

La pathogenèse des complications chroniques du diabète sucré

I. GEORGE FANTUS, M.D.

Le diabète sucré est défini actuellement comme une élévation au-dessus de la normale des concentrations de glucose dans le sang. Les valeurs spécifiques choisies – initialement par le National Diabetes Data Group en 1979¹ et récemment modifiées pour adopter des valeurs à jeun² – étaient fondées sur des données épidémiologiques établissant une corrélation entre la glycémie à jeun et la glycémie après épreuve orale de charge en glucose d'une part et les complications microvasculaires d'autre part. Ainsi, le groupe de maladies que nous appelons le diabète est défini par l'hyperglycémie et le risque associé de complications.

L'association entre les complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie et neuropathie) et l'hyperglycémie est reconnue depuis de nombreuses années. Cependant, ce n'est qu'à partir de l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) menée auprès de sujets atteints de diabète type 1³ et de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) menée chez des sujets atteints de diabète type 2⁴ que l'on a reconnu universellement une relation de cause à effet entre l'élévation du glucose et ces complications chez les êtres humains. Contrairement aux affections microvasculaires, il a été plus difficile de démontrer le rôle de l'hyperglycémie dans la pathogenèse des affections macrovasculaires (l'athérosclérose accélérée associée au diabète). Cette difficulté est due en partie aux nombreux facteurs de risque d'athérosclérose additionnels importants que présentent généralement les sujets atteints de diabète type 2. Cependant, dans les deux études DCCT et UKPDS, on a noté une tendance à une réduction des complications macrovasculaires qui n'atteignait pas le seuil de la signification statistique chez les sujets dont le contrôle glycémique était meilleur.

On n'a pas élucidé complètement les mécanismes par lesquels l'élévation du taux de glucose entraîne des complications microvasculaires. Cependant, on a proposé que ces effets étaient dus à un certain nombre de changements cellulaires et moléculaires induits par l'activation anormale de diverses voies métaboliques du glucose⁵. Quatre de ces mécanismes ont été étudiés au cours d'un certain nombre d'années, et un cinquième fait l'objet de recherches plus récentes par plusieurs laboratoires (tableau 1). Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinerons ces mécanismes.

La voie de l'aldose-réductase (polyol)

On sait depuis longtemps que l'excès de glucose qui entre dans les cellules entraîne la création d'une force osmotique qui favorise l'accumulation nette d'eau intracellulaire, entraînant un œdème cellulaire⁶. Ce phénomène est le plus évident dans le cristallin et explique la vision trouble chez les patients avec hyperglycémie associée à un diabète mal contrôlé. La vision trouble est réversible sur plusieurs semaines après que le taux de glucose soit redevenu normal. Bien que le glucose puisse passer librement à travers les membranes en raison de sa diffusion bidirectionnelle par des transporteurs de glucose, sa conversion en sorbitol par l'aldose-réductase, et subséquemment en fructose par la sorbitol-déshydrogé-



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY
OF TORONTO

Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

L. LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

G. BOOTH, MD
P. CONNELLY, PHD
C. DERZKO, MD
J. GOGUEN, MD
A. HANNA, MD
D. JENKINS, MD, PHD
R. JOSSE, MD
T. MURRAY, MD
D. NG, MD
R. PATTEN, MD
L. RAO, PHD
W. SINGER, MD
R. VOLPE, MD
V. VUKSAN, PHD
Q. WANG, MD, PHD
T. WOLEVER, MD, PHD
M. WOO, M.D, PHD
R. ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

Disponible sur Internet
www.endocrinologieconferencess.ca

Tableau 1 : Mécanismes proposés qui contribuent aux complications microvasculaires du diabète

- Voie de l'aldose-réductase (polyol)
- Formation de produits finals de glycation avancée (PFGA)
- Stress oxydatif/dû aux groupements carbonyle
- Activation de la protéine kinase C (PKC)
- Flux accru par la voie de biosynthèse de l'hexosamine (VBH)

nase (figure 1), entraîne l'accumulation de sucres non perméables. Bien que cet effet osmotique cause un œdème cellulaire, il n'est pas responsable des affections microvasculaires chroniques. En effet, malgré leur capacité à réduire les complications microvasculaires équivalentes dans des modèles animaux de diabète⁷, les inhibiteurs de la voie de l'aldose-réductase ont eu un succès limité dans des études chez l'être humain⁸⁻¹⁰.

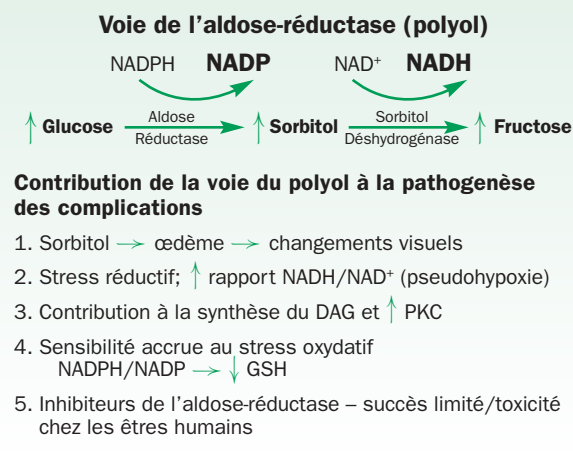
Les meilleurs résultats ont été obtenus dans des cas de neuropathie diabétique où l'on a démontré une amélioration minime et/ou une inhibition de la détérioration de la vitesse de conduction nerveuse⁹⁻¹⁰. Cette absence d'efficacité peut s'expliquer par le fait que des concentrations inadéquates d'inhibiteurs atteignent les tissus nerveux, étant donné que la dose est limitée par les effets indésirables de ces médicaments. Cependant, il est possible que la voie du polyol joue un rôle indirect dans la pathogenèse des complications, c'est pourquoi uniquement l'inhibition de cette voie aura peu d'effet ou n'en aura aucun. Nous examinons ci-dessous le rôle indirect du métabolisme du glucose par la voie du polyol.

La formation de produits finals de glycation avancée (PFGA)

Le glucose subit des changements chimiques par oxydation-réduction à un rythme très lent qui est accéléré en présence d'ions métalliques tels que le Fe^{++} et le Co^+ . La structure « céto » plus oxydée facilite une réaction non enzymatique avec les groupements protéine- NH_2 (amine)¹¹. Cette réaction dépendante du temps, de la température et de la concentration de glucose a été utilisée pour surveiller le contrôle glycémique par des dosages de l'HbA_{1c} (hémoglobine glyquée) et de la fructosamine (albumine glyquée). Le dosage de l'HbA_{1c} représente un progrès important dans notre capacité à évaluer le contrôle métabolique et à instaurer un traitement selon les besoins¹². En raison de la corrélation étroite entre l'HbA_{1c} et l'apparition de complications microvasculaires, les directives sur le traitement du diabète tiennent compte de l'HbA_{1c}².

La réaction du glucose avec les protéines dans la pathogenèse des affections microvasculaires est plus complexe que celle décrite ci-dessus pour la glycation de

Figure 1 : La voie de l'aldose-réductase et sa contribution aux complications du diabète



l'hémoglobine. La formation intracellulaire de composés dicarbonylés entraîne rapidement la formation de quantités encore plus importantes de produits intermédiaires réactifs, qui sont à la fois des dérivés du glucose à 6 carbones, tels que la 3-désoxyglucosone, et des produits de fragmentation à 3 carbones issus d'un produit intermédiaire, le glycéraldéhyde-3-phosphate, appelé glyoxal et méthylglyoxal¹³. Ces molécules chimiques réactives forment des liens covalents avec les groupements aminés de protéines au niveau intra- et extracellulaire, cela modifie la structure et la fonction des protéines. On n'a pas déterminé précisément le mécanisme par lequel ces PFGA causent une dysfonction importante. Mise à part la modification directe des protéines mentionnée ci-dessus que l'on a démontrée pour certaines protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène et la laminine¹⁴, on a constaté que les PFGA circulants se lient à leurs récepteurs sur diverses cellules (cellules endothéliales, macrophages et cellules mésangiales)¹⁵. La liaison à ces récepteurs entraîne la production de substances pouvant être oxydées par l'oxygène (SOO) et capables de stimuler l'expression des cytokines telles que le TNF α (facteur de nécrose des tumeurs α) et l'IL-1 (interleukine-1)¹⁶, des facteurs de perméabilité tels que le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale)¹⁷ et même des molécules de coagulation telles que le PAI-1 (inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène)¹⁸.

D'autres données à l'appui du rôle des PFGA dans les complications du diabète proviennent d'expériences dans lesquelles la formation de PFGA était inhibée. On a découvert que l'aminoguanidine, un agent possédant plusieurs groupements libres NH_2 , entrave la formation des PFGA en se liant aux produits intermédiaires réactifs. Dans des modèles de diabète chez des rongeurs, l'administration d'aminoguanidine a réduit les complications du diabète¹⁹. Bien que des études antérieures chez l'être humain aient démontré que cet agent était assez efficace,

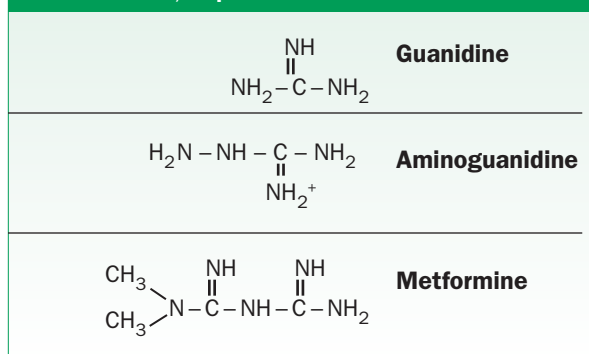
ses effets toxiques importants peuvent limiter son application clinique. Récemment, les effets des PFGA ont été inhibés en utilisant une nouvelle technique qui inhibe leur interaction avec leur récepteur. Dans une étude intéressante, une forme soluble (portion extracellulaire) de ce récepteur a été perfusée chez une souris sujette à l'athérosclérose (ApoE^{-/-}) que l'on a rendue diabétique. L'accélération de l'athérosclérose avec le diabète a été inhibée par la protéine soluble qui s'est liée aux PFGA dans la circulation, empêchant ainsi leur interaction avec leur récepteur²⁰.

Les êtres humains possèdent plusieurs mécanismes permettant d'éliminer les PFGA de la circulation, et de métaboliser les produits intermédiaires réactifs (p. ex. le glyoxal)²¹. Il est possible que certains individus soient plus sujets à l'élévation du taux de glucose en raison d'une capacité réduite à métaboliser ces produits intermédiaires et/ou à éliminer les PFGA. Dans l'ensemble, il existe des données concluantes indiquant que la glycation avancée contribue aux complications du diabète – peut-être dans une grande mesure aux affections macrovasculaires – et que l'élaboration de méthodes permettant d'interrompre ce processus devrait faire l'objet de recherches plus approfondies. Les auteurs de l'étude UKPDS ont fait récemment une observation potentiellement importante à cet égard. Dans cette étude, le groupe de patients recevant la metformine présentait significativement moins de complications que les autres groupes lors d'un suivi de 10 ans⁴. Cet effet était indépendant du contrôle glycémique, ce qui indique un effet additionnel. La structure de la metformine contient un certain nombre de groupements libres NH₂ (figure 2) et des études récentes suggèrent qu'ils ont une interaction directe avec les dérivés réactifs du glucose tels que le glyoxal²². D'autres travaux permettront de déterminer si la metformine peut entraver la formation des PFGA pour cette observation clinique.

Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme la production de substances pouvant être oxydées par l'oxygène (SOO) en plus grande quantité que leur élimination. Ce phénomène peut être dû à la formation accrue de SOO, à la diminution des mécanismes de défense antioxydants ou aux deux. Bien que l'on ait démontré que la production accrue de SOO est stimulée par un taux élevé de glucose, les mécanismes précis, et leur rôle dans la pathogenèse des complications, n'ont pas été définis. Des études antérieures montrent qu'il existe une auto-oxydation du glucose en présence d'ions métalliques produisant du O₂⁻ (superoxyde) et du H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). Si la superoxyde-dismutase (SOD) et/ou la catalase sont altérées, il peut se former des radicaux

Figure 2 : La guanidine est la structure de base de l'aminoguanidine et de la metformine. Les groupements amine peuvent interagir avec le glucose et ses métabolites réactifs, et prévenir la formation de PFGA.



hydroxyle (HO⁻) qui réagissent rapidement avec les protéines et l'ADN et les endommagent²³.

L'importance de ce phénomène a été remise en question et le concept de « stress associé aux groupements carbonyle » a été proposé¹³. Selon ce concept, il se forme des groupements carbonyle réactifs (décrits ci-dessus) avec la formation de PFGA et certaines voies de liaison aux PFGA peuvent entraîner la production de SOO. La production accrue de SOO peut donc être un épiphénomène et peut expliquer pourquoi les traitements antioxydants ont produit des résultats décevants dans les études cliniques. Cependant, les SOO peuvent jouer un rôle important dans la pathogenèse des complications de deux autres façons :

- Tout d'abord, comme nous l'avons vu ci-dessus, les interactions avec le récepteur des PFGA entraînent la formation de SOO²⁴. Ces SOO peuvent jouer le rôle de molécules de transmission de signaux intracellulaires, qui sont des produits intermédiaires connus dans la transmission de signaux par le TNFα et l'angiotensine²⁵. Il existe de nombreux facteurs de transcription et enzymes sensibles à l'oxydoréduction, fournissant un mécanisme plausible par lequel les SOO pourraient modifier la structure et la fonction des cellules²⁶.

- Un deuxième mécanisme, très provocateur celui-là, proposé récemment et qui concerne la contribution des SOO aux complications du diabète est la production accrue de ces molécules dans les mitochondries et l'inhibition subséquente de la glycolyse. Nous expliquons ce phénomène plus en détail ci-dessous.

Mise à part la formation accrue de SOO, on a noté que les fibroblastes cutanés mis en culture, provenant de sujets souffrant de complications du diabète, ont des mécanismes antioxydants de défense plus faibles que ceux provenant de sujets ne souffrant pas de complications, ce qui confirme un rôle pathogène et suggère que les systèmes antioxydants de défense endogènes peuvent être des facteurs de risque génétiquement déterminés²⁷.

Dans des modèles animaux, de très fortes doses d'associations de plusieurs antioxydants ont eu un certain effet de protection contre les manifestations cellulaires des complications du diabète²⁸. Afin de déterminer si c'est le cas chez les sujets humains, il est nécessaire de mettre au point et de tester des agents cibles plus puissants et à longue durée d'action. Ces agents sont actuellement en cours de développement.

L'activation de la protéine kinase C (PKC)

La famille enzymatique des PKC comprend les sérine/thréonine kinases qui comprennent au moins 11 isoformes, divisés en trois groupes²⁹.

- les cPKC traditionnelles sont activées par le DAG (diacylglycérol) et le Ca⁺⁺
- les nouveaux nPKC sont activés par le DAG
- les aPKC atypiques répondent aux phospholipides tels que le PIP₃ (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate).

Les PKC agissent comme des enzymes de transmission de signaux cellulaires et jouent un rôle dans diverses fonctions telles que la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose, le réarrangement cytosquelettique, le transport des protéines et la polarité cellulaire. En tant que telles, elles sont stimulées généralement par les interactions avec le récepteur des ligands. Ainsi, les cPKC sont activées lors de la production du DAG qui est formé par la dégradation du PIP₂ membranaire (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate) sous l'activation de la PLC (phospholipase C). Cependant, il y a un certain nombre d'années, on a démontré que les cPKC, et plus récemment les nPKC, peuvent être activées par le DAG, synthétisé à nouveau en présence d'hyperglycémie³⁰. La bio-transformation accrue du glucose en glyceraldéhyde-3-phosphate, un produit intermédiaire glycolytique, et sa conversion en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), produisent une concentration accrue de substrat entraînant la formation nouvelle de DAG. Ce processus est favorisé par la production accrue de NADH, un sous-produit du flux élevé par la voie du polyol (voir ci-dessus).

Bien que plusieurs isoformes soient activés dans différents tissus faisant l'objet de complications, les deux principaux sont le PKC- β et le PKC- δ ³⁰. L'intérêt et le bien-fondé de l'hypothèse selon laquelle les PKC sont un médiateur des complications proviennent de deux observations : tout d'abord, l'activation des PKC entraîne de nombreuses anomalies dans la rétine et les reins exposés à un taux élevé de glucose (tableau 2) et deuxièmement, des études récentes sur un inhibiteur spécifique du PKC- β ont démontré qu'il était efficace pour prévenir ces complications dans des modèles de diabète chez des rongeurs³¹. La question de savoir si cette approche pourra être appliquée à des sujets humains fait actuellement l'objet de recherches dans des études multicentriques de grande envergure.

Tableau 2 : L'activation des PKC module l'activité enzymatique et l'expression génétique

A. Activité enzymatique

- Inhibe l'NOSe \rightarrow favorise la dysfonction endothéliale
- Active les NADPH oxydases \rightarrow augmente les SOO
- Active la PLA₂ \rightarrow inhibe le Na⁺, K⁺ ATPase

B. Expression génétique

- Augmente le VEGF \rightarrow augmente la perméabilité vasculaire
- Augmente le PAI-1 \rightarrow diminue la fibrinolyse
- Augmente le TGF β ₁, les protéines MEC \rightarrow augmente l'expansion des cellules mésangiales

Nous vous avons présenté ci-dessus des exemples de conséquences de l'activation des PKC dans divers tissus qui interviennent dans la pathogenèse des affections microvasculaires. NOSe = monoxyde d'azote-synthase endothéliale; PLA₂ = phospholipase A₂; SOO = substance pouvant être oxydée par l'oxygène; VEGF = facteur de croissance vasculaire endothéliale; PAI-1 = inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène; TGF β ₁ = facteur de croissance transformant β ₁; MEC = matrice extracellulaire

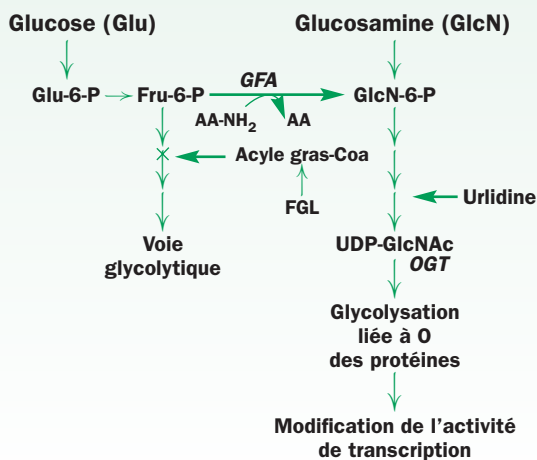
La voie de la biosynthèse de l'hexosamine (VBH)

La voie du métabolisme du glucose découverte tout dernièrement qui semble contribuer à la pathogenèse des complications du diabète est la VBH. Cette voie consiste en la conversion du fructose-6-phosphate (F6P) en glycosamine-6-phosphate (Glc-6-P) par l'enzyme GFA intervenant dans l'étape limitante du catabolisme du fructose (glutamine F6P amido-transférase). La Glc-6-P est ensuite utilisée pour produire de la UDP-N-acétylglycosamine (UDP-GlcNAc). Ce produit final est utilisé pour la glycosylation des protéines³². Une forme particulière de glycosylation, créée par l'addition d'une seule GlcNAc sur les résidus *ser* (O-GlcNA-cylation), est une modification covalente post-translationnelle qui, tout comme la phosphorylation, peut survenir sur les protéines nucléaires et cytosoliques, modifiant leur propriétés fonctionnelles. Cette modification est régulée, du moins en partie, par la disponibilité de l'UDP-GlcNAc et survient fréquemment au niveau des protéines intervenant dans la régulation de la transcription (facteurs de transcription spécifiques et leurs protéines ayant une action réciproque)³³. Ainsi, le flux par la VBH régule l'expression génétique. De fait, on a démontré que l'augmentation du flux par la VBH stimule l'expression de la leptine, l'hormone de satiété, dans les tissus cibles périphériques de l'insuline, les graisses et les muscles³⁴. Dans ces tissus, l'excès de glucose et de lipides (acides gras libres) peut augmenter le flux de la VBH (figure 3) et l'expression de la leptine. Par conséquent, on a suggéré que la VBH joue un rôle physiologique, celui d'une voie de détection des nutriments. En fait, on a suggéré initialement que la VBH contribuait à l'hyperglycémie et à l'insulino-résistance induite par les acides gras libres^{35,36}.

Notre laboratoire au Banting et Best Diabetes Centre à l'Université de Toronto et d'autres ont émis l'hypothèse

Figure 3 : La voie de biosynthèse de l'hexosamine

Le glucose est métabolisé par l'intermédiaire du fructose-6-phosphate en glucosamine-6-phosphate par l'enzyme GFA (glutamine fructose-6-P amidotransférase). Cela entraîne une augmentation des produits finals tels que l'UDP-GlcNAc, utilisés pour la glycosylation liée à O des protéines. Le flux de la VBH est accrue par le taux élevé de glucose, par un blocage de la voie glycolytique produit par un taux accru d'acides gras libres (AGL), par l'administration de glucosamine ou d'uridine et potentiellement par la modification de l'activité de la GFA.



que la VBH peut également être activée dans les tissus cibles non insulinaires, en particulier ceux manifestant des complications. On a démontré que l'exposition des cellules mésangiales glomérulaires à la glucosamine, qui court-circuite l'enzyme GFA pour augmenter notablement l'UDP-GlcNAc, pourrait imiter les effets d'un taux élevé de glucose et stimuler l'expression des gènes et la sécrétion de protéines telles que le TGFβ₁, les protéines de la matrice extracellulaire (MEC) (fibronectine, collagène²⁷ et laminine) et le PAI-1 (inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène) favorisant l'athérosclérose et la coagulation³⁸. Ces protéines sont connues pour jouer un rôle dans l'expansion de la MEC mésangiale qui entraîne une néphropathie diabétique grave³⁹. En outre, Nerlich a démontré que le taux de l'enzyme GFA est accru dans les reins d'êtres humains atteints de néphropathie diabétique⁴⁰.

Des études plus détaillées dans notre laboratoire ont révélé que l'expression du PAI-1 par un taux élevé de glucose était dépendante de son flux par la VBH et que cela nécessitait l'activation d'un facteur de transcription spécifique appelé Spl³⁸. Le facteur Spl est connu pour être fortement glycosylé et un taux élevé de glucose a causé une glycosylation accrue et une diminution réciproque de la phosphorylation de ce facteur de transcription⁴¹. Une compétition entre la glycosylation et la phosphorylation est une hypothèse intéressante pour expliquer la régulation différentielle de ces protéines³³.

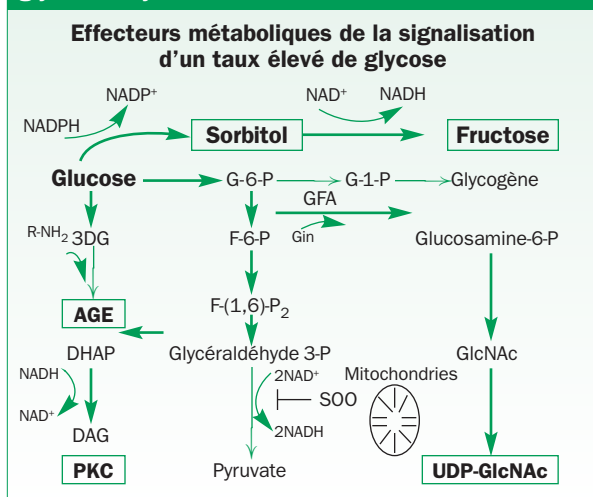
Cependant, il faut garder à l'esprit que les associations ne démontrent pas une relation de cause à effet et cette observation peut donc ne pas expliquer complètement le mécanisme de régulation de l'expression des gènes. En outre, notre capacité à inhiber la VBH *in vivo* est limitée et cette inhibition est nécessaire pour déterminer la mesure de la contribution de cette voie aux complications du diabète.

Les mécanismes potentiels de la modification du métabolisme du glucose dans le contexte de l'hyperglycémie

D'après la discussion ci-dessus, les complications du diabète ont un point en commun : l'excès du flux de glucose qui passe par les voies métaboliques, qui dans des conditions physiologiques normales ne sont responsables que dans une faible proportion du métabolisme du glucose. Ce flux excessif entraîne la production de produits « toxiques », la modification de la transmission de signaux cellulaires et l'expression de gènes. L'ensemble de ces facteurs cause des lésions tissulaires. S'il y a un nombre adéquat de transporteurs du glucose sur la surface de la membrane cellulaire pour que le gradient de concentration du glucose puisse être réduit librement, la présence de fortes concentrations de glucose circulant occupera toutes les voies. On a récemment suggéré que le flux de glucose à travers ces voies mineures était proportionnellement augmenté par l'hyperglycémie en raison du blocage de la voie glycolytique au niveau de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). Le métabolisme excessif du glucose entraîne une oxydation accrue du glucose dans les mitochondries où il se forme des SOO, superoxyde (O₂), pendant le processus de transport des électrons⁴². La GAPDH est très sensible à l'état d'oxydoréduction cellulaire, et la répercussion dans le cytosol de la production accrue de SOO dans les mitochondries ainsi que l'augmentation relative du rapport NADH/ NAD⁺ causée par l'activation de la voie du polyol (voir ci-dessus) entraînent une réduction de 66 % de l'activité⁴³. Ainsi, toutes les voies mentionnées ci-dessus se ramifient à partir de la voie métabolique principale glycolytique-du glucose au niveau ou en amont du produit intermédiaire glyceraldéhyde-3-phosphate, sont activées (figure 4).

Dans les cellules mises en culture, la dissipation de l'excès de SOO avec l'enzyme antioxydante MnSOD (superoxyde-dismutase dépendante du manganèse) ou du gradient protonique des mitochondries avec l'UCP-1 (protéine UCP-1) a permis de normaliser le flux de glucose à travers toutes ces voies⁴². Ces résultats soulignent la possibilité de mettre au point des traitements axés sur ces mécanismes fondamentaux.

Figure 4 : D'autres voies métaboliques multiples du métabolisme du glucose sont favorisées dans le contexte de l'hyperglycémie par l'entrée accrue du glucose dans les cellules ainsi que par l'inhibition de la glycolyse provoquée par les substances pouvant être oxydées par l'oxygène (SOO) à distance du glyceraldéhyde 3-P



Les approches actuelles et les futurs traitements

Dans l'approche actuelle adoptée pour prévenir les complications du diabète, on s'efforce tout d'abord et surtout de maintenir un contrôle glycémique optimal. On peut y parvenir à l'aide de plusieurs injections quotidiennes d'insuline chez les sujets atteints du diabète type 1 ou type 2, et de l'association d'un régime alimentaire, d'exercices et d'agents hypoglycémiques oraux dans le diabète type 2. (Nous n'examinerons pas ces interventions étant donné qu'elles dépassent la portée de cet article.) Dans des études récentes, on est parvenu à prévenir ou à retarder le diabète type 2 au moyen d'un régime alimentaire et d'exercices (intervention sur le style de vie) et dans une moindre mesure, avec la metformine⁴⁴ ou l'acarbose⁴⁵. De toute évidence, la prévention de l'apparition de l'hyperglycémie est un moyen potentiel de mettre fin aux complications microvasculaires.

En outre du contrôle de la glycémie, on a constaté que les inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) et récemment les antagonistes de l'AT₁ (récepteur de l'angiotensine type 1) inhibent la progression de la néphropathie^{46,47}, de la rétinopathie⁴⁸ et des affections cardio-vasculaires⁴⁹. Le traitement agressif de l'hypertension, généralement associée au diabète type 2, s'est également révélé efficace à réduire les complications. Enfin, le traitement de l'hyperlipidémie et de la dyslipidémie associée à un taux élevé de cholestérol LDL et de triglycérides et à un faible taux de cholestérol HDL améliore le risque cardio-vasculaire. Lorsqu'elles sont associées, ces mesures améliorent considérablement le pronostic chez les sujets atteints de diabète. Il est également important de dépister la présence de complications,

Tableau 3 : Approche thérapeutique pour prévenir les complications du diabète

A. Actuelle

- Optimiser le contrôle glycémique
- Dépister la rétinopathie (photocoagulation au laser)
- Dépister la microalbuminurie (inhibiteur de l'ECA ou antagoniste des récepteur de l'AT₁)
- Soins des pieds
- Détecter et traiter l'hypertension
- Détecter et traiter l'hyperlipidémie/la dyslipidémie

B. Futur

- Inhibiteurs de l'aldose-réductase
- Inhibiteurs de la formation de PFGA
- Inhibiteurs des PKC
- Antioxydants
- Inhibiteurs de la OGT (N-acétylglycosamine transférase liée à O)

étant donné que le traitement au laser de la rétinopathie peut éviter la cécité et la protection des pieds peut éviter l'infection et l'amputation.

De futures modalités de traitement fondées sur notre compréhension de la pathogenèse décrite ci-dessus, telles que les inhibiteurs des PKC, les inhibiteurs de l'aldose-réductase, les inhibiteurs de la formation des PFGA et de nouveaux antioxydants, sont en cours de développement et/ou font l'objet de recherches par l'industrie pharmaceutique (tableau 3). Il est certain que dans les dix prochaines années, de nouveaux traitements permettront d'inhiber les effets dévastateurs de l'hyperglycémie chronique et d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints de diabète.

Questions

Pourquoi les inhibiteurs de l'aldose-réductase semblent davantage améliorer la neuropathie que les autres complications microvasculaires telles que la rétinopathie?

Ce phénomène semble lié aux différences tissulaires dans l'activité de ces voies. Par exemple, dans l'hyperglycémie, le flux de glucose par la voie du polyol dans le cristallin peut représenter 33 % du total, mais il est seulement de 11 % dans les érythrocytes. L'implication clinique est que plusieurs médicaments sont nécessaires pour prévenir toutes les complications du diabète, étant donné que chacun des mécanismes décrits ci-dessus y contribue probablement dans une mesure variable dans différents tissus. Cette approche est semblable à celle adoptée pour le traitement de l'hypertension qui nécessite souvent 3 ou même 4 agents.

Vous avez indiqué que la VBH stimule l'expression du PAI-1. La VBH contribue-t-elle aux affections cardiovasculaires ou à l'athérosclérose?

Il faudra le démontrer précisément, mais les données à l'appui de cette hypothèse sont de plus en plus nombreuses. Récemment, Du et coll. ont montré qu'un flux accru de glucose par la VBH entraîne la glycosylation du ser 1177 de l'enzyme NOSe (monoxyde d'azote-synthase endothéliale)⁵⁰. L'insuline active la NOSe et cause la vasodilatation, et les anomalies de la production de NO et de la fonction endothéliale sont des manifestations précoces de l'athérosclérose observée dans le diabète. La phosphorylation de ce même résidu ser de la NOSe est stimulée par l'insuline, entraînant son activation. Ainsi, cette modification par la GlcNAc inhibera l'activité de l'enzyme et pourra favoriser les affections cardiovasculaires.

Nombre de mes patients prennent de la glucosamine par voie orale pour l'arthrite. Que devrais-je leur dire s'ils souffrent de diabète?

Nous ne savons pas si le sulfate de glucosamine par voie orale, prescrit pour l'arthrite, est absorbé en quantités qui entraîneront une augmentation de la concentration sérique suffisante pour favoriser son absorption tissulaire. En outre, la glucosamine est absorbée dans les cellules par les transporteurs du glucose, et en présence de taux élevés de glucose, une quantité moindre entrera dans les cellules. Cependant, les données démontrant que la glucosamine favorise notablement le flux de glucose par la VBH et modifie l'expression génétique devraient nous encourager à la prudence. En règle générale, les patients atteints de diabète devraient probablement éviter de prendre de la glucosamine et utiliser d'autres médicaments pour l'arthrite.

I.G. Fantus, M.D., est directeur, Division de l'endocrinologie et du métabolisme, Mount Sinai Hospital, et professeur, Département de médecine et de physiologie, Université de Toronto; chercheur principal au Toronto General Research Institute et endocrinologue au Mount Sinai Hospital et au sein du Réseau de santé universitaire.

Références

1. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
2. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. Steering and Expert Committees. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc* 1998;159(Suppl. 8).
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
5. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-1685.
6. Greene DA, Latimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
7. Engerman RL, Kern TS, Larson ME. Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia* 1994;37:141-144.
8. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-1244.
9. Sima AAF, Bril V, Nathaniel V. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N Engl J Med* 1988;319:548-555.
10. Green DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 1999;53:580-591.
11. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-234.
12. Kilpatrick ES. Glycated hemoglobin in the year 2000. *J Clin Pathol* 2000;53:335-339.
13. Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol* 1998;44:1139-1145.
14. Tsilbary EC, Charonis AS, Reger LA, Wohlhueter RM, Furcht LT. The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NCI domain to type IV collagen. *J Biol Chem* 1988; 263:4302-4308.
15. Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowski D, et al. Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80 K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11047-11052.
16. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, Dinarello CA, Pasagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988;240:1546-1548.
17. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end-products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998;101:1219-1224.
18. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia* 1998;41:1435-1441.
19. Hammes H-P, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11555-11559.
20. Park L, Raman KG, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end-products. *Nature Med* 1998;4:1025-1031.
21. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998;101:1142-1147.
22. Beisswenger PJ, Howell SK, Touchette Lal S, Szwergold BS. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:198-202.
23. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
24. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-9897.
25. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation* 1998;98:794-799.
26. Palmer HJ, Paulson KE. Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. *Nutr Rev* 1997;55:353-361.
27. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes* 2000;49:2170-2177.

28. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia, VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001;50:1938-1942.
29. Newton AC. Protein kinase C: Structure, function and regulation. *J Biol Chem* 1995;270: 28495-28498
30. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866.
31. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
32. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45:1003-1009.
33. Hart GW. Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal proteins. *Annu Rev Biochem* 1997;66:315-335.
34. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti R. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-688.
35. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. *J Biol Chem* 1991;266:4706-4712.
36. Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, Rossetti L. Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 1997;99:2173-2182.
37. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann, F, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor β 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-169.
38. Goldberg HJ, Scholey J, Fantus IG. Glucosamine activates the plasminogen activator inhibitor 1 gene promoter through Sp1 DNA binding sites in glomerular mesangial cells. *Diabetes* 2000;49:863-871.
39. Ziyadeh FN, Sharma K, Ericksen M, Wolf G. Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor- β . *J Clin Invest* 1994;93:536-542.
40. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues. *Diabetes* 1998;47:170-178.
41. Du X-L, Edelstein D, Rossetti L, 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* 2000;97:12222-12226.
42. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
43. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
44. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
45. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Investigators. The STOP-NIDDM Trial: The use of acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance (IGT). *EASD*, Glasgow, Scotland. September 12, 2001.
46. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of antidiabetic-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329: 1456-1462.
47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851-860.
48. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999;341:667-678.
49. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
50. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;108: 1341-1348.

Réunions scientifiques à venir

10 au 14 mai 2002

10^e Congrès mondial sur l'ostéoporose

Lisbonne, Portugal

RENSEIGNEMENTS : Centro de Congressos de Lisboa

Tél. : +351 21 360 14 00

Fax : +351 21 363 94 50

Courriel : evelised@aip.pt

Site Web : www.iofcongress.org/congress_info.php

14 au 18 juin 2002

62^e réunion annuelle et réunions scientifiques de l'American Diabetes Association

San Francisco, Californie

RENSEIGNEMENTS : ADA Meeting Services Department

Tél. : 703 549-1500, poste 2134

Courriel : meetings@diabetes.org

19 au 22 juin 2002

84^e réunion annuelle de l'Endocrine Society

San Francisco, Californie

RENSEIGNEMENTS : Beverley Glover

Courriel : Bglover@endo-society-org

Site Web : www.endo-society-org

2 au 5 octobre 2002

Association canadienne du diabète et Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme

Conférences professionnelles et réunions annuelles

Vancouver, Colombie-Britannique

RENSEIGNEMENTS : Helena Miekus

Tél : 416 363-0177 Ext. 571

Fax : 416 363-7465

Courriel : helena.miekus@diabetes.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

©2002 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie - Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

SNELL