

PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONNELLE DU DIABETE DE TYPE II

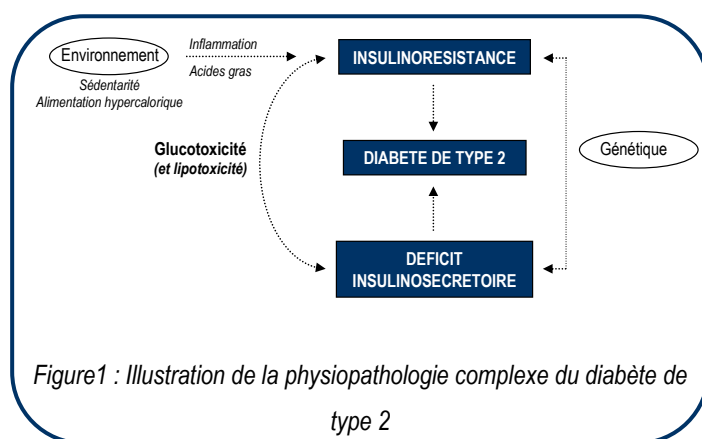
C. LANGLOIS

Chef de projet recherche Laboratoire PiLeJe

Le diabète de type 2

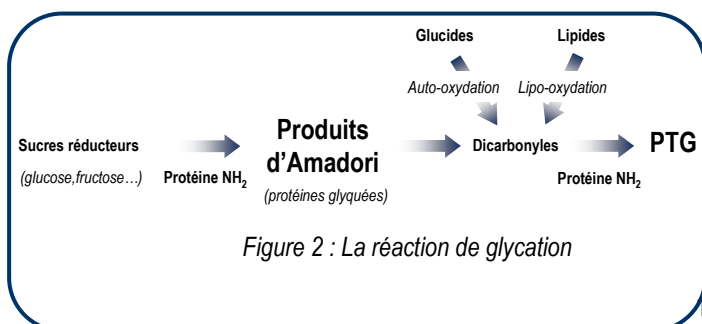
Le diabète de type 2 est une maladie dont l'étiopathogénie et la physiopathologie sont complexes. Il survient incontestablement sur un terrain génétique de prédisposition, et est favorisé par un mode de vie inapproprié. Le diabète de type 2 se définit par une augmentation de la concentration de glucose dans le plasma. Cette hyperglycémie résulte d'un déficit de l'action de l'insuline et de sa sécrétion (figure 1). L'insuline exerce ses effets en activant son récepteur. Les deux voies de signalisation majoritaires de l'insuline sont celles de la phosphatidylinositol-3-kinase (Pi3K) et des mitogen-activated protein kinase (MAPK). L'action hypoglycémisante de l'insuline s'explique par deux effets combinés. D'une part, l'insuline inhibe la production hépatique de glucose, d'autre part, l'insuline stimule l'utilisation du glucose par les tissus insulino-sensibles.

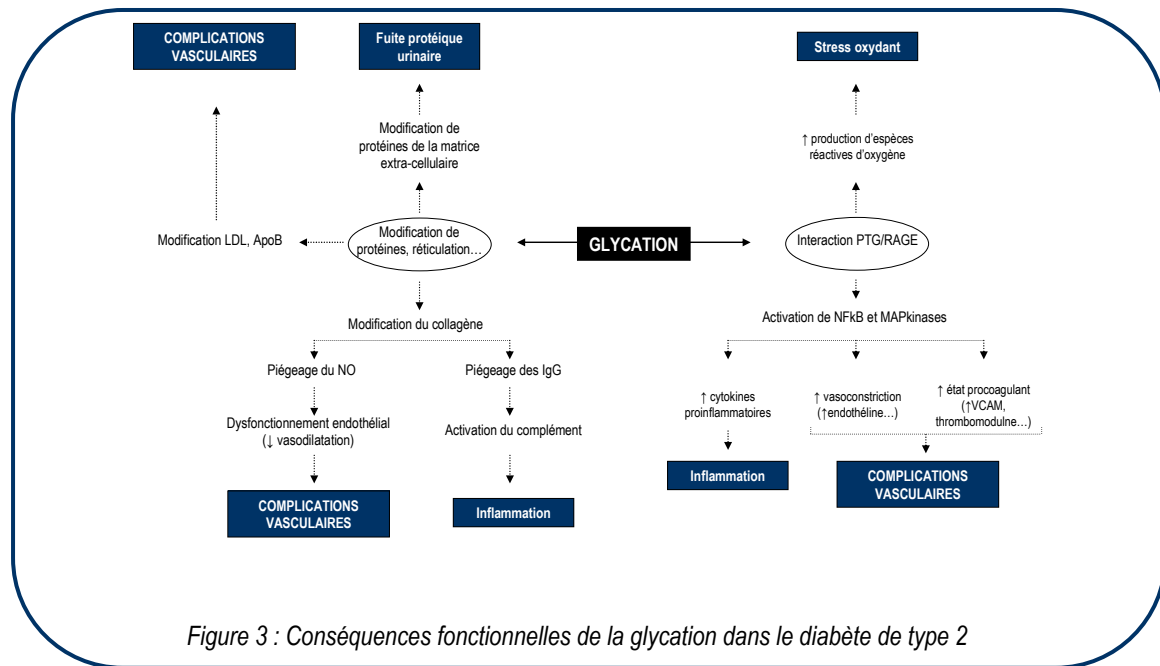
L'évolution du diabète de type 2 est bien décrite [1]. Dans un premier temps, avec la résistance à l'insuline des tissus, l'homéostasie glucidique se maintient aux dépens d'une sécrétion accrue d'insuline. Ce stade est celui habituellement rencontré dans le syndrome métabolique où coexiste souvent un hyperinsulinisme [2]. L'obésité et la sédentarité sont deux facteurs sociaux qui contribuent à la résistance à l'insuline. Dans un second temps, les cellules β du pancréas ne peuvent plus accroître leur production d'insuline, la glycémie augmente. A terme, la capacité de sécrétion s'altère puis s'épuise. On estime qu'il se passe, en moyenne, une dizaine d'années entre le début de l'augmentation de la glycémie, asymptomatique, et le diagnostic de diabète de type 2, au moment où apparaissent les premiers symptômes évocateurs. À partir du moment du diagnostic, la maladie va continuer à progresser, sans doute programmée génétiquement, mais aussi accélérée par les phénomènes de lipotoxicité et de glucotoxicité, conduisant à un véritable cercle vicieux [3].



Hyperglycémie et complication du diabète de type 2

L'accumulation d'observations et de faits expérimentaux place l'hyperglycémie comme dénominateur commun à l'origine de plusieurs mécanismes pouvant être responsables des dysfonctionnements pathologiques du diabète de type 2. Le glucose, indispensable au bon fonctionnement de nos cellules, devient toxique lorsqu'il est en excès. En effet l'hyperglycémie va induire une augmentation du stress oxydatif ainsi qu'une augmentation des produits de glycation (figure 2). L'augmentation du stress oxydatif va favoriser le développement du diabète en perturbant la sécrétion d'insuline et en augmentant l'insulinorésistance. Les produits de glycation quant à eux, vont altérer la fonction de plusieurs protéines, induire une inflammation et entretenir l'état de stress oxydatif (Voir article « Glycation et réaction de Maillard »).





Glycation et diabète de type 2

La modification par glycation de certaines protéines comme le collagène, l'albumine, les immunoglobulines G (IgG) ou les lipoprotéines de basse densité (LDL), est responsable des complications vasculaires rencontrées chez les diabétiques de type 2. De même, la glycation de l'apolipoprotéine B (ApoB) et des LDL facilite le processus d'athérogénèse [4]. La glycation, en inactivant le monoxyde d'azote, contribue au développement d'une hypertension systémique [5]. Au niveau oculaire, la modification par glycation du cristallin explique en grande partie l'opacification progressive et l'apparition de la cataracte survenant au cours du diabète. La glycation joue aussi un rôle important dans la protéinurie diabétique [6]. En modifiant les protéines structurales de la matrice extracellulaire, la glycation provoque une dysrégulation des fuites rénales des protéines [7]. La fixation des produits terminaux de glycation (PTG) sur leur récepteur (RAGE) induit les voies MAPK et NFκB, ce qui va entraîner une activation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1α (IL-1α), l'interleukine-6 (IL-6), le tumor necrosis factor α (TNFα) et de chimiokines tels que le monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). Ces molécules induisent en retour l'expression de molécules d'adhésion telles que la vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), impliquée dans le recrutement des

leucocytes, et les étapes précoces de l'athérogenèse [8]. Les RAGEs vont aussi influencer le stress oxydatif et donc accélérer le développement et la sévérité des complications diabétiques (figure 3).

Prise en charge conventionnelle du diabète de type 2 [9]

Le traitement du diabète de type 2 se base, d'abord, sur des mesures hygiéno-diététiques. En effet, dans 80 % des cas il existe un excès pondéral (et souvent une obésité), il convient alors de restreindre les apports caloriques et d'augmenter l'activité physique, de façon à favoriser l'amaigrissement et, si possible, restaurer un poids proche de la normale. De nombreuses études ont montré qu'une perte pondérale relativement modérée, de 5 à 10 % du poids de départ, peut ralentir la progression d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète avéré. Lorsque celui-ci est déjà présent, un pareil amaigrissement est capable d'abaisser l'hyperglycémie sans doute en diminuant l'insulinorésistance, tout en exerçant des effets favorables sur d'autres facteurs de risque, comme l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Hélas, ces mesures sont rarement suivies et s'avèrent souvent insuffisantes.

Il convient alors d'avoir recours à des approches pharmacologiques spécifiques. Celles-ci visent à corriger les deux anomalies de base de la maladie. La metformine est toujours considérée comme le traitement de première intention en

monothérapie, après l'échec des mesures hygiéno-diététiques seules. Elle exerce des effets divers et est considérée comme un épargnant des besoins insuliniques. Les insulinosensibilisateurs ont, quant à eux, pour but de corriger l'insulinorésistance, c'est le cas des thiazolidinediones, appelées également glitazones, alors que les insulinosécrétagogues sont prescrits pour corriger le déficit insulinosécrétoire. On y retrouve les sulfamides hypoglycémiant, les glinides et des nouveaux incrétinomimétiques comme les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). En cas d'échec de la monothérapie, une combinaison avec un sulfamide ou une glitazone, doit être envisagée. En cas de succès insuffisant dans le contrôle de la glycémie, il conviendra d'envisager une triple association ou, probablement, un passage à l'insuline : l'insulinothérapie.

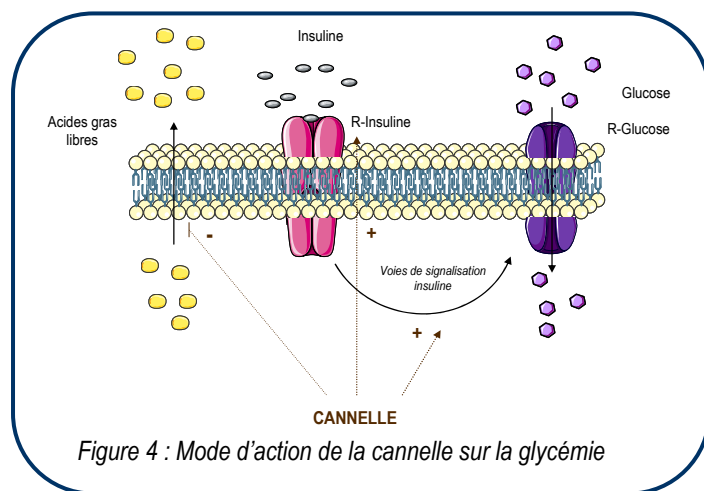
Prévention nutritionnelle du diabète de type 2

Cannelle et sensibilité à l'insuline

La cannelle (*Cinnamomum*) de la famille des Lauracées est une plante dont l'écorce est utilisée comme épice en cuisine. Elle a fait l'objet de nombreuses recherches en raison de ses multiples propriétés biologiques. Plusieurs études réalisées chez les rongeurs ont permis de montrer que l'ingestion d'extraits de cannelle permet de potentialiser l'effet de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles, en augmentant leur utilisation de glucose et leur synthèse de glycogène [10]. Il a été mis en évidence que ce sont les oligomères de pro-anthocyanidine A (OPC-A) de cannelle qui sont actifs sur le métabolisme glucidique. Ils agissent en augmentant la signalisation de l'insuline, plus précisément la voie PI3-kinase [11]. Les OPC-A de cannelle sont aussi capables de stimuler le récepteur à l'insuline même si ce dernier est tronqué [10]. Enfin, une étude a mis en évidence que les OPC-A de cannelle sont, comme les thiazolidinediones, des activateurs des peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) [12]. Une fois activée, les PPAR γ contrôlent la transcription d'un large panel de gènes impliqués dans la régulation du métabolisme et du contrôle de la différenciation de plusieurs types cellulaires. Les cellules ainsi néoformées vont être métaboliquement plus actives et permettre à la fois l'augmentation de la capacité de stockage des lipides (et donc la diminution de la concentration en acides gras libres) et la restauration de la sensibilité à l'insuline.

Les résultats d'essais cliniques confirment ces effets. Au cours d'une étude randomisée contre placebo, 60 patients diabétiques de type 2 ont reçu après le repas 1, 3 ou 6 g de cannelle. Après 40 jours, la glycémie à jeun était diminuée de 18 à 29% chez les sujets complémentés en comparaison au groupe témoin [13]. Dans une autre étude, 79 patients diabétiques de type 2 (traités avec des anti-diabétiques oraux) ont reçu un extrait équivalent à 3 g de cannelle. La glycémie à jeun a été diminuée de 10,3% chez les sujets complémentés. Chez des sujets sains, 14 jours d'une complémentation par 3 g de cannelle permet de diminuer l'insulinémie de 27,1% en réponse à un test de tolérance au glucose. La sensibilité à l'insuline était améliorée et les effets positifs s'arrêtaient après l'arrêt de la complémentation [14].

Aussi il apparaît que la cannelle et plus particulièrement ses OPC-A, aient un effet positif sur la régulation de la glycémie. Cette régulation passe par l'activation de la voie de l'insuline et par la régulation de l'activité de PPAR γ (figure 4).

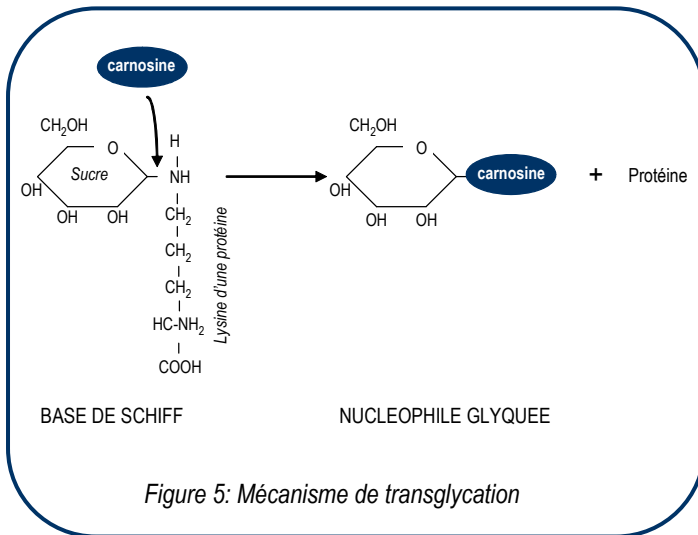


La carnosine comme agent antioxydant et antiglycation

La carnosine est une molécule naturelle présente dans le muscle squelettique et dans le cerveau. C'est un dipeptide bêta-alanyl-L-histidine. Des taux élevés de carnosine sont présents dans les cellules à longue durée de vie (tels que les neurones). La concentration de carnosine musculaire (20mM) est corrélée positivement avec la longévité. Il a été mis en évidence que la concentration plasmatique en carnosine est diminuée chez les rats diabétiques [15].

La carnosine est capable d'inhiber la formation des protéines glyquées. En tant que dipeptide, la carnosine peut se sacrifier au dépend d'une protéine fonctionnelle. Elle réagit plus rapidement avec

les sucres que la lysine, suggérant que ce dipeptide entre en compétition avec d'autres sources d'acides aminés pour la glycation. La carnosine glyquée est sans toxicité pour l'organisme qui est capable de l'éliminer. De plus, il a été mis en évidence que la carnosine est capable d'intervenir dans la déglycation des bases de Schiff (transglycation) (figure 5).



La carnosine intervient aussi en diminuant la formation des PTG. Elle est capable de piéger et de neutraliser les composés dicarbonyles (intermédiaires de la réaction de glycation) et ainsi limiter leur transformation en PTG. Par exemple, si des composés dicarbonyles sont mis en présence de cristallin, ceci conduit à la génération de PTG responsables de l'opacité du cristallin. Si de la carnosine est incubée en même temps, il n'y a pas formation de ces PTG. La carnosine protège le cristallin de ces composés hautement toxiques [16].

La carnosine agit également en diminuant le stress oxydatif. Cette propriété passerait par l'activation de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD). *In vivo*, chez des souris soumises à un stress intense, un pré-traitement avec 150 mg/kg de carnosine permet non seulement de prévenir la diminution de l'activité de la SOD, mais augmente son activité de 25% [17].

La carnosine est très bien absorbée. Cette absorption se produit principalement dans le petit intestin. Une complémentation en carnosine permet donc d'augmenter les concentrations plasmatiques et tissulaires en carnosine, et ainsi de diminuer la glycation.

Chrome et métabolisme glucidique

Le chrome est un élément essentiel pour les métabolismes glucidique et lipidique. Chez l'animal, il est nécessaire pour maintenir une tolérance normale au glucose. Chez l'homme, les signes cliniques associés à une déficience en chrome sont multiples : glycémie et taux d'insuline élevés, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie, mais aussi troubles nerveux et mnésiques (patient en nutrition parentérale). Des patients diabétiques présentent des taux de chrome dans le sang inférieurs de 33 % à ceux des sujets sains, avec des taux d'excrétion urinaire plus élevés [18]. Chez des patients atteints de rétinopathies et autres complications liées au diabète, les taux de chrome semblent être inférieurs à ceux de diabétiques ne présentant pas ces troubles associés. La relation inverse entre taux de chrome sérique et pathologie diabétique n'est pas causale mais souligne l'essentialité du chrome dans la gestion de l'homéostasie glycémique. Il est fort probable que sans être la cause unique des signes cliniques observés, la déficience en chrome puisse aggraver ou accélérer l'évolution de la maladie. Le chrome agirait en augmentant l'efficacité insulinaire : une complémentation en chrome entraîne une augmentation de la liaison de l'insuline à son récepteur et une augmentation du nombre de récepteurs [19].

Enquête d'observations

Une enquête d'observations a évalué l'intérêt d'une prise en charge micronutritionnelle des diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux présentant une hémoglobine glyquée (HbA1c) >7%. Cette enquête avait deux objectifs : identifier différentes stratégies de prise en charge micronutritionnelle, et mesurer l'impact de chaque type de prise en charge sur les paramètres biologiques (glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) des patients diabétiques.

160 questionnaires ont été envoyés à 40 médecins généralistes spécialisés en micronutrition et 130 questionnaires ont été retournés. Le complément alimentaire conseillé était Glycabiane. Glycabiane est un complément alimentaire mis au point par le laboratoire PiLeJe. C'est une association de 3 ingrédients : ChalCinn® (extrait de cannelle riche en OPC-A), L-carnosine et Guanylor® chrome, formulé pour agir sur les causes de l'hyperglycémie, en potentialisant les effets de l'insuline, et sur les conséquences de l'hyperglycémie, en limitant la glycation des protéines.

Les posologies et la durée de complémentation proposées étaient variables. Les conseils les plus fréquents étaient, une complémentation avec 2 gélules de Glycabiane par jour pendant 3 mois (51%), et 2 gélules de Glycabiane par jour pendant 4 mois (22,4 % des cas), avec un bilan biologique à J0 et J3 ou J4 mois, incluant glycémie à jeun et taux d'HbA1c. Deux gélules par jour de Glycabiane, apportent 456 mg d'un extrait spécifique de cannelle riche en OPC-A, 200 mg de carnosine et 25µg de chrome.

La présente analyse porte sur 11 sujets complémentés avec 2 gélules de Glycabiane par jour pendant 4 mois comparés à 63 sujets non complémentés. La mesure de l'impact de cette prise en charge micronutritionnelle sur les paramètres biologiques des patients diabétiques a été réalisée à deux niveaux : en comparant les résultats d'analyses biologiques des patients avant et après la complémentation (analyse intra-groupe) et en comparant les résultats d'analyses biologiques des patients complémentés à ceux des patients non complémentés (analyse inter-groupe)

Après 4 mois de complémentation, la glycémie et le taux d'HbA1c sont significativement améliorés dans le groupe Glycabiane comparé au groupe non complémenté ($p^*=0,004$ pour HbA1c et $p^*=0,04$ pour la glycémie). Cette différence semble bien liée à la complémentation puisque l'analyse statistique intra-groupe montre une diminution significative du taux d'hémoglobine glyquée ($p^*=0,002$) et de la glycémie ($p^*=0,01$) entre J0 et J4 mois dans le groupe Glycabiane (figure 6).

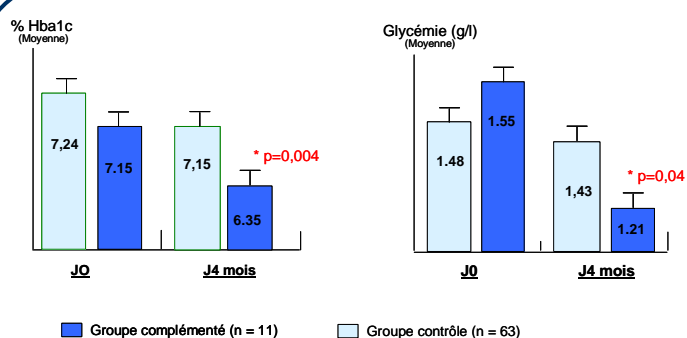


Figure 6 : Effet de la complémentation avec Glycabiane 2 gélules par jour pendant 4 mois, sur la glycémie et l'HbA1c

Ces résultats indiquent que la consommation de Glycabiane pendant 4 mois par des sujets souffrant de diabète de type 2 sous antidiabétiques oraux améliore significativement leur taux

d'hémoglobine glyquée et leur glycémie, comparé au groupe non complémenté.

Conclusion

L'impact négatif de l'hyperglycémie sur les pathologies liées au diabète de type 2 est bien documenté. Les flux de glucose saturant la chaîne respiratoire mitochondriale qui libère des anions superoxydes et génère un stress oxydatif. De plus, malgré des mécanismes contre la glycation probablement dépassés au cours du diabète, les PTG vont induire de nombreuses pathologies vasculaires. La régulation de la glycémie et la diminution des PTG sont donc des objectifs prometteurs pour limiter les conséquences pathologiques du diabète de type 2. Il apparaît que certains nutriments comme la cannelle, la carnosine et le chrome pourraient constituer un réel support adjuvant aux anti-diabétiques, pour la prévention à long terme des complications chroniques liées à la glyco-oxydation au cours du diabète.

Une enquête d'observations vient confirmer ces résultats. Glycabiane est un complément alimentaire associant ces 3 ingrédients. Pris pendant 4 mois à raison de 2 gélules par jour, Glycabiane améliore significativement le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie de sujets souffrant de diabète de type 2 sous antidiabétiques oraux

Références bibliographiques

- [1] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(1):3-19.
- [2] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
- [3] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 2008;371(9631):2153-6.
- [4] Stitt AW, He C, Friedman S, Scher L, Rossi P, Ong L, Founds H, Li YM, Bucala R, Vlassara H. Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med* 1997;3(9):617-27.
- [5] Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87(2):432-8.
- [6] Matsumoto K, Ikeda K, Horiuchi S, Zhao H, Abraham EC. Immunochemical evidence for increased formation of advanced glycation end products and inhibition by aminoguanidine in diabetic rat lenses. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241(2):352-4.
- [7] Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, Ota Z, Araki N, Horiuchi S. Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995;48(2):517-26.
- [8] Larger E. [Hyperglycemia and angiogenesis]. *Med Sci (Paris)* 2003;19(8-9):840-6.
- [9] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49(8):1711-21.
- [10] Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(3):139-48.
- [11] Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001;20(4):327-36.
- [12] Jung SH, Park SY, Kim-Pak Y, Lee HK, Park KS, Shin KH, Ohuchi K, Shin HK, Keum SR, Lim SS. Synthesis and PPAR-gamma ligand-binding activity of the new series of 2'-hydroxychalcone and thiazolidinedione derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006;54(3):368-71.
- [13] Khan A, Safdar M, Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3215-8.
- [14] Solomon TP, Blannin AK. Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans. *Eur J Appl Physiol* 2009.
- [15] Nagai K, Nijijima A, Yamano T, Otani H, Okumra N, Tsuruoka N, Nakai M, Kiso Y. Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(10):1138-45.
- [16] Seidler NW, Yeagans GS, Morgan TG. Carnosine disaggregates glycosylated alpha-crystallin: an in vitro study. *Arch Biochem Biophys* 2004;427(1):110-5.
- [17] Stvolinskii SL, Fedorova TN, Yuneva MO, Boldyrev AA. Protective effect of carnosine on Cu,Zn-superoxide dismutase during impaired oxidative metabolism in the brain in vivo. *Bull Exp Biol Med* 2003;135(2):130-2.
- [18] Morris BW, Macneil S, Hardisty CA, Heller S, Burgin C, Gray TA. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 1999;13:57-61.
- [19] Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhatena SJ, Canary JJ. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism* 1987;36(4):351-5.