets de la rétine, sa présence permet l'influx nerveux des photorécepteurs vers le nerf optique, responsable de la sensibilité de l'œil à la lumière. La vitamine A aurait un rôle fondamental dans la prévention de la rétinopathie diabétique par son fonctionnement dans la rétine et par ses activités antioxydantes et inflammatoires (135).

D. Vitamine D

Les cellules β de Langherans présentent des récepteurs de la vitamine D, ce qui suggère un rôle spécifique dans la régulation de la glycémie : la forme active de la vitamine D (1,25-dihydroxycholecalciferol) améliore la production et la sécrétion d'insuline. Il y aurait une relation entre les polymorphismes des gènes codant pour le récepteur à la vitamine D

(VDR) et la protéine de liaison de la vitamine D (DBP) et l'intolérance au glucose ainsi que la sécrétion d'insuline. Un faible taux de vitamine D est fortement associé à la résistance à l'insuline, une sécrétion d'insuline altérée et un risque accru de développer un diabète de type 2 (136,137). Par son caractère lipophile et capteur de radicaux libres, il est bien documenté que la vitamine possède une fonction antioxydante (138). Plusieurs essais cliniques se sont intéressés aux effets de la vitamine D sur l'état diabétique et ses complications : une supplémentation de vitamine D pendant 3 mois et 6 mois diminue significativement le taux d'HbA1c chez des patients atteints de DT2 et traités par metformine. Son effet sur le stress oxydatif paraît prometteur (139) malgré les résultats contradictoires d'une étude à l'autre : la supplémentation en vitamine D (sous diverses doses et formes) n'a pas d'effet significatif chez les personnes présentant un diabète et des complications installées (néphropathie). Dans certaines études nous observons néanmoins une diminution du taux de CRP, de triglycérides (136), une amélioration de la sécrétion d'insuline et de résistance et de sensibilité à l'insuline (140). Une étude observationnelle randomisée chez des personnes à haut risque de diabète conclut que la supplémentation de 4000UI/jour durant 4 ans n'a pas d'effet préventif significatif sur la survenue d'un DT2 (141). De plus, la vitamine D étant une vitamine liposoluble, les concentrations sériques sont réduites chez les sujets en surpoids et obèses, nécessitant un rééquilibrage des taux plasmatiques de vitamine D par supplémentation.

Dans l'ensemble, malgré le manque de significativité de certaines études, les résultats suggèrent que l'amélioration du statut en vitamine D peut moduler les facteurs associés au développement et à la progression du DT2.

2. Les oligo-éléments

Certains oligo-éléments pourraient jouer un rôle dans la prévention du DT2 en régulant la glycémie et en diminuant la résistance à l'insuline. Ce sont des éléments indispensables au fonctionnement des enzymes antioxydantes de notre organisme (la SOD, la GSH-Px, la CAT). D'autre part, le DT2 fait subir des pertes significatives de micronutriments à l'organisme en raison des voies physiopathologiques de la maladie et de ses complications (142). Ce constat permet d'appuyer l'idée d'une supplémentation en cas de présence de facteurs de risque du diabète ou de prédiabète.

A. Manganèse

Le manganèse est un oligo-élément essentiel, il joue le rôle de cofacteur de l'enzyme antioxydante la Mn-superoxyde dismutase (MnSOD ou SOD), localisée dans la matrice mitochondriale, site majeur de production d'ERO. Nécessaire à la neutralisation des ERO, la SOD prévient les dommages cellulaires induits par le stress oxydatif. En utilisant des modèles animaux, des études suggèrent qu'une supplémentation de manganèse diminue la dysfonction endothéliale induite par le glucose (143) et augmente l'activité de la MnSOD hépatique (144). Une autre étude s'intéresse à l'association entre les taux sériques de manganèse chez l'homme et la survenue de prédiabète. L'analyse révèle une association inverse entre les taux sériques de manganèse et le prédiabète (145). Les données actuelles sur l'importance et la supplémentation de manganèse sont prometteuses pour la prévention voire même pour le traitement du DT2. Il est nécessaire que des essais cliniques randomisés soient mis en place afin d'apporter un niveau de preuves significatives.

B. Zinc

Le zinc est un micronutriment essentiel agissant comme anti-inflammatoire et antioxydant. Le zinc intervient dans le métabolisme des glucides à plusieurs niveaux. Il participe à la synthèse endogène de l'insuline, par la transformation de la pré-pro-insuline en proinsuline dans le réticulum endoplasmique. Cette proinsuline est stockée et stabilisée sous forme de cristaux de zinc. En tant que cofacteur de la SOD, l'activité de l'enzyme est inhibée en cas de carence de zinc. Cet oligoélément peut affecter indirectement l'activité d'autres enzymes antioxydantes, en particulier la GSH-Px par modulation de l'état du sélénium (146). Le zinc participe à la sécrétion de l'insuline par les cellules β et à l'activation de la cascade PI3K/PkB intervenant dans la sensibilité à l'insuline. De plus, il régule le transporteur GLUT4 favorisant ainsi l'absorption du glucose par les tissus dépendants à l'insuline (147). En tant qu'antioxydant, le zinc exerce un effet inhibiteur sur les réactions de glycation telles que la formation d'HbA1c et les autres AGE. Son effet anti-inflammatoire permet d'inhiber les cytokines pro-inflammatoires et l'action du facteur NF- κ B, préservant ainsi les cellules β productrices d'insuline des dommages liés à l'inflammation (148). Une carence en zinc peut

provoquer l'augmentation des taux de cytokines inflammatoires ainsi que des dysfonctionnements de cellules endothéliales (149). De nombreuses études animales et humaines établissent un lien entre la carence en zinc et les facteurs de risques de diabète et de maladies cardiovasculaires (150). Une étude démontre qu'une prise de 30mg/j de gluconate de zinc pendant 8 semaines chez des jeunes femmes obèses, diminue significativement les concentrations de marqueurs de l'inflammation tels que la protéine CRP et l'IL-6 (151). Une méta-analyse de 20 études contrôlées chez des patients diabétiques révèle que l'administration de zinc diminue significativement la glycémie à jeun et augmente le taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) (152). L'administration de zinc chez les diabétiques pourrait être envisagée afin de prévenir la survenue des complications. Une analyse de 32 études incluant 1700 individus dans 14 pays, en prédiabète ou ayant une tolérance au glucose ou une glycémie à jeun altérée ou un diabète, en surpoids ou obèses, et supplémentés en zinc, conclue à une action statistiquement significative et cliniquement pertinente sur les marqueurs glycémiques (glycémie à jeun, post-prandiale, HbA1c, CRP). Les effets bénéfiques de la supplémentation en zinc sont plus marqués dans les sous-groupes de sujets atteints de diabète et chez ceux ayant reçu une supplémentation de zinc inorganique (153).

C. Sélénium

Le sélénium est un oligo-élément indispensable qui possède une importance majeure pour le métabolisme. Il est exclusivement apporté par l'alimentation. Physiologiquement, sa fonction est de former le site catalytique de la glutathion peroxydase (GSH-Px). Cette enzyme protège les acides gras et les protéines de l'oxydation. Une supplémentation en sélénium permettrait de réduire l'activité de NF- κ B et réduire le remodelage vasculaire associé au diabète (154). 14 études ont montré qu'une supplémentation de sélénium réduit significativement les taux de marqueurs oxydatifs tels que le MAD et augmente l'activité de la GSH-Px, ralentissant le processus du DT2 (155). Cependant, une supplémentation excessive en sélénium pourrait présenter des risques pour la santé si l'utilisation n'est pas réglementée (156).

D. Magnésium

Le magnésium n'est pas considéré comme un antioxydant étant donné qu'il n'a pas de rôle direct sur les processus de formation des ERO. Cependant c'est un cofacteur essentiel à la synthèse du glutathion, par l'activation de la glutamyl transpeptidase, une enzyme impliquée dans le cycle du glutathion. Néanmoins, il joue un rôle clé dans le développement du DT2 par d'autres mécanismes, et sa carence est couramment observée chez les individus obèses, diabétiques ou présentant un syndrome métabolique (157). Il semblerait que le magnésium diminue les dommages oxydatifs de l'ADN, en protégeant de l'alkylation et en intervenant dans la réplication et la réparation de l'ADN (158) mais le lien entre l'oxydation de l'ADN et le diabète n'est pas documenté. Nous ne développerons pas d'avantage les effets du magnésium en raison de l'absence de capacité antioxydante.

La Table 1 regroupe les effets bénéfiques des suppléments en vitamines et minéraux dans le diabète et ses complications.

3. Composés phytochimiques

A. Polyphénols

Les polyphénols constituent une famille de molécules organiques largement représentée dans le monde végétal. Ils sont caractérisés par la présence d'au moins deux phénols, associés à des structures plus ou moins complexes. Ils se divisent en deux groupes principaux : les flavonoïdes, (flavones, flavonols, anthocyanidines, isoflavones, flavonones, catéchines) ou non flavonoïdes (resvératrol, acides phénolique) (159). Ces composés se retrouvent dans une grande variété d'aliments tels que les légumes, les fruits, les légumineuses, les céréales complètes, ainsi que dans des boissons telles que le café, le thé et le vin rouge. Ces aliments riches en polyphénols sont associés à des bienfaits pour la santé cardiovasculaire et à une amélioration du métabolisme des glucides.

Parmi les centaines de flavonoïdes retrouvés dans les végétaux, on retrouve la baicaline, la lutéoline et la quercétine. La baicaline régule positivement l'activité des enzymes antioxydantes de l'organisme, la CAT, SOD et GSH-Px, diminue les niveaux de cytokines pro-inflammatoires, et inhibe la voie des MAPK. La quercétine possède un effet anti-

syndrome métabolique, par son activité antioxydante puissante via le GSH et son effet sur les signaux de transduction des voies réactives des ERO, et la lutéoline améliore l'insulinorésistance (160).

L'acide alpha-lipoïque (AAL) est un acide soufré présent dans toutes les cellules de l'organisme, en particulier le cœur, le foie et les muscles, il est produit en faible quantité par les mitochondries. C'est un puissant antioxydant endogène capable de neutraliser plusieurs types de radicaux libres, aussi bien dans les mitochondries, en intracellulaire ou au niveau des membranes cellulaires en raison de ses caractéristiques amphiphiles (à la fois liposoluble et hydrosoluble). C'est pour cette raison qu'il est qualifié d'antioxydant universel : il participe à la régénération d'autres antioxydants tels que la vitamine E, la vitamine C, la coenzyme Q10 et le glutathion (161). C'est un cofacteur nécessaire aux réactions des déshydrogénases mitochondriales et neutralise les ERO, réduisant ainsi le stress oxydant causé par la stimulation de la voie polyol et la formation d'AGE induits par l'hyperglycémie (162). Les études cliniques soulignent qu'une supplémentation d'AAL améliore significativement différentes complications du diabète. Dans le cas de la rétinopathie, il améliore le potentiel oscillatoire et la sensibilité au contraste (et donc un meilleur pronostic) (163,164), tandis qu'il contribue à atténuer la douleur dans la neuropathie diabétique (165). La cardiomyopathie diabétique bénéficie également d'une protection par l'AAL via l'inhibition de NF- κ B (166). Une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients diabétiques de type 2 a montré que l'administration orale d'acide lipoïque augmenterait considérablement la capture du glucose médiée par l'insuline, probablement en ajustant la sensibilité des cellules à l'insuline (167). Il favorise le transport du glucose dans les cellules musculaires en facilitant la translocation du transporteur GLUT4 des réserves intracellulaires vers la membrane plasmique. Dans les adipocytes, son utilisation protège le récepteur à l'insuline des dommages oxydatifs, maintenant ainsi sa fonctionnalité. Une supplémentation d'AAL diminue significativement la glycémie à jeun et post prandiale, augmente la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques (168) et réduit les marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6 et TNF- α) (169). En revanche, d'autres études soulignent que l'AAL diminue le stress oxydatif, mais sans effet significatif sur la protection contre la résistance à l'insuline induite par les lipides oxydés, chez les patients en surpoids ou obèses et non diabétiques (170). Ces données suggèrent que les effets antioxydants ciblés de l'AAL pourraient être un micronutriment prometteur pour la prévention et l'atténuation des complications du diabète.

Le resvératrol est un composé antioxydant polyphénolique, retrouvé communément dans la peau du raisin rouge, on en retrouve donc dans le vin. Il améliore le contrôle glycémique en limitant la résistance à l'insuline. Son impact sur l'inflammation chronique, le stress oxydatif est significatif chez les patients diabétique et réduit les complications associées au diabète (171). D'après une étude en double-aveugle chez des personnes diabétiques, l'apport de resvératrol permet de diminuer significativement le stress oxydatif et la résistance à l'insuline, ainsi que la diminution significative des facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle et le taux de cholestérol. (172)

Les flavonoïdes exercent leurs effets anti-diabétiques en ciblant les voies de signalisation cellulaires dans des tissus spécifiques, limitant la formation d'ERO afin d'influencer la fonction des cellules β , la sensibilité à l'insuline, le métabolisme du glucose et le profil lipidique (Table 2).

B. Sulforaphane

Le sulforaphane (SFN) est un phytochimique de la famille des isothiocyanates alimentaires issu des légumes crucifères, particulièrement présent dans le brocoli. C'est un puissant stimulateur du système enzymatique de détoxification. Il induit l'expression génique des systèmes protecteurs antioxydants, permettant la mise en action des systèmes de défense de l'organisme. . En augmentant la disponibilité du facteur de transcription Nrf2, le SFN permet l'action des enzymes de détoxification et aurait des effets sur les cardiomyopathies diabétiques (173). Le SFN aiderait à préserver la flore intestinale et empêcherait la prolifération des cellules malsaines (174).

Une revue a analysé toutes les études (in vitro, in vivo, essais cliniques) de trois grandes bases de données, de 2000 à 2022, démontrant les effets positifs du SFN dans le contrôle du DT2. Le sulforaphane présente un rôle antioxydant très prometteur : il active les voies PI3K/Akt et le GLUT4, permettant l'augmentation de la production d'insuline et limitant la résistance à l'insuline. Le SFN protégerait des complications du diabète (inflammation vasculaire, cardiomyopathie diabétique, la stéatose hépatique, dysfonction endothéliale, néphropathie et neuropathie) par l'activation de l'expression de multiples enzymes antioxydantes par l'augmentation de la disponibilité du facteur de transcription nucléaire érythroïde 2-lié au facteur 2 (Nrf2) (175), la régulation du glucose, de la voie des

hexosamines, du métabolisme lipidique et du glutathion. De nombreux effets bénéfiques du SFN ont été observés, ce sont des preuves suffisantes pour justifier l'efficacité de ce phytochimique antioxydant, et cela encourage même le développement du sulforaphane en tant que médicament hypoglycémiant (176,177).

4. Autres composés anti-oxydants

A. N-Acétylcystéine

La N-Acétylcystéine (NAC) est nécessaire à la production de glutathion. C'est un puissant antioxydant, qui agirait sur l'équilibre du glucose en diminuant la production d'ERO. Son mécanisme d'action repose principalement sur sa capacité à agir comme un précurseur direct du glutathion. La NAC est rapidement métabolisée dans l'organisme pour libérer un groupe thiol (-SH), une composante essentielle du glutathion, nécessaire à la neutralisation des radicaux libres et la réduction du stress oxydatif (178). Cependant, des patients diabétiques complémentés par la NAC n'ont pas présenté d'amélioration au niveau des marqueurs du métabolisme du glucose ou de l'état oxydatif (179). En ajoutant de la glycine à la NAC, la dysfonction mitochondriale est améliorée, ainsi que la résistance à l'insuline. Ce complexe Glycine-NAC peut être intéressant à administrer, aussi bien aux patients présentant des facteurs de risques au diabète, qu'aux patients diabétiques (180).

B. Phycocyanine

La phycocyanine est une protéine pigmentaire bleue foncée, extraite de la spiruline, qui se distingue par ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et par extension anti-diabétiques et hépatoprotectrices. Ces effets sont observés par des études animales et cellulaires démontrant que la phycocyanine augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la résistance insulinaire (181), et protège les cellules β du pancréas par sa capacité à réduire le stress oxydatif. Elle stimulerait la production d'enzymes antioxydantes endogènes (182). Les voies moléculaires impliquées dans ces actions incluent l'activation du facteur Nrf2, la voie PI3K/Akt, et le blocage des voies inflammatoires. De plus, sa capacité à prévenir la glycation et à réguler le métabolisme hépatique du glucose propose des perspectives

intéressantes pour la progression du diabète. L'analyse de ces études pré-cliniques suggèrent que la phycocyanine pourrait apporter être un atout pour la prévention du DT2 chez les individus prédisposés au diabète, voir même une solution pour limiter les complications liées au diabète (183). Les mécanismes d'action précis et les effets spécifiques de la phycocyanine sur le stress oxydatif restent néanmoins à clarifier.

C. Coenzyme Q10

La coenzyme Q10 (coQ10) ou ubiquinone est une substance similaire à une vitamine, physiologiquement présente dans l'organisme. C'est une molécule lipophile reconnue pour son rôle antioxydant au niveau des membranes cellulaires et des lipoprotéines. Elle est également nécessaire à la production d'énergie, via la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Sa production endogène diminue avec l'âge, entraînant une augmentation du stress oxydatif. Une complémentation peut être intéressante à partir de l'âge de 50 ans (chez un sujet sain). Une méta-analyse de 17 essais cliniques randomisés démontre que la supplémentation orale en coQ10 réduit significativement les taux de MAD (facteur de la peroxydation lipidique) et augmente significativement les systèmes de défense antioxydants des SOD et des CAT, en comparaison à la supplémentation d'un placebo (184). En régénérant des antioxydants tels que les vitamine C, E et le GSH, le coQ10 entraîne à son tour l'augmentation des taux de CAT (185,186). L'induction du Nrf2 par la coQ10 déclenche une réponse antioxydante et anti-inflammatoire en réaction à la production d'ERO (187). En revanche, les résultats observés sont plus probants lors d'une supplémentation chez les patients diabétiques que non diabétiques, en raison du statut oxydatif plus élevé dans la pathogénèse des patients diabétiques. De plus, les individus atteints de DT2 présentent une carence liée à la diminution endogène de la coQ10 et aux médicaments hypoglycémiantes et statines. La supplémentation est plus efficace à long terme, lorsque le statut oxydant est élevé, et par conséquent chez les personnes âgées en raison de la diminution de synthèse endogène d'antioxydants et des pathologies associées (188,189).

Ces antioxydants favorisent la résistance antioxydante face aux ERO et augmentent les niveaux d'enzymes antioxydantes de l'organisme. Cependant, étant donné la limite des études disponibles, ces conclusions doivent être interprétées avec prudence.

5. Nutrition préventive contre le DT2 et ses complications

A. Etat de la population générale

Les individus considérés à risque de diabète répondent à un ou plusieurs critères suivants (en plus de l'âge) (190) : Les individus considérés à risque de diabète répondent à un ou plusieurs critères suivants (en plus de l'âge) (190) :

- Age > 45 ans ;
- Surpoids ($IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$) ;
- Sédentarité (absence d'activité physique régulière, minimum 30 minutes, 3 fois par semaine) ;
- Origine ethnique (caucasienne, Afrique du nord...) ;
- Antécédent personnel de diabète gestationnel ou accouchement d'enfant > 4 kg ;
- Antécédent familial de diabète chez un parent du 1^{er} degré ;
- Hypertension artérielle traitée ou non (pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg)
- Dyslipidémie traitée ou non (HDL-cholestérolémie < 0.35 g/L ou triglycéridémie > 2 g/L)
- Précarité

La HAS propose un questionnaire permettant de repérer les sujets à risque du diabète (Figure 22) :

Critère		Valeur du critère	Critère		Valeur du critère
Âge	Moins de 45 ans	0	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	< 25	0
	45-54 ans	2		25-30	1
	55-64 ans	3		> 30	3
	Plus de 64 ans	4			
Tour de taille (cm)* Hommes	< 94	0	Tour de taille (cm)* Femmes	< 80	0
	94-102	3		80-88	3
	> 102	4		>88	4
Activités physique (30 min/j)	Oui	0	Part des légumes verts dans l'alimentation	Non	2
	Non	2		Tous les jours	0
				Pas tous les jours	1
ATCD de traitement anti-HTA	Non	0		Non	0
	Oui	2			
ATCD familial de diabète	Non	0	ATCD de glycémie supérieure à la normale	Oui	5
	Oui (grands parents, tante, oncle, cousins)	3			
Calcul du score de risque de diabète dans les 10 ans					
→ somme = 7 ; risque faible (= 1 %) → 1 personne sur 100 développera un diabète.					
→ somme = 7-11 ; risque légèrement élevé (= 4 %) → 1 personne sur 25 développera un diabète.					
→ somme = 12-14 ; risque modéré (= 17 %) → 1 personne sur 6 développera un diabète.					
→ somme = 15-20 ; risque élevé (= 33 %) → 1 personne sur 3 développera un diabète.					
→ somme > 20 ; risque très élevé (= 50 %) → 1 personne sur 2 développera un diabète.					
* mesuré sous les côtes, au niveau du nombril ; ATCD = Antécédent ; HTA = Hypertension artérielle.					

Figure 22 Formulaire d'évaluation du risque de diabète de type 2.

Source : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf

La prévention primaire implique des stratégies visant à réduire l'incidence de la maladie chez les individus non atteints. En se concentrant sur la nutrition, cette approche promeut l'adoption de régimes alimentaires sains et équilibrés, riches en micronutriments, la correction des carences alimentaires existantes, la promotion de modes de vie actifs et la sensibilisation à l'impact des choix alimentaires sur la prévention du diabète. Ces recommandations sont applicables aux autres niveaux de prévention. Des campagnes de sensibilisation, de l'éducation nutritionnelle, une amélioration de l'hygiène de vie et une adhésion durable à ces changements de comportements sont des éléments clés de cette prévention.

D'après l'assurance maladie, à l'âge adulte, près d'un français sur deux est en surpoids : 54% des hommes et 44% des femmes. La prévalence de l'obésité est de 17%, sans différence entre les sexes (190). Il est nécessaire d'éduquer ces individus aux conseils diététiques et de s'assurer régulièrement de leurs modifications durables des habitudes alimentaires.

La prévention secondaire s'adresse aux individus à risque élevé ou présentant des signes précurseurs de DT2, ciblés au dépistage précoce afin de ralentir ou d'arrêter l'initiation

de la maladie. Parmi eux, on retrouve dans la population générale des sujets devant répondre au critère d'être âgé de plus de 45 ans, ainsi qu'un ou plusieurs critères suivants :

- Surpoids
- Sédentarité
- Origine ethnique
- Antécédent personnel (diabète gestationnel...)
- Précarité
- Traitement en cours ou antécédent de diabète médicamenteux (corticoïdes, antipsychotiques)
- Trouble de l'homéostasie glucidique ou prédiabète.

La population à haut risque cardiovasculaire est également concernée (âge > 45 ans + HTA et/ou dyslipidémie). Le dépistage doit être renouvelé entre 1 et 3 ans si la glycémie à jeun est < 1.10 g/L, ou bien chaque année, en cas de prédiabète (glycémie à jeun comprise entre 1.10 et 1.26 g/L). Dans le domaine de la nutrition, cette forme de prévention se concentre sur la gestion du poids, le contrôle glycémique et la régulation des habitudes alimentaires chez les personnes prédisposées au diabète. L'identification et le suivi des carences susceptibles d'impacter le métabolisme glucidique permet une correction préventive pour réduire le risque de progression vers le diabète.

La prévention tertiaire se concentre sur la prise en charge de la surveillance des complications et des conséquences du DT2 chez les individus déjà diagnostiqués. Cette prise en charge est multidisciplinaire en raison des différents organes atteints par les complications (médecin généraliste, endocrinologue, ophtalmologue, néphrologue, neurologue, cardiologue, pharmacien, podologue, dentiste, diététicien). Le pharmacien doit s'assurer la tolérance du traitement, de l'observance thérapeutique, de l'implication et de l'autonomie du sujet diabétique dans l'autosurveillance glycémique. L'approche nutritionnelle implique la gestion alimentaire pour contrôler les complications associées au diabète (complications microvasculaires et macrovasculaires). Elle met l'accent sur des régimes adaptés, avec pour objectif l'amélioration de l'équilibre alimentaire, voire la restriction calorique modérée chez les patients en surpoids ou obèses. Une surveillance régulière, l'éducation thérapeutique et des ajustements diététiques spécifiques permettent de minimiser les effets négatifs du diabète sur l'état de santé global.

B. Carences en micronutriments

Les carences touchent différentes populations, allant de la population générale en bonne santé à celles prédisposées au DT2, ainsi que les diabétiques. Dans les pays industrialisés, plus de 10% de la population pourrait souffrir de carences en vitamine C, vitamine E, vitamine D et zinc. Les carences en micronutriments antioxydants découlent de plusieurs mécanismes, indépendants ou combinés : des apports insuffisants par l'alimentation quotidienne (cause la plus courante chez les individus en bonne santé), absorption réduite en raison de problèmes métaboliques ou gastro-intestinaux, des besoins accrus (croissance, grossesse, cicatrisation), ainsi que des pertes excessives causées par certains traitements médicaux ou des maladies chroniques (les pathologies hépatobiliaires et pancréatiques peuvent provoquer la perte de vitamines liposolubles, le foie étant un site de stockage prédominant pour de nombreux nutriments). L'interaction entre ces facteurs et le métabolisme altéré chez les sujets diabétiques aggrave souvent ces carences, compromettant davantage leur état de santé. Les études observent que le changement des habitudes alimentaires influence l'équilibre antioxydant des organismes. Ainsi, une mauvaise alimentation est à l'origine de l'apparition de maladies chroniques, dont le DT2, en raison de l'accumulation de stress oxydatif et de l'amenuisement des capacités de défenses. Le diagnostic d'une carence repose sur des analyses cliniques et biologiques. Informer les patients sur l'importance d'une alimentation équilibrée et riche en micronutriments antioxydants est nécessaire, et une supplémentation systématique en cas de carence ou de mauvaise hygiène de vie s'apprête à devenir un enjeu de santé publique (191).

L'activité bénéfique ou toxique d'une supplémentation en antioxydant est directement liée à la dose. Alors que les antioxydants à doses physiologiques protègent contre les effets négatifs des ERO, une dose trop importante peut provoquer un effet pro-oxydant, ou inhiber l'expression des gènes codant pour les systèmes de défenses antioxydants tels que la GSH-Px ou la SOD. L'objectif n'étant pas de neutraliser toutes les ERO, nécessaires à l'homéostasie de nos cellules. Seules les doses physiologiques d'un complexe antioxydant ont un effet protecteur : les antioxydants agissent en synergie sur plusieurs cibles sans saturer ou sans excès. L'apport en antioxydant doit se limiter à 1 à 3 fois des apports recommandés. (192)

C. Etudes des régimes antioxydants et leurs impacts

L'apport d'antioxydants par l'alimentation équilibre les niveaux réduits d'antioxydants chez les individus présentant un prédiabète ou un DT2, que la cause du diabète soit génétique ou associée à l'obésité et à un mode de vie sédentaire (193).

Les régimes alimentaires tels que le régime méditerranéen et ceux à base de plantes renferment des taux importants de polyphénols. Le régime méditerranéen se caractérise par une alimentation riche en céréales complètes, fruits, légumes, noix, poisson, légumineuses et huile d'olive. C'est un régime réputé pour ses bienfaits sur la santé en raison de leur contenu important en polyphénols, démontrant une amélioration du métabolisme et une tolérance au glucose (194). Une étude portant sur 6798 personnes a montré que l'adhésion à un régime à base de plantes s'associe à un risque moindre de résistance à l'insuline et de développement du diabète (195). Les flavonoïdes et anthocyanines, présents dans certains fruits et légumes, semblent jouer un rôle protecteur par l'amélioration du métabolisme du glucose (196,197).

Des études épidémiologiques proposent que les régimes riches en polyphénols sont associés à une réduction significative du risque de développer un DT2, limitant l'hyperglycémie postprandiale. L'annexe 3 recense les effets d'aliments antioxydants sur des modèles expérimentaux. Les résultats des études sur des polyphénols spécifiques sont encore controversés. Ces controverses pourraient être dues à de nombreuses différences entre les populations participant aux études telles que le type d'alimentation et la durée d'exposition. Les aliments étant composés de nombreux types de polyphénols, les bénéfices potentiels sur le métabolisme glucidique sont susceptibles d'être liés aux mélanges de polyphénols plutôt que par l'activité d'un seul composé.

L'étude *PREDIMED* a évalué pendant 12 mois l'effet du régime méditerranéen sur les marqueurs oxydatifs et inflammatoires chez des sujets à haut risque de maladies cardiovasculaires (198). Les résultats soulignent que ce type de régime augmente la capacité antioxydante non enzymatique du plasma, réduit les biomarqueurs de l'athérosclérose, induit un effet anti-inflammatoire tout en améliorant le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et la pression artérielle. Opter pour un régime méditerranéen réduit l'incidence du DT2, du syndrome métabolique et de la rétinopathie diabétique. Toutefois, l'étude souligne que ce régime n'a pas d'impact sur la neuropathie diabétique. Chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués, ce régime réduit les niveaux d'HbA1c, entraîne un taux

rémission plus élevée du diabète et retarde la prise de traitement médicamenteux (199). L'étude des antioxydants retrouvés dans l'alimentation tels que les vitamines E, C, les oligoéléments, les caroténoïdes, la coenzyme Q10, les polyphénols, agissent de manière synergique en captant les électrons libres des ERO ou en activant les enzymes antioxydantes. L'étude française SUVIMAX (contrôle randomisé en double aveugle) a permis d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation quotidienne en vitamines et minéraux antioxydants (vitamines C, E, A, sélénium, zinc versus placebo) afin de réduire l'incidence de cancer et de pathologies vasculaires dans la population générale. Les résultats sont probants par la baisse de 31% des cancers chez les hommes, et un recul de la mortalité de 37% chez les mêmes hommes. En réduisant le stress oxydatif, la prise d'antioxydants pourrait jouer un rôle dans la prévention des complications associées au diabète, telles que les maladies cardiovasculaires et les lésions vasculaires. Cependant, cette étude n'a retrouvé aucun bénéfice chez les femmes (200–202). Ce résultat serait dû à un état moins carencé des femmes à l'inclusion, avec un meilleur statut nutritionnel en antioxydants. Il semble apparaître que la supplémentation n'aurait pas de grand intérêt sur la prévention des cancers et sur l'espérance de vie si l'on n'est pas carencé. Ces études conduisent à la mise en place d'une stratégie de prévention nutritionnelle pour limiter les complications du diabète.

L'étude *EN3* suit 100 000 femmes françaises depuis 1990 afin de mieux comprendre l'impact sur la santé de l'alimentation, du mode de vie, des traitements et de l'environnement. Cette étude identifie les profils d'apports en polyphénols associés au risque de développement du DT2. Les femmes ayant des apports élevés en antioxydants présentent un moindre risque de DT2 (203,204). Ces résultats renforcent l'hypothèse que l'association inverse entre la consommation d'aliments riches en antioxydants et le risque de DT2 peut être médié par l'effet synergique des composés antioxydants des aliments. Cette étude estime qu'évaluer les profils d'apports en polyphénols offre une meilleure compréhension de leur influence sur le risque de DT2 qu'étudier un seul type de polyphénol comme c'est souvent le cas des études.

D'après les recherches d'Anderson, limiter les repas riches en calories et en graisses et limiter la prise de poids est une stratégie nécessaire pour limiter l'accumulation de stress oxydant et prévenir ou de ralentir la progression du DT2 (21). La présence de fibre dans l'alimentation atténue l'hyperglycémie post-prandiale, tout comme la consommation de glucides à index glycémique bas (205).

La prévention du diabète de type 2 et de ses complications repose sur un ensemble complexe de facteurs, parmi lesquels les antioxydants jouent un rôle significatif. Il est tout aussi importants qu'ensemble, ils agissent de manière synergique. Toutefois, leur impact ne constitue qu'un volet parmi d'autres dans la lutte contre cette maladie. En effet, au-delà de la supplémentation en antioxydants naturels, contrôler les processus physiologiques tels que la glycémie est d'une importance cruciale, puisque c'est le point de départ à la formation du stress oxydant. Parallèlement, maintenir une activité physique régulière tout au long de la vie représente un pilier essentiel. La pratique physique favorise non seulement le contrôle du poids et de la glycémie chez les personnes prédiabétiques ou atteintes de diabète, mais elle réduit également le risque cardiovasculaire, intimement lié à la pathologie diabétique. Cette approche intégrée, combinant une alimentation équilibrée et riche en antioxydants, la gestion de la glycémie et l'exercice physique est nécessaire à la prévention et la gestion globale du DT2.

6. Limites des études

Les études explorant la prise en charge micronutritionnelle antioxydante pour prévenir le DT2 présentent plusieurs limites significatives. De nombreuses recherches qui se concentrent sur des modèles animaux ou bien des études observationnelles présentent des biais et ne permettent pas de généraliser les résultats à la population générale. De plus, la variabilité des protocoles, des doses d'antioxydants utilisées et des populations étudiées compliquent la comparaison des résultats et leur généralisation. Les essais cliniques randomisés, essentiels pour évaluer l'efficacité des interventions, sont encore limités et nécessitent une extension à grande échelle pour confirmer les bénéfices des antioxydants dans la prévention du DT2. Le manque de consensus entre les études sur les antioxydants spécifiques les plus efficaces, leurs doses optimales ainsi que la durée d'apport rendent complexe la recommandation d'une stratégie précise de supplémentation. Enfin, la nature multifactorielle du DT2, impliquant les facteurs génétiques, environnementaux et métaboliques, complexifie l'isolement de l'effet spécifique des antioxydants. Par conséquent, malgré les preuves initiales encourageantes, il est nécessaire de considérer ces limites pour évaluer rigoureusement l'efficacité de la prise en charge micronutritionnelle antioxydante dans la prévention du DT2.

7. Rôle du pharmacien d'officine

Les pharmacies d'officine sont souvent le lieu privilégié où les individus se tournent pour obtenir des conseils de santé. Ce contact entre le pharmacien et le patient offre l'opportunité de dispenser des conseils personnalisés, notamment en matière de nutrition préventive et de micronutrition antioxydante.

Le système de protection cellulaire complexe au sein de notre organisme est difficile à appréhender à l'officine. Au comptoir, notre stratégie est le recueil des troubles, d'une mauvaise hygiène de vie et des habitudes pro-oxydantes (alimentation, tabac, alcool, médicaments) témoignant d'un état de stress oxydatif mal géré, permettant d'identifier les patients en état oxydatif. Cependant, seul un bilan biologique peut confirmer la présence d'un stress oxydant. La prise en charge de ce stress implique des ajustements dans les habitudes alimentaires et une supplémentation antioxydante adaptée. A l'officine, le pharmacien joue un rôle clé dans l'éducation des patients quant à l'importance des antioxydants dans la gestion des maladies métaboliques et peut guider les patients qu'il identifie comme étant à risque de stress oxydatif, vers une approche préventive de fond axée sur l'alimentation. Celle-ci doit fournir les oligo-éléments et vitamines essentiels au bon fonctionnement des enzymes impliquées dans la neutralisation des radicaux libres.

Le conseil personnalisé du pharmacien ne se limite pas seulement à l'identification des compléments alimentaires appropriés, à cela s'ajoute la compréhension de la prise en charge allopathique ; des interactions médicamenteuses potentielles et des précautions à prendre. Ceci est essentiel puisque certains suppléments peuvent interagir avec des médicaments, affectant leur efficacité ou provoquant des effets indésirables. Par exemple, la vitamine C est protégée de l'oxydation par le pH acide de l'estomac. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (Pantoprazole, Oméprazole...) augmente le pH gastrique et entraîne la transformation de la vitamine C en acide 2,3-dicétoglutonique, non absorbable. Par le même mécanisme, les IPP diminuent l'absorption du magnésium ; une hypomagnésémie peut provoquer une réduction des concentrations en vitamine D, les deux enzymes nécessaires aux hydroxylations d'activation de la vitamine D ainsi que le transport sanguin de cette dernière par la vitamine D binding protein étant magnésium-dépendantes. L'Orlistat, un médicament indiqué dans le traitement de l'obésité, en inhibant l'activité des

lipases gastriques, diminue l'absorption des lipides alimentaires et donc des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K (206).

Conclusion

L'analyse approfondie de nombreuses études et revues dans ce travail souligne l'impérieuse nécessité de considérer la micronutrition comme une voie prometteuse dans la prévention et la gestion du DT2. L'identification des mécanismes impliqués dans le stress oxydant et la mise en lumière du rôle crucial des antioxydants, qu'ils soient d'origines alimentaires ou supplémentés, ouvrent la voie à des stratégies préventives innovantes à tous les niveaux (prévention primaire, secondaire et tertiaire). Ce travail met en avant l'importance d'une alimentation équilibrée en micronutriments et propose la supplémentation comme un outil potentiellement majeur pour réduire l'incidence du DT2 chez les individus à risque, contribuant ainsi à l'amélioration de la santé publique et à l'enrichissement des perspectives thérapeutiques futures. Cependant, il est important de souligner que la micronutrition seule ne peut suffire à prévenir la survenue et la progression de la maladie en raison de ses nombreux facteurs étiologiques. Le pharmacien, en tant qu'acteur de première ligne dans la prise en charge des patients, détient un rôle primordial dans la sensibilisation et l'éducation des individus sur l'importance d'une alimentation antioxydante équilibrée et d'éventuelles stratégies de supplémentation, renforçant ainsi la prévention et la gestion proactive du DT2.

En poursuivant cette exploration, une perspective émerge quant à l'utilisation des probiotiques dans la prévention de DT2 et de ses complications. Des études suggèrent que certaines souches probiotiques pourraient jouer un rôle dans la réduction de la résistance à l'insuline (207). De plus, un déséquilibre de la flore intestinale pourrait contribuer à l'obésité (208). Cette perspective met en lumière le lien entre la santé intestinale et le statut métabolique global, ouvrant la voie à de nouvelles investigations passionnantes dans le domaine de la prévention et de la gestion du diabète.

Table 1 : Effets de la supplémentation en vitamines et oligoéléments dans le diabète et ses complications. (209)

Vitamins	Human or Experimental Studies	Efficacy
Vitamin C	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓fasting plasma insulin level, ↓HbA1c ↑insulin sensitivity
	Healthy patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ insulin sensitivity • ↑ endothelial function
	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Improve retinopathy
Vitamin D	T2D-rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ vascular lesions, ↓ inflammation • ↓ leucocytes adhesion
	Diabetic patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ OS biomarkers, ↓insulin resistance
Vitamin E	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ OS biomarkers, ↓ ox-LDL
	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ protein glycation, ↓ROS
	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ROS, ↓ retinopathy
	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulin secretion, ↓ glycemia, ↓ HbA1c • ↓ TG, ↓ FFA, ↓ T-Chol
	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ inflammation, ↑ antioxidant defenses, ↓ ox-LDL
	T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ CV complication, ↑ endothelial function
	Diabetic patients	<ul style="list-style-type: none"> • Prevention of myocardium infarction, stroke, CV death
	Diabetic Balb/c mice Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Improve atherosclerosis • Improve retinopathy

Vitamins	Human or Experimental Studies	Efficacy
Transitional metal chelating agent	STZ-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ early neuropathy • ↓ hyperglycemia-induced endothelial dysfunction
Selenium	Alloxane-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↑GSH in liver and brain
Zinc	STZ-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ retinal lipid peroxidation
Combined vitamin C, E, selenium, Zinc and B-carotene	SU.VI.MAX Healthy patients	<ul style="list-style-type: none"> • No effect on fasting glycemia • ↓ cancers and death in man
B-carotene	Alloxane-induced diabetic rats and T2D patients	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ox-LDL

CV: cardiovascular; FFA: free fatty acid; GSH: glutathione; ox-LDL: oxidized-LDL; OS: oxidative stress; ROS: reactive oxygen species; STZ: streptozotocin; T-Chol: total cholesterol; TG: triglycerides.

Table 2 : Effets bénéfiques de sources naturelles riches en polyphénols sur des modèles diabétiques in vitro et in vivo. (209)

Polyphenols	Experimental Models	Efficacy
Curcumin	T2D-rats	<ul style="list-style-type: none"> • ROS scavenger • ↓ nephropathy
	STZ-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Protect endothelial dysfunction in the iris : ↓ retinopathy
	STZ-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Improves mesenteric arteriolar function • ↓ ROS artery, ↓ PKC-βII, ↓ glycemia
	db/db mice	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia, ↓ weight
	Ob/ob mice	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ glycemic control, ↑ insulin sensitivity • ↑ leptin/adiponectin
	Bovine aorta	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ lipid peroxidation • ROS scavenger
Tea Flavonoids	RINm5f (β-cells)	<ul style="list-style-type: none"> • ROS scavenger • Fer and iron scavenger • ↓ ROS production
Tea EGCG	RINm5f (β-cells)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial activityprotect against oxidative stress • ↑ SOD activity • ↓ ROS production
	ex vivo skin	<ul style="list-style-type: none"> • protection against UV • ↑ GSH, ↑ GPx activity

Polyphenols	Experimental Models	Efficacy
	in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • prevention of hyperglycemia • ↑ insulin activity • protection of β cells
	STZ-induced diabetes in rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ β cells lost
	(OB/OB) mice	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ hepatic steatosis • ↓ injury in obese mice
	(OB/OB) mice	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ intestinal lipid absorption, ↓ body mass, ↓ lipid accumulation in liver and adipocyte, ↑ insulin sensitivity, ↑ TAOC
α lipoic acid	STZ-induced diabetes in rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ FBG, ↓ HbA1c • improve dyslipidemia • ↑ SOD activity, ↑ endogenous Vit C • ↓ MDA and 4-HNE in aorta • ↓ DNA damages • good vascular morphology
Procyanidin B2 (grape seed)	B-cells	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ plasma glucose • Insulin mimetic effect
	Zucker fatty (ZF) rats (Obese and T2D)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ T-Chol, ↓ TG
Resveratrol	T2 diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • delay insulin resistance • ↓ insulin secretion (hyperinsulinemia)

Polyphenols	Experimental Models	Efficacy
	Endothelial cells of rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ROS, ↓NADPH oxidase, • ↓inflammation • ↓ LDL, antioxidant activity
RWPs extract Provinols™	Zucker fatty (ZF) rats : Obese and T2D	<ul style="list-style-type: none"> • Improve glucose metabolism • ↓ plasma glucose, ↓ fructosamine • ↓ TG, ↓T-Chol, ↓ LDL • Improve cardiac performance (↗ left ventricular and cardiac input) • ↓ peripheral arteriole resistances • Corrected endothelial dysfunction : in aorta : ↑ NO availability, ↑ NO, ↑ eNOS activity, ↓ O₂, ↓ NADPH ox in mesenteric artery : ↑ EDHF
RWPs – french Corbières AOC	Diabetic rats and Fructose diet	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ weight, ↓ glycemia • ↓ plasma glucose • ↓ plasma lipids
	RINm5f (β-cells)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial activity protect against oxidative stress • ↑ SOD activity • ↓ ROS production
SOD/CAT mimetics	animal models of diabetic neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> • improve neuropathy
translocase of inner mitochondrial membrane	Mice	<ul style="list-style-type: none"> • improve nephropathy
tempol	Mice SOD-knockout	<ul style="list-style-type: none"> • improve nephropathy

Polyphenols	Experimental Models	Efficacy
overexpression of MnSOD	Mice	<ul style="list-style-type: none">• improve retinopathy

EDHF: endothelium derived hyperpolarizing factor; FBG: fasting blood glucose; MDA and 4-HNE: lipids peroxide; NO: nitric oxide; ROS: reactive oxygen species; SOD: superoxide dismutase; TG: triglycerids.

Table 3 : Effets des fruits et légumes sur des modèles diabétiques expérimentaux. (209)

Fruits or Vegetables	Experimental Studies	Efficacy
Apple	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ TG, serum LDL and VLDL • ↓ food intake • ↓ weight • ↓ glycemia
Asparagus	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ pancreatic β cells functionality • ↓ hyperglycemia • Improves oxidative status
Black radish	Diabetic rats - High Fat Diet rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ cholesterol and triglycerides • no effect on glycemia • ↓ oxidative stress (lipid peroxidation) • Improves plasmatic antioxidative status
Celery-root	Diabetic mouse	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ insulin secretion • ↓ oxidative stress (lipid peroxidation) • ↑ antioxidative enzymes activity (CAT, SOD, GSH)
Cherry	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia • Improves renal function
Cucumber	Diabetic mouse	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia • ↓ cholesterol and triglycerides
Garlic	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ serum glycemia • ↓ serum triglycerides • ↓ serum cholesterol • Improves endothelial dysfunction
	Alloxane-induced diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidative properties • ↓ hyperglycemia

Fruits or Vegetables	Experimental Studies	Efficacy
	High Fat Diet rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ oxidative stress (lipid peroxidation)
	Resistant rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia
Green bean	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ AGEs development (↓ branched collagen)
Onion	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • Improves glycemia regulation • Improve glucose tolerance • ↓ hyperglycemia • ↓ oxidative stress (TBARS, 8-OHdG)
	High Fat High Sucrose rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ oxidative stress (lipid peroxidation) • ↓ NADH oxidase activity
Red cabbage	Diabetic rats https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorgone.univ-toulouse.fr/pmc/articles/PMC5456287/	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia • Improves renal function • ↓ lipid peroxidation • ↑ antioxidative enzymes activity (CAT, GPx, SOD) • Improve nephropathy
Shallot	Fructose-induced Insulin resistant rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia
Strawberry	High Fat Diet mouse	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ inflammation (C protein CRP reactive) • ↓ glycemia
Tomato	Diabetic rats	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ lipid peroxidation • ↓ glycemia • Improves insulin secretion • ↑ antioxidative enzymes activity (CAT, SOD, GPx)

Fruits or Vegetables	Experimental Studies	Efficacy
Zucchini	Alloxane-induced diabetic mouse	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glycemia • ↑ insulin levels • ↓ cholesterol and triglycerides

AGEs: advanced glycation end-products; CAT: catalase; SOD: superoxide dismutase; GPx: glutathione peroxidase; TG: tryglicerides; TBARS: peroxided-lipids.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
2. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 28 nov 2023]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2018;14(2):88-98.
4. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
5. Fiche « Diabète » | L'Assurance Maladie [Internet]. 2022 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-fiche-diabete>
6. Lailier G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2020;165:108252.
7. Elsan [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Glycémie : quel est le taux normal et quand s'inquiéter. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/biologie-medicale/glycemie-definition>
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 7 févr 2002;346(6):393-403.
9. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, Shen L, Rocheleau G, Cavalcanti-Proença C, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet.* oct 2009;41(10):1110-5.
10. Perry JRB, Voight BF, Yengo L, Amin N, Dupuis J, Ganser M, et al. Stratifying type 2 diabetes cases by BMI identifies genetic risk variants in LAMA1 and enrichment for risk variants in lean compared to obese cases. *PLoS Genet.* mai 2012;8(5):e1002741.
11. Diabète et hérédité [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/actualites/le-poids-des-genes-dans-les-diabetes-ca-change-quoi-de-le-savoir>
12. Monnier L, Colette C. La glycémie postprandiale : du normal au pathologique**Conférence donnée dans le cadre de la 48e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, le vendredi 25 janvier 2008. *Cah Nutr Diététique.* 1 sept 2008;43(4):180-5.
13. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest.* 4 janv 2021;131(1):e142241, 142241.
14. Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie.* janv 2005;87(1):99-109.
15. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* déc 2001;414(6865):799-806.
16. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences.* 1 août 2003;19(8-9):834-9.
17. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 11 juill 2017;23(7):804-14.

18. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* déc 2012;33(6):981-1030.
19. Zick Y. Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance. *Biochem Soc Trans.* nov 2004;32(Pt 5):812-6.
20. François M. Insulinorésistance et transport du glucose. *Ann Endocrinol.* 1 févr 2007;68(1):81-2.
21. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin CT, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest.* 2 mars 2009;119(3):573-81.
22. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* 1 avr 2018;23(2):149-57.
23. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 4 janv 2016;126(1):12-22.
24. Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. *Presse Médicale.* mai 2013;42(5):839-48.
25. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhian A, Raygan F, Karamali F, Razzaghi R, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* janv 2017;125(1):21-7.
26. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* déc 2013;36(12):3863-9.
27. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol.* 4 juin 2018;217(6):1915-28.
28. Marre M, Travert F, Mohammedi K, Olivier S. Le rationnel physiopathologique des risques vasculaires chez les diabétiques: Pathophysiological rationale for vascular risk in diabetic subjects. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2009;3(2):133-6.
29. *Revue Medicale Suisse [Internet].* [cité 7 nov 2022]. La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/la-maladie-renale-diabetique-prise-en-charge-actuelle-et-perspectives-d-avenir>
30. Gylfadottir SS, Weerachoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig.* sept 2019;10(5):1148-57.
31. Roskopf AB, Loupatatzis C, Pfirrmann CWA, Böni T, Berli MC. The Charcot foot: a pictorial review. *Insights Imaging.* 5 août 2019;10(1):77.
32. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primer.* 13 juin 2019;5(1):41.
33. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 20 juin 2018;19(6):1816.
34. Maranta F, Cianfanelli L, Cianflone D. Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:129-52.
35. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 23 juill 1998;339(4):229-34.

36. Louda F, Addi H, Hallab L, Chadli A, Elghomari H, Farouqi A. P60 Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Diabetes Metab.* 1 mars 2010;36:A53-4.
37. Longo-Mbenza B, Ngimbi RM, Ngoma DV, Fuele SM, Buassa-bu-Tsumbu B. Facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral chez les diabétiques hypertendus noirs congolais de type 2. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 févr 2008;57(1):37-43.
38. Erqou S, Lee CTC, Suffoletto M, Echouffo-Tcheugui JB, de Boer RA, van Melle JP, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* févr 2013;15(2):185-93.
39. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and coronary heart disease risk among diabetic patients. *Diabetes Care.* févr 2014;37(2):428-35.
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie
41. Lefrançois P. Évaluation de la qualité de vie des personnes âgées diabétiques en Seine-Maritime. 18 sept 2014;182.
42. Consoli SM. Qualité de vie, impact émotionnel et fardeau ressenti par les personnes vivant avec un diabète et leurs proches, dans l'étude DAWN2TM. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 déc 2013;7:S17-24.
43. Qualité de vie et diabète [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/qualite-de-vie-et-diabete>
44. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet Lond Engl.* 10 sept 1994;344(8924):721-4.
45. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences.* 1 avr 2011;27(4):405-12.
46. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WPP. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev.* 31 janv 2018;2018:9719584.
47. Mullarky E, Cantley LC. Diverting Glycolysis to Combat Oxidative Stress. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, éditeurs. *Innovative Medicine: Basic Research and Development* [Internet]. Tokyo: Springer; 2015 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500351/>
48. Xiang Q, Yu J, Wong PK. Quantitative characterization of hydroxyl radicals produced by various photocatalysts. *J Colloid Interface Sci.* mai 2011;357(1):163-7.
49. M V, D L, J M, Mt C, M M, J T. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2007 [cité 22 févr 2023];39(1). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov-s.docadis.univ-tlse3.fr/16978905/>
50. Pi J, Zhang Q, Fu J, Woods CG, Hou Y, Corkey BE, et al. ROS signaling, oxidative stress and Nrf2 in pancreatic beta-cell function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 avr 2010;244(1):77-83.
51. Rhee SG. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science.* 30 juin 2006;312(5782):1882-3.
52. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5698931.
53. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest.* oct 2003;112(7):1049-57.

54. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a Highly Reactive Dicarboxyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications, and Other Age-Related Diseases. *Physiol Rev.* 1 janv 2020;100(1):407-61.
55. Eichmann TO, Lass A. DAG tales: the multiple faces of diacylglycerol—stereochemistry, metabolism, and signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:3931-52.
56. Ramasamy R, Goldberg IJ. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. *Circ Res.* 14 mai 2010;106(9):1449-58.
57. Chung SSM, Ho ECM, Lam KSL, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol JASN.* août 2003;14(8 Suppl 3):S233-236.
58. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes.* 1 juin 2005;54(6):1615-25.
59. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets.* janv 2008;9(1):14-36.
60. Vikramadithyan RK, Hu Y, Noh HL, Liang CP, Hallam K, Tall AR, et al. Human aldose reductase expression accelerates diabetic atherosclerosis in transgenic mice. *J Clin Invest.* sept 2005;115(9):2434-43.
61. Engerman RL, Kern TS, Larson ME. Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia.* 1 févr 1994;37(2):141-4.
62. li S, Ohta M, Kudo E, Yamaoka T, Tachikawa T, Moritani M, et al. Redox state-dependent and sorbitol accumulation-independent diabetic albuminuria in mice with transgene-derived human aldose reductase and sorbitol dehydrogenase deficiency. *Diabetologia.* mars 2004;47(3):541-8.
63. Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs.* 1 sept 2002;11(9):1205-23.
64. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Mol Basel Switz.* 27 nov 2020;25(23):E5591.
65. Yamagishi S ichi, Imaizumi T. Diabetic Vascular Complications: Pathophysiology, Biochemical Basis and Potential Therapeutic Strategy. *Curr Pharm Des.* 1 juill 2005;11(18):2279-99.
66. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* 12 avr 2022;11(8):1312.
67. Wu XQ, Zhang DD, Wang YN, Tan YQ, Yu XY, Zhao YY. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney. *Free Radic Biol Med.* 1 août 2021;171:260-71.
68. Nakamura K, Yamagishi S ichi, Adachi H, Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev.* juill 2007;23(5):368-71.
69. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes.* sept 1994;43(9):1122-9.
70. Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 15 juin 2014;174(2):230-42.
71. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1 sept 2000;58:S13-8.

72. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* déc 2018;108:656-62.
73. Guo R, Gu J, Zong S, Wu M, Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed J.* févr 2018;41(1):9-20.
74. Berry BJ, Trewin AJ, Amitrano AM, Kim M, Wojtovich AP. Use the Protonmotive Force: Mitochondrial Uncoupling and Reactive Oxygen Species. *J Mol Biol.* 19 oct 2018;430(21):3873-91.
75. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 13 oct 1997;416(1):15-8.
76. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 13 avr 2000;404(6779):787-90.
77. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 oct 2000;97(22):12222-6.
78. Stadtman ER. Protein Oxidation in Aging and Age-Related Diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;928(1):22-38.
79. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7489795.
80. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Mihailović M, Grdović N, Tolić A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol.* 23 sept 2022;13:1006376.
81. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 1 avr 2017;26(10):501-18.
82. Vilas-Boas EA, Almeida DC, Roma LP, Ortis F, Carpinelli AR. Lipotoxicity and β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Oxidative Stress Linked to NADPH Oxidase and ER Stress. *Cells.* 26 nov 2021;10(12):3328.
83. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* oct 2017;40(5):257-62.
84. Uchizono Y, Takeya R, Iwase M, Sasaki N, Oku M, Imoto H, et al. Expression of isoforms of NADPH oxidase components in rat pancreatic islets. *Life Sci.* 14 déc 2006;80(2):133-9.
85. Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflugers Arch.* sept 2010;460(4):703-18.
86. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8609213.
87. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* oct 1998;47(10):1562-9.
88. Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schrøder HD, Handberg A. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes.* juin 2001;50(6):1324-9.
89. O'Gorman DJ, Karlsson HKR, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* déc 2006;49(12):2983-92.

90. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. janv 2003;52(1):1-8.
91. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 13 avr 2006;440(7086):944-8.
92. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. déc 2004;114(12):1752-61.
93. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia*. août 2009;52(8):1686-8.
94. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*. 31 juill 2007;581(19):3734-42.
95. Wada J, Nakatsuka A. Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. *Acta Med Okayama*. juin 2016;70(3):151-8.
96. Rose S, Frye RE, Slattery J, Wynne R, Tippett M, Melnyk S, et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autistic lymphoblastoid cell lines. *Transl Psychiatry*. 10 mars 2015;5(3):e526.
97. Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J*. 15 avr 2011;435(2):297-312.
98. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 2 juill 2018;217(7):2273-89.
99. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1 mars 2011;50(5):567-75.
100. Maffettone A, Rinaldi M, Fontanella A. Postprandial hyperglycemia: a new frontier in diabetes management? *Ital J Med*. 20 juin 2018;12(2):108-15.
101. Sottero B, Gargiulo S, Russo I, Barale C, Poli G, Cavalot F. Postprandial Dysmetabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Med Res Rev*. sept 2015;35(5):968-1031.
102. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. oct 2011;34(10):2237-43.
103. Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html
104. ValdezGuerrero AS, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Castañeda-Ibarra FJ, Tamay-Cach F, Alemán-González-Duhart D. Diabetic Retinopathy: Important Biochemical Alterations and the Main Treatment Strategies. *Can J Diabetes*. 1 août 2021;45(6):504-11.
105. Buettner GR. Superoxide Dismutase in Redox Biology: The roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anticancer Agents Med Chem*. 1 mai 2011;11(4):341-6.
106. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *J Biomark*. 17 déc 2013;2013:e378790.
107. Wang YH, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Glutathione Peroxidase 4 Is a Predictor of Diabetic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2948248.
108. Kim HR, Choi EJ, Kie JH, Lee JH, Seoh JY. Deficiency of glutathione peroxidase-1 and catalase attenuated diet-induced obesity and associated metabolic disorders. *Acta Diabetol*. févr 2020;57(2):151-61.

109. Ramesh B, Karuna R, Sreenivasa RS, Haritha K, Sai MD, Sasi BRB, et al. Effect of Commiphora mukul gum resin on hepatic marker enzymes, lipid peroxidation and antioxidants status in pancreas and heart of streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* nov 2012;2(11):895-900.
110. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 29 avr 2005;4:5.
111. Takemoto K, Tanaka M, Iwata H, Nishihara R, Ishihara K, Wang DH, et al. Low catalase activity in blood is associated with the diabetes caused by alloxan. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* sept 2009;407(1-2):43-6.
112. Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, et al. [Antioxidants and diabetes mellitus: review of the evidence]. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):68-78.
113. Sheikh-Ali M, Chehade JM, Mooradian AD. The Antioxidant Paradox in Diabetes Mellitus. *Am J Ther.* mai 2011;18(3):266.
114. Bajaj S, Khan A. Antioxidants and diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* déc 2012;16(Suppl 2):S267-271.
115. Garcia-Bailo B, El-Soheily A, Haddad PS, Arora P, BenZaied F, Karmali M, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biol Targets Ther.* 31 déc 2011;5:7-19.
116. Chow CK, Ibrahim W, Wei Z, Chan AC. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 1999;27(5):580-7.
117. Leger CL. La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio-vasculaire, biodisponibilité. *Ol Corps Gras Lipides.* 1 mai 2000;7(3):258-65.
118. Guiga MS. Vitamine E: métabolisme, rôle physiologique: intérêt et risques d'une supplémentation.
119. Roginsky VA, Stegmann HB. Ascorbyl radical as natural indicator of oxidative stress: quantitative regularities. *Free Radic Biol Med.* août 1994;17(2):93-103.
120. May JM, Cobb CE, Mendiratta S, Hill KE, Burk RF. Reduction of the ascorbyl free radical to ascorbate by thioredoxin reductase. *J Biol Chem.* 4 sept 1998;273(36):23039-45.
121. Kim EJ, Park YG, Baik EJ, Jung SJ, Won R, Nahm TS, et al. Dehydroascorbic acid prevents oxidative cell death through a glutathione pathway in primary astrocytes. *J Neurosci Res.* 2005;79(5):670-9.
122. A B, Cp H. Low Plasma Ascorbate Levels in Type 2 Diabetic Patients With Adequate Dietary Vitamin C. *J Lab Physicians [Internet].* juin 2021 [cité 21 nov 2023];13(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483559/>
123. R W, J W, R G, P S, E F, C F, et al. Inadequate Vitamin C Status in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycaemic Control, Obesity, and Smoking. *Nutrients [Internet].* 9 sept 2017 [cité 21 nov 2023];9(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891932/>
124. Aj S, Pb T, J L, Aj G, Ah B. Low plasma ascorbate levels in patients with type 2 diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Diabet Med J Br Diabet Assoc [Internet].* nov 1994 [cité 21 nov 2023];11(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7705029/>
125. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer--Norfolk prospective study. *Arch Intern Med.* 28 juill 2008;168(14):1493-9.
126. Boonthongkaew C, Tong-Un T, Kanpetta Y, Chaungchot N, Leelayuwat C, Leelayuwat N. Vitamin C supplementation improves blood pressure and oxidative stress after

- acute exercise in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Chin J Physiol.* 2021;64(1):16-23.
127. Vincent TE, Mendiratta S, May JM. Inhibition of aldose reductase in human erythrocytes by vitamin C. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 janv 1999;43(1):1-8.
 128. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehntopf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 mai 2009;106(21):8665-70.
 129. Prajapat R, Bhattacharya I. Effect of Vitamin E and C Supplementation on Oxidative Stress in Diabetic Patients. *Adv Diabetes Metab.* 1 juill 2017;5:39-42.
 130. Rafighi Z, Shiva A, Arab S, Mohd Yousof R. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Glob J Health Sci.* 20 mars 2013;5(3):183-7.
 131. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *J Nutr.* déc 2010;140(12):2268S-2285S.
 132. Hix LM, Lockwood SF, Bertram JS. Bioactive carotenoids: potent antioxidants and regulators of gene expression. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2004;9(4):181-91.
 133. Liu J, Shi WQ, Cao Y, He LP, Guan K, Ling WH, et al. Higher serum carotenoid concentrations associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese adults. *Br J Nutr.* 28 déc 2014;112(12):2041-8.
 134. Canas JA, Damaso L, Altomare A, Killen K, Hossain J, Balagopal PB. Insulin resistance and adiposity in relation to serum β -carotene levels. *J Pediatr.* juill 2012;161(1):58-64.e1-2.
 135. Higuchi K, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Mori H, Tanno S, et al. Associations of serum β -carotene and retinol concentrations with insulin resistance: the Toon Health Study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2015;31(7-8):975-80.
 136. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep.* oct 2019;19(10):101.
 137. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* mars 2006;29(3):650-6.
 138. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Miladi S, Lajmi S, Aloulou D, et al. 1Alpha,25 dihydroxyvitamin D3: therapeutic and preventive effects against oxidative stress, hepatic, pancreatic and renal injury in alloxan-induced diabetes in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* juin 2009;55(3):215-22.
 139. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol.* 19 août 2021;12:610893.
 140. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 28 févr 2010;103(4):549-55.
 141. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 8 août 2019;381(6):520-30.
 142. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients.* 23 juin 2020;12(6):1864.
 143. Burlet E, Jain SK. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem.* 1 mars 2013;288(9):6409-16.

144. Lee SH, Jouihan HA, Cooksey RC, Jones D, Kim HJ, Winge DR, et al. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology*. mars 2013;154(3):1029-38.
145. Wang X, Zhang M, Lui G, Chang H, Zhang M, Liu W, et al. Associations of Serum Manganese Levels with Prediabetes and Diabetes among ≥ 60 -Year-Old Chinese Adults: A Population-Based Cross-Sectional Analysis. *Nutrients*. 13 août 2016;8(8):497.
146. Skalny AA, Tinkov AA, Medvedeva YS, Alchinova IB, Karganov MY, Skalny AV, et al. Effect of short-term zinc supplementation on zinc and selenium tissue distribution and serum antioxidant enzymes. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2015;14(3):269-76.
147. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci*. 2018;68(1):19-31.
148. Miao X, Sun W, Miao L, Fu Y, Wang Y, Su G, et al. Zinc and Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2013;2013:1-8.
149. Song Y, Wang J, Li X kun, Cai L. Zinc and the Diabetic Heart. *Biometals*. 1 août 2005;18(4):325-32.
150. Y T. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 11 janv 2021 [cité 22 nov 2023];28(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148917/>
151. Kim J, Ahn J. Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. *Biol Trace Elem Res*. 1 févr 2014;157(2):101-6.
152. Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Khodadost M, et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1 juill 2020;30(8):1260-71.
153. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 1 juill 2019;110(1):76-90.
154. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. août 2003;41(8):995-8.
155. Zakeri N, kelishadi MR, Asbaghi O, Naeini F, Afsharfar M, Mirzadeh E, et al. Selenium supplementation and oxidative stress: A review. *PharmaNutrition*. 1 sept 2021;17:100263.
156. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*. mars 2008;13(2):102-8.
157. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. janv 2015;95(1):1-46.
158. Petrović J, Stanić D, Dmitrašinović G, Plećaš-Solarović B, Ignjatović S, Batinić B, et al. Magnesium Supplementation Diminishes Peripheral Blood Lymphocyte DNA Oxidative Damage in Athletes and Sedentary Young Man. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2019643.
159. A D, M L, Eb S, C C, E C, Aa I, et al. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother Res PTR* [Internet]. sept 2019 [cité 20 nov 2023];33(9). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.gorgone.univ-toulouse.fr/31359516/>
160. Wang S, Du Q, Meng X, Zhang Y. Natural polyphenols: a potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome. *Food Funct*. 3 oct 2022;13(19):9734-53.

161. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 2001;17(10):888-95.
162. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* déc 2015;93(12):1021-7.
163. Gębka A, Serkies-Minuth E, Raczyńska D. Effect of the Administration of Alpha-Lipoic Acid on Contrast Sensitivity in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:131538.
164. Nebbioso M, Federici M, Rusciano D, Evangelista M, Pescosolido N. Oxidative stress in preretinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther.* mars 2012;14(3):257-63.
165. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemptzas I, Petrou A, et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res.* mai 2018;46(5):1779-90.
166. Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascul Pharmacol.* 2012;57(5-6):139-49.
167. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC- α -lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med.* août 1999;27(3-4):309-14.
168. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* juin 2011;32(6):584-8.
169. Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, Di Daniele N, De Lorenzo A, Fusco MA. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Curr Pharm Des.* 2010;16(7):840-6.
170. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Short-term oral α -lipoic acid does not prevent lipid-induced dysregulation of glucose homeostasis in obese and overweight nondiabetic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* oct 2011;301(4):E736-741.
171. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res N Y N.* juill 2012;32(7):537-41.
172. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med.* juin 2022;66:102819.
173. Bai Y, Cui W, Xin Y, Miao X, Barati MT, Zhang C, et al. Prevention by sulforaphane of diabetic cardiomyopathy is associated with up-regulation of Nrf2 expression and transcription activation. *J Mol Cell Cardiol.* 1 avr 2013;57:82-95.
174. Wei LY, Zhang JK, Zheng L, Chen Y. The functional role of sulforaphane in intestinal inflammation: a review. *Food Funct.* 2022;13(2):514-29.
175. Russo M, Spagnuolo C, Russo GL, Skalicka-Woźniak K, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, et al. Nrf2 targeting by sulforaphane: A potential therapy for cancer treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 24 mai 2018;58(8):1391-405.
176. Mohamadi N, Baradaran Rahimi V, Fadaei MR, Sharifi F, Askari VR. A mechanistic overview of sulforaphane and its derivatives application in diabetes and its complications. *Inflammopharmacology.* 13 nov 2023;
177. Mthembu SXH, Mazibuko-Mbeje SE, Moetlediwa MT, Muvhulawa N, Silvestri S, Orlando P, et al. Sulforaphane: A nutraceutical against diabetes-related complications. *Pharmacol Res.* oct 2023;196:106918.

178. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 1 déc 2015;6:198-205.
179. Szkudlinska MA, von Frankenberg AD, Utzschneider KM. The antioxidant N-Acetylcysteine does not improve glucose tolerance or β -cell function in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):618-22.
180. Sekhar RV. GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation Improves Impaired Mitochondrial Fuel Oxidation and Lowers Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: Results of a Pilot Study. *Antioxid Basel Switz.* 13 janv 2022;11(1):154.
181. Ou Y, Lin L, Yang X, Pan Q, Cheng X. Antidiabetic potential of phycocyanin: effects on KKAY mice. *Pharm Biol.* mai 2013;51(5):539-44.
182. Romay C, González R, Ledón N, Remirez D, Rimbau V. C-phycocyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. *Curr Protein Pept Sci.* juin 2003;4(3):207-16.
183. Ziyaei K, Abdi F, Mokhtari M, Daneshmehr MA, Ataie Z. Phycocyanin as a nature-inspired antidiabetic agent: A systematic review. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* oct 2023;119:154964.
184. Hajiluan G, Heshmati J, Jafari Karegar S, Sepidarkish M, Shokri A, Shidfar F. Diabetes, Age, and Duration of Supplementation Subgroup Analysis for the Effect of Coenzyme Q10 on Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Complement Med Res.* 2021;28(6):557-70.
185. Rodríguez-Carrizalez AD, Castellanos-González JA, Martínez-Romero EC, Miller-Arevillaga G, Pacheco-Moisés FP, Román-Pintos LM, et al. The effect of ubiquinone and combined antioxidant therapy on oxidative stress markers in non-proliferative diabetic retinopathy: A phase IIa, randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Redox Rep.* 3 juill 2016;21(4):155-63.
186. Raygan F, Rezavandi Z, Dadkhah Tehrani S, Farrokhian A, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Eur J Nutr.* 1 déc 2016;55(8):2357-64.
187. Li L, Du J, Lian Y, Zhang Y, Li X, Liu Y, et al. Protective Effects of Coenzyme Q10 Against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in PC12 Cell: The Role of Nrf2 and Antioxidant Enzymes. *Cell Mol Neurobiol.* 1 janv 2016;36(1):103-11.
188. Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme Q10 supplementation – In ageing and disease. *Mech Ageing Dev.* 1 juill 2021;197:111521.
189. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol [Internet].* 2018 [cité 25 nov 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00044>
190. Surpoids et obésité infantile [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/rhone/medecin/sante-prevention/enfants-et-adolescents/prevention-du-surpoids-et-de-l-obesite-infantile/un-enjeu-de-sante-publique>
191. Berger MM. Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 mars 2006;20(1):48-53.
192. Riché MD. Micronutrition, santé et performance: Comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition. *De Boeck Supérieur;* 2008. 386 p.

193. Ruhe RC, McDonald RB. Use of antioxidant nutrients in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* oct 2001;20(5 Suppl):363S-369S; discussion 381S-383S.
194. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4):1365.
195. Chen Z, Zuurmond MG, van der Schaft N, Nano J, Wijnhoven HAH, Ikram MA, et al. Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* sept 2018;33(9):883-93.
196. Liu YJ, Zhan J, Liu XL, Wang Y, Ji J, He QQ. Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2014;33(1):59-63.
197. Rienks J, Barbaresko J, Oluwagbemigun K, Schmid M, Nöthlings U. Polyphenol exposure and risk of type 2 diabetes: dose-response meta-analyses and systematic review of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 1 juill 2018;108(1):49-61.
198. Ros E. The PREDIMED study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* févr 2017;64(2):63-6.
199. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care.* juill 2014;37(7):1824-30.
200. Vázquez Martínez C, Galán P, Preziosi P, Ribas L, Serra LL, Hercberg S. [The SUVIMAX (France) study: the role of antioxidants in the prevention of cancer and cardiovascular disorders]. *Rev Esp Salud Publica.* 1998;72(3):173-83.
201. EREN - L'étude SU.VI.MAX [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://eren.univ-paris13.fr/index.php/fr/etudes-et-cohortes/75-l-etude-su-vi-max.html>
202. EREN - L'étude SU.VI.MAX2 [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://eren.univ-paris13.fr/index.php/fr/etudes-et-cohortes/7-l-etude-su-vi-max2.html>
203. Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. *Diabetologia.* févr 2018;61(2):308-16.
204. Les antioxydants : bénéfiques contre le diabète de type 2 ? | e3n [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e3n.fr/les-antioxydants-benefiques-contre-le-diabete-de-type-2>
205. Scheen A, Paquot N, Jandrain B, Lefebvre P. L'hyperglycemie post-prandiale. I. Physiopathologie, consequences cliniques et approches dietetiques. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2002 [cité 19 oct 2023];57(3). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/12482>
206. Girard J, Galinier A, Caspar-Bauguil S. Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments. *Cah Nutr Diététique.* 1 oct 2022;57(5):305-14.
207. Zeng Z, Yuan Q, Yu R, Zhang J, Ma H, Chen S. Ameliorative Effects of Probiotic *Lactobacillus paracasei* NL41 on Insulin Sensitivity, Oxidative Stress, and Beta-Cell Function in a Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model. *Mol Nutr Food Res.* nov 2019;63(22):e1900457.
208. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients.* 30 déc 2021;14(1):166.
209. Dal S, Sigrist S. The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications. *Diseases.* 11 juill 2016;4(3):24.

AUTEUR : HEBRARD Caroline

TITRE : DIABÈTE DE TYPE 2 ET STRESS OXYDANT : COMPRENDRE ET PRÉVENIR PAR LA MICRONUTRITION.

Directeur de thèse : Dr VILLORIA Maxime

RESUME en français :

Le diabète de type 2 est une pandémie affectant plus de 537 millions de personnes à travers le monde, représentant un défi majeur pour la santé mondiale avec des prévisions alarmantes quant à l'augmentation future des cas. Au fil des années, cette pathologie métabolique évolue, engendrant des complications d'origine vasculaire telles que la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie diabétiques. Les états d'hyperglycémie favorisent l'accumulation de ces radicaux libres, induisant le stress oxydant qui, par différentes voies de signalisation, aboutit à des dommages moléculaires et cellulaires à l'origine de la pathogenèse du diabète de type 2 et de ses complications. Pour contrer ces effets nocifs, l'organisme dispose de systèmes de défense antioxydants incluant des enzymes, des vitamines et des oligoéléments. Le statut antioxydant d'un individu est influencé par des facteurs environnementaux, ses caractéristiques génétiques, son mode de vie et ses habitudes alimentaires. En explorant les bienfaits de la micronutrition antioxydante (vitamines, oligoéléments, polyphénols...), ce travail met en lumière le potentiel d'une alimentation riche en micronutriments ou de la supplémentation pour prévenir cette pathologie.

TITLE : TYPE 2 DIABETES AND OXIDATIVE STRESS : UNDERSTANDING AND PREVENTING THROUGH MICRONUTRITION

ABSTRACT :

Type 2 diabetes is a pandemic affecting more than 537 million people worldwide, representing a major challenge for global health, with alarming forecasts for future increases in the number of cases. Over the years, this metabolic pathology evolves, giving rise to vascular complications such as diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy. Hyperglycaemic states favour the accumulation of these free radicals, inducing oxidative stress which, via different signalling pathways, leads to molecular and cellular damage at the root of the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. To counter these harmful effects, the body has antioxidant defence systems including enzymes, vitamins and trace elements. An individual's antioxidant status is influenced by environmental factors, genetic characteristics, lifestyle and dietary habits. By exploring the benefits of antioxidant micronutrition (vitamins, trace elements, polyphenols, etc.), this work highlights the potential of a micronutrient-rich diet or supplementation to prevent this pathology.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Diabète de type 2 - Stress oxydant - Stress oxydatif - Espèces réactives de l'oxygène – Radicaux libres – Antioxydants – Micronutrition - Prévention

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9