

## STRESS OXYDATIF & CRÉNOTHÉRAPIE SULFURÉE

**Maria COSTANTINO<sup>1,2</sup> Vittorio COIRO<sup>1</sup>, Emiliana COLUTTA<sup>2</sup>,  
Carlo GIAMPAOLO<sup>3</sup>**

### **Résumé**

*Objectif* Le diabète de type II est une maladie chronique. Les radicaux libres sont impliqués dans la pathogénèse et les complications de cette pathologie. Des études ont montré que les eaux minérales telles que les eaux sulfurées peuvent être utiles dans le traitement du stress oxydatif. À partir de ces considérations, l'objectif de notre recherche a été d'approfondir les connaissances sur le mécanisme d'action, en particulier le rôle de la crénobalnéothérapie sur la concentration des espèces réactives de l'oxygène (ERO) chez des sujets souffrant de diabète de type II.

*Méthodes* L'étude a été réalisée sur une cohorte de 47 sujets. Chez 14 sujets examinés, l'hyperglycémie a été maintenue sous contrôle par la thérapie nutritionnelle (groupe A) ; chez 33 patients (groupe B), l'hyperglycémie a été contrôlée par l'administration de médicaments hypoglycémiants. Chez 7 patients du groupe A, la thérapie nutritionnelle a été associée à un traitement de cure de boisson avec de l'eau minérale sulfurée des Thermes de Telesé à Telesé Terme (Benevento-Italie) pendant 12 jours (groupe C). Chez 10 sujets du groupe B, le traitement avec des médicaments hypoglycémiants a été associé au même cycle de crénobalnéothérapie administré aux sujets du groupe C (groupe D). Ont été évalué : a) la tolérance aux traitements ; b) la concentration plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène (ROM) par le test d-ROMs (Diacron International srl-Grosseto, Italie). Les résultats (moyenne±SE) ont été analysés avec le test t de Student. Une signification statistique a été retenue pour des valeurs de  $p<0,05$ .

*Résultats* Les données relevées ont démontré la capacité de l'eau minérale sulfurée à induire, en association avec des hypoglycémiants (groupe D : [ROM] = 285 U. Carr.±9), une réduction significative ( $p<0,05$ ) de la concentration des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par rapport aux valeurs du groupe B ([ROM] = 326 U. Carr.±12).

*Conclusion* Cette étude pilote met en évidence, en accord avec la littérature, que l'eau minérale sulfurée peut exercer un effet protecteur sur les dommages oxydatifs dans le diabète de type II.

*Mots-clés:* Crénobalnéothérapie, Stress Oxydant, Diabète type II

### **Abstract**

*Objective* Diabetes Type II is a chronic disease. Free radicals are implicated in the pathogenesis and in the development of diabetic complications. Studies have shown that sulphur mineral

<sup>1</sup> École de spécialisation en hydrologie médicale, Université de Parma –Italie

<sup>2</sup> Association F.I.R.S.Thermae (Formation Interdisciplinaire, Recherches et Sciences Thermales) - Division médecine Thermale "Impresa A. Minieri - Terme di Telesé" (Benevento-Italie)

Courriel : mariacostantino@katamail.com ; mariacostantino@firsthermae.org

Association F.I.R.S.Thermae - Via Marziale, 21 - 80070 Bacoli (Naples) Italie

<sup>3</sup> ASL – Napoli 2 NORD - Italie

water may be useful in the treatment of oxidative stress. From these considerations aim of our research was to evaluate safety and effect of sulphur hydropinic Spa treatment on oxidative stress in subjects suffering from diabetes type II.

**Materials and Methods** The study was carried out on 47 subjects suffering from diabetes type II. In 14 subjects examined, hyperglycemia has been kept under control by diet therapy (group A), in the other 33 (group B) blood glucose was controlled by the administration of hypoglycemic drugs. In 7 patients of group A, nutritional therapy has been associated with treatment of drinking with sulphur mineral water from "Terme di Telesio" (Benevento-Italy) for 12 days (group C). In 10 patients of group B the treatment with hypoglycemic drugs has been associated with the same cycle of Spa therapy administered to subjects in group C (group D). It has been evaluated : a) tolerance to treatments, b) plasmatic concentration of reactive oxygen metabolites (ROM) (d-ROMs test-Diacron International Srl – Grosseto - Italy). The results, presented as mean  $\pm$ SEM, were compared with the Student "t" test. A *p* value  $<0.05$  was considered significant.

**Results** The data has demonstrated that sulphur mineral water, in combination with oral hypoglycemic agents (group D:[ROM] = 285 U. Carr. $\pm$ 9), induced a significant (*p* $<0.05$ ) reduction of [ROS] compared to the value of group B ([ROM] = 326 U. Carr. $\pm$ 12).

**Conclusions** In conclusion this pilot study demonstrates, in agreement with the literature, that the sulphur mineral water may have a protective effect on oxidative damage in diabetes type II.

**Key words :** *Spa Therapy, Oxidative Stress, Diabetes type II*

## Introduction

Le stress oxydatif apparaît dans une cellule quand l'équilibre entre les espèces pro-oxydantes et anti-oxydantes est rompu en faveur de l'état pro-oxydant [1].

Dans les systèmes vivants, une production physiologique d'espèces réactives qui comprend les radicaux libres et les peroxydes, se fait de manière continue.

Les radicaux libres sont des molécules fabriquées naturellement dans nos cellules, ils sont appelés ainsi car ils leur manquent un électron et ils cherchent à récupérer cet électron manquant auprès d'autres molécules. Lorsque la production de ces radicaux libres par l'organisme est supérieure à la capacité d'auto-défense de ce dernier, le corps subit ce qu'on appelle un stress oxydatif. Les cellules ne fonctionnent alors plus correctement et les radicaux libres peuvent créer des dommages notamment au niveau de l'ADN [2].

Les Espèces réactives oxygénées (ERO) sont des molécules contenant de l'oxygène, mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule de di-oxygène O<sub>2</sub>. Les ERO comprennent des radicaux tels le superoxyde (O<sub>2</sub><sup>·</sup>), l'hydroxyle (OH<sup>·</sup>), l'oxyde nitrique (NO<sup>·</sup>) et des espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'oxygène singulet ('O<sub>2</sub>) et le peroxy-nitrite (ONOO<sup>·</sup>). Le superoxyde et l'hydroxyle sont très instables, au contraire d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui diffuse librement et qui a une durée de vie plus longue.

Dans des conditions pathologiques, une surproduction de ces espèces réactives oxygénées (ERO) est possible.

Des stress oxydatifs répétés sont aujourd'hui mis en cause dans le vieillissement préma-

turé et le développement de certaines maladies comme les cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique, l'arthrose, les maladies neurodégénératives, etc... [3-12].

Des études ont également montré que les eaux minérales telles que les eaux sulfurées peuvent être utiles dans le traitement du stress oxydatif [13,14].

La littérature met en évidence le rôle du soufre dans la biosynthèse de cofacteurs, qui est vitale, et dans les mécanismes de réaction comme la sulfatation des glycoprotéines dans le tractus gastro-intestinal [15]. La sulfatation est également une étape-clé dans le processus de désintoxication ou de l'excrétion des métabolites toxiques en excès.

Une étude récente a montré une action anti-oxydante de l'eau minérale sulfureuse chez les rats sains *versus* rats sains traités avec l'eau de source [13].

À partir de ces considérations, l'objectif de notre recherche a été d'approfondir les connaissances sur le mécanisme d'action, en particulier le rôle de la crénobalnéothérapie sur la concentration des espèces réactives de l'oxygène dont l'implication au cours du diabète est bien décrite dans la littérature [3-4,6,14], ainsi que la tolérance de celle-ci chez des sujets souffrant de diabète type II.

## Méthode

Pour réaliser l'étude, ont été enrôlés 47 sujets (24 % de sexe féminin et 76 % de sexe masculin ; âgés de 46 à 74 ans, âge moyen égal à  $61 \pm 1,2$  ; IMC moyen égal à  $27 \text{ Kg/m}^2$ ) souffrant de diabète de type II. Pour 14 sujets diabétiques examinés, l'hyperglycémie a été maintenue sous contrôle par la thérapie nutritionnelle (groupe A) ; pour les 33 autres (groupe B), l'hyperglycémie a été contrôlée par l'administration de médicaments hypoglycémiants type metformine (dans 32 % des cas), répaglinide (18 %), glimépiride (18 %), insuline (8 %), association metformine + glibenclamide (8 %), association répaglinide + metformine (8 %) ; association metformine + glimépiride (8 %).

Chez 7 patients diabétiques du groupe A, choisis au hasard, après obtention du consentement éclairé, la thérapie nutritionnelle a été associée à un traitement de cure de boisson avec de l'eau minérale sulfurée des Thermes de Telese à Telese Terme (Benevento-Italie) (Tableau 1), soit 375 ml par jour pendant 12 jours (groupe C). Chez 10 sujets diabétiques du groupe B, toujours choisis au hasard, après obtention du consentement éclairé, le traitement avec des médicaments hypoglycémiants a été associé au même cycle de crénobalnéothérapie administré aux sujets du groupe C (soit le groupe D).

### Répartition des groupes

14 sujets	Groupe A	Contrôle nutritionnel
Dont 7	Groupe C	Contrôle nutritionnel + cure de boisson
33 sujets	Groupe B	Traitement antidiabétique
Dont 10	Groupe D	Traitement antidiabétique + cure de boisson

**Tableau 1 - Caractéristiques de l'eau minérale sulfurée de Terme de Telesé (Benevento-Italie)**

Limpide et incolore	Odeur = œufs pourris	Goût = acidulé
Température de l'eau à la source	= + 21,30°C	
Dioxyde de carbone (CO <sub>2</sub> ) libre à la source	= 1720,00 mg/L	
Concentration en minéraux à +180°C	= 1788 mg/L	
Alcalinité totale, en HCl N/10/l,	= 308 ml	
Dureté totale	= 151,88	

*Analyse de minéralisation en mg/L*

iodate	traces
hydrogène sulfuré (H <sub>2</sub> S)	12,40
sodium	112
potassium	17,60
calcium	474,00
magnésium	83,00
lithium	0,10
chlorure	181,00
fer	0,04
manganèse	0,06
fluorure	0,042
baryum	traces
bicarbonate	1878,80
sulfate	32,20
silice	14,00

Après les traitements en question, ont été évalué la *tolérance* et l'*indice du stress oxydatif* mesuré par la concentration plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène (ROM), principalement des hydroperoxydes générés dans les cellules de l'attaque d'ERO sur différents substrats biochimiques (glucides, lipides, acides aminés, protéines, nucléotides, etc.) par le test d-ROMs (Diacron International srl-Grosseto, Italie) ; les valeurs des [ROM], exprimées en U. Carr (1 U. Carr. = 0,08 mg/L de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), attendues chez des sujets sains sont entre 250 et 300 U. Carr. [2,16].

Les données relevées ont été rapportées en tant que moyenne  $\pm$  SE et analysées avec le t-test de Student. Une signification statistique a été retenue pour des valeurs de  $p < 0,05$ .

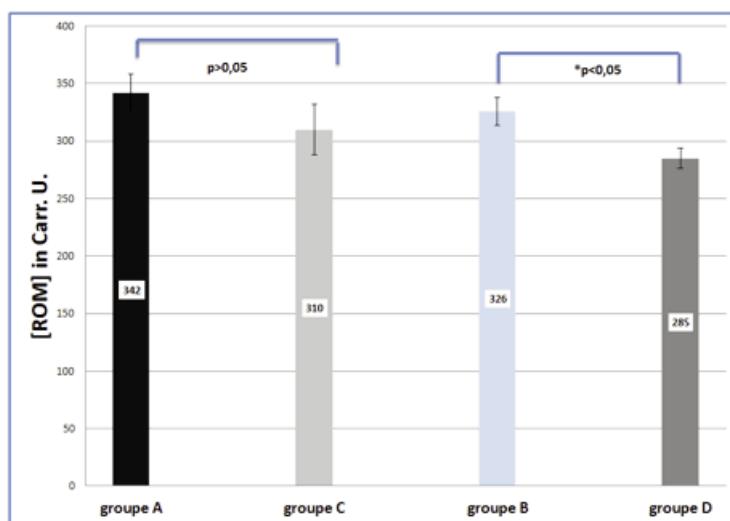
## Résultats

Une bonne tolérance aux traitements considérés a été observée chez tous les sujets diabétiques enrôlés.

Nous avons mis en évidence dans les groupes A ([ROM] = 342 U. Carr.  $\pm$  16) et B ([ROM] = 326 U. Carr.  $\pm$  12) des valeurs de [ROM] supérieures à la normale (Fig. 1).

Puis, lorsque la thérapie nutritionnelle (groupe A) est associée au cycle de boisson avec de l'eau minérale sulfurée (groupe C :  $[ROM] = 310$  U. Carr. $\pm 22$ ) ou lorsqu'au traitement médicamenteux hypoglycémiant (groupe B) est associé la cure de boisson (groupe D :  $[ROM] = 285$  U. Carr. $\pm 9$ ), on observe une réduction de la concentration plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène ( $[ROM]$ ), statistiquement significative dans le groupe D par rapport aux valeurs du groupe B (Fig.1).

**Figure 1 – Évaluation de la concentration plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène (ROM) (moyenne des valeurs  $\pm$  SE), exprimée en U. Carr., chez les groupes de sujets diabétiques examinés**



## Discussion

Dans le diabète de type II, maladie chronique qui afflige actuellement en Italie 5 % de la population et dans le monde 200 millions de sujets, les radicaux libres sont impliqués dans la pathogénèse de cette maladie à travers deux mécanismes : l'hyperglycémie et l'insulinorésistance [18-19].

On dénombre trois grands systèmes générateurs de radicaux libres dépendant du glucose à savoir la glycation des protéines, l'activation de la voie des polyols et l'auto-oxydation du glucose. L'insulinorésistance est un état qui se caractérise par une réponse biologique diminuée des tissus périphériques à la sécrétion d'insuline. Au début, la résistance est compensée par un hyperinsulinisme, ce qui permet de préserver une glycémie normale. La détérioration de la tolérance au glucose intervient quand la résistance à l'insuline augmente, ou quand la réponse compensatoire de la sécrétion diminue, ou quand les

deux phénomènes se produisent simultanément. Une augmentation de la concentration en insuline ou en glucides augmente la production des ERO, induit un stress oxydatif et active les voies métaboliques génératrices des ERO, ce qui en retour, aggrave à la fois l'action et la sécrétion de l'insuline, et de ce fait, accélère l'installation du diabète de type 2.

Ainsi, la production des ERO, induite par l'élévation de la glycémie, joue un rôle-clé dans l'insulinorésistance et le dysfonctionnement des cellules  $\beta$ -pancréatiques, par leur capacité à induire l'activation des voies de signalisation rédox-sensibles.

L'efficacité du rôle antioxydant de certaines eaux minérales a été évaluée sur des modèles expérimentaux [4,13-14].

Il est clair, par conséquent, que les molécules antioxydantes peuvent jouer un rôle important dans la réduction des complications du diabète dues à l'apparition d'un stress oxydatif.

À partir de ces considérations, nous avons effectué une étude pilote pour évaluer l'action anti-oxydante de l'eau minérale sulfureuse, administrée par voie orale, chez les sujets souffrant de diabète de type II.

## Conclusion

Notre recherche a démontré la capacité de l'eau minérale sulfurée à induire, en association avec des hypoglycémiants, une réduction significative de la concentration des ERO. Cela montre, en accord avec la littérature, que l'action réductrice de l'eau minérale sulfurée peut exercer un effet protecteur des dommages oxydatifs produits dans le diabète de type II.

*Remerciements : Dr.ssa Lucia Tiano*

## Bibliographie

- 1- Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr* 1991; 69:965-8.
- 2- Alberti A, Bolognini L, Macciantelli D, Caratelli M. The radical cation of N,N-diethyl-para-phenylenediamine: a possibile indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Intermed* 2000;26,3:253-67.
- 3- Caraglia M, Beninati S, Giuberti G, D'Alesandro A, Lentini A, Abbruzzese A et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin-sulfate in mice. *Exp Mol Med* 2005;37,5:476-481.
- 4- Queneau P, Boulangé M, Françon A, Gruber-Duvernay B, Laroche C, Oudot J, Roques C. *Médecine Thermale. Faits et preuves*. Ed. Masson (Paris) 2000.
- 5- Costantino M. La fangobalneoterapia sulfurea nell'osteartrosi: attività terapeutica ed efficacia sulla qualità di vita. *Clin Ter* 2006;157,6:525-529.
- 6- Tanganelli I, Ciccolini L, Tansi R, Borgogni P, Rossi V, Gistri M, Pettinari O, Signorini C, Marisi M. Markers of oxidative stress in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;50(Suppl 1):S1.
- 7- Zhang ZW, Farthing M.J. The role of vitamin C in *Helicobacter Pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin J Dig Dis* 2005;6,2:53-8.

- 8- Bancel b, Esteve J et al. Differences in oxidative stress dependence between gastric adenocarcinoma subtypes. *World J Gastroenterol* 2006;12,7:1005-12.
- 9- Costantino M, Nappi G, Sorrentino S, Lampa E. Effetti dell'idropinoterapia con acqua oligominerale radioemanativa nella litiasi delle vie urinarie. *Med Clin Term* 2005;57:85-91.
- 10- Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G, Capuano G, et al. Effects of carbonated water on functional dyspepsia and constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:991-999.
- 11- Pignataro G, Armuzzi A, Valentì A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:727-732.
- 12- Parkas R, Pronai L, Tulassay Z, Selmeci L. Relationship between eradication of *Helicobacter Pylori* and gastric mucosal superoxide dismutase activity. *Anticancer Res* 2005;25,6C:4763-7.
- 13- Costantino M, Giuberti G, Caraglia M, Lombardi A, Misso G, Abbruzzese A, Ciani F, Lampa E. Possible antioxidant role of SPA therapy with chlorine-sulphur-bicarbonate mineral water. *Amino Acids* 2009;36,2:161-165.
- 14- Coiro V, Saccani Jotti G, Bellarmino A, Manfredi G, Zanardi G, Strinati F. Effetti delle terapia idropinica con acqua sulfureo-solfato-calcica di Tabiano sullo stress ossidativo nel diabete mellito. *Progress in Nutrition* 2004;6,3:169-177.
- 15- Mulder GJ, Jakoby WB. *Sulfation*. In Conjugation Reactions in Drug Metabolism, ed. GJ Mulder, London: Taylor and Francis. 1990:107-116.
- 16- Cesarone MR, Balcaro G, Caratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incalda L, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 1999;18:127-130.
- 17- Oliveira CP, Kassab P et al. Protective effect of ascorbic acid in experimental gastric cancer reduction of oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2003;9,3:446-8.
- 18- Evans J.L, Maddux BA, Goldfine I.D. The molecular basis for oxidative stress induced insulin resistance. *Antioxid. Redox Signal* 2005;7:1040-1052.
- 19- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257-267.