



HAL
open science

Diabète de l'enfant : risque peroxydatif et prévention nutritionnelle

Cécile Lourdeaux

► **To cite this version:**

Cécile Lourdeaux. Diabète de l'enfant : risque peroxydatif et prévention nutritionnelle. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02272028

HAL Id: dumas-02272028

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02272028>

Submitted on 27 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

M. L. L. L.

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE 7053

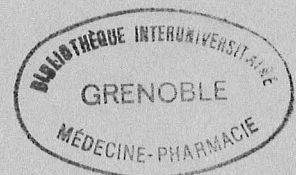
**DIABETE DE L'ENFANT
RISQUE PEROXYDATIF ET PREVENTION NUTRITIONNELLE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier Grenoble I
et soutenue publiquement le 2 décembre 1993
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE
par **Mademoiselle Cécile LOURDEAUX**
[Données à caractère personnel]

JURY

- Président : Madame le Professeur AM. ROUSSEL
Membres : Monsieur P. FAURE, Maître de conférences
Monsieur C. LELORIEUX, Docteur en Pharmacie
Invitée : Madame L. THOMASI, Diététicienne



UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE 1
Sciences Technologie Médecine

U.F.R DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE

**DIABETE DE L'ENFANT
RISQUE PEROXYDATIF ET PREVENTION NUTRITIONNELLE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier Grenoble 1
et soutenue publiquement le 2 décembre 1993
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE
par **Mademoiselle Cécile LOURDEAUX**

[Données à caractère personnel]

JURY

Président : Madame le Professeur AM. ROUSSEL
Membres : Monsieur P. FAURE, Maître de conférences
Monsieur C. LELORIEUX, Docteur en Pharmacie
Invitée : Madame L. THOMASI, Diététicienne



A Madame Le Professeur AM. ROUSSEL

PRESIDENTE DU JURY

Nous la remercions de nous avoir secondée tout au long de ce travail
ainsi que pour son accueil, sa disponibilité et son écoute.

AUX MEMBRES DU JURY

Madame L. THOMASI

**Nous la remercions de nous avoir aidée dans ce travail,
et d'avoir accepté de siéger dans notre jury.**

Monsieur C. LELORIEUX

**Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre du jury.
Qu'il veuille bien croire en toute notre amitié.**

Monsieur P. FAURE

**Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.
Qu'il reçoive l'assurance de notre profond respect.**

A mes parents,

A Marc,

A ma soeur et à mes frères,

A tous mes amis.

SOMMAIRE

	page
INTRODUCTION	8
1ère PARTIE : LE DIABETE CHEZ L'ENFANT	
<u>1. Etiologie du diabète insulino-dépendant</u>	10
1.1. Les facteurs génétiques	10
1.2. Les facteurs d'environnement	11
1.2.1. Les facteurs infectieux	11
1.2.2. Les facteurs auto-immuns	11
1.3. Les agressions	12
1.4. D'autres facteurs	12
1.5. Insulines anormales	12
<u>2. Epidémiologie du diabète insulino-dépendant</u>	13
2.1. La prévalence	13
2.2. L'incidence	14
2.3. L'âge de début	14
2.4. Variations saisonnières	14
<u>3. Les marqueurs et les moyens de surveillance</u>	15
3.1. La glycémie	15
3.2. L'hémoglobine glycosylée	15
3.3. La glycosurie	16
3.4. L'acétonurie	16
3.5. La tension artérielle	16
3.6. Bilan annuel	16
<u>4. Les complications du diabète</u>	17
4.1. Les complications chroniques	17
4.1.1. Les infections	17
4.1.2. Les complications dégénératives	18
4.1.2.1. Les complications vasculaires	18
4.1.2.2. La neuropathie diabétique	18
4.2. Les complications aiguës	18

<u>5. Les complications dégénératives</u>	19
5.1. La rétinopathie	19
5.1.1. Incidence et prévalence	19
5.1.1.1. Rétinopathie non proliférante	19
5.1.1.2. Rétinopathie proliférante	20
5.1.1.3. Maculopathie	20
5.1.2. Les facteurs de risque	20
5.1.2.1. Influence de l'ancienneté du diabète	20
5.1.2.2. Influence du contrôle glycémique	21
5.1.2.3. Influence de l'âge de début	21
5.1.2.4. Influence de la puberté	22
5.1.2.5. Influence du sexe	22
5.1.3. Les différentes formes de rétinopathie	23
5.1.3.1. La rétinopathie non proliférante	23
5.1.3.2. La rétinopathie proliférante	23
5.1.3.3. La maculopathie	23
5.1.3.4. Autres atteintes oculaires	23
5.2. La néphropathie	24
5.2.1. Incidence et prévalence	24
5.2.1.1. Incidence	24
5.2.1.2. Prévalence	24
5.2.2. Mortalité	24
5.2.3. Epidémiologie	25
5.2.4. Clinique	26

2^{ème} PARTIE : LE DIABETE ET LE RISQUE PEROXYDATIF

Introduction	28
<u>1. Définition</u>	28
1.1. Les radicaux libres produits par gain d'électrons	29
1.2. Les radicaux libres produits par gain d'énergie	29
<u>2. Production physiologique des radicaux libres</u>	30
2.1. Production lors des réactions d'oxydoréduction mitochondriales	30
2.2. Production lors de la phagocytose	30
2.3. Production par la xanthine-oxydase	31
2.4. Production lors d'irradiation	32
2.5. Production lors de la synthèse des prostaglandines	32

<u>3. Toxicité des radicaux libres</u>	34
3.1. Les lipides membranaires	34
3.2. Les protéines	35
3.3. Les acides nucléiques	35
<u>4. Moyens de défense de l'organisme contre les radicaux libres</u>	36
4.1. Les enzymes	36
4.1.1. La superoxyde dismutase (SOD)	37
4.1.2. La catalase (CAT)	37
4.1.3. La glutathion peroxydase (GPX)	37
4.2. Les antioxydants	38
4.2.1. La vitamine C	38
4.2.2. La vitamine E	39
4.2.3. Le zinc	40
4.2.4. Le cuivre	40
4.2.5. Le sélénium	40
4.2.6. Le manganèse	41

3ème PARTIE : LES RISQUES CHEZ L'ENFANT

<u>1. Défense antiradicalaire et diabète</u>	44
1.1. Résultats chez le rat	44
1.1.1. La SOD	44
1.1.2. La CAT	45
1.2. Résultats chez l'adulte	45
1.3. Résultats chez l'enfant diabétique	46
<u>2. Lipoperoxydation et diabète</u>	51
2.1. Etude effectuée chez le rat	52
2.2. Etude chez l'adulte	54
2.3. L'enfant	55
<u>3. Peroxydation protéique</u>	57
<u>4. Conséquence de la production des radicaux libres chez le diabétique</u>	62
4.1. Radicaux libres et athérogénèse	62
4.1.1. L'adulte	63
4.1.2. L'enfant	64
4.2. Radicaux libres et rétinopathie	66

4.3. La néphropathie chez l'enfant	67
Conclusion	67

4ème PARTIE : DIETETIQUE DE L'ENFANT DIABETIQUE

<u>1. Le traitement nutritionnel classique</u>	70
1.1. Mécanisme de l'hyperglycémie postprandiale	70
1.2. Principes du régime	71
1.2.1. Les apports énergétiques	71
1.2.2. La proportion des nutriments	73
1.2.3. Les glucides	73
1.2.4. Les lipides	76
1.2.5. Les fibres	76
1.3. Exemples	77
1.3.1. Etude sur la diététique de l'enfant diabétique effectuée aux Etats-Unis en 1985 et 1988	77
1.3.2. Exemples de repas donnés aux enfants diabétiques au CHRU de Grenoble en 1993	81
1.3.2.1. Adolescents diabétiques	81
1.3.2.2. Enfant de 6 ans diabétique	84
1.3.2.3. Nourrisson diabétique	87
<u>2. Les antioxydants</u>	91
CONCLUSION GENERALE	99

Introduction

Le diabète est une maladie grave qui résulte de l'insuffisance de la production d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

Il existe deux types de diabète, le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant qui touche principalement les enfants, les adolescents et le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant touchant plus particulièrement les adultes.

Cette maladie se manifeste par une hyperglycémie et le déséquilibre à long terme de cette glycémie peut entraîner de graves complications. Le risque d'apparition de ces complications sera plus important chez les enfants car, lorsqu'ils arrivent à l'âge adulte, la durée de leur diabète est importante par rapport aux adultes malades (diabète type 2).

Il paraît donc très important que l'enfant diabétique soit bien suivi sur le plan thérapeutique et diététique.

Dans ce travail nous allons étudier les complications du diabète chez l'enfant et comment les radicaux libres peuvent y être impliqués.



1^{ère} PARTIE

<p>LE DIABETE CHEZ L'ENFANT</p>

1. Etiologie du diabète insulino-dépendant (DID)¹

1.1. Les facteurs génétiques

Le diabète est une maladie à prédispositions génétiques. On retrouve en effet un ou plusieurs autres cas de diabète insulino-dépendant dans 19,23 % des familles ayant un enfant avec un DID contre 4,23 % dans les familles ayant des enfants normaux.

De plus, lors de la découverte d'un diabète infantile, on retrouve des antécédents familiaux dans 20 % des cas. Dans une famille où un enfant est atteint du diabète, les autres frères et soeurs ont une chance sur 30 ou 40 de présenter la même maladie contre 1 pour 3000 dans la population générale.

Il semble qu'il existe des prédispositions génétiques liées à certains groupes tissulaires : des études montrent une plus grande fréquence chez les diabétiques insulino-dépendants des groupes HLA B8 et B18. En effet, dans notre pays, 31 % des enfants diabétiques sont porteurs du groupe HLA B8 contre 17 % chez les témoins et 25 % du groupe HLA B18 contre 12 % chez les témoins. L'association HLA B8 et B18 augmente encore le risque de diabète.

Une corrélation importante entre les groupes tissulaires HLA D et le diabète insulino-dépendant a aussi été montrée. Il a été constaté que :

- 80% des diabétiques insulino-dépendants possédaient le groupe DW3, contre 33 % chez les témoins.
- 55% des diabétiques insulino-dépendants présentent le groupe DW4 (35 % pour les témoins).
- 50% des diabétiques insulino-dépendants présentent l'association DW3.DW4 (2 % pour les témoins).

De plus, tous les malades présentant le groupe HLA B8 sont DW3 (57 % pour les témoins).

Le facteur héréditaire semble donc jouer un rôle important, une hérédité récessive est la plus vraisemblable. Mais le facteur génétique n'explique pas tout, il faut aussi que d'autres facteurs interviennent.

1.2. Les facteurs d'environnement

1.2.1. Les facteurs infectieux

Les facteurs infectieux sont au premier rang des causes déclenchantes et on connaît l'incidence saisonnière de l'apparition du diabète, plus marquée de novembre à mars.

Parmi les causes infectieuses, l'infection à virus coxsackie est prédominante, mais d'autres maladies sont aussi incriminées : rougeole, grippe, poliomyélite, rubéole, herpès, oreillons.

Une affection récente semble donc précéder l'apparition du diabète dans 1/3 des cas. D'autre part les facteurs génétiques (groupes tissulaires DW3 et DW4) favoriseraient le rôle pathogène des virus.

Ces virus peuvent agir soit par action directe, soit par un processus auto-immun.

1.2.2. Les facteurs auto-immuns

Chez la majorité des enfants dont le diabète insulino-dépendant vient d'être découvert, on retrouve la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les îlots de Langerhans. Ces anticorps ont été observés plusieurs mois à plusieurs années avant l'apparition du diabète.

Ces anticorps disparaissent par la suite avec le temps. Cette diminution est due à la disparition de l'antigène viral exerçant une action stimulatrice sur la formation des anticorps.

Les facteurs infectieux et auto-immuns sont peut être complémentaires. L'infection virale enclenche un processus immunitaire qui dévie dans certaines situations génétiques et induit la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre les cellules insulaires.

Il faut relever aussi la fréquence particulière avec laquelle les maladies auto-immunes sont associées avec certains groupes tissulaires notamment le groupe HLA B8 et DW3.

Une infection virale peut donc favoriser un processus auto-immun et un processus auto-immun peut aussi augmenter la susceptibilité aux virus diabétogènes.

1.3. Les agressions (stress)

Les différents types de stress peuvent constituer un facteur déclenchant (notamment le stress émotif). Le stress intervient dans cette maladie sans doute par l'intermédiaire d'hormones hyperglycémiantes (glucagon , ACTH, adrénaline) qui sont fortement sécrétées alors.

Les stress physiques : traumatismes, maladies aiguës, interventions chirurgicales sont aussi des causes déclenchantes.

1.4. D'autres facteurs

Les autres facteurs pouvant intervenir sont les suivants :

- Lésions anatomiques
- Pancréatectomie totale
- Pancréatite aiguë
- Mucoviscidose
- Des médicaments : Bêta bloquants, hydantoïnes, diurétiques, sulfamides .

1.5. Insulines anormales

• Un trouble de la transformation de la pro-insuline en insuline peut être à l'origine de la maladie : la pro-insuline n'étant que partiellement coupée entre la chaîne B et le peptide C engendre ainsi la formation d'une insuline anormale.

- Des anomalies des sites spécifiques de l'insuline qui déterminent son affinité pour les récepteurs peuvent aussi exister.

Il semble donc que les facteurs génétiques aient un rôle important dans l'apparition du diabète insulino-dépendant, alors que les facteurs infectieux et auto-immuns sont déclencheurs.

2. Epidémiologie du diabète insulino-dépendant¹

Le diabète de type 1 frappant des sujets jeunes est observé le plus souvent en Europe et en Amérique du nord. Le diabète insulino-dépendant est le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent.

2.1. La prévalence

La prévalence représente le nombre de sujets atteints dans la population étudiée au cours d'une période donnée rapporté à l'ensemble des sujets observés.

Elle varie de 0,07 à 3,5/1000 dans le diabète insulino-dépendant. Les taux moyens seront trouvés au Danemark et en Grande-Bretagne¹⁻²⁻³.

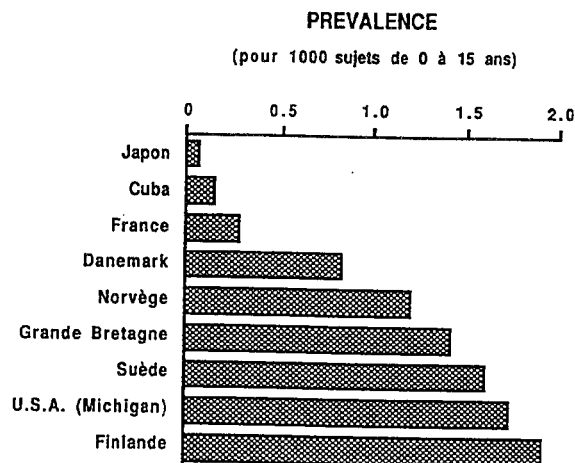


FIG. 9-1. - Prévalence du diabète insulino-dépendant dans 9 Etats chez les sujets âgés de 0 à 15 ans.

2.2. L'incidence

L'incidence est le taux de nouveaux cas apparaissant dans la population étudiée pendant une période donnée. L'incidence annuelle du diabète insulino-dépendant varie de 0,8 à 29,0/10⁵ pour des tranches d'âge allant de 0-14 à 0-20 ans.

En France⁴, une étude nationale et une autre menée dans le département du Rhône, ont révélé des chiffres de 3,7 à 4,7/10⁵.

2.3. L'âge de début

L'incidence présente généralement 2 pics, l'un entre 11 et 14 ans et l'autre (moins important) entre 5 et 8 ans. Le premier pic correspond à la poussée de croissance pré pubertaire, celui des filles précédera celui des garçons de 1 à 2 ans⁵.

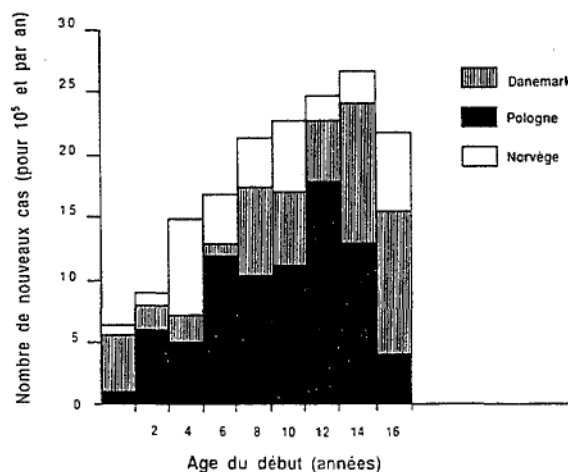


FIG 9-3. - Variations de l'incidence annuelle du diabète insulino-dépendant au Danemark, en Norvège et en Pologne en fonction de l'âge du début. (D'après [1, 16 25]).

2.4. Variations saisonnières

Plusieurs études ont évalué les variations saisonnières de l'incidence et montrent une augmentation de celle-ci durant les périodes froides (hiver, automne) et une réduction durant l'été, ceci chez les enfants en âge scolaire⁶⁻⁴.

En France, comme pour le Danemark, la Pologne ou la Norvège, on trouve un pic de l'incidence en hiver et automne.

3. Les marqueurs et les moyens de surveillance

3.1. La glycémie

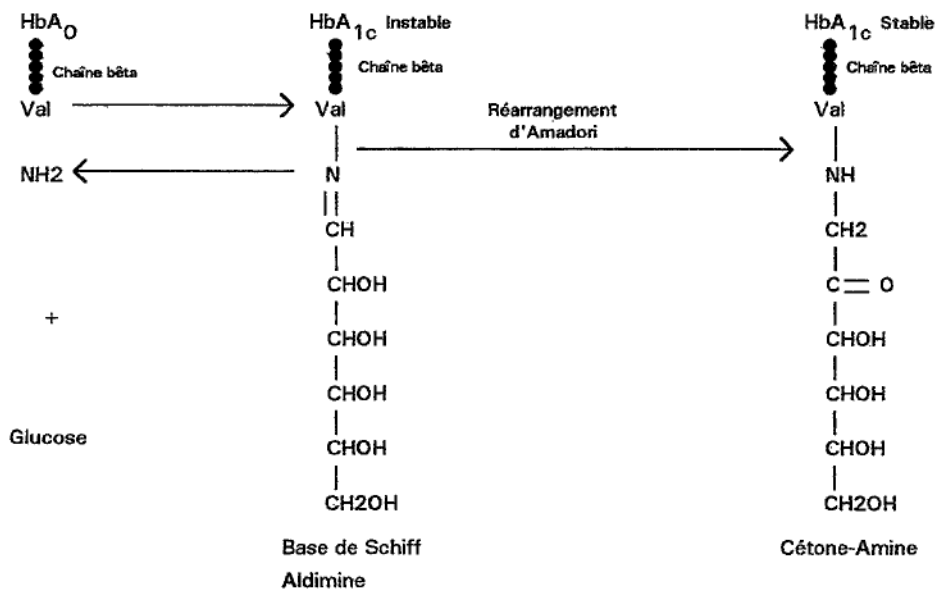
Le taux physiologique est de : 0,8 à 1,2 g/l (4,44 à 6,67 mmol/l).

Le diabétique doit contrôler sa glycémie de façon pluriquotidienne et, au besoin, il adaptera ses doses d'insuline en fonction de ses résultats.

3.2. L'hémoglobine glycosylée

La valeur normale est de : 5 +/- 0,5 %.

Au cours de sa vie (120 jours), le globule rouge est au contact du glucose sanguin. L'hémoglobine constitutive du globule rouge va subir un processus de glycosylation proportionnel à la concentration sanguine de glucose. Ce processus est irréversible, le glucose se liant d'abord à l'hémoglobine pour former une liaison aldimine qui devient ensuite une liaison stable de type cétone-amine.



Il en résulte que le dosage de l'hémoglobine glycosylée reflète la glycémie moyenne du sujet pendant les 3 mois qui ont précédé le dosage.

L'hémoglobine glycosylée constitue donc un paramètre fiable du contrôle de l'équilibre glycémique à long terme.

3.3. La glycosurie

Elle reflète une hyperglycémie qui déborde la capacité de réabsorption du rein. Elle doit être nulle.

3.4. L'acétonurie

Elle s'observe quand la dégradation des acides gras est importante. Les corps cétoniques seront formés à partir de l'acétyl coenzyme A.

Elle doit rester physiologique.

3.5. La tension artérielle

Une augmentation de la tension artérielle est souvent associée au diabète (30% des sujets diabétiques sont hypertendus), elle joue un rôle dans les complications. Un contrôle régulier tous les 2 mois est nécessaire.

3.6. Bilan annuel

Ce bilan est effectué pour dépister les complications dégénératives.

- On effectue :
- un fond d'oeil,
 - un dosage de la micro albuminurie,
 - un bilan infectieux,
 - un examen clinique sur le plan vasculaire,
 - une consultation dentaire.

Tous ces examens permettent une bonne surveillance biologique du malade .

4. Les complications du diabète ¹

Elles sont dues à différents phénomènes :

- la glycosylation,
- les troubles de l'homéostasie,
- une diminution de l'immunité.

4.1. Les complications chroniques

4.1.1. Les infections

Elles sont très fréquentes et constituent la deuxième cause de mortalité après les accidents vasculaires.

Les différents types d'infections rencontrés chez le diabétique sont :

- la tuberculose,
- les infections cutané-muqueuses (furoncle, anthrax, abcès, acné... dus à des germes pyogènes),
- les infections urinaires (cystite, prostatite, urétrite, pyélonéphrite),
- les mycoses.

4.1.2. Les complications dégénératives

Ce sont celles qui vont nous intéresser dans ce travail.

4-1-2-1 : Les complications vasculaires

Elles sont dues à un mécanisme vasculaire où sont impliqués les radicaux libres, le stress oxydatif.

On distinguera la microangiopathie et la macroangiopathie:

- la macroangiopathie est une atteinte des gros vaisseaux (artères cérébrales, viscérales, coronaires) Cette atteinte est l'athérosclérose.
- la microangiopathie correspond à une atteinte des petits vaisseaux. Elle est spécifique de la maladie diabétique .

Les manifestations cliniques de ces complications vasculaires sont :

- hypertension artérielle,
- insuffisance coronarienne,
- l'artérite des membres inférieurs,
- les troubles du rythme,
- la rétinopathie,
- la néphropathie.

4.1.2.2. La neuropathie diabétique

Il existe une altération des nerfs périphériques dont la cause serait la microangiopathie mais aussi l'accumulation de sorbitol et de fructose dans les nerfs.

4.2. Les complications aiguës

Ce sont les plus graves:

- Céto-acidose diabétique,
- Coma hypoglycémique,
- Coma hyperosmolaire,
- Coma par acidose lactique.

Les complications aiguës ne seront pas traitées dans ce travail. Parmi les complications dégénératives, seules la rétinopathie et la néphropathie seront étudiées ici.

5. Les complications dégénératives

5.1. La rétinopathie

C'est la plus fréquente et la plus inévitable des complications de la microangiopathie du diabète .

5.1.1. Incidence et prévalence de la rétinopathie

5.1.1.1. Rétinopathie non proliférante

Après 5 ans d'évolution du diabète, le risque de présenter une rétinopathie non proliférante augmente rapidement avec la durée du diabète⁷⁻⁸⁻⁹. Après 14 années d'évolution, la rétinopathie est présente chez la majorité des sujets⁷⁻⁸⁻⁹.

Pour certains, les années de diabète écoulées avant la puberté ne contribueraient pas à l'installation de la rétinopathie non proliférante .La puberté serait une période charnière¹⁰.

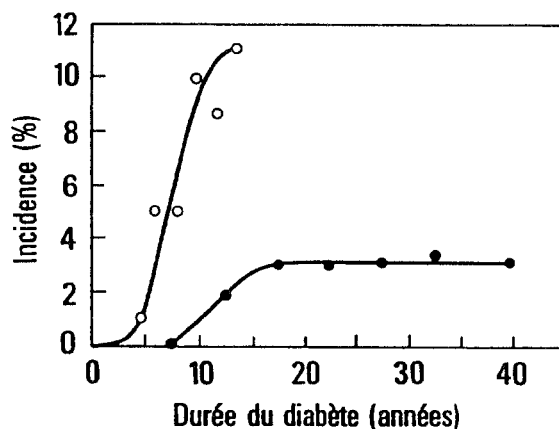


FIG. 23-2. – Incidence de la rétinopathie dans le diabète de type I, selon le type de la rétinopathie et la durée du diabète (d'après [89]).

○ : rétinopathie non proliférante ; ● : rétinopathie proliférante.

5.1.1.2. La rétinopathie proliférante

L'incidence de la rétinopathie proliférante augmente rapidement entre la 10^{ème} et la 15^{ème} année du diabète, c'est-à-dire au moment où la majorité des diabétiques présente une rétinopathie non proliférante¹¹.

Après 15 années, l'incidence reste stable à 3%.

5.1.1.3. Maculopathie

L'œdème maculaire survient chez un diabétique sur trois et généralement après 8 à 10 ans d'évolution.

5.1.2. Les facteurs de risque de la rétinopathie diabétique

5.1.2.1. Influence de l'ancienneté du diabète

Les travaux les plus récents démontrent qu'une durée de 5 ans de diabète est nécessaire pour qu'apparaissent les tous premiers signes de rétinopathie¹¹⁻¹²⁻¹³.

D'autres études ont permis de détecter 2 à 3% d'anomalies angiographiques avant 5 ans sur des sujets diabétiques de moins de 21 ans. Les lésions sont dans tous les cas toujours minimales. En revanche, passé le délai de 5 ans, la prévalence de la rétinopathie augmente rapidement.

A partir d'une étude¹⁴ faite pendant 5 ans sur un groupe de 231 enfants âgés de 13 à 21 ans, on a montré que la fréquence de la rétinopathie atteint :

- 14 % après 5 ans,
- 67 % après 10 ans,
- 92 % après 15 ans,
- 100 % après 20 ans de diabète.

D'autre part :

- le risque individuel moyen de rétinopathie non proliférante se situe à 9 ans de durée du diabète.

- le risque individuel moyen de rétinopathie préproliférante ou proliférante se situe à 14 ans.

Une importante étude rétrospective à long terme portant sur 292 diabétiques âgés initialement de moins de 21 ans et suivis pendant 20 ans a évalué le risque de rétinopathie proliférante grave.

Ce risque est :

- nul avant 5 ans,
- faible avant 10 ans,
- augmente très rapidement entre la 10^{ème} et la 15^{ème} année de diabète.

Au delà de 20 ans, la fréquence reste constante et aboutit à une proportion d'un tiers des cas de rétinopathie proliférante après 40 ans de diabète¹¹.

5.1.2.2. Influence du contrôle glycémique

Des auteurs ont évalué le contrôle glycémique par la valeur moyenne de l'hémoglobine glycosylée.

Ils précisent que le risque moyen de rétinopathie se situe à 9,1 ans d'ancienneté du diabète.

Lorsque l'élévation de l'hémoglobine glycosylée est inférieure à 10%, le délai est allongé à 10,8 ans, lorsque l'élévation est supérieure à 10%, le délai est raccourci à 8 ans.

De même, le risque de développer des formes graves de rétinopathie est influencé par les valeurs de l'hémoglobine glycosylée.

Pour une élévation inférieure à 10%, le risque se situe à 16,6 ans.

Pour une élévation supérieure à 10%, le risque se situe à 11,8 ans.

5.1.2.3. Influence de l'âge de début du diabète

Il apparaît¹² que le risque individuel moyen de rétinopathie se situe à 9 ans.

Il passe à 12 ans, si le diabète a débuté avant 4 ans.

Il est de 9 ans, si le diabète a débuté entre 5 et 10 ans.

Il passe à 6,6 ans, si le diabète a débuté après 10 ans.

De même, le risque de rétinopathie proliférante est plus important quand le diagnostic du diabète est fait entre 12 et 20 ans que lorsqu'il a débuté entre 0 et 11 ans. Cette différence ne persiste pas par la suite.

On note également¹¹ que la prévalence de la rétinopathie augmente avec l'âge de l'enfant de façon indépendante de la durée du diabète avec un pic à 15 ans.

Un diabète apparu très tôt dans l'enfance se complique donc en rétinopathie après un délai plus long qu'un diabète apparu dans la deuxième décennie .

5.1.2.4. Influence de la puberté

Il a été établi une corrélation étroite entre la rétinopathie et le développement pubertaire¹⁵.

La prévalence de la rétinopathie passe de 19% en période pré-pubertaire à 33% en période pubertaire et à 68% en période post-pubertaire.

Ce facteur est indépendant de l'hémoglobine glycosylée et de l'ancienneté du diabète.

On constate aussi que l'effet de la durée du diabète sur la prévalence de la rétinopathie n'est pas uniforme pendant la seconde décennie de la vie. A durée égale de diabète et indépendamment du niveau de contrôle glycémique, l'enfant de moins de 13 ans a un risque de rétinopathie proliférante plus bas que l'enfant de plus de 13 ans.

On évoque l'influence de facteurs hormonaux (hormone de croissance...) et des hormones sexuelles¹³.

5.1.2.5. Influence du sexe

Le sexe semble peut être jouer un rôle sur l'apparition de rétinopathie⁹⁻¹².

L'intervalle moyen entre le début du diabète et le développement de la rétinopathie est de 17 ans d'ancienneté de diabète chez le garçon et de 13 ans chez les filles.

5.1.3. Les différentes formes de rétinopathie

L'atteinte rétinienne est donc une expression très fréquente de la microangiopathie diabétique. L'évolution est progressive, favorisée par le mauvais équilibre glycémique.

5.1.3.1. La rétinopathie non proliférante

Elle est due à la présence de micro anévrismes responsables de quelques hémorragies.

On n'observe pas d'altération de l'acuité visuelle.

Elle représente le mode de début habituel de toute rétinopathie diabétique. L'atteinte pourra rester à ce stade durant toute la vie.

5.1.3.2. La rétinopathie proliférante

Elle est caractérisée par la formation de néovaisseaux provenant de la périphérie rétinienne. Il existe des possibilités d'hémorragies.

5.1.3.3. La maculopathie diabétique

C'est une rétinopathie non proliférante située au pôle postérieur de la rétine. Elle est responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.

Elle est due à un oedème maculaire avec parfois un phénomène d'ischémie. Elle pourra entraîner une occlusion de la veine centrale de la rétine.

5.1.3.4. Autres atteintes oculaires

- La dyschromatopsie diabétique,
- L'atrophie optique,
- Les atteintes du cristallin (cataracte , trouble de la réfraction , conjonctivite).

5.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la plus grave des complications du diabète. Une insuffisance rénale terminale se développe chez 20% à 40% des diabétiques de type 1¹⁶.

5.2.1. Incidence et prévalence de la néphropathie

5.2.1.1. L'incidence

Elle varie en fonction de l'âge mais surtout de l'ancienneté du diabète. Après un délai de 5 années de maladie, le risque d'atteinte augmente progressivement et présente un maximum entre 10 et 15 ans, puis décroît¹⁷.

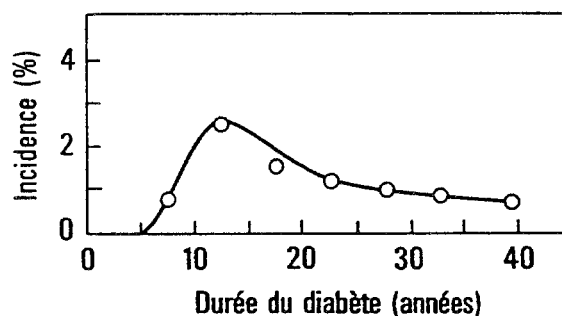


FIG. 23-4. - Incidence de la néphropathie dans le diabète de type I, selon la durée du diabète (d'après [89]).

5.2.1.2. La prévalence

Elle ne semble pas varier selon le sexe. Toutefois une augmentation de la prévalence chez les hommes a été rapportée¹⁸.

5.2.2. Mortalité

42 % des jeunes diabétiques suivis à long terme meurent au cours des 35 premières années de la maladie.

Chez ceux qui développent une néphropathie et une protéinurie permanente, le pronostic n'est pas favorable¹⁹. La plupart des patients sont décédés après 20 ans d'évolution²⁰.

En Angleterre, en 1982, 15% des hommes et 11,5% des femmes diabétiques sont morts de complications rénales²¹.

5.2.3. Epidémiologie

La néphropathie diabétique est la seule cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays développés. Le risque de néphropathie est le même pour le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Dans le diabète insulino-dépendant, la néphropathie frappe les patients adultes, mais les diabétiques les plus exposés sont ceux dont le diabète a commencé dans l'enfance ou l'adolescence¹⁷.

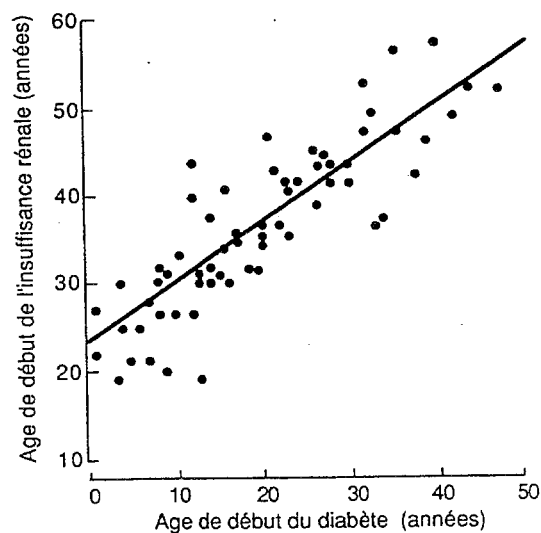


FIG. 25-2. - Relation entre l'âge de début du diabète insulino-dépendant et l'âge de début de l'insuffisance rénale, en moyenne 20 ans plus tard. (Extrait de [47]. Publié avec l'aimable autorisation de l'éditeur).

Le risque d'apparition de la néphropathie est à son maximum pendant la deuxième décennie d'évolution de la maladie, un diabète ayant débuté vers 10-12 ans menace de néphropathie vers l'âge de 20-35 ans.

La néphropathie atteint seulement 30% à 50% des diabétiques insulino-dépendants¹⁷⁻¹⁹⁻²², ce qui contraste avec la rétinopathie qui menace tous les diabétiques insulino-dépendants.

Ceci est compatible avec une susceptibilité génétique à la néphropathie, cohérente avec le diabète²³.

La néphropathie frappe surtout les malades mal équilibrés.

5.2.4. La clinique²⁴

La néphropathie diabétique se caractérise par l'apparition d'une protéinurie permanente dont le débit est supérieur à 300 mg/24 h. Ceci s'accompagne d'une hypertension d'apparition précoce et d'une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire.

L'évolution vers l'insuffisance rénale est le fait de la glomérulopathie diabétique. Cette complication ne se rencontre que très exceptionnellement chez l'enfant et l'adolescent.

Les lésions se développent sur de nombreuses années, il existe une longue période cliniquement silencieuse pendant laquelle des anomalies fonctionnelles peuvent être détectées. 15 à 20 ans plus tard, il apparaît une protéinurie permanente qui marque un tournant dans la maladie puisque la moitié des patients environ chez qui elle survient meurt dans les 7 ans qui suivent.

2ème PARTIE

**LE DIABETE ET LE
RISQUE PEROXYDATIF.**

Introduction.

L'oxygène est une molécule, indispensable à la vie, qui a permis le développement d'êtres multicellulaires. Il participe à une réaction essentielle à notre vie, la respiration, mais il peut aussi être toxique pour l'homme car il engendre la production de radicaux libres qui, s'ils sont en quantité trop importante, pourront être à l'origine de maladies inflammatoires, du risque athérogène, du vieillissement accéléré et du diabète.

Mais ces radicaux libres qui sont si toxiques participent aussi à des réactions physiologiques comme la phagocytose.

1. Définition

Un radical libre est soit un atome, soit une molécule possédant un électron célibataire non apparié sur son orbitale externe, il est donc très réactif.

Leur durée de vie est très brève (de l'ordre de la milliseconde).

Les radicaux libres oxygénés sont les suivants :

- le radical superoxyde : $O_2^{\bullet-}$
- le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2
- le radical hydroxyl : OH^{\bullet}
- les singulets d'oxygène : O_2^* et O_2^{**}

Ils dérivent tous de l'oxygène moléculaire. Ils se forment au cours de séquence réductrice résultant d'un transfert successif d'électrons.



Ils apparaissent du fait de la structure de l'oxygène qui est stable mais qui peut être activée par deux processus :

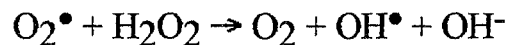
- soit par gain d'électron,
- soit par gain d'énergie.

Dans les deux cas, l'activation conduit à une forme nouvelle avec un électron célibataire et l'oxygène est hyper-réactif.

1.1. Les radicaux libres produits par gain d'électron

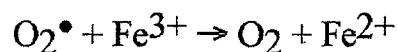
- L'anion superoxyde : $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet-}$
- Le peroxyde d'hydrogène : $2O_2^{\bullet-} + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Le peroxyde d'hydrogène fait partie de la famille des radicaux libres, car entre le peroxyde et l'anion on a une réaction possible à l'origine du radical hydroxyl : c'est la réaction d'Haber-Weiss.



Cette réaction est lente et probablement non effectuée dans les tissus vivants.

Par contre, la réaction de Fenton, faisant intervenir le fer (Fe^{2+}) pourra se produire in vivo puisque l'ion Fe^{2+} est très répandu dans les tissus.



- Le radical hydroxyl : $O_2 + 2 H_2O_2 \rightarrow 4 OH^{\bullet} + O_2$

1.2. Les radicaux libres produits par gain d'énergie

- L'oxygène singulet :

Par bombardement sur l'oxygène d'énergie (chaleur) ou de rayonnement, on a une modification de la configuration électronique et on pourra ainsi obtenir 2 radicaux réactifs, différents par leur niveau électronique.

- O_2^* : 22 Kcal au-dessus de l'état stable.
- O_2^{**} : 37 Kcal au-dessus de l'état stable.

2. Production physiologique des radicaux libres

2.1. Production lors des réactions d'oxydoréduction mitochondriales

Au cours de la respiration cellulaire, l'oxydation de l'acétyl coenzyme A (provenant des lipides, protides et glucides) dans le cycle de Krebs libère des électrons qui vont réagir avec l'oxygène et l'hydrogène pour former de l'eau. Cette réaction s'effectue par la voie de la cytochrome oxydase avec la production d'ATP.

C'est la réduction tétravalente de l'oxygène.

Mais 1% de l'oxygène subit une réduction progressive aboutissant à la formation de radicaux libres : O_2 , OH^\bullet , H_2O_2

2.2. Production de radicaux libres lors de la phagocytose

Les cellules spécialisées dans la formation des radicaux libres oxygénés sont les cellules phagocytaires, c'est-à-dire les polynucléaires et les macrophages.

- Le radical superoxyde :

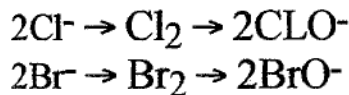
La formation de superoxydes est réalisée par un système enzymatique contenu dans la membrane plasmique de ces cellules, la NADP oxydase.



Il y a une forte consommation d'oxygène quand la cellule phagocytaire forme le superoxyde, c'est l'explosion respiratoire.

- Le peroxyde d'hydrogène : $2\text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
- Le radical hydroxyl : $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{O}_2$
- Les hypochlorites et hypobromites :

Ce sont aussi des espèces produites lors de la phagocytose par une enzyme, la myéloperoxydase qui oxyde les halogénures en halogènes, qui vont réagir avec l'ion superoxyde.



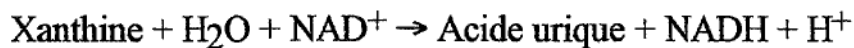
Les hypochlorites et hypobromites sont des acides encore plus réactifs que le radical superoxyde et le chlore sur les substances étrangères.

Tous ces agents ainsi formés au cours de la phagocytose vont donc tuer les éléments, les organismes ingérés par les macrophages ou les polynucléaires. Ils forment un important système de défense de notre organisme.

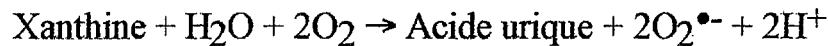
2.3. Production de radicaux libres par la xanthine-oxydase

Cette production est effectuée lors d'une circonstance anormale pour l'organisme : l'anoxie. En réalité, c'est au moment où le tissu anoxique reçoit à nouveau de l'oxygène que se forment les radicaux libres.

C'est la xanthine-déshydrogénase qui paraît responsable de cette formation. Son rôle physiologique est de déshydrogéner la xanthine :



Dans les conditions d'anoxie, cette enzyme se transforme et prend l'activité d'oxydase en conservant le même substrat :

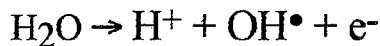


2.4. Formation de radicaux libres lors de l'irradiation

La formation des radicaux libres peut être induite par les radiations, radiations ionisantes ou radiations de la lumière UV.

Ils seront produits principalement au niveau de la peau (vieillessement), mais aussi au niveau du cristallin.

Ils proviennent de l'eau qui sera ainsi dissociée sous l'action des radiations :



2.5. Production de radicaux libres lors de la synthèse de prostaglandines

Lors de la phagocytose, certains radicaux libres vont être libérés dans le secteur extra cellulaire. Ils vont réagir avec les phospholipides membranaires et l'acide arachidonique des membranes est ensuite libéré par la phospholipase A2.

La cyclooxygénase va ensuite catalyser la réaction menant à la prostaglandine : PGG2, puis une peroxydase transforme celle-ci en prostaglandine H2 et en même temps libère des espèces radicalaires.

La PGH2 pourra engendrer la formation de thromboxanes et de prostaglandines, à l'origine de la vasodilatation, du chimiotactisme induisant l'afflux de polynucléaires et de macrophages et par conséquent la formation de radicaux libres.

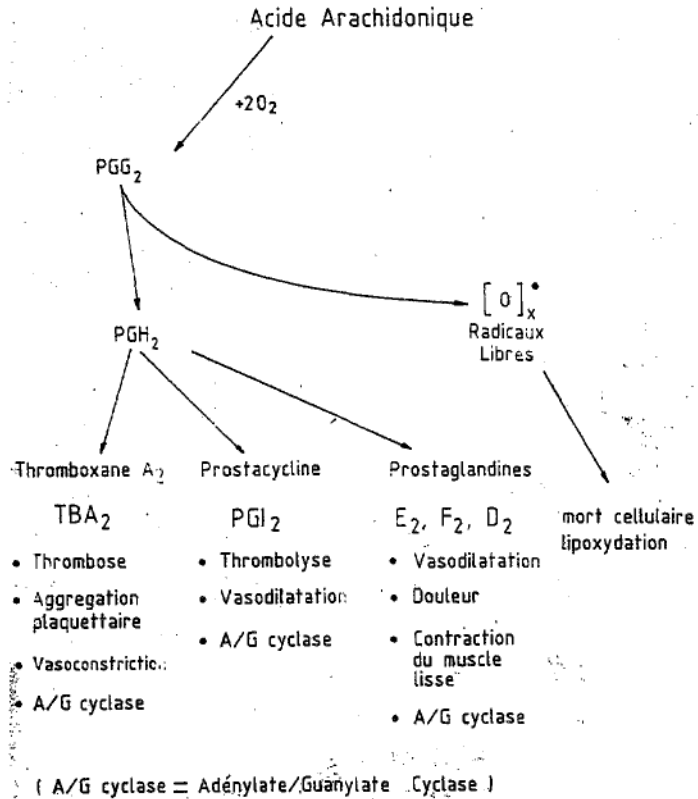


Fig. 6-15. — La voie cyclo-oxygénase dans la cascade arachidonique et le rôle des produits formés

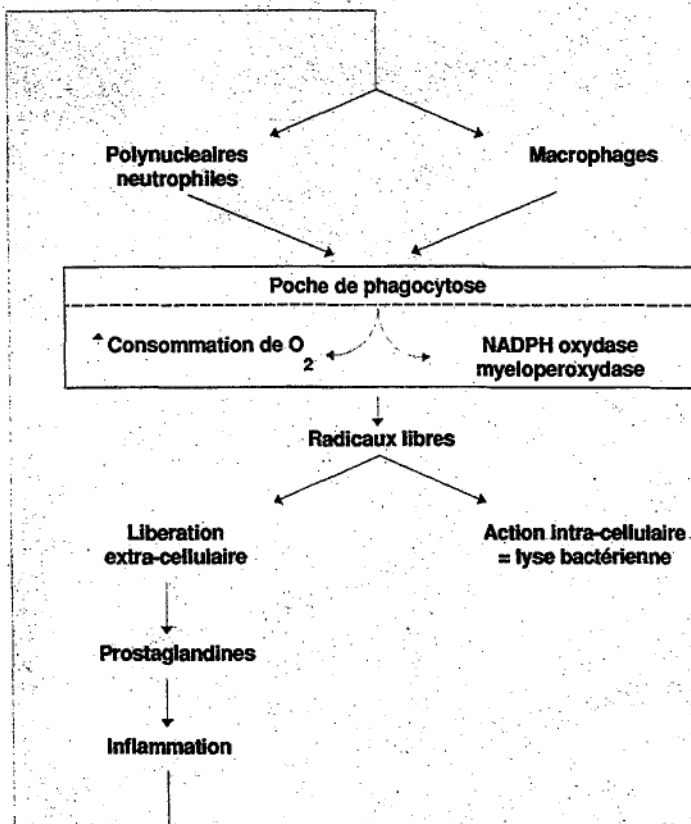


Schéma 2. Radicaux libres et défense anti-bactérienne. Les radicaux libres sont indispensables à la défense anti-bactérienne car ils ont deux actions : restant dans la cellule, ils attaquent les molécules bactériennes (membranes et autres organites). Libérés de la cellule infectée, ils participent à la formation de prostaglandines, et à l'augmentation des mécanismes inflammatoires.

3. Toxicité des radicaux libres

La toxicité très importante des radicaux libres repose sur le fait que ces derniers agissent sur des structures essentielles comme les lipides membranaires ou les acides nucléiques.

Ils sont normalement métabolisés, éliminés grâce à différentes enzymes : peroxydase, catalase, superoxyde dismutase. Si ces systèmes de défense sont dépassés, les radicaux libres engendrent la formation de lésions importantes.

Les radicaux libres vont agir principalement sur :

- les lipides membranaires,
- les protéines,
- les acides nucléiques.

3.1. Les lipides membranaires

L'effet des radicaux libres se porte essentiellement sur les acides gras polyinsaturés. Leur exposition à un radical oxygéné provoque des réactions radicalaires en chaîne à partir d'un carbone central des séquences divinyl-méthane.

Le radical hydroxyl attire un atome d'hydrogène qui laisse donc un électron non apparié sur le carbone central. L'acide gras devient lui-même un radical libre.

En présence d'oxygène se produisent des réactions successives, un réarrangement des doubles liaisons, l'apparition d'un autre radical libre d'acide gras, sur lequel se fixe l'oxygène pour former un peroxyde.

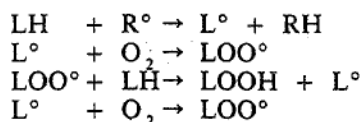


FIG. 6-11. — La peroxydation des lipides

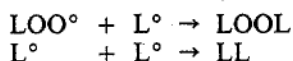


FIG. 6-12. — Recombinaison des radicaux, mettant fin aux réactions en chaîne

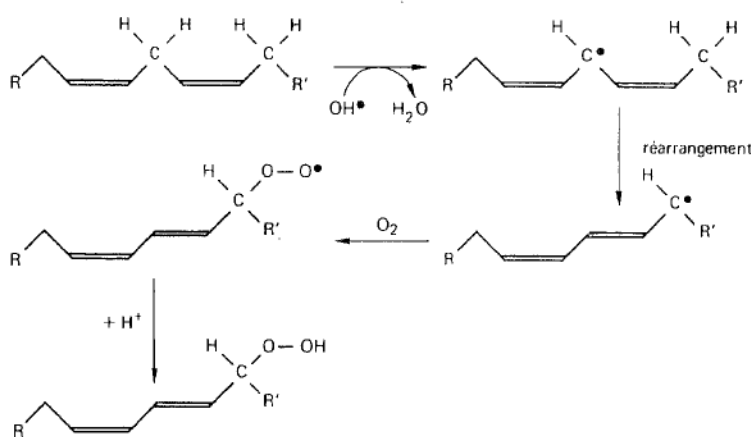


Fig. 3073. Mécanismes radicalaires se produisant sur un acide gras désaturé.

La peroxydation des acides gras pourra donc se produire sur les phospholipides membranaires.

Les radicaux libres vont entraîner le démaillage, la dénaturation ou même la lyse des membranes.

3.2. Les protéines

Les effets des radicaux libres sur les protéines comportent une oxydation des fonctions thiol, de la cystéine et des méthyles portés par le soufre de la méthionine. Il en résulte l'inactivation des thio-enzymes et des enzymes contenant de la méthionine au niveau du site actif.

Les fibrilles de collagène vont être aussi lentement clivées en peptides par les radicaux superoxydes et hydroxyls.

3.3. Les acides nucléiques

Au niveau des acides nucléiques, les radicaux libres vont provoquer des cassures et des anomalies chromosomiques. Dans ces réactions c'est le radical superoxyde qui est surtout incriminé.

Les rayons cosmiques, non absorbés par l'atmosphère, pourront être responsables de lésions de l'ADN.

Les radicaux libres sont donc à l'origine de nombreux dégâts :

- Dégradation du collagène,
- Dénaturation des protéines,
- Oxydation des lipides membranaires,
- Cassures de ADN.

Il en résulte différentes anomalies ou/et maladies :

- Inflammation,
- Vieillessement (apparition de dépôts de lipofuscine générée par les radicaux libres dans la maladie d'Alzheimer),
- Ischémie du myocarde,
- Cancer (lié aux propriétés mutagènes des radicaux libres),
- Cirrhose (l'alcool provoquant un stress oxydatif),
- Perturbations fonctionnelles (diabète),
- Mort cellulaire.

4. Moyens de défense de l'organisme contre les radicaux libres

Les radicaux libres oxygénés sont produits facilement dans presque tous les tissus; ils exercent des effets toxiques importants, s'ils ne sont pas détruits dès leur formation par des systèmes de défense divers regroupés en deux groupes :

- le premier groupe est constitué par des enzymes,
- le deuxième se compose de molécules, dont les concentrations cellulaires sont souvent élevées, et qui ont la propriété de fixer et de détruire les radicaux libres, en subissant parfois elles-mêmes de grandes transformations.

4.1. Les enzymes

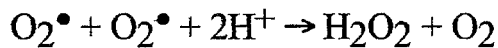
Elles vont être capables de transformer les radicaux libres.

Il en existe plusieurs :

- la superoxyde dismutase (SOD),
- la catalase (CAT),
- la glutathion-peroxydase (GPX).

4.1.1. La SOD

Les superoxyde-dismutases sont des enzymes catalysant la réaction de dismutation de l'oxygène.



L'apparition d'eau oxygénée n'est pas véritablement un progrès, car elle est toxique elle aussi.

Il existe 2 isoenzymes différentes ayant toutes les deux des oligo-éléments dans leurs structures :

- Cu-Zn SOD présente dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries.
- Mn-SOD présente dans la matrice des mitochondries.

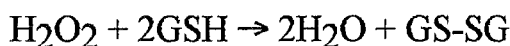
4.1.2. La CAT

Elle dégrade l'eau oxygénée en eau.

4.1.3. La GPX

Elle empêche l'oxydation due au peroxyde d'hydrogène.

Elle dégrade l'eau oxygénée en présence de glutathion réduit dont le rôle est de donner de l'hydrogène.



Cette enzyme est présente dans le cytoplasme et l'espace intermitochondrial. Elle est séléno-dépendante. Il existe aussi une glutathion S transférase, non séléno-dépendante, qui concourt de la même façon à la détoxification.

Ces peroxydases détoxifient la cellule des peroxydes formés.

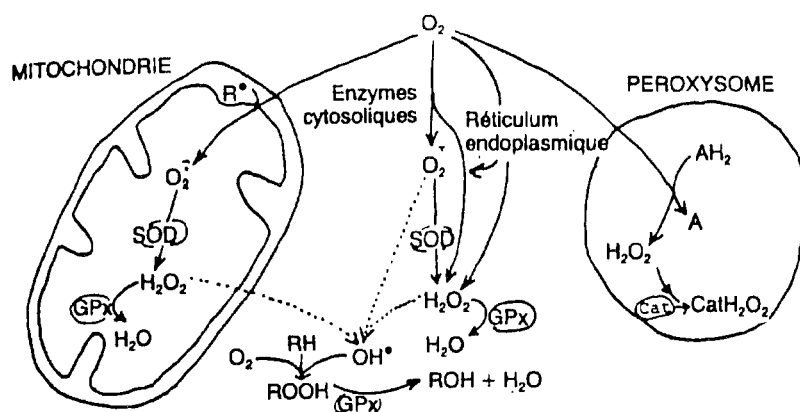


Figure 7 : Production et régulation des dérivés actifs de l'oxygène dans la cellule (d'après Neve, 1989)

4.2. Les antioxydants

Certaines substances ont la propriété de bloquer et de détruire les radicaux libres oxygénés, parfois en étant détruites elles-mêmes. Ces molécules sont appelées des "scavengers" (nettoyeurs). C'est le cas du glutathion, de la vitamine E, de l'ascorbate, du bêta carotène...

4.2.1. La vitamine C (ou acide ascorbique)

La vitamine C exerce une action activatrice sur la transcription de certains gènes, une action de cofacteur d'hydroxylation, mais surtout, en ce qui nous concerne ici, un effet antioxydant.

L'acide ascorbique a donc un rôle de protection contre les substances oxydantes. Dans la cellule il s'oxyde en acide déshydroascorbique afin de maintenir le taux normal de glutathion réduit, qui lui-même empêche certains groupements thiols de s'oxyder.

De même il pourrait détruire les radicaux libres oxygénés d'où son rôle de "scavenger".

Cette vitamine n'est pas synthétisée par l'homme.

2.2. La vitamine E

La vitamine E appartient au groupe des tocophérols. Elle n'est pas non plus synthétisée par l'homme, il faudra qu'elle soit apportée par l'alimentation, comme la vitamine C.

La vitamine E a une action protectrice sur les membranes cellulaires.

On aurait noté leur action activatrice sur la glutathion-peroxydase des globules rouges dont le centre actif contient du sélénium et cette vitamine maintiendrait le sélénium à l'état réduit.

Comme la vitamine C, La vitamine E possède un effet "scavenger".

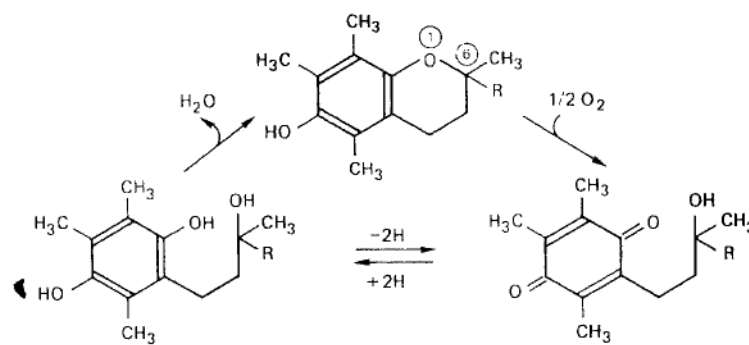


Fig 1725b. Ouverture du noyau chromane et fonctionnement de l' α -tocophérol dans les réactions d'oxydo-réduction.

Les oligo-éléments tiennent eux aussi une place importante dans la lutte contre les radicaux libres, en jouant un rôle dans l'activité des enzymes protectrices.

Ces oligo-éléments sont :

- le zinc,
- le cuivre,
- le sélénium,
- le manganèse.

4.2.3. Le zinc

Le zinc joue un rôle dans l'activité et le maintien de la superoxyde-dismutase et dans la protection contre les radicaux libres.

Dans une molécule de SOD on a deux atomes de zinc qui lui sont appariés. Leur perte induira une inactivation de l'enzyme.

Par ailleurs le zinc stabilise les membranes en se couplant aux groupements thiols et leur évite de réagir avec le fer. Il permet de maintenir une concentration élevée en métallothionines, riches en fonction thiol qui piège les radicaux libres. Il intervient ainsi dans la protection contre les radicaux libres.

4.2.4. Le cuivre

Il fait partie de la SOD érythrocytaire du foie et du cerveau. Il entre dans sa structure et, de ce fait, joue un rôle de protection de la cellule vis à vis des radicaux libres et de la peroxydation lipidique.

Il semblerait que le cuivre soit le métal actif de la SOD qui, comme nous l'avons déjà vu, possède dans sa structure des atomes de cuivre et de zinc.

Il faut savoir aussi qu'une augmentation importante du cuivre peut induire la production de radicaux libres et donc être nocive.

4.2.5. Le sélénium

Le sélénium est un élément essentiel de la glutathion peroxydase, il fait partie intégrante du site actif. On retrouve un atome de sélénium dans chacune des 4 sous-unités de la GPX.

Une carence en sélénium entraînera la perturbation du fonctionnement de la GPX et une production abusive de radicaux libres.

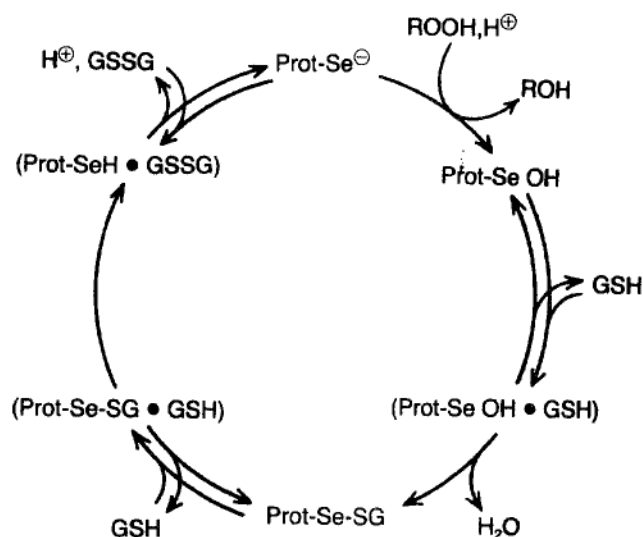


Figure 6 : Cycle catalytique du sélénium dans la glutathion peroxydase
(d'après NEVE, 1989)

4.2.6. Le manganèse

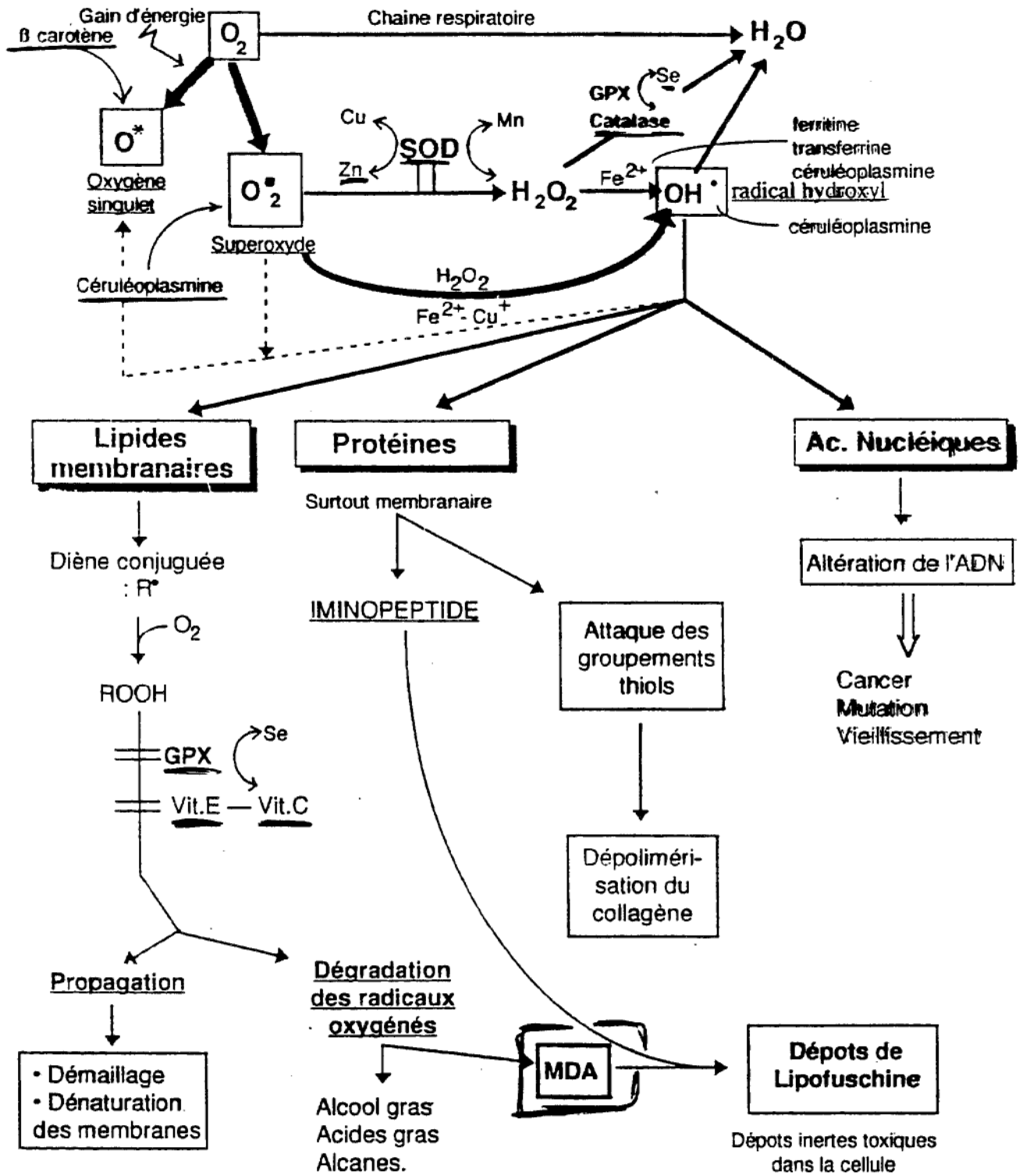
Le manganèse, sous forme trivalente, entre dans la composition de la SOD. La SOD à manganèse est composée de 4 sous-unités et contient 2 atomes de manganèse.

Son activité est faible à la naissance puis augmente et atteint celle de l'adulte au 20^{ème} jour.

L'activité hépatique de la Mn-SOD est corrélée avec le taux de manganèse. Le manganèse intervient donc lui aussi dans la protection contre les radicaux libres.

Schéma récapitulatif de la lutte contre les radicaux libres.

Figure 14 : Synthèse de l'origine, dégâts et moyens de lutte contre les radicaux libres



3^{ème} PARTIE

**LES RISQUES CHEZ
L'ENFANT**

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, le diabète est un désordre métabolique caractérisé par une glycémie importante dont les principaux symptômes sont la faim, la soif, la faiblesse et ceci pour les deux types de diabète, que ce soit le diabète insulino-dépendant de l'enfant ou le diabète non insulino-dépendant de l'adulte.

Dans les deux cas les radicaux libres de l'oxygène sont impliqués dans la maladie.

1. Défense anti-radicalaire et diabète

Beaucoup de diabétiques souffrent de sévères complications durant leur diabète et il semble que les radicaux libres en soient responsables.

Des variations dans l'activité de la superoxyde-dismutase (SOD), de la glutathion-réductase (GR), de la glutathion-peroxydase (GPX) et de la catalase (CAT) ont été observées en effet dans les tissus d'animaux diabétiques, chez l'adulte et l'enfant diabétiques.

1.1. Résultats obtenus chez des rats²⁵

L'activité des enzymes antiradicalaires a été mesurée dans les tissus d'animaux avec des diabètes induits chimiquement.

1.1.1. La SOD

- Matkovics et al²⁶ montrent, chez des rats diabétiques depuis 2 mois, une diminution de l'activité de la SOD dans le foie, la rate, le rein, le coeur, les testicules, le muscle squelettique et les globules rouges.

Mais l'activité totale n'est pas changée dans le poumon et le cerveau.

- Pour Crouch et al²⁷, l'activité de la Cu-Zn SOD dans les érythrocytes et la rétine est diminuée.

Mais aucun changement d'activité de la SOD n'a été observé dans le poumon, le cerveau, le rein et le foie.

- Loven et al²⁸ mettent en évidence que l'activité de la Mn SOD est inchangée dans le cortex rénal des animaux diabétiques.

Mais l'activité de la Cu-Zn SOD est diminuée dans le rein, les érythrocytes et le foie des rats diabétiques.

- Nishida et al²⁹ trouvent que l'activité de la SOD est diminuée dans la rétine des rats diabétiques, mais aucun changement n'est révélé dans la cornée, le cristallin, le foie, le rein.

1.1.2. La CAT

L'activité de la CAT chez les rats diabétiques est augmentée dans le foie, les reins, les testicules, les érythrocytes, mais diminuée dans la rate²⁶.

L'activité de la CAT hépatique de rat femelle diabétique dont le diabète est induit par la streptozotocine n'est pas significativement diminuée du 30^{ème} au 60^{ème} jour après l'induction du diabète mais diminue au 90^{ème} jour³⁰.

1.2. Résultats obtenus chez l'adulte²⁵

- Kaji et al³¹ n'observent pas de changement dans l'activité de la SOD érythrocytaire chez 60 femmes avec le diabète de type 2.

- Nath et al³² montrent une réduction de l'activité de la SOD cytoplasmique et mitochondriale des leucocytes.

- En ce qui concerne l'activité de la CAT, Kaji et al³¹ ne rapportent aucun changement au niveau des érythrocytes des diabétiques de type 1 et 2 traités.

- Pour la CAT, trois études différentes montrent chez des sujets diabétiques de type 2 des niveaux de GPX érythrocytaire diminués³³, augmentés²⁶ et inchangés³¹. L'activité de la GPX chez des enfants diabétiques traités par l'insuline n'est pas significativement changée.

Tous les résultats obtenus divergent selon les études effectuées.

1.3. Résultats obtenus chez l'enfant diabétique

◆ Jos et al³⁴, en 1990, ont étudié l'activité des enzymes anti-oxydantes dans le diabète de l'enfant et l'adolescent, âgés de 2 à 25 ans.

L'activité des enzymes a été dosée dans les érythrocytes des enfants et adolescents, et les résultats ont été analysés en fonction de différents facteurs :

- antécédents familiaux,
- âge, sexe, durée d'évolution,
- présence de complications,
- niveau de contrôle métabolique.

Les malades ont donc été répartis en 5 groupes :

- 1 : Age et sexe (4 sous-groupes)
 - a- 35 filles de 2 à 12 ans
 - b- 75 filles de 12 à 25 ans
 - c- 41 garçons de 2 à 12 ans
 - d- 63 garçons de 12 à 25 ans
- 2 : Présence ou non d'antécédents familiaux (3 sous-groupes)
 - a- 102 pas ATCD
 - b- 68 ATCD familiaux de DID
 - c- 44 ATCD familiaux de facteurs de risques athérogènes
- 3 : Durée du DID (3 sous-groupes)
 - a- 32 0,1 à 1 an
 - b- 91 1 à 5 ans
 - c- de durée supérieure à 5 ans
- 4 : Equilibre métabolique du DID (hémoglobine glycosylée)
 - a- 49 bon : 4,6 % à 7 %
 - b- 69 moyen : 7 % à 9 %
 - c- 96 médiocre : supérieur à 9 %

5 : Influence des complications microangiopathiques

a- 7 sujets porteurs de rétinopathie

b- 8 sujets sans complications rétinienne

Le groupe de sujets témoins est composé de 37 enfants.

Les résultats sont les suivants (tableaux 1 et 2, page 48) :

- On note que l'activité des enzymes est comparable dans les sous-groupes de malades et de témoins.

- L'analyse des valeurs enzymatiques en fonction de l'équilibre du diabète, de sa durée, de l'existence d'antécédents familiaux ne relève aucune différence significative entre les différents sous-groupes.

- C'est seulement dans le sous-groupe des diabétiques porteurs d'une rétinopathie qu'on met en évidence un abaissement significatif de l'activité de la GPX :

- sujets avec rétinopathie : GPX = 5,70 +/- 2,10 mmol/min/mgHb
- sujets sans rétinopathie : GPX = 8,70 +/- 2,03 mmol/min/mgHb

Des résultats comparables ont été obtenus par Hägglof et coll, qui dans une étude portant sur 9 sujets de 8 à 16 ans, ont observé un abaissement des activités de la SOD et de la GPX dans les érythrocytes³⁵.

Toutefois d'autres auteurs n'ont montré aucune variation de la GPX érythrocytaire³⁶, alors que certains autres ont noté une augmentation de l'activité de la GPX³⁷.

Le résultat de cette étude de Joss et al est à rapprocher de celui de Godin et coll³⁸ qui ont trouvé un abaissement de la GPX chez 40 sujets atteints de diabète de type 2 avec une réduction maximale dans le groupe des malades porteurs d'une rétinopathie.

Tableaux des résultats :

TABLEAU I. — Activités enzymatiques érythrocytaires en fonction de l'âge et du sexe

	<i>N</i>	<i>SOD</i> (unités/mg Hb)	<i>GRD</i> (nmol/min/mg Hb)	<i>GPX</i> (nmol/min/mg Hb)
A. Sujets témoins				
Filles de 2 à 12 ans	10	1,69 ± 0,14	4,28 ± 0,46	6,64 ± 2,04
Garçons de 2 à 12 ans	7	1,88 ± 0,20	5,15 ± 1,70	5,92 ± 0,74
Filles + garçons de 2 à 12 ans	17	1,76 ± 0,19	4,64 ± 1,18	6,34 ± 1,64
.....				
Sujets féminins de 12 à 25 ans	14	1,65 ± 0,15	4,07 ± 0,85	8,08 ± 1,81
Sujets masculins de 12 à 25 ans	6	1,54 ± 0,13	3,58 ± 0,93	6,86 ± 0,36
Ensemble des sujets de 12 à 25 ans	20	1,63 ± 0,15	3,93 ± 0,88	7,72 ± 1,61
.....				
B. Sujets atteints de diabète insulino-dépendant				
Filles de 2 à 12 ans	35	1,71 ± 0,26	4,58 ± 0,77	6,66 ± 1,39
Garçons de 2 à 12 ans	41	1,73 ± 0,19	4,00 ± 0,86	6,23 ± 1,72
.....				
Sujets féminins de 12 à 25 ans	75	1,63 ± 0,17	4,09 ± 0,93	7,45 ± 1,80
Sujets masculins de 12 à 25 ans	63	1,62 ± 1,16	4,03 ± 1,74	6,72 ± 1,92

TABLEAU II. — Activités enzymatiques érythrocytaires en fonction de divers paramètres

A) Antécédents familiaux de diabète ou de maladies athérogènes					
Antécédents	<i>N</i>	Age (m ± D.S.)	<i>SOD</i> (unités/mg Hb)	<i>GRD</i> (nmol/min/mg Hb)	<i>GPX</i>
Néant	102	14,3 ± 6,8	1,65 ± 0,19	3,90 ± 0,83	7,04 ± 1,75
DID	68	14,1 ± 3,6	1,66 ± 0,22	4,33 ± 0,75	6,72 ± 1,97
Autres maladies athérogènes *	44	14,6 ± 6,1	1,65 ± 0,17	4,32 ± 0,91	6,75 ± 1,78
* Hypertension artérielle, diabète non-insulino-dépendant, hyperlipidémies					
B) Durée du diabète					
de 0,1 à 1 an	32	10,8 ± 5,5	1,76 ± 0,26	4,24 ± 0,92	6,40 ± 1,91
de 1 à 5 ans	91	14,1 ± 7,2	1,63 ± 0,16	4,06 ± 0,87	6,72 ± 1,83
de 5 à 20 ans	91	15,5 ± 3,4	1,65 ± 0,18	4,19 ± 0,81	7,18 ± 1,71
C) Equilibre métabolique					
HbA1c < 7 %	49	14,0 ± 6,6	1,67 ± 0,22	3,86 ± 0,69	6,71 ± 1,76
7 < HbA1c < 9 %	69	13,6 ± 5,1	1,65 ± 0,17	4,16 ± 0,86	6,90 ± 1,76
HbA1c > 9 %	96	14,7 ± 3,4	1,66 ± 0,19	4,28 ± 0,89	6,94 ± 1,88

TABLEAU III. — Activités enzymatiques érythrocytaires chez les sujets diabétiques insulino-dépendants porteurs d'une rétinopathie

Sujets DID	<i>N</i>	Age (m ± D.S.)	<i>SOD</i> (unités/mg Hb)	<i>GRD</i> (nmol/min/mg Hb)	<i>GPX</i>
+ rétinopathie	7	17,2 ± 2,8	1,68 ± 0,16	4,08 ± 1,27	5,70 ± 2,10 *
sans rétinop.	8	17,7 ± 2,2	1,64 ± 0,19	3,90 ± 0,97	8,70 ± 2,03

* $p < 0,02$

Il semble donc que l'abaissement de la GPX puisse être associé à la microangiopathie rétinienne chez les malades diabétiques.

Cette réduction de la protection enzymatique expose les diabétiques à l'action nocive des radicaux libres.

En ce qui concerne la SOD, là aussi les résultats divergent. En effet, cette étude ne montre aucune variation de son activité, alors que nous venons de le voir, Hägglof et coll³⁵ mettent en évidence une diminution de la SOD dans les érythrocytes de sujets diabétiques ainsi que Matkovics et coll³⁷, Watala et coll³⁶.

D'autre part, Asayama et coll³⁹ ont décrit chez 21 jeunes diabétiques une augmentation isolée de la Cu-Zn SOD dans les érythrocytes sans modification de la CAT, ni de la GPX.

◆ Une deuxième étude³⁵ montre l'activité de la Cu-Zn superoxyde dismutase, de la Mn superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion peroxydase dans les lymphocytes et érythrocytes des enfants diabétiques.

L'activité de ces enzymes antioxydantes est étudiée chez neuf enfants diabétiques âgés de 8 à 16 ans dont le diabète évolue depuis plus de 2 ans (5,1 +/- 3 ans).

Cette activité est comparée à celle d'enfants non diabétiques âgés de 7 à 16 ans, en bonne santé.

Les deux groupes d'enfants ne montrent aucun signe de maladie infectieuse.

- Les premiers résultats montrent des variations importantes de l'hémoglobine glycosylée chez les enfants diabétiques, mais pas pour les enfants témoins:

- enfants diabétiques : hémoglobine glycosylée = 8,3 à 19,9 %
- témoins : hémoglobine glycosylée = 8 %

Ceci signifie que la glycémie moyenne des 3 mois précédents le dosage est bien supérieure à la normale chez les enfants diabétiques.

- En ce qui concerne l'activité des enzymes, différents résultats sont apparus en fonction des différentes enzymes mais aussi en fonction de leur localisation (érythrocytes où lymphocytes).

Dans les érythrocytes

Table 1.
Enzyme analysis in erythrocytes.

CuZn superoxide dismutase U/mg haemoglobin	Catalase U/mg haemoglobin	Glutathione peroxidase U/mg haemoglobin
Juvenile diabetes		
51.1 ± 2.5 (n = 9)	146 ± 20 (n = 9)	16 ± 4.5 (n = 9)
Controls		
57.6 ± 4.1 (n = 21)	153 ± 14 (n = 21)	20.6 ± 6.0 (n = 17)
P < 0.001	n. s.	P < 0.05

The means and the standard deviations are given. The figures on the lowest line give the results of statistical analysis of the mean values of the patients compared to the means of the controls by double-tailed Student's *t*-test. n. s. = not significant.

- La catalase : son activité érythrocytaire n'est pas différente chez les enfants diabétiques et les témoins.

- La glutathion peroxydase : son activité est diminuée chez les enfants diabétiques. Ce résultat est à rapprocher de celui de Jos et coll comme nous l'avons vu dans l'étude précédente.

- La superoxyde dismutase : on sait qu'il existe deux types de SOD dans les cellules, l'une est située dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire des mitochondries, c'est la Cu-Zn SOD; l'autre, Mn SOD, se trouve dans la matrice des mitochondries.

Dans les érythrocytes, seule est contenue la Cu-Zn SOD.

L'activité de cette enzyme est diminuée chez les diabétiques: 51,1 U/mg hémoglobine contre 57,6 chez les témoins.

Là aussi, les résultats divergent selon les auteurs.

Dans les lymphocytes

Table 2.
Superoxide dismutase analysis in lymphocytes.

	CuZn superoxide dismutase U/mg protein	Mn superoxide dismutase U/mg protein
Juvenile diabetes	138 ± 40 (n = 8)	3.9 ± 2 (n = 8)
Controls	143 ± 30 (n = 21)	4.4 ± 1.4 (n = 21)
	n. s.	n. s.

The means and the standard deviations are given. The figures on the lowest line give the results of statistical analysis of the mean values of the patients compared to the means of the controls by double-tailed Student's *t*-test. n. s. = not significant.

Ici l'activité de la Cu-Zn SOD et de la Mn SOD n'est pas significativement différente chez les diabétiques et les témoins.

Il est donc apparu que certaines enzymes comme la glutathion peroxydase et la Cu-Zn superoxyde dismutase ont leur activité diminuée chez les jeunes diabétiques, ce qui implique qu'une augmentation de la production de radicaux libres a bien lieu.

Or ces radicaux libres vont induire de nombreux dommages cellulaires et tissulaires, notamment au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans et de bien d'autres cellules, d'où leur implication dans le diabète et ses complications.

2. Lipoperoxydation et diabète⁴⁰⁻⁴¹

La peroxydation lipidique est impliquée dans de nombreux désordres dégénératifs, notamment dans le diabète.

Les lipides hydroperoxydés (LHP) sont produits à partir des acides gras à longue chaîne polyinsaturés des membranes par l'intermédiaire de réactions radicalaires impliquant l'oxygène et des cations métalliques comme le cuivre et le fer.

Dans la circulation systémique, les lipides hydroperoxydés sont transportés par les lipoprotéines de haute et de basse densité.

L'évaluation quantitative des lipides hydroperoxydés va se faire grâce au "thiobarbituric acid test" qui permettra d'obtenir les taux de TBARS (thiobarbituric acid reacting substance) et de les comparer entre eux.

2.1. Etude effectuée chez le rat⁴¹

Une étude effectuée chez des rats diabétiques montre une diminution du taux de TBARS chez les malades par rapport aux témoins. En effet, la formation de TBARS dans le coeur des rats diabétiques est significativement plus basse que pour les rats témoins, il en est de même pour le rein.

Les résultats montrent aussi un accroissement de la vitesse de formation des TBARS chez les rats malades.

Les auteurs suggèrent que cette diminution du taux de TBARS peut être attribuée à l'augmentation de la résistance aux dommages oxydatifs; des résultats similaires, renforçant cette hypothèse, ont été rapportés chez l'homme : augmentation des niveaux de la GSH²⁵, de l'activité des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPX dans les tissus humains.

tableau des résultats :

TABLE II

In vivo TBARS, lipid hydroperoxides, total glutathione and lipid phosphorus contents in the hearts and kidneys of normal and diabetic rats ($n = 4$ /group)
All values are $\bar{x} \pm S.D.$ Each value is an average of four individual determinations. TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances.

	Heart		Kidney	
	normal	diabetic	normal	diabetic
TBARS (nmol/ μ mol lipid P)	3.78 \pm 0.77	2.08 \pm 0.51 ^a	4.10 \pm 0.20	3.74 \pm 0.57
Decrease in TBARS from normal		45%		9%
Lipid hydroperoxides (nmol/ μ mol lipid P)	29.30 \pm 2.02	24.16 \pm 1.03 ^{ab}	6.37 \pm 0.92	5.97 \pm 1.74
Decrease in lipid hydroperoxides from normal		18%		6%
Glutathione (GSH) (μ g/g wet wt. tissue)	238.26 \pm 9.56	305.50 \pm 78.65	238.43 \pm 63.31	287.72 \pm 72.73
Increase in GHS from normal		28%		13%
Lipid phosphorus (μ mol/g wet wt. tissue)	28.20 \pm 2.50	24.30 \pm 0.83	28.23 \pm 1.05	32.03 \pm 1.73 ^a

^a Significantly different ($P < 0.05$) from the normal value by Student's *t*-test.

^b $n = 3$.

Neither glucose nor ketones were detected in the control animals. Trace amounts of urine protein were occasionally noted in all groups.

Products of lipid peroxidation in vivo

In vivo contents of TBARS, lipid hydroperoxides, GSH and lipid phosphorus were determined in the

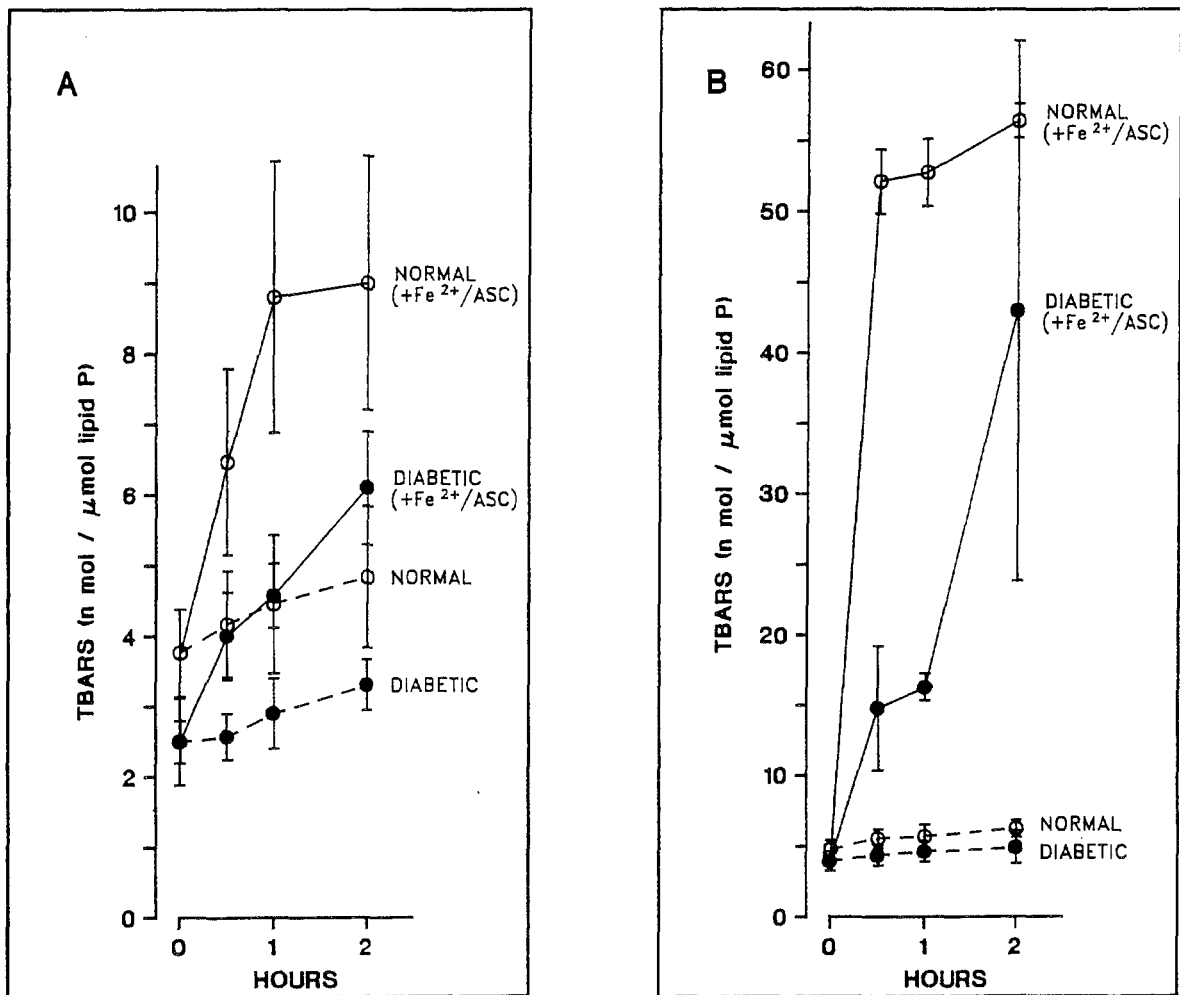


Fig. 1. Formation of TBARS in vitro in the homogenates of diabetic (●) and normal (○) rat heart (Panel A) and kidney (Panel B) in the presence (—) and absence (---) of 0.1 mM Fe²⁺ (FeSO₄) and 1.0 mM ascorbate. The final 1.0 ml of incubation medium contained 3.6–5.0 mg protein and was incubated at 37°C and pH 7.4. TBARS were determined at the end of each incubation period as described in Materials and Methods. Each point is an average ± S.D. of three to four individual experiments.

2.2. Etude chez l'adulte

Une étude⁴² montre que le taux de TBARS dans le plasma de sujets non malades est de $0,6 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ avec aucune différence selon le sexe.

Chez les patients diabétiques, le taux de TBARS est élevé de 33% par rapport aux contrôles.

Pour les diabétiques souffrant de complications (néphropathie, rétinopathie, microangiopathie), on observe une élévation de 44% à 50% du taux de TBARS.

Table 1. Lipid Peroxide Concentration in Plasma*

Specimen	Time After Induction of Diabetic Condition			
	Baseline	10 days	22 days	39 days
STZ-diabetes	0.39 ± 0.24 (n = 24)	2.90 ± 0.92 (n = 21)	6.19 ± 1.28 (n = 17)	0.17 ± 0.01 (n = 10)

* $\mu\text{mol/l}$ TBARS

Une autre étude⁴³ montre une augmentation de 61% en TBARS chez des malades non correctement suivis mais aucun changement chez des malades bien équilibrés.

Chez l'adulte, il apparaît que le taux de lipides hydroperoxydés soit augmenté avec la maladie. Or la formation des lipides hydroperoxydés est un véritable danger pour le diabétique, du fait de leurs rôles dans l'altération des structures membranaires surtout au niveau des cellules sensibles au stress oxydatif (comme les cellules de la rétine).

L'initiation radicalaire et donc la formation des lipides hydroperoxydés peuvent avoir lieu au niveau de nombreuses variétés de cellules, mais spécialement dans les organes qui présentent une déficience en mécanismes de défense anti-radicalaire (exemple : le pancréas a un taux de peroxydase normalement bas et les îlots vont être prédisposés aux lésions oxydatives⁴⁴).

2.3. L'enfant⁴⁵

Une étude sur la concentration en lipides peroxydés du sérum d'enfants atteints d'un diabète insulino-dépendant a permis de mesurer les niveaux de lipoperoxydation dans le sérum d'enfants diabétiques.

L'étude a été effectuée chez 29 enfants, 14 garçons et 15 filles, âgés de 11 ans +/- 11 mois en moyenne. La durée de leur diabète est de 4 ans. Ils sont tous traités à l'insuline et ont une alimentation appropriée (60% d'hydrate de carbone, 25% de lipides, 15% de protéines).

Aucun patient ne souffre de rétinopathie ou de néphropathie proliférative.

Cette étude montre que :

- Le contrôle glycémique est bon pour la plupart des malades.
- L'hémoglobine glycosylée (Hb A1c) a un taux moyen de 9,2%.
Ce deuxième résultat indique que les enfants ne sont pas bien équilibrés.

La table 1 nous donne les niveaux de lipoperoxydation chez les enfants diabétiques et chez les témoins.

Elle montre que :

- le taux de triglycérides des enfants diabétiques et des témoins est semblable.
- le cholestérol total est légèrement plus important chez les diabétiques que pour les témoins, de même pour les HDL-Cholestérol.
- la concentration en cholestérol non apparenté au HDL est le même ou sensiblement dans les deux groupes.
- la concentration totale des lipides peroxydés du sérum est similaire dans les deux groupes.
- la concentration des lipides peroxydés des HDL est plus importante chez les diabétiques que pour les témoins.

Table 1. Serum lipids, apolipoproteins and lipid peroxide in control and diabetic children

		Controls (n = 10)	Diabetics (n = 29)	p-value
T-Chol	(mg/dl)	153 ± 9	170 ± 6	ns
HDL-C	(mg/dl)	52 ± 3	65 ± 2	p < 0.01
(T-HDL)-C	(mg/dl)	101 ± 11	105 ± 6	ns
Atherogenic Index		2.08 ± 0.35	1.71 ± 0.12	ns
Triglyceride	(mg/dl)	68 ± 7	74 ± 6	ns
Apo A ₁	(mg/dl)	148 ± 7	155 ± 5	ns
Apo A ₂	(mg/dl)	44.2 ± 6.3	26.1 ± 1.1	p < 0.01
Apo B	(mg/dl)	95 ± 7	60 ± 3	p < 0.001
Total-LPO	(nmol/ml)	2.88 ± 0.14	2.78 ± 0.08	ns
(T-HDL)-LPO	(nmol/ml)	1.83 ± 0.12	1.58 ± 0.06	ns
HDL-LPO	(nmol/ml)	1.05 ± 0.05	1.20 ± 0.04	p < 0.05

Data are expressed as means ± SEM. Statistical significance was determined by unpaired t test. Abbreviations in the table: T-Chol, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; (T-HDL)-C, T-Chol minus HDL-C; Total-LPO, lipid peroxide in whole serum; (T-HDL)-LPO, lipid peroxide in (T-HDL) fraction; HDL-LPO, lipid peroxide in HDL fraction.

Nous voyons donc ici que, chez l'enfant dont le diabète est assez récent (4 ans), le taux de lipides peroxydés n'est pas augmenté, mais nous savons que ces enfants ne souffrent d'aucunes complications, ce qui explique ces résultats.

Seuls les lipides peroxydés associés aux HDL sont augmentés et ceci serait dû à l'hyperinsulinisme périphérique, engendré par les injections d'insuline sous-cutanées, qui activent la lipoprotéine-lipase et facilitent la production des HDL.

D'après tous ces résultats, on peut conclure que la lipoperoxydation est plus importante chez un diabétique, dont la maladie évolue depuis plusieurs années, par rapport à un sujet non malade.

Cette lipoperoxydation reflète une attaque radicalaire des lipides membranaires des tissus périphériques, suggérant des dommages membranaires dans le diabète et donc de nombreuses complications.

3. La peroxydation protéique⁴⁶

Comme les lipides, les protéines vont être altérées suite à l'hyperglycémie dans le diabète.

En effet le glucose, dans certaines conditions physiologiques, va être oxydé et générer des radicaux libres (figure 2) en même temps que des molécules dicarboxyles, des kétoaldéhydes (scheme 1).

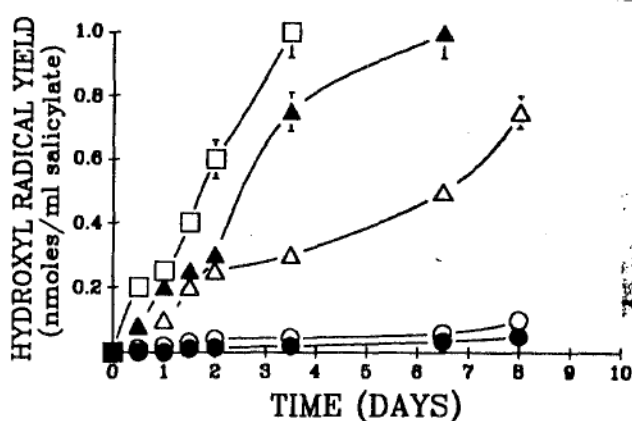


FIG. 2. Production of free radicals by glucose. Generation of fluorescent benzoic acid (308 nm excitation/410 nm emission) hydroxylation products was measured for 8 days. Incubations at 37°C consisted of 1 mM benzoic acid, 100 mM potassium phosphate (pH 7.2), 25 mM glucose, and increasing concentrations (from 0 to 100 μM) of copper sulfate with 0 (○), 10 (△), 50 (▲), or 100 (□) μM copper sulfate added. Pentetic acid (1 mM; ●) is included as control. Values are expressed as salicylate equivalents and are means ± SD.

Cette production de radicaux libres est dépendante de la présence d'un métal de transition, le cuivre. D'après la table 1, on remarque bien que la production de dicarboxyles est moindre en l'absence de cuivre.

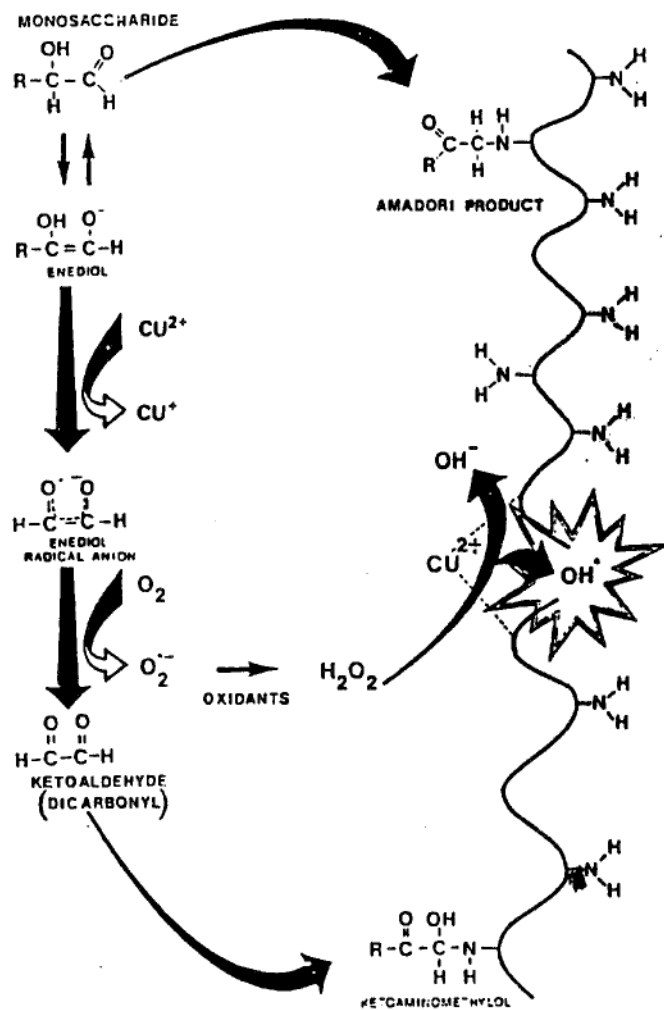
TABLE I
Glucose Oxidation and Dicarboxyl Production

Incubation	μM Methylglyoxal equivalents
Glucose	0.7 ± 0.05
Glucose/DETAPAC	0.35 ± 0.01

25 mM glucose in the presence and absence of 1 mM DETAPAC was incubated at 37°C for 3 days in 100 mM potassium phosphate (pH 7.2). Dicarboxyl production was measured using the Girard T assay and quantified as methylglyoxal equivalent.

Au niveau des protéines, le glucose, le kétoaldéhyde pourront se lier au groupement amino et former des produits d'Amadori.

D'autre part, les radicaux libres entraîneront des cassures au niveau des protéines, à l'origine d'altérations structurales profondes.



SCHEME I *Substrate Oxidation-Derived Damage.* Autoxidisable substrates such as glucose lead to the production of dicarbonyls and oxidants. This is depicted in the scheme. Glucose oxidation is a transition metal catalysed reaction, metals such as copper may be in free solution or attached to protein. Copper attached to protein may participate in glucose oxidation, and is involved in oxidative protein alterations involving hydrogen peroxide. The attachment of glucose to protein via the Amadori pathway is also shown.

Le rôle des radicaux libres et du cuivre dans la fragmentation des protéines est démontré sur les figures 2 et 3.

La figure 2 démontre l'intervention du cuivre (Cu^{2+}) dans la formation des radicaux libres et leurs actions dans les cassures protéiques. En effet, en présence de "scavengers" de radicaux libres comme le sorbitol, une quantité moins importante de la fragmentation protéique a lieu.

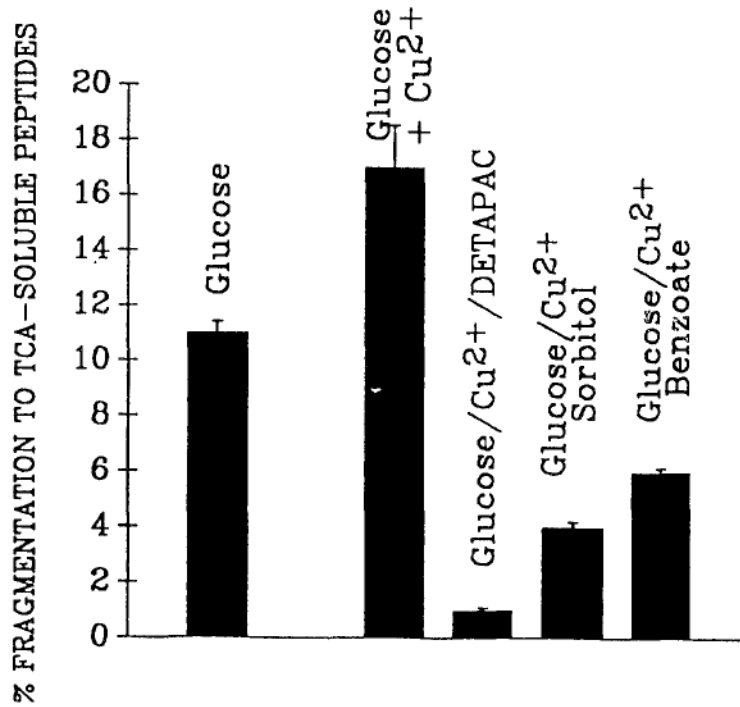


FIGURE 2 *Glucose-Mediated Protein Fragmentation: The Inhibitory Effect of Free Radical Scavengers.* Radiomethylated bovine serum albumin (1 mg/ml) was incubated with 25 mM glucose alone or in the presence of 1 mM DETAPAC, 250 mM sorbitol, 1 mM benzoic acid together with 100 μM copper in 100 mM potassium phosphate (pH 7.2). Incubations were performed at 37°C over a period of 8 days. All reaction mixtures were filter sterilised prior to incubation. Protein fragmentation was determined as the production of trichloroacetic acid-soluble radiomethylated peptides.

La figure 3, elle, nous montre le rôle du peroxyde d'hydrogène dans cette peroxydation protéique. La catalase va inhiber en partie la fragmentation, d'où la participation évidente du peroxyde d'hydrogène.

Lors de cette atteinte protéique, toutes les protéines peuvent être altérées, que ce soit l'albumine, les ribonucléase, les lysosymes, la myoglobine ou le collagène.

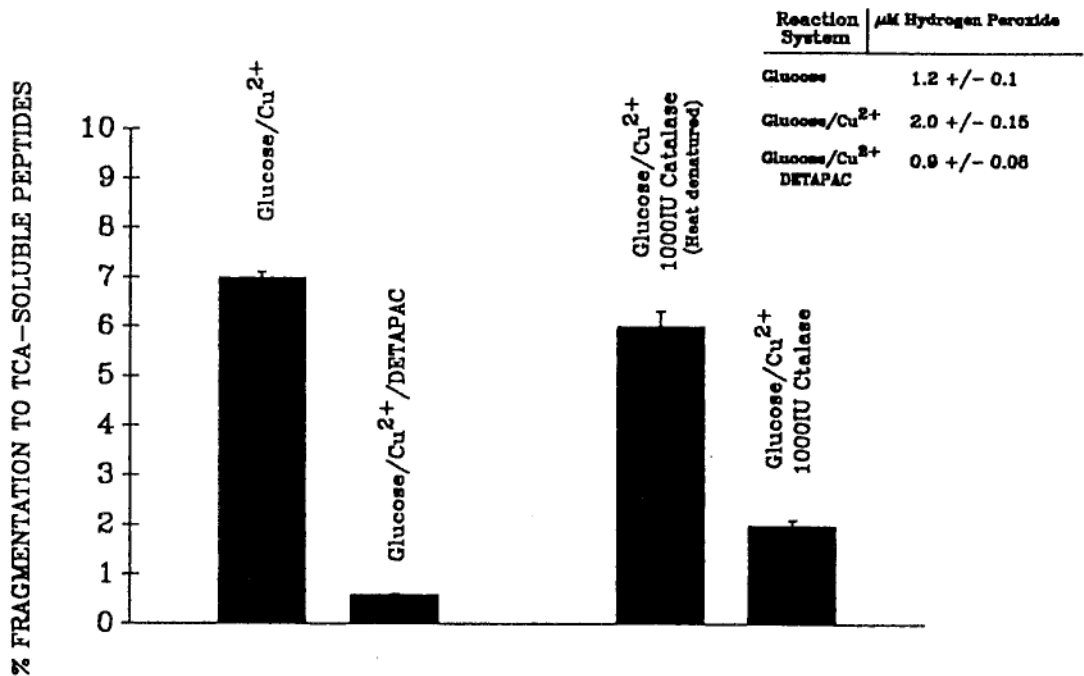


FIGURE 3 *The Role of Hydrogen Peroxide in Glucose-Mediated Protein Damage.* Radiomethylated bovine serum albumin (1 mg/ml) was incubated for 3 days with 25 mM glucose and 100 μM copper in the presence or absence of 1 mM DETAPAC and 1000 IU catalase. Denatured catalase was prepared by incubation of protein at 100°C for 15 minutes prior to use in studies. Protein fragmentation was determined as the production of trichloroacetic acid-soluble radiomethylated peptides. Inset: The production of hydrogen peroxide in the absence of protein on incubating 25 mM glucose with or without 100 μM copper was determined after 3 days. A control including 1 mM DETAPAC is included. All reactions were performed in the presence of 100 mM potassium phosphate (pH 7.2) at 37°C.

- Les modifications du collagène :

Pour les protéines persistantes comme le collagène, les produits des réactions avec les radicaux libres peuvent s'accumuler avec le temps et provoquer des altérations protéiques structurelles et fonctionnelles.

Les modifications au niveau du collagène sont d'ordre physique et chimique (table 1).

TABLE 1
Chemical and physical changes in collagen in diabetes

Chemical	Physical
Increased glycation	Increased browning
Increased pentosidine	Increased fluorescence
Increased carboxymethylation	Increased mechanical strength
Increased cross-linking	Increased thermal stability
Maturation of reducible cross-links	Decreased solubility
Resistance to enzymatic digestion	Decreased elasticity
	Resistance to denaturants

Ces changements vont aussi se développer physiologiquement dans le vieillissement normal du collagène, mais dans le cas du diabète, ils sont accélérés selon la sévérité et la durée du diabète.

On note au niveau du collagène une augmentation de la glycation protéique qui fait apparaître deux molécules nouvelles, la fructose-lysine et la fructose-hydroxylysine formées par la glycosylation de la lysine et de l'hydroxylysine du collagène.

Trois molécules, produits d'oxydation, sont aussi en quantité plus importante par rapport aux témoins, ce sont :

- N^ε-(carboxyméthyl)lysine : CML
- N^ε-(carboxyméthyl)hydroxylysine : CMhL
- pentosidine

CML et CMhL proviennent du clivage oxydatif des produits d'Amadori. La pentosidine est un "cross-link" fluorescent (excitation/émission : 328/378) formé entre la lysine et l'arginine des protéines.

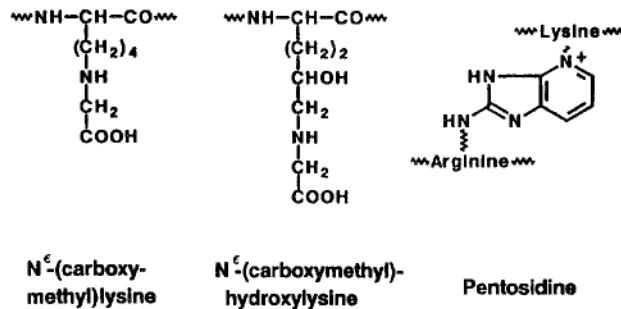


FIG. 2. Structures of Maillard reaction products known to accumulate in collagen with age and at accelerated rate in diabetes. Because of role of carbohydrate and oxygen in their formation, these compounds have been termed *glycoxidation products*. They are considered biomarkers of extent of glycative and oxidative damage to proteins.

Les 3 produits sont des produits d'oxydation formés dans des réactions où l'oxydant est une forme réactive de l'oxygène. En effet, leur formation est inhibée dans des conditions anaérobies.

Les réactions durant lesquelles ces molécules sont formées sont la réaction de Maillard et la Browning réaction.

L'augmentation des concentrations de CML, CMhL et pentosidine dans le collagène des diabétiques met bien en évidence l'accroissement des dommages protéiques oxydatifs chez les malades.

La glycosylation auto-oxydative est le mécanisme de la production de radicaux libres menant à la fragmentation des protéines et à l'oxydation des lipides.

4 Conséquence de la production des radicaux libres chez le diabétique

Les radicaux libres présents dans l'organisme du diabétique vont engendrer des désordres moléculaires importants : peroxydation lipidique, fragmentation protéique, cassures des brins d'ADN, qui seront à l'origine de complications au cours de la maladie.

Le diabétique souffre de diverses complications dont les plus importantes sont la microangiopathie, la rétinopathie, la néphropathie, l'athérogénèse.

Nous allons étudier dans quelles mesures les radicaux libres sont impliqués dans ces désordres métaboliques.

4.1. Radicaux libres et athérogénèse⁴⁵⁻⁴⁷

Nous avons vu auparavant que les radicaux libres étaient responsables de la lipoperoxydation des lipides membranaires et des lipoprotéines.

Les lipoprotéines contenant les lipides hydroperoxydés vont s'attacher aux parois vasculaires et provoquer une augmentation du dépôt de lipides à l'intérieur des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des vaisseaux⁴⁸, d'où la relation entre les radicaux libres et le développement de la maladie vasculaire dans le diabète.

Plusieurs études ont mis en relation l'augmentation de lipides peroxydés et l'existence de complications vasculaires⁴² associées chez des sujets diabétiques et non chez les témoins.

4.1.1. L'adulte⁴⁷

Une étude effectuée chez des adultes diabétiques (NIDDM) montre une augmentation importante des TBARS, donc des lipides peroxydés, de l'hémoglobine glycosylée et des triglycérides.

Certaines corrélations apparaissent entre les valeurs de TBARS, de l'hémoglobine glycosylée et des triglycérides (table 1).

TABLE 1. BIOCHEMICAL MEASUREMENTS IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS (NIDDM)

Patient Group	n	Age (years)	FBS (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FRA (mmol/L)	TG (mmol/L)	TBARS (μmol/L)
Control	51	35 ± 15	5.1 ± 0.3	4.6 ± 0.3	0.42 ± 0.07	1.6 ± 0.2	274.9 ± 84.7
NIDDM							
Male	86	52.3 ± 9.5	9.1 ± 3.0	10.5 ± 2.5	0.63 ± 0.11	2.3 ± 1.8	490.6 ± 183.2*
Female	80	50.9 ± 10.2	10.1 ± 4.1	10.5 ± 2.5	0.58 ± 0.11	2.4 ± 1.8	506.6 ± 182.7*

* p < 0.0001.

FBS, fasting blood sugar; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; FRA, fructosamine; TG, triglycerides; TBARS, thiobarbituric acid reacting substances.

Chez ces mêmes malades, on a mis en évidence, la relation entre la prévalence de certaines complications (rétinopathie, protéinurie, athérogénèse) fig 1.

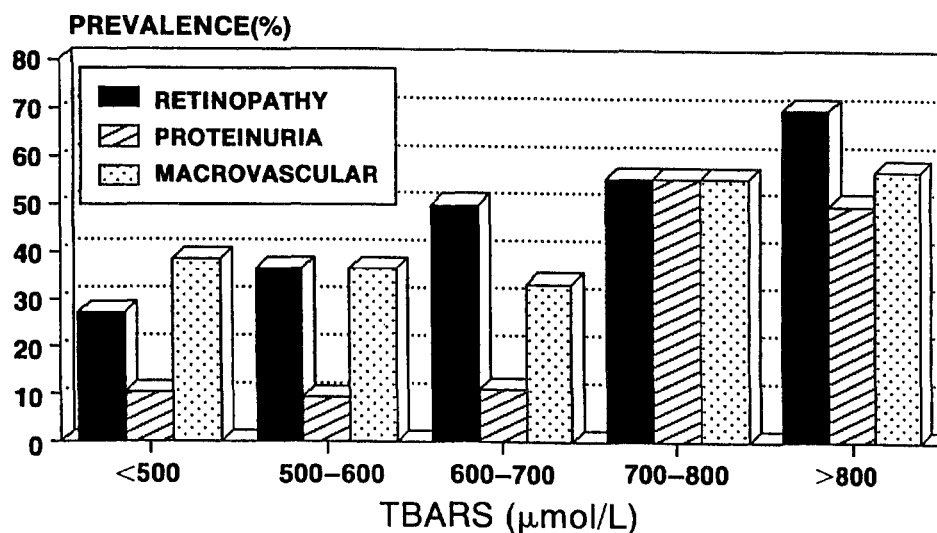


FIGURE 1 Relative thiobarbituric acid reacting substances (TBARS) activity as a function of complication.

Plus le taux de TBARS donc de lipides peroxydés augmente, plus la prévalence des maladies vasculaires est importante.

Pour un taux de 500-600 $\mu\text{mol/l}$ de TBARS, à peu près 30% des malades souffrent de complications vasculaires, alors que pour 700-800 $\mu\text{mol/l}$ de TBARS, 55% sont atteints.

Il existe donc bien une corrélation positive entre l'augmentation de la peroxydation lipidique par les radicaux libres et les complications vasculaires (microangiopathie, macroangiopathie) des diabétiques.

4.1.2. L'enfant⁴⁵

Une étude similaire a été effectuée chez l'enfant diabétique (durée du diabète : 4 ans) montrant une légère augmentation des lipides peroxydés des HDL.

De plus cette étude met en évidence des corrélations entre différentes variables chez ces enfants (table 2 et 3) : corrélations positives entre :

- index athérogène et lipides peroxydés des lipoprotéines (sauf HDL).
- lipides peroxydés des HDL, le cholestérol et l'apoprotéine A1 laquelle représente un facteur de risque négatif de l'athérosclérose.
- l'hémoglobine glycosylée, les triglycérides et l'index athérogène.

Table 3. Correlations between lipid peroxide in each fraction and other variables in diabetic children

Variables		r-value	p-value
Total-LPO	vs Age	-0.421	p<0.025
	Apo A ₁	0.396	p<0.05
(T-HDL)-LPO	vs Triglyceride	0.585	p<0.005
	(T-HDL)-C	0.404	p<0.05
	ATGI	0.462	p<0.025
	NAG	0.529	p<0.005
HDL-LPO	vs HDL-C	0.474	p<0.01
	Apo A ₁	0.411	p<0.05
	C _{Cr}	0.373	p<0.05
	ATGI	-0.576	p<0.005
	Apo B	-0.569	p<0.005
	(T-HDL)-C	-0.451	p<0.025

Abbreviations: C_{Cr} endogenous creatinine clearance.

Table 2. Correlations between variables other than lipid peroxide in diabetic children

Variables		r-value	p-value
Hemoglobin A _{1c}	vs Triglyceride	0.493	p<0.01
	NAG	0.414	p<0.05
	Duration	0.529	p<0.005
NAG	vs Triglyceride	0.431	p<0.025
	ATGI	0.390	p<0.05
	Apo A ₂	0.381	p<0.05
Triglyceride	vs Apo B	0.424	p<0.025
	ATGI	0.666	p<0.005
	Apo B	0.627	p<0.005
	(T-HDL)-C	0.572	p<0.005
T-Chol	vs T-Chol	0.467	p<0.025
	vs Apo B	0.674	p<0.005
	Apo A ₂	0.610	p<0.005
HDL-C	vs Apo A ₁	0.480	p<0.01
(T-HDL)-C	vs Apo B	0.817	p<0.005
	Apo A ₂	0.542	p<0.005
ATGI	vs Apo B	0.855	p<0.005
Apo A ₁	vs Apo A ₂	0.717	p<0.005
Apo A ₂	vs Apo B	0.488	p<0.01

Abbreviations: NAG, urinary excretion of N-acetylglucosaminidase, ATGI, atherogenic index.

- On note ici que les lipoprotéines LDL et VLDL associées au cholestérol apparaissent être athérogènes mais leur taux n'est pas augmenté dans cette étude.

- On ne distingue pas de changement athérogène en ce qui concerne les lipides et les apoprotéines car les jeunes enfants diabétiques de cette étude dont le diabète est assez récent ne souffrent d'aucune angiopathie.

Les radicaux libres générés par la réduction de l'oxygène dans les cellules aérobies vont attaquer les membranes biologiques, induire des peroxydations lipidiques menant à des altérations structurales et fonctionnelles.

Les espèces réactives de l'oxygène vont donc contribuer au développement de microangiopathie et macroangiopathie.

L'athérosclérose, due à l'augmentation de l'oxydation des LDL par les radicaux libres, est par conséquent accélérée.

4.2. Radicaux libres et rétinopathie⁴⁰⁻⁴⁷

Comme pour les complications vasculaires, les radicaux libres et la lipoperoxydation sont impliqués dans la rétinopathie du diabétique.

Une étude a été effectuée chez des rats dont le diabète est induit par la streptozotocine; elle montre au niveau de la rétine différentes anomalies : (fig 1)

- dommages sur la couche des photorécepteurs de la rétine.
- perte des segments intérieurs et extérieurs des photorécepteurs et réduction de leur nombre.
- dilatation de la région basale de l'épithélium.

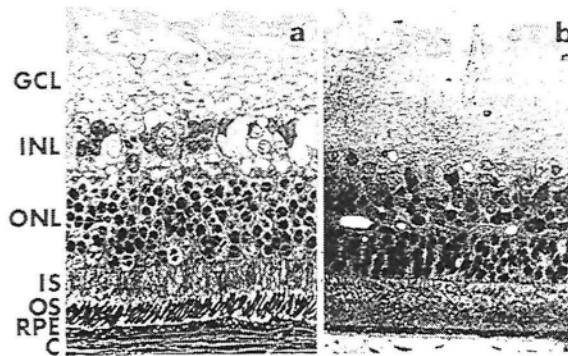


Fig. 1. Comparison of normal (a) and 22 day STZ-treated rat (b). The various layers from the inner to the outer retina are indicated: GCL = ganglion cell, INL = inner nuclear, ONL = outer nuclear, IS = inner segment, OS = outer segment, RPE = retinal pigment epithelium, and C = choroid (original mag. = 400X). Optimal focus in the IS-OS layer is difficult because segments are badly distorted and displaced from the normal planar orientation.

D'autres études chez l'homme montrent une corrélation positive entre le taux de lipides peroxydés et la rétinopathie :

- Chez des sujets diabétiques non équilibrés, le TBARS est élevé de 33% par rapport aux contrôles.
- Chez les patients avec rétinopathie, l'élévation est de 44 à 50%⁴².

Pour d'autres auteurs⁴⁷: pour un TBARS situé entre 500 à 600 $\mu\text{mol/l}$, la prévalence de la rétinopathie est de 37% et lorsque la concentration atteint 650 $\mu\text{mol/l}$, la prévalence passe à 50%.

Les radicaux libres et la formation des lipides peroxydés jouent un rôle prépondérant dans l'altération des membranes, de leur structure et de leur fonction spécialement pour les cellules de la rétine qui sont très sensibles au stress oxydatif.

Il a été montré que les segments photorécepteurs de la rétine ne contenaient pas de peroxydase ou que son taux était diminué, d'où la sensibilité au stress oxydatif et la rapidité du procédé de propagation radicalaire à l'origine de la rétinopathie.

4.3. La néphropathie chez l'enfant⁴⁵

L'étude effectuée chez les enfants diabétiques montrant une corrélation entre l'index athérogène et le taux de lipides peroxydés a aussi mis en évidence une corrélation positive entre l'hémoglobine glycosylée et l'excrétion urinaire de N-acétylglucosaminidase (NAG).

Par conséquent lorsque le diabète est mal contrôlé (l'hémoglobine glycosylée augmente), le taux de NAG excrété s'accroît lui aussi. Or l'augmentation de l'excrétion du NAG reflète le dysfonctionnement tubulaire rénal induit par une déficience en insuline. On sait de plus que les premiers changements histologiques apparaissent dans les tubules rénaux et que les niveaux de la SOD dans les tubules rénaux des enfants diabétiques sont changés suggérant la contribution des radicaux libres dans les lésions tubulaires.

Tous ces résultats reflètent donc les modifications de la fonction rénale par les espèces toxiques de l'oxygène chez les enfants diabétiques.

Conclusion :

Il semble donc que les radicaux libres soient impliqués dans les complications du diabète, que ce soit la rétinopathie, la néphropathie ou les complications vasculaires.

L'enfant, dont le diabète n'a pas une durée importante, paraît moins touché dans un premier temps par ces complications mais il est cependant nécessaire de les prévenir pour éviter leur apparition trop précocement, elle est inévitable.

Il faudra bien veiller à effectuer un contrôle glycémique régulier, pour diminuer la formation de radicaux libres, la peroxydation lipidique et protéique et par là même les complications du diabète.

4^{ème} PARTIE

**DIETETIQUE DE
L'ENFANT DIABETIQUE**

Le régime alimentaire des diabétiques insulino-dépendants conditionne dans une large mesure la qualité de leur contrôle glycémique.

L'attitude thérapeutique est de proposer un régime alimentaire capable de satisfaire les besoins caloriques de l'enfant tout en s'adaptant au maintien d'un bon contrôle glycémique et de permettre une croissance normale. Pour arriver à maintenir une glycémie normale, on doit prendre en compte l'impact de certains aliments sur la glycémie.

1. Traitement nutritionnel classique¹

1.1. Mécanismes de hyperglycémie postprandiale

Chez un sujet normal, le métabolisme des glucides ingérés lors de la prise alimentaire fait l'objet d'une régulation fine avec sécrétion d'insuline.

L'absorption d'une charge orale de glucose pur est complète en 3 heures, mais dure plus longtemps si le glucose est ingéré avec des acides aminés et des lipides. Le glucose d'origine alimentaire va être capté par le foie, qui bloquera alors sa production endogène de glucose, et par les tissus périphériques sous l'influence d'une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie.

Il en résulte que la glycémie postprandiale ne dépasse pas 1,2 g/l.

Chez le sujet diabétique les choses sont différentes. L'insuline provient des injections sous-cutanées qui sont faites aux malades de façon pluriquotidienne et c'est dans le sang veineux périphérique et non pas portal que se fait primitivement l'élévation de l'insulinémie. Le foie des diabétiques continue donc à produire du glucose endogène, d'où une élévation encore plus importante de la glycémie.

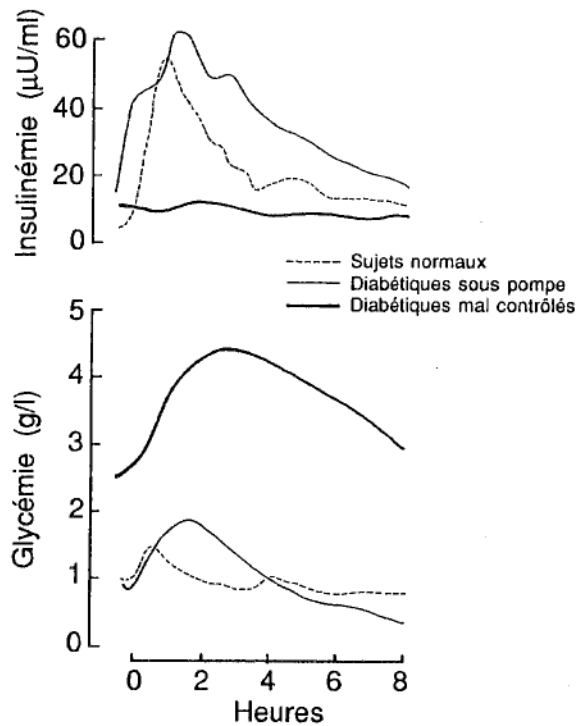


FIG. 13-1. - Evolution de l'insulinémie et de la glycémie au moment d'un repas chez des sujets normaux, des sujets diabétiques recevant leur insuline à la pompe et des sujets diabétiques mal contrôlés.

1.2. Principes du régime

1.2.1. Les apports énergétiques

L'apport énergétique idéal est fonction chez les enfants de l'âge, du rapport poids corporel/ poids corporel idéal et de l'activité physique de l'enfant.

Une formule commode permet de faire correspondre une valeur de la ration journalière à un âge donné : $1000 \text{ Kcal} + 100 \text{ Kcal par année d'âge}$.

TABEAU 13-1. - APPORTS ÉNERGÉTIQUES MOYENS (± DÉVIATION STANDARD) DANS UNE POPULATION D'ENFANTS FRANÇAIS NON DIABÉTIQUES [13].

Les valeurs calculées en utilisant la formule $1000 \text{ kcal} + 100 \text{ kcal/année d'âge}$ sont présentées pour comparaison.

	Garçons	Filles	Formule
10-12 mois	1 020 ± 230	1 020 ± 230	1 000
13-18 mois	1 100 ± 250	1 100 ± 250	1 050
19-24 mois	1 340 ± 320	1 340 ± 320	1 100
5-6 ans	1 650 ± 270	1 590 ± 280	1 550
9-11 ans	1 990 ± 250	1 760 ± 365	2 000
14-16 ans	2 620 ± 610	2 030 ± 470	2 500

Un enfant diabétique doit consommer un nombre de calories, normal pour son âge, car toute restriction calorique globale empêche une croissance harmonieuse. Seuls les adolescents devront un peu diminuer les apports:

- 2600 à 3000 Kcal pour les garçons,
- 2000 Kcal pour les filles.

En réalité, il sera ensuite possible d'adapter les apports en fonction de l'appétit, des résultats glycémiques et du poids. Il sera important de limiter les excès caloriques chroniques et d'obtenir un maximum de régularité dans l'apport nutritif d'un jour à l'autre.

TABLEAU 13-II. - RÉPARTITION DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES AU COURS DE LA JOURNÉE CONSEILLÉE AUX ENFANTS DIABÉTIQUES ET COMPARAISON AVEC UNE POPULATION TEMOIN D'ENFANTS FRANÇAIS NON DIABÉTIQUES [13].

	Diabétiques	Non diabétiques		
		5-6 ans	9-11 ans	14-16 ans
Petit-déjeuner	15-20 %	21 %	19 %	18 %
Matinée	10-15 %	2 %	2 %	1 %
Déjeuner	30 %	34 %	37 %	40 %
Goûter	10 %	15 %	13 %	11 %
Dîner	30 %	25 %	28 %	28 %
Grignotages	0 %	3 %	1 %	2 %

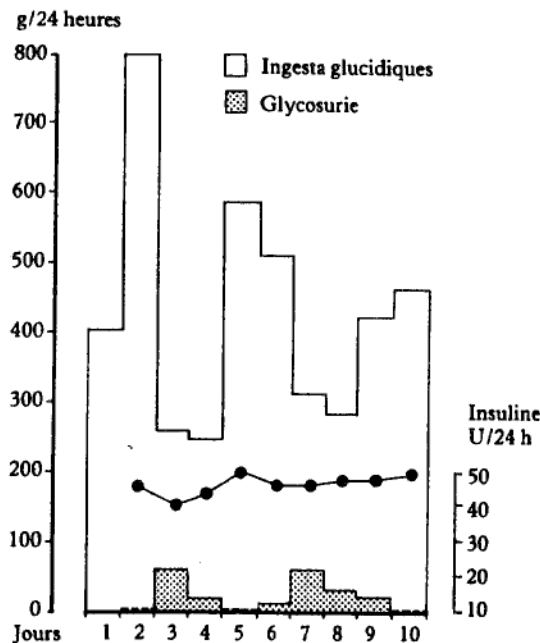


Figure 26.1 Variations quotidiennes des ingesta glucidiques, de la glycosurie de 24 h et de la dose d'insuline chez un garçon diabétique de 14 ans dont l'activité physique est variable d'un jour à l'autre [12].

1.2.2. Proportion des nutriments

D'après les recommandations de l'American Diabetes Association la répartition idéale des nutriments est la suivante :

- glucides : 50 à 55 %,
 - lipides : 35 %,
 - protéines : 15 à 20 %.
- } de la ration
} calorique totale
} journalière.

TABLEAU 13-III. – APPORTS RELATIFS EN GLUCIDES, LIPIDES, PROTIDES DANS LA RATION CALORIQUE TOTALE DES ENFANTS DIABÉTIQUES ET D'UNE POPULATION TÉMOIN D'ENFANTS NON DIABÉTIQUES [13]. LES QUANTITÉS RÉELLES EN g/l SONT INDIQUÉES ENTRE PARENTHÈSES.

	Glucides	Lipides	Protides
Non diabétiques			
10-12 mois	54 ± 6 % (137)	31 ± 6 % (35)	16 ± 2 % (40)
13-18 mois	51 ± 6 % (139)	35 ± 10 % (41)	16 ± 2 % (44)
19-24 mois	46 ± 6 % (153)	38 ± 5 % (58)	16 ± 2 % (53)
5 ans	45 ± 5 % (180)	41 ± 5 % (73)	14 ± 2 % (57)
10 ans	45 ± 5 % (214)	40 ± 5 % (83)	15 ± 2 % (67)
15 ans	45 ± 6 % (256)	40 ± 5 % (104)	15 ± 2 % (84)
Diabétiques	50-55 %	35 %	15-20 %

1.2.3. Les glucides

Apport : 50% à 55% de la ration calorique globale.

Les apports de glucides doivent être bien contrôlés, régularisés d'un jour à l'autre. Il faudra éviter la consommation de produits riches en glucides entre les repas.

Les patients diabétiques devront donc calculer la ration glucidique quotidienne basée sur le contenu glucidique des aliments pour pouvoir obtenir un apport correct. Les tableaux ci-dessous donnent ce contenu en glucides de nombreux aliments.

Type d'aliment (g/100 g)	Contenu en glucides	Index glycémique
<i>Boissons</i>		
Coca-Cola	11	
Jus de pamplemousse en boîte (non sucré)	8	
Limonade	6	
Jus d'orange en boîte (non sucré)	8,5	
Jus d'orange en boîte (sucré)	13	
Jus d'ananas en boîte	13,5	
Jus de tomate en boîte	3,5	

TABLEAU 13-V (suite)

Type d'aliment (g/100 g)	Contenu en glucides	Index glycémique
<i>Légumes</i>		
Artichauts cuits	3	
Asperges cuites	1	
Aubergine crue	3	
Haricots verts cuits	1	
Haricots blancs crus	46	
Haricots blancs cuits	17	57
Broccoli cru	2,5	
Broccoli cuit	1,5	
Choux de Bruxelles crus	2,5	
Choux de Bruxelles cuits	1,5	
Chou rouge cru	3,5	
Chou cru	3	
Chou cuit	1,5	
Carottes crues	5	
Carottes cuites	4,5	92
Chou fleur cru	1,5	
Chou fleur cuit	0,8	
Céleri cru	1,3	
Céleri cuit	0,7	
Concombre	1,8	
Endive crue	1	
Poireaux cuits	5	
Lentilles crues	53	
Lentilles cuites	17	38
Laitue	1	
Champignons	0	
Oignons crus	5	
Oignons bouillis	3	
Oignons frits	10	
Navets bouillis	13,5	
Petits pois crus	11	
Petits pois cuits	8	
Petits pois congelés crus	7	
Petits pois congelés cuits	4	
Petits pois en boîte	7	
Poivrons verts crus	2	
Pommes de terre crues	21	
Pommes de terre bouillies	20	80
Pommes de terre en purée	18	100
Pommes de terre vapeur (avec peau)	20	70
Chips	49	78
Potiron cru	3	
Radis	3	
Salsifis cuits	3	
Épinards cuits	1,4	
Maïs cru	24	
Maïs bouilli	23	
Maïs en boîte	16	
Tomates crues ou frites	3	
<i>Fruits</i>		
Pomme	12	54
Pomme cuite	8	
Abricot	7	
Abricots secs	43	
Avocat	2	
Bananes	19	85
Mûres	8	

TABLEAU 13-V (suite)

Type d'aliment (g/100 g)	Contenu en glucides	Index glycémique
Cerises	11	
Airelles	3,5	
Cassis	7	
Prunes	9	
Dattes	55	
Figues fraîches	18	
Figues sèches	53	
Groseilles	3,5	
Brugnons	12	
Raisin noir	13	64
Raisin blanc	15	64
Pamplemousse	5	
Lychees en boîte	18	
Mangue fraîche	15	
Melon	3	
Pastèque	3	
Olives	traces	
Oranges	6	60
Jus d'orange frais	9,5	67
Pêches	8	
Poires	8	
Ananas frais	12	
Ananas en boîte	20	
Pruneaux secs	40	
Framboises	5,5	
Rhubarbe	1	
Fraises	6	
Amandes (avec coques)	1,6	
Chataigne (avec peau)	30	
Noisettes (avec coques)	2	
Noix de coco fraîche	4	
Cacahuètes grillées salées	9	
Noix (avec coques)	3	
<i>Produits sucrés</i>		
Miel	75	128
Sucre	100	
Confiture de fruits	69	
Marmelade	69	
Pâte d'amandes	49	
Chocolat au lait	59	
Chocolat noir	65	
Bounty	58	
Mars	67	
Chocolat en poudre	77	
<i>Pâtisseries</i>		
Croissant	48	
	(23 g/croissant)	
Pain au chocolat	42-52	
	(32 g/pain)	
Pain aux raisins	42-57	
	(41 g/pain)	
Galettes/Sablés	59-74	
Madeleines	54-63	
Petits beurres	72-83	
Biscuits au chocolat	61-76	
Cakes	61-76	

TABLEAU 13-V. — CONTENU EN GLUCIDES [58,70] ET INDEX GLY-CÉMIQUE [35] D'ALIMENTS DE CONSOMMATION COURANTE.

Type d'aliment (g/100 g)	Contenu en glucides	Index glycémique		
<i>Céréales et dérivés</i>				
Farine blanche	75			
Macaroni crus	79			
Macaroni cuits	25	65		
Flocons d'avoine	73	98		
Porridge	8			
Riz blanc cru	87			
Riz blanc cuit	30	80		
Semoule crue	78			
Spaghetti crus	84			
Spaghetti cuits	26	60		
Tapioca cru	95			
Pain blanc	50	102		
Pain complet	42			
Pain grillé	65			
Céréales All-Bran	43	72		
Corn-Flakes	85	123		
Muesli	66	97		
Blé soufflé	69	98		
Rice Krispies	88	134		
Vitabix	70	111		
Pro-Grain	70			
Biscuits	77-54			
<i>Produits laitiers</i>				
Lait frais entier	4,7		49	
Lait UHT	4,7			
Lait condensé entier sucré	55			
Lait en poudre entier	39			
Lait écrémé	53			
Beurre	traces			
Crème fraîche simple	3,2			
Crème fraîche double	2			
Fromages en général	<1,5			
Yaourt nature	6,2		53	
Yaourt parfumé	14			
Yaourt aux fruits	18			
<i>Huiles et graisses</i>				
	traces			
<i>Œufs</i>				
	traces			
<i>Plats à base de farine</i>				
Soufflé au fromage	9,4			
Pizza (tomate et fromage)	17-25			
Quiche lorraine	19-30			
Croque-Monsieur	23-36			
Hot-dog	29-38			
Friand à la viande	20-30			
Friand au fromage	21-40			
Crêpes fourrées (jambon, fromage)	22			
<i>Viandes</i>				
sauf Côtelettes de veau	0			
Foie de veau, agneau, etc.	4,4			
	6-10			
<i>Poissons</i>				
Poisson pané surgelé	0			
	15			

La prise des glucides au cours de la journée d'un diabétique doit suivre une répartition équilibrée :

- si l'insuline est administrée en deux injections d'un mélange d'insuline d'action rapide et intermédiaire, ce qui est le plus fréquent, les prises de glucides s'échelonnent de la façon suivante :
 - 15 à 20% petit déjeuner
 - 10 à 15% collation de 10 H
 - 30% déjeuner
 - 10% goûter
 - 30% dîner.

- si l'insuline est administrée en trois injections avec de l'insuline ordinaire avant chaque repas, les collations sont réduites et celle de 16 H peut même disparaître, la répartition est alors la suivante :
 - 20 à 25% petit déjeuner
 - 0 à 10% collation de 10 H
 - 35 à 40% déjeuner
 - 35 à 40% dîner.

1.2.4. Les lipides

En raison du risque de maladies cardio-vasculaires élevé existant à long terme chez les diabétiques insulino-dépendants, en raison de l'association entre l'élévation des lipides et des lipoprotéines circulantes et des effets favorables d'un régime contrôlé dans ses apports en lipides sur les concentrations circulantes de lipides et lipoprotéines, l'Association Diabetes American recommande de suivre le régime suivant :

- ration lipidique inférieure à 35%
- limitation de la consommation de lipides saturés : charcuterie, viandes grasses, fromages gras, beurre, crème fraîche.
- augmentation des lipides mono et polyinsaturés : dérivés du tournesol, maïs, soja, olive, arachide.

Il a été montré en effet qu'un apport supplémentaire en acides gras polyinsaturés peut abaisser en 6 semaines le taux de LDL-CHO des diabétiques et nous avons vu que les LDL-CHO représentent un facteur athérogène important. De plus, l'acide linoléique des graisses végétales favoriserait la réduction de la cholestérolémie.

1.2.5. Les fibres

Les fibres sont les constituants végétaux qui résistent à l'action des enzymes du tube digestif humain. Il existe deux types de fibres :

- les fibres solubles : gommes, mucilages, pectines
- les fibres insolubles : lignines, celluloses.

Ce sont les fibres solubles, qui ont un effet sur l'absorption des glucides alimentaires en les ralentissant, ainsi que sur le temps de vidange gastrique et du transit intestinal.

Une étude a démontré que l'incorporation au régime de légumes riches en fibres solubles (haricots secs ou blancs, lentilles) pouvait améliorer modestement les glycémies postprandiales de diabétiques insulino-dépendants ainsi que le taux de cholestérol total, le LDL-Cholestérol et pouvait aussi provoquer une augmentation des HDL-Cholestérol. Toutes ces données ont été retrouvées chez l'enfant.

Augmenter le contenu en fibres du régime de 25 à 30 g/J (quantité élevée) pourrait avoir un intérêt chez l'enfant diabétique.

1.3. Exemples

1.3.1. Etude sur la diététique de l'enfant diabétique effectuée aux Etats-Unis en 1985 et 1988.

L'étude est effectuée sur 139 adolescents en 1985 et sur 75 en 1988. Les adolescents sont âgés de 14,9 ans à 20,3 ans, la durée de leur diabète est de 8 ans. Ils reçoivent deux fois par jour de l'insuline.

Des conseils diététiques sont donnés aux diabétiques par deux nutritionnistes qui suggèrent la prise de 45 à 50% d'hydrates de carbone, 30 à 35% de lipides et 20% de protéines par rapport à la ration calorique totale quotidienne.

On compare ensuite les quantités ingérées de différents aliments en fonction de l'âge, de la durée de la maladie. Les résultats sont les suivants :

- En ce qui concerne la consommation :
Il apparaît plusieurs changements entre 1985 et 1988 (table 1):
- pour les malades âgés de 11,7 à 14 ans, la consommation des produits à base de blé, des produits gras est augmentée tandis que celle des produits du seigle et la viande est diminuée.

- la diététique des malades plus âgés n'est pas changée.
- en 1985, les sujets jeunes (inférieurs à 14 ans) consomment plus de produits du seigle, de produits végétaux, du lait et de produits laitiers et moins de produits gras, de sucre que les malades plus âgés.
- en 1988, la seule différence avec l'âge est la moindre consommation de viande pour les sujets les plus jeunes.
- en 1985, il n'y a pas de différence dans l'équilibre énergétique de la consommation d'un diabétique en fonction de la durée du diabète.
- en 1988, les sujets diabétiques depuis 7 ans ou moins consomment plus de lipides, de lait et de viande.

Table 1. Mean daily consumption of foods in grams per 1000 kcal in 1985 and 1988 and the change from 1985 to 1988 (95% CI).

	1985		1988		Change (% of 1985)	
	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls
Cereal products	104	101	109	96	4 (-10 to 18)	- 5 (-16 to 6)
Rye products	59	51	54 ^a	39	-10 (-27 to 8)	-23 (-40 to -7) ^b
Wheat products	34	41	46	47	38 (3 to 73) ^b	16 (-12 to 43)
Potato	70 ^a	55	70 ^a	43	0 (-26 to 26)	-22 (-41 to -3) ^b
Vegetables	104	127	93	132	-10 (-35 to 14)	4 (-24 to 32)
Fruit and berries	140 ^a	180	130 ^a	227	- 7 (-33 to 19)	26 (-1 to 53)
Dietary fats	18	16	21 ^a	17	18 (3 to 33) ^b	7 (-11 to 24)
Butter	4	5	5	3	17 (-41 to 76)	-44 (-80 to -9) ^b
Soft margarines	12	9	14	9	19 (-2 to 41)	0 (-31 to 30)
Oils	1	1	1	3	8 (-61 to 76)	175 (39 to 312) ^b
Milk and milk products	323	324	296	290	- 9 (-19 to 2)	-10 (-25 to 4)
High fat milk ^c	13	4	16	3	23 (-108 to 153)	-39 (-211 to 133)
Low fat milk ^d	253	227	224	182	-11 (-26 to 3)	-20 (-41 to 2)
Meat and meat products	68	60	58	61	-14 (-28 to 0) ^b	2 (-21 to 24)
Fish and fish products	6	8	6	10	9 (-82 to 99)	31 (-90 to 152)
Eggs	6	9	5	8	-13 (-56 to 30)	-11 (-50 to 28)
Beverages, sugar and other foods	230	225	279	439	21 (-17 to 60)	95 (12 to 177) ^b

^a Significant difference, $p < 0.05$ between boys and girls; ^b significant change, $p < 0.05$; ^c fat content 3.9%; ^d fat content 1.9% or less.

- En ce qui concerne la prise énergétique : (table 2)
 - la ration énergétique est augmentée pour les garçons entre 1985 et 1988 mais diminuée pour les filles.
 - l'apport en vitamines A et C et en fibres est diminué entre 85 et 88.

- en 1985, les sujets les plus jeunes consomment plus d'hydrates de carbone, de thiamine, de fibres et les plus âgés plus de lipides, d'acides gras saturés et monoinsaturés.
- en 1988, la prise de fibres, seule, est supérieure chez les malades jeunes.
- de 85 à 88, la ration en glucides et protéines est augmentée tandis que celle des lipides est diminuée.

Table 2. Mean daily intake of energy and the intake of some nutrients per 1000 kcal in 1985 and 1988 and the change from 1985 to 1988 (95% CI).

	1985		1988		Change (% of 1985)	
	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls
Energy (kcal)	2506 ^a	2132	2740 ^a	1903	9 (1 to 18) ^b	-11 (-19 to -3) ^b
Protein (g)	45	44	41	43	-9 (-13 to -4) ^b	-3 (-8 to 2)
Fat (g)	37	37	41	39	11 (6 to 16) ^b	7 (-2 to 15)
Carbohydrate (g)	129	129	119	122	-7 (-12 to -3) ^b	-6 (-12 to 1)
Vitamin A, ret. eq. (μ g)	871	829	712	800	-18 (-52 to 16)	-3 (-39 to 33)
Thiamin (mg)	0.9	0.9	0.8	0.8	-10 (-15 to -5) ^b	-10 (-14 to -5) ^b
Riboflavin (mg)	1.3	1.3	1.2	1.2	-9 (-19 to 0)	-9 (-16 to -2) ^b
Niacin, eq. (mg)	16.2	15.8	15.1	16.2	-7 (-12 to -2) ^b	2 (-4 to 9)
Vitamin C (mg)	82	82	76	100	-8 (-29 to 13)	22 (3 to 41) ^b
Cholesterol (mg)	133	144	126	144	-5 (-20 to 9)	0 (-12 to 12)
Satur. fatty acids (g)	15.5	16.1	17.8	16.4	15 (7 to 23) ^b	2 (-6 to 11)
Monounsatur. f.a. (g)	12.9	12.8	14.4	13.9	12 (4 to 19) ^b	9 (-2 to 19)
Polyunsatur. f.a. (g)	7.9 ^a	6.8	8.2	7.6	5 (-5 to 14)	12 (-1 to 25)
P/S ratio	0.57 ^a	0.46	0.49	0.49	-14 (-27 to 0) ^b	7 (-8 to 22)
Starch (g)	66 ^a	61	63 ^a	54	-5 (-12 to 2)	-10 (-18 to -3) ^b
Sucrose (g)	8	10	7 ^a	11	-17 (-56 to 23)	15 (-21 to 51)
Lactose (g)	15	14	13	12	-11 (-21 to 0) ^b	-14 (-30 to 2)
Carbohydrates, other (g)	38	42	35	41	-7 (-16 to 1)	-2 (15 to 10)
Total dietary fibre (g)	15.4	15.2	13.8	13.6	-11 (-20 to -2) ^b	-11 (-20 to -2) ^b
WSNCP ^c (g)	3.7	3.7	3.3	3.6	-10 (-20 to 1)	-2 (-13 to 9)
WISNCP ^d (g)	6.6	6.4	6.1	5.4	-8 (-18 to 2)	-15 (-24 to -7) ^b
Cellulose (g)	3.0	3.0	2.6	2.8	-13 (-23 to -4) ^b	-8 (-19 to 2)
Lignins (g)	2.1	2.0	1.9	1.6	-7 (-19 to 5)	-19 (-30 to -8) ^b

^a Significant difference, $p < 0.05$ between boys and girls; ^b significant change, $p < 0.05$; ^c water-soluble non-cellulosic polysaccharides; ^d water-insoluble non-cellulosic polysaccharides.

On voit aussi qu'en fonction de l'âge les proportions en glucides et protéines sont diminuées mais que la proportion en lipides par rapport à la ration calorique totale augmente (figure 1).

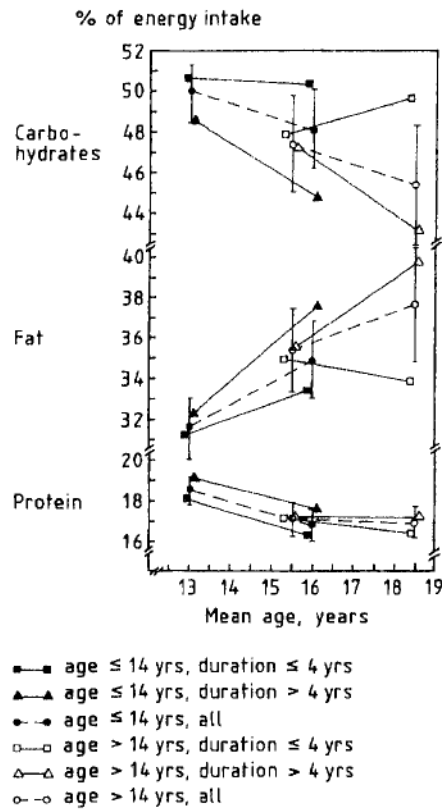


Fig. 1. The proportion of energy intake derived from protein, fat and carbohydrate in the diet of diabetic adolescents in 1985 (starting point) and in 1988 (end-point) with age and duration of diabetes. The vertical lines represent the 95% confidence intervals of the means in the two age groups.

Cette étude confirme l'hypothèse d'une détérioration de la diététique chez les adolescents diabétiques avec l'âge. On observe bien une augmentation de la prise de lipides et une diminution de la prise de fibres. Les changements observés sont dus à l'âge et à la durée du diabète.

On peut remarquer que la proportion en lipides est supérieure à celle recommandée par l'American Diabetes Association et la proportion en fibres est inférieure à ces recommandations.

Il paraît donc important de bien suivre les malades et de renouveler les conseils diététiques surtout aux adolescents pour éviter à la longue l'apparition des complications vasculaires. D'autres études ont montré des résultats comparables⁴⁹.

1.3.2. Exemples de repas pour enfants diabétiques donnés au CHRU de Grenoble en 1993

A partir de ces exemples nous avons évalué l'apport journalier en différents oligo-éléments et en différentes vitamines ayant un rôle antioxydant. Nous avons ensuite comparé cet apport aux apports journaliers recommandés afin de déterminer si ceux-ci étaient suffisants.

Le calcul des valeurs en vitamines et en oligo-éléments de chaque aliment a été effectué grâce à la table de composition des aliments de L Randoïn, P Le Gallic, Y Dupuis, A Bernardin (1985).

Cette étude est effectuée pour un adolescent, un enfant de 6 ans et un nourrisson.

1.3.2.1. Adolescent diabétique

- Petit déjeuner :
- 1 bol de lait entier
 - 20 g de Corn-flakes / céréales
 - 1 pomme
- Collation de 10 H :
- 3 tranches de pain
 - 1 portion de camembert
- Déjeuner :
- salade verte vinaigrette
 - blanquette de veau 100 g
 - riz 350 g
 - 1 yaourt fruité
 - 2 tranches de pain
- Collation de 16 H :
- 1 yaourt nature
 - 1 tranche de pain
- Dîner :
- quiche lorraine 150 g
 - salade de tomates vinaigrette
 - 1 pêche
 - 3 tranches de pain

ALIMENTS (G)	PROTEINES	LIPIDES	GLUCIDES
Lait entier 250 ml	8,75	8,75	12,5
Camembert 30 g	6,3	6,3	-
Yaourt nature	5	1,2	6
Yaourt fruité	5,2	2,6	21
Veau 100 g	20	10	-
Corn-flakes 20 g	1,6	0,3	16,8
Pain 180 g	12,6	1,8	99
Riz 350 g	7	-	70
Quiche lorraine 150 g	13,35	28,5	38,4
1 Pomme	0,6	-	24
1 Pêche	0,75	-	16,5
Salade verte 150 g	1,8	-	4,5
Tomate 200 g	2	0,4	6,4
Huile 20g	-	20	-
TOTAL	84,95	80,15	315,1
Kcal	339,8	721,35	1260,4
% AET ^a	14,6	31,1	54,3

^a AET : Apport Energétique Total.

Les valeurs des glucides, lipides et protéines de tous les tableaux sont données en gramme (g) pour chaque aliment.

L'apport énergétique total de ce repas est de 2321 Kcal /J. Ce repas est bien équilibré et respecte les recommandations de l'American Diabetes Association.

L'apport des oligo-éléments et des vitamines est calculé aliment par aliment et les résultats sont donnés dans les tableaux suivants : Toutes les valeurs sont données en mg pour la quantité d'aliment présentée dans les tableaux.

ALIMENTS	FER	ZINC	CUIVRE	MANGANESE
Lait entier 250 ml	0,24	0,72	0,096	0,007
Camembert	-	-	-	-
Yaourt	0,6	-	-	-
Veau 100 g	3	3,5	0,2	0,03
Corn-flakes 20 g	0,6	0,4	0,14	0,2
Pain 180 g	1,8	3,6	0,216	1,08
Riz 350 g	2,8	0,70	0,70	3,5
1 Pomme	0,4	0,10	0,10	0,04
1 Poire	0,4	0,16	0,10	0,06
1 pêche	0,54	0,027	0,067	0,89
Salade (laitue) 150 g	0,975	0,75	0,27	0,63
Tomates 200 g	1,2	0,48	0,30	0,24
TOTAL :	12,25	10,437	2,18	6,67
Apports normaux :	12	15	2 à 3	2,5 à 5

Nous remarquons que l'apport en zinc des adolescents diabétiques est insuffisant.

ALIMENTS	VIT C	VIT B1	VIT B2	VIT B6	VIT A	VIT E
Lait entier 250 ml	1,2 à 12	0,096	0,36	0,168	0,048	0,20
Camembert	-	-	-	-	-	-
Yaourt	-	0,10	0,26	-	0,02	-
Veau 100 g	1,5	0,16	0,25	0,3	-	0,9
Corn-flakes 20 g	0	0,08	0,02	0,14	0,06	0,3
Pain 180 g	0	0,108	0,108	-	-	0,36
Riz 350 g	0	0,21	0,105	-	-	-
1 Pomme	3 à 20	0,04	0,02	0,15	0,05	0,72
1 Poire	3 à 10	0,02	0,05	-	0,01	-
1 Pêche	9,45	0,0405	0,067	-	0,405	-
Salade 150 g	15	0,12	0,18	0,30	1,5	0,9
Tomates 200 g	76	0,18	0,08	0,5	1	-
TOTAL	109 à 144	1,104	1,37	1,558	3,083	3,38
Apports normaux	60 à 100	1 à 2	2 à 3	2	0,25 à 0,5	12 à 15

Dans ce régime les apports en vitamine E, essentielle à la lutte contre les radicaux libres, ne sont pas assez élevés.

1.3.2.2. Enfant de 6 ans diabétique

- | | |
|---------------------|--|
| Petit déjeuner : | - 1 bol de lait entier
- 1 cuillère à café de cacao
- 2 tranches de pain
- 1 noix de beurre |
| Collation de 10 H : | - 1 barre de céréales
- 2 prunes |
| Déjeuner | - Salade de riz vinaigrette
- Steak grillé
- Carottes braisées 200 g
- 1 fromage blanc 40 % MG
- 1 Poire |
| Goûter | - 1 tranche de pain
- 2 carreaux de chocolat |
| Dîner | - Omelette aux pommes de terre 200 g
- 1 Portion de gruyère
- 1 Pomme cuite
- 1 Tranche de pain |

ALIMENTS	PROTEINES	LIPIDES	GLUCIDES
Lait entier 250 ml	8,75	8,75	12,5
1 Fromage blanc	8	8	3
1 Portion de gruyère 30 g	8,7	9	-
Boeuf 100 g	20	10	-
Oeuf 1	7,5	5,5	-
Carottes 200 g	2	0,6	14,4
Pomme de terre 250 g	5	-	50
Prunes	1	-	12
1 Pomme	0,6	0,70	24
1 Poire	0,9	0,8	24
Chocolat 8 g	0,6	2,5	4,8
Riz 150g	3	-	30
Cacao 10 g	0,6	0,6	8
Céréales 20 g	1,6	0,3	16,8
Pain 80 g	5,6	0,8	44
Beurre 10 g	-	8,2	-
Huile 15 g	-	15	-
TOTAL	73,85	61,02	243,5
Kcal	295,4	549,18	974
% AET	16,2 %	30,2 %	53,6 %

Aliments	FER	ZINC	CUIVRE	MANGANESE
Lait entier 250 ml	0,24	0,72	0,096	0,007
Boeuf 100 g	3	1,5	0,05	0,018
Oeuf 1	1,4	0,77	0,08	0,02
Carottes 200 g	1,2	0,3	0,14	0,6
Pommes de terre 250 g	2,5	0,75	0,375	0,25
Pomme	0,8	0,2	0,2	0,08
Poire	0,8	0,32	0,2	0,12
Riz 150 g	1,2	0,3	0,3	1,5
Cacao	1,20	-	-	-
Céréales	1	0,6	0,34	0,8
Pain	0,8	0,6	0,096	0,48
Beurre	0,018	0,0002	-	0,0039
TOTAL	13,34	6,96	1,77	3,82
Apports normaux	9	10	1,5 à 2,5	1,5 à 3

Dans ce régime aussi, les apports en zinc sont insuffisants.

Dans ce régime aussi, les apports en zinc sont insuffisants.

ALIMENTS	VIT C	VIT B1	VIT B2	VIT B6	VIT A	VIT E
Lait entier	1,2 à 12	0,096	0,36	0,168	0,048	0,204
Boeuf	1	0,09	0,2	0,4	0,02	0,3
Oeuf 1	0	0,06	0,15	-	0,17	0,5
Carottes	9	0,06	0,06	0,2	2 à 10	3
Pommes de terre	37,5	0,3	0,175	1	0,1	-
Pomme	3 à 20	0,04	0,02	0,15	0,05	0,72
Poire	6 à 20	0,04	0,1	-	0,02	-
Riz	0	0,09	0,18	-	-	-
Cacao	0	0,012	0,038	-	-	-
Céréales	0	0,1	0,03	0,08	-	-
Pain	0	0,048	0,48	-	-	0,16
Beurre	-	-	0,001	0,015	0,07	0,15
TOTAL	58 à 99,5	1,032	1,79	2,013	0,308	6,354
Apports normaux	40 à 60	0,5 à 1	1 à 1,5	1,4	0,15 à 0,25	10

1.3.2.3. Nourrisson un an diabétique

- 8 H : - 1 Bouillie au lait de vache entier
- 10 H : - 1 Tranche de pain
- 1 Compote de pomme
- 12 H : - Purée de pomme de terre, carottes, poulet et lait de vache
- 1 Yaourt nature
- 1 Poire
- 16 H : - 2 Petits suisses fruités
- 19 H : - Potage de carottes, poireaux et pommes de terre.
- 1 Petit pot de fruits

ALIMENTS	PROTEINES	LIPIDES	GLUCIDES
Lait de vache entier	8,75	8,75	12
Petits suisses	3,6	5	12
Poire 100 g	0,5	-	18
Petit pot 130 g	0,5	-	20
Compote de pomme 100g	0,5	-	20
Yaourt	5	1,2	6
Poulet 20 g	4	2	-
Légumes 300 g	5,4	-	16,5
Féculents 200 g	4	-	40
Farine 5 g	0,5	-	4,1
Beurre 10 g	-	8,2	-
Huile 10g	-	10	-
TOTAL	32,75	35,15	148,6
Kcal	131	316,35	594,4
% AET	12,6 %	30,4 %	57 %

ALIMENTS	FER	ZINC	CUIVRE	MANGANESE
Lait de vache	0,25	0,75	0,1	0,0075
Pain	0,2	0,4	0,024	0,12
Petits suisses	-	-	-	-
Poire	0,4	0,16	0,1	0,06
Pomme	0,4	0,1	0,1	0,04
Yaourt	0,3	-	-	-
Poulet	0,2	-	0,07	0,012
Carottes 150 g	1,8	0,45	0,21	0,9
Poireaux 150 g	1,5	0,34	0,45	0,105
Pommes de terre 200g	2	0,6	0,3	0,2
Farine 5g	0,2	0,275	0,035	0,15
Beurre 10 g	0,018	0,002	-	0,0039
TOTAL	7,27	3,08	1,39	1,59
Apports normaux	7	10	1 à 1,5	1 à 1,5

ALIMENTS	Vit C	Vit B1	Vit B2	Vit B6	Vit A	Vit E
Lait de vache	1,25 à 12,5	0,1	0,375	0,175	0,05	0,21
Pain	0	0,012	0,012	-	-	0,04
Petits suisses	0,6 à 1,2	-	0,18	-	-	-
Poire	3 à 10	0,02	0,05	-	0,01	-
Pomme	3 à 20	0,04	0,02	0,15	0,05	0,72
Yaourt	-	0,05	0,13	-	0,01	-
Poulet	0,8	0,02	0,04	-	-	0,04
Carottes	13,5	0,09	0,09	0,30	3 à 15	4,5
Poireaux	30	0,075	0,045	-	0,045	-
Pommes de terre	30	0,24	0,14	0,8	0,08	-
Farine	0	0,0175	0,01	0,025	-	0,1
Beurre	-	-	0,001	0,015	0,07	0,15
TOTAL	82 à 118	0,66	1,09	1,47	3,32 à 15,32	5,76
Apports normaux	30 à 60	0,1 à 0,2	0,3 à 0,6	0,8	0,2 à 0,4	3 à 4

Il apparaît que le taux de vitamine A est très élevé par rapport à la normale, ceci est dû à un repas riche en carottes qui apportent de grandes quantités de vitamine A. Il ne faut donc pas en tirer des conclusions hâtives.

Pour clore cette étude, on peut dire que ces enfants diabétiques n'ont pas un apport suffisant en vitamine E et surtout en zinc. Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'une étude française (tableau 6) qui montre elle aussi un apport en zinc de l'alimentation des diabétiques inférieur aux normes recommandées. Il pourrait être judicieux alors de supplémenter ces enfants en zinc.

Tableau 6 : Apports quotidiens calculés en oligoéléments en fonction de l'âge pour la population française (étude Val-de-Marne, HERCBERG *et al.*, 1988)

Age		0 - 2 ans	2 - 6 ans	6 - 10 ans	10 - 14 ans	14 - 18 ans	18 - 30 ans	30 - 40 ans	40 - 50 ans	50 - 65 ans	65 ans et plus
FER	mg/j										
	M	8,48	7,83	11,04	12,51	14,43	12,94	12,73	13,48	14,80	11,97
	F	6,35	7,93	10,66	10,17	10,43	9,49	9,90	9,91	9,65	8,92
CUIVRE	mg/j										
	M	,85	1,33	1,69	1,89	2,11	1,83	1,82	1,78	2,00	1,69
	F	,72	1,24	1,63	1,57	1,67	1,43	1,47	1,37	1,31	1,30
ZINC	mg/j										
	M	4,97	7,56	9,73	12,60	12,97	11,78	11,16	10,81	10,79	9,10
	F	4,82	7,29	9,82	9,62	9,53	8,92	8,94	9,12	8,18	7,10

**Tableau 3 : Les minéraux en alimentation humaine (d'après DRUEKE, 1986)
État des apports nutritionnels recommandés pour différents groupes d'individus bien portants
Actualisation du Calcium, du Fer, du Phosphore et du Magnésium**

	Macro-éléments						Oligo-éléments					
	Ca mg/j	P mg/j	Mg mg/j	Fe mg/j	Zn mg/j	I mg/j	Cu* mg/j	F* mg/j	Cr* mg/j	Se* mg/j	Mo* mg/j	Mn* mg/j
Enfants de 1 à 3 ans	500	500	150	7	10	0,07	1,0 à 1,5	0,5 à 1,5	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,05 à 0,10	1,0 à 1,5
Enfants de 4 à 9 ans	600	600	200	9	10	0,10	1,5 à 2,5	1,0 à 2,5	0,03 à 0,20	0,03 à 0,20	0,06 à 0,30	1,5 à 3,0
Filles 10-12 ans	800	800	300	12	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 2,5	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
Garçons 10-12 ans	800	800	300	12	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 2,5	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
Adolescentes 13-19 ans .	900	900	300	24	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 2,5	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
Adolescents 13-19 ans ...	900	900	350	12	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 2,5	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
Femmes adultes	900	900	350	25	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 4,0	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
(activité habituelle)												
Hommes adultes	900	900	400	11	15	0,15	2,0 à 3,0	1,5 à 4,0	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
(activité habituelle)												
Femmes enceintes	1 100	1 100	500	**	20	0,17	2,0 à 3,0	1,5 à 4,0	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0
Femmes allaitant	1 100	1 100	500	**	25	0,20	2,0 à 3,0	1,5 à 4,0	0,05 à 0,20	0,05 à 0,20	0,15 à 0,50	2,5 à 5,0

Ce tableau présente d'une manière pratique l'ensemble des recommandations. L'utilisation de ces valeurs doit être effectuée dans l'esprit de cet article. Pour le Cobalt, les apports recommandés sont confondus avec ceux de la Vitamine B12.

* Apports adéquats et sûrs. Les apports des électrolytes (Na, K, Cl) n'ont pas été considérés.

TABLEAU 2.3
Apports nutritionnels conseillés pour la population française

(D'après H. Dupin et les membres de la Commission du CNERNA. *Techniques et Documentation Lavoisier*, 1981).

Apports conseillés en vitamines	HYDROSOLUBLES *							LIPOSOLUBLES **			
	B1 (mg/j)	B2 (mg/j)	Équiv. niacine PP/j (équiv. niacine = 1 mg PP)	B6 (mg/j)	Folique (µg/g)	B12 (µg/j)	Ac. panto-thénique (mg/j)	C (mg/j)	A Équiv. rétinol/j (équiv. rétinol = 1 µg/j) 1 µg = 3,33 UI	D (µg/j) 1 µg = 40 UI	E (UI/j) UI = 1 mg d'acétate de dl α-tocophérol
<i>Nourrissons</i> 0-6 mois 6-12 mois	0,4	0,6	6	0,6	50	1	3	35	400	10-15 (... parfois 20-30)	3-4
<i>Enfants</i> 1-3 ans 4-6 ans 7-9 ans	0,7 0,8	0,8 1	9 12	0,8 1,4	100 300	1 2	3 4-7	35 40-60	400 600		5-7 10-15
<i>Filles</i> 10-12 ans 13-15 ans 16-19 ans	1,2 1,3-1,5	1,4 1,5	14 15-18	1,6 2-2,2	300 400	2 3	7-10	40-60 60-100	800	12-15	
<i>Garçons</i> 10-12 ans 13-15 ans 16-19 ans	1,2 1,3-1,5	1,4 1,8	14 15-18	1,6 2-2,2	300 400	2 3	7-10	40-60 60-100	800 1 000		
<i>Adultes</i> Femmes Hommes	1,3-1,8	1,5	15 18	2 2,2	400	3	7-10	60-100	800 1 000	12-15	

* Pour la biotine (ou vitamine H), la flore intestinale couvre normalement les besoins comme pour la vitamine K. Ceux-ci seraient de 50-90 µg/j chez l'enfant, 100-300 µg chez l'adulte.

** L'absence d'avitaminose K dans les conditions normales conduit, hors premiers jours de vie, à ne pas formuler d'apports conseillés.

Conclusion donnée sur le régime du diabétique :

L'enfant diabétique est un enfant dont les besoins énergétiques ne varient pas par rapport aux enfants non malades. Il est même important de veiller à lui apporter une ration calorique journalière normale pour son âge. Mais à cause de sa maladie il faut lui régulariser, lui équilibrer son apport en glucides, lipides et protéines.

Ce régime est essentiel car il va permettre d'éviter les périodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qui seront néfastes à la santé. Il faudra donc veiller à bien expliquer aux enfants mais aussi à ses proches l'intérêt de ce régime qui paraît souvent draconien, mais qui cependant permet d'éviter l'apparition précoce des complications.

2. Les antioxydants⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵²

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, les radicaux libres paraissent être impliqués dans la survenue des complications dégénératives du diabète. Pour éviter leur apparition un suivi thérapeutique et diététique régulier doit être systématiquement mis en place. L'enfant diabétique devra plusieurs fois par jour effectuer des injections d'insuline pour régulariser sa glycémie et suivre un régime très régulier.

Tout ce suivi semble toutefois insuffisant pour éviter l'apparition tardive de complications. Il paraît alors important d'évoquer la prise d'antioxydants pour compléter le traitement du diabétique.

Il a déjà été question dans ce travail de l'action de certaines molécules, vitamines et oligo-éléments comme antioxydants. Les plus importantes sont la vitamine C et E, mais d'autres sont encore nombreuses : riboflavine, acide nicotinique, sélénium, cuivre, zinc, manganèse...

L'action de ces différents antioxydants est schématisé dans la figure 2.

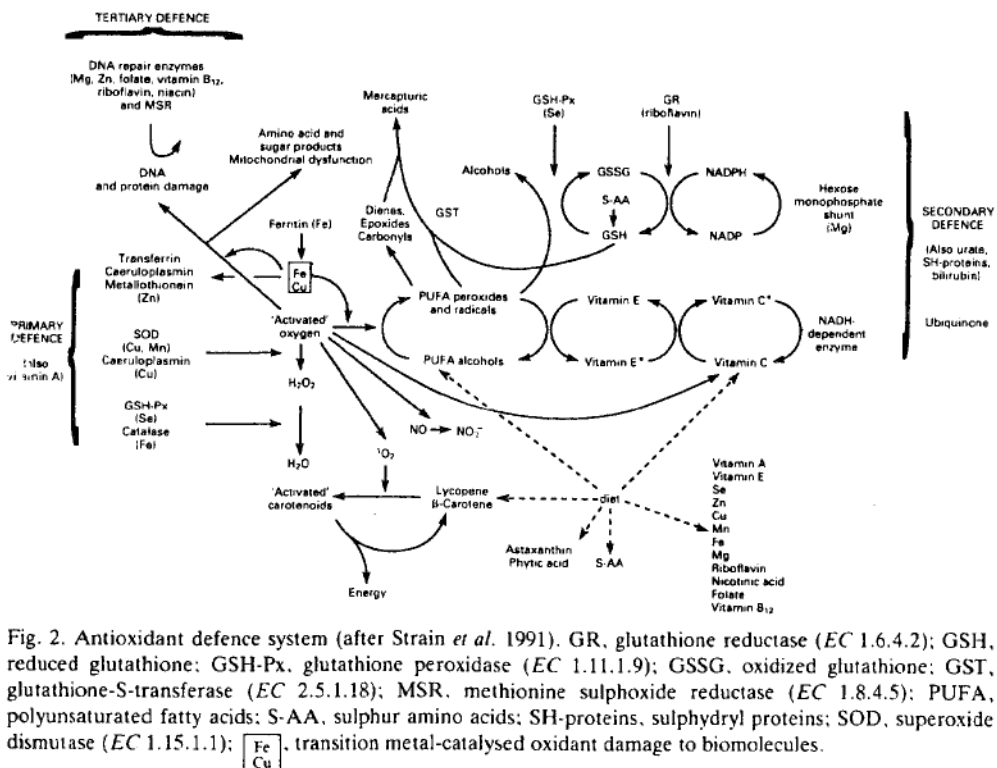


Fig. 2. Antioxidant defence system (after Strain *et al.* 1991). GR, glutathione reductase (EC 1.6.4.2); GSH, reduced glutathione; GSH-Px, glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9); GSSG, oxidized glutathione; GST, glutathione-S-transferase (EC 2.5.1.18); MSR, methionine sulphoxide reductase (EC 1.8.4.5); PUFA, polyunsaturated fatty acids; S-AA, sulphur amino acids; SH-proteins, sulphhydryl proteins; SOD, superoxide dismutase (EC 1.15.1.1); $\begin{matrix} \text{Fe} \\ \text{Cu} \end{matrix}$, transition metal-catalysed oxidant damage to biomolecules.

De nombreuses études ont été effectuées pour montrer l'intervention de différentes molécules comme antioxydants :

- Cole et al⁵³ ont démontré que la riboflavine avait une activité antioxydante, en mettant en évidence qu'une supplémentation diététique de riboflavine restaurait le niveau de glutathion réductase et par là même diminuait la production de radicaux libres.

- Nomikos et al⁵⁴ ont montré qu'un traitement à l'acide nicotinique ou à la desferroxamine prévenait le diabète chez l'animal. L'utilisation de la desferroxamine (chélateur de fer) prévient des dommages inflammatoires tissulaires.

- Halliwell⁵⁵ met en évidence l'action de la céruloplasmine, de la transferrine, de la lactoferrine limitant la disponibilité du fer et du cuivre et donc diminuant la formation du radical hydroxyl.

- Le cuivre a une activité importante dans la formation des radicaux libres à partir du glucose mais il est aussi un antioxydant. Il fait partie de la structure de la superoxyde-dismutase (SOD) et Paynter⁵⁶ a montré l'augmentation de la susceptibilité du coeur aux dommages oxydatifs lors d'une déficience diététique en cuivre et manganèse.

D'autres auteurs⁵⁷ ont souligné l'augmentation tissulaire de la peroxydation lipidique chez des rats déficients en cuivre. Récemment Fields et al⁵⁸ ont prouvé que la dexferroxamine peut améliorer la pathologie d'une déficience en cuivre probablement par diminution de la surcharge en fer du corps.

Il a été montré qu'une déficience en cuivre peut rompre le transport et le métabolisme du fer. Il est possible aussi que l'action antidiabétique de l'apport alimentaire du cuivre soit due à la diminution de la mobilisation du dépôt de fer.

Il semble donc que le cuivre possède une action antioxydante.

- Des doses nutritionnelles (10 à 20 mg/J) de zinc ont aussi des effets antioxydants. Lors d'une déficience en zinc il existe une augmentation du stress oxydatif⁵⁹. Deux mécanismes peuvent expliquer l'action antioxydante du zinc:

- d'une part la protection des groupes sulphydryls contre l'oxydation,

- d'autre part l'inhibition de la production des radicaux libres catalysée par un métal de transition.

Dans le plasma des diabétiques le taux de zinc est bas ce qui est expliqué par l'augmentation du stress oxydatif.

- Le manganèse est un composant essentiel de la structure de la Mn superoxyde-dismutase trouvée dans les mitochondries. Beaucoup d'autres enzymes contiennent aussi du manganèse comme la phosphoénolpyruvate carboxykinase, la pyruvate carboxylase.

Une déficience en manganèse peut être à l'origine d'une diminution de l'utilisation du glucose qui peut être inversée par une supplémentation en manganèse. L'augmentation du statut en manganèse chez des modèles animaux diabétiques est en relation directe avec l'augmentation de l'activité de la Mn SOD dans les tissus des diabétiques²⁸.

- Le sélénium fait partie de la séléno-enzyme glutathion peroxydase qui protège les tissus contre le peroxyde d'hydrogène et les lipides peroxydés. Dohi et al⁶⁰ ont montré des perturbations dans le métabolisme du sélénium chez les diabétiques : le sélénium serait augmenté.

Dans la chaîne des réactions antioxydantes le sélénium et la vitamine E sont liés et, lors d'une déficience en ces deux éléments, il apparaît une intolérance au glucose mais aussi une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase et de la Mn superoxyde dismutase des îlots du pancréas. Cette diminution de la MnSOD reflète une diminution globale de l'activité de la mitochondrie.

- Certains ont prouvé qu'une supplémentation en vitamine pouvait protéger du diabète. Une étude récente⁶¹ démontre que l'administration de vitamine E peut diminuer la glycosylation protéique des diabétiques et inhiber l'oxydation et la formation des LDL cytotoxiques.

Une autre étude⁵² souligne l'activité antioxydante de la vitamine E et du probucol : l'étude est effectuée chez des rats dont le diabète est induit par la streptozotocine, on administre parallèlement à un autre rat diabétique du probucol et de la vitamine E.

Les résultats sont les suivants :

- ni la vitamine E, ni le probucol n'ont d'effet sur l'hyperglycémie (figure 1a).
- le probucol diminue modestement le taux sérique de cholestérol (figure 1b)
- la vitamine E et le probucol n'ont aucun effet sur les triglycérides sériques.
- la figure 2 montre une augmentation importante de l'oxydation des lipoprotéines (VLDL, LDL) chez ces rats. Les rats traités avec de la vitamine E et du probucol ont une oxydation très diminuée, comparable à celle des témoins.

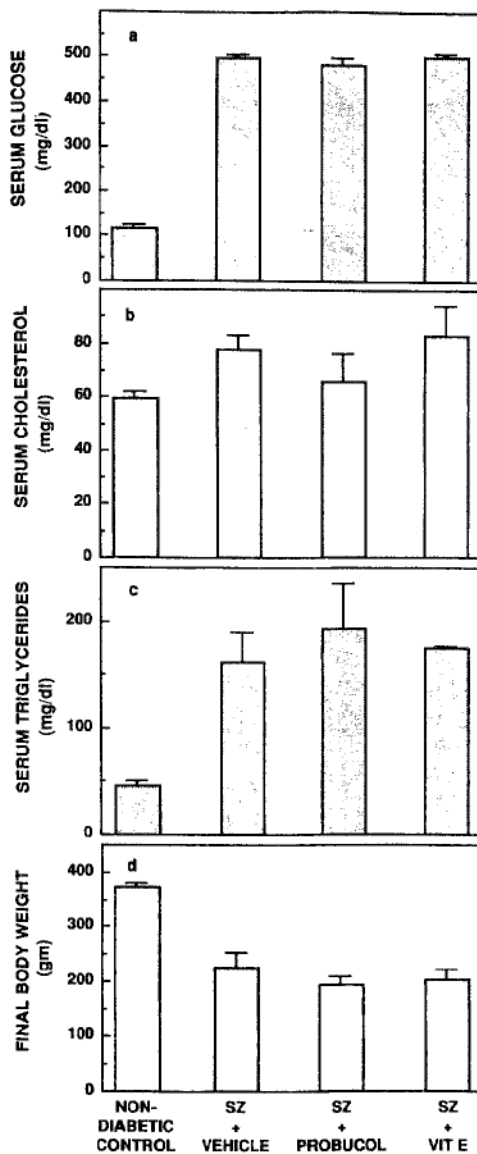


Fig. 1. Final levels of (a) serum glucose, (b) serum cholesterol, (c) serum triglycerides, and (d) body weight of rats made diabetic by streptozotocin: effect of antioxidant treatment. Treatment was accomplished by feeding rats 1 g cream cheese (vehicle) with or without probucol or vitamin E, 5 days/wk for 5 weeks and 7 days/wk for a final week. Probucol-treated rats received 200 mg probucol/day for weeks 1-3 and 400 mg/day for weeks 4-6. Vitamin E-treated rats received 400 mg vitamin E acetate/day for all 6 weeks. All data are expressed as mean \pm SE.

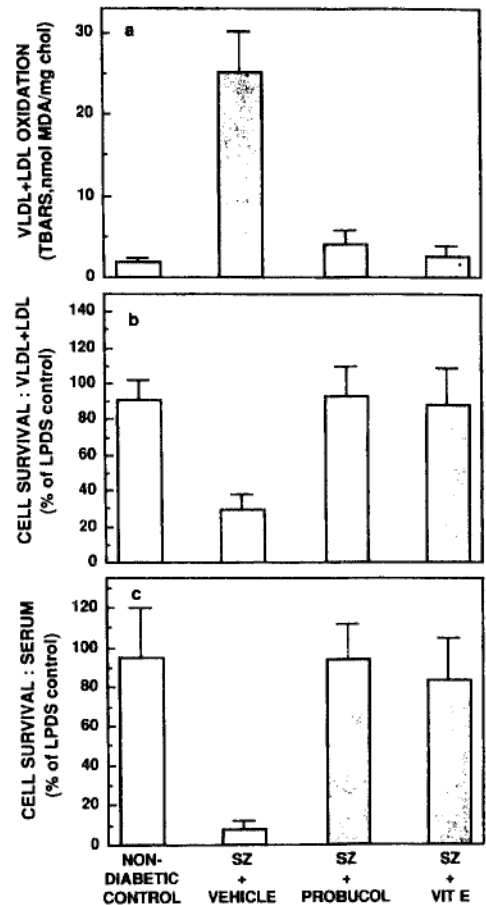


Fig. 2. Effect of antioxidant treatment of diabetic rats on (a) in vivo oxidation of diabetic VLDL+LDL, (b) the in vitro toxicity to fibroblasts of diabetic VLDL+LDL, and (c) the cytotoxicity of diabetic serum. Treatments were as described in the legend to Fig. 1. Cytotoxicity was monitored in fibroblasts after a 66-h exposure to either 300 μ g cholesterol/ml of the lipoprotein fraction plus 10% LPDS or to 20% plasma-derived serum. Cytotoxicity is expressed as percent cell survival compared to a LPDS control. All data are expressed as mean \pm SE.

La vitamine E et le probucol diminuent la cytotoxicité chez les diabétiques. L'administration de vitamine E est donc efficace dans l'inhibition du procédé de lipoperoxydation.

Le probucol et la vitamine E diminuent l'oxydation des lipoprotéines et le probucol diminue le cholestérol sérique.

- La vitamine C ou acide ascorbique est un élément important du système antioxydant de notre organisme. Il est consommé rapidement lors du stress oxydatif.

La vitamine C et E sont liées dans la défense antioxydante et inhibent la lipoperoxydation. La vitamine C permet à la vitamine E de se recycler dans la lutte antiradicalaire.

On retrouve dans le diabète des changements dans le métabolisme de la vitamine C : les niveaux de cette vitamine sont réduits tandis que ceux des produits d'oxydation (déhydroascorbate) sont augmentés. Il apparaît donc qu'un traitement avec de la vitamine C puisse réduire le stress oxydatif.

Une étude récente⁵⁰ a montré l'action antioxydante de la vitamine C chez le rat diabétique. Les résultats sont les suivants :

- La vitamine C n'a aucun effet sur la glycémie :
 - contrôle = 9,2 +/- 0,2 mmol/l
 - traitement avec de l'insuline = 12,6 +/- 0,6 mmol/l
 - traitement avec de la vitamine C = 39,7 +/- 1,6 mmol/l
 - non traités = 39,5 +/- 1,4 mmol/l
- La vitamine C n'a aucun effet sur la lipoperoxydation (figure 1), le taux des marqueurs de la peroxydation lipidique est identique chez les rats diabétiques non traités que chez ceux traités avec une supplémentation en vitamine C.
- La figure 2 confirme la présence de stress oxydatif chez les diabétiques car les niveaux d'ascorbate sont diminués.
- La supplémentation en vitamine C restaure le taux plasmatique en ascorbate chez les diabétiques (figure 3) et augmente la vitamine E sérique (figure 4).

- Les rats diabétiques non traités ont un taux bas de vitamine A plasmatique et la supplémentation en vitamine C tend à ramener ce taux à la normale (figure 5).
- La vitamine C est donc un élément antioxydant important : quand le plasma est exposé aux radicaux libres la peroxydation lipidique n'apparaît pas tant que toute la vitamine C présente n'est pas oxydée en déhydroascorbate permettant ainsi de maintenir un taux de vitamine E constant en présence d'une augmentation de production de radicaux libres.

La supplémentation en vitamine C peut être une thérapeutique bénéfique étant donné sa capacité à réduire le stress oxydatif.

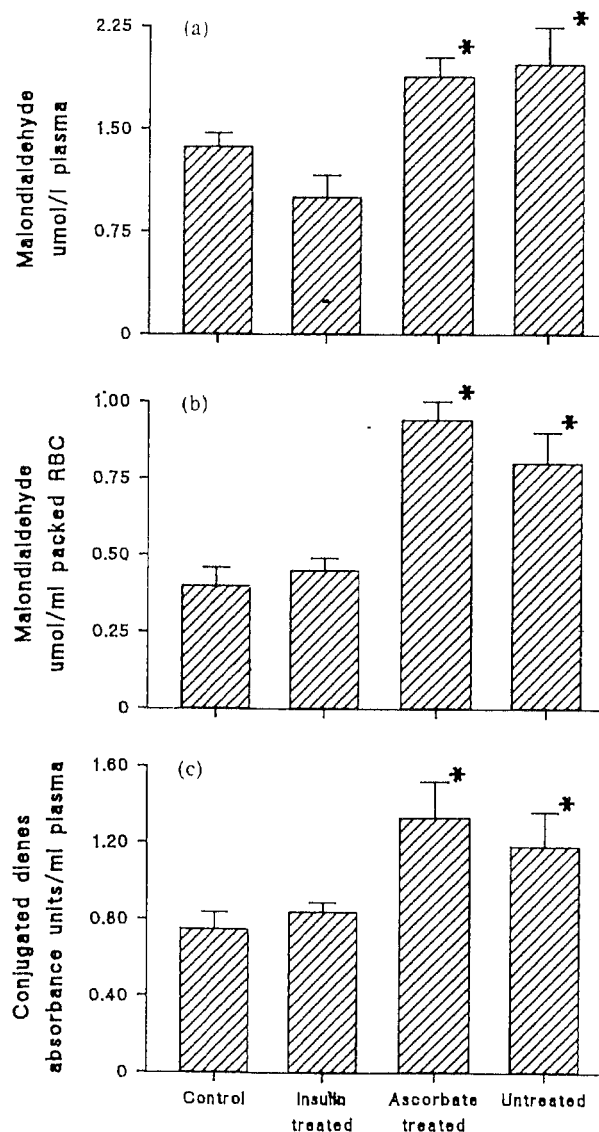


Fig. 1. Markers of lipid peroxidation in plasma and red blood cells (RBC) of diabetic and control rats. Results given as mean with standard error. * $p < .05$ compared to control and insulin-treated groups.

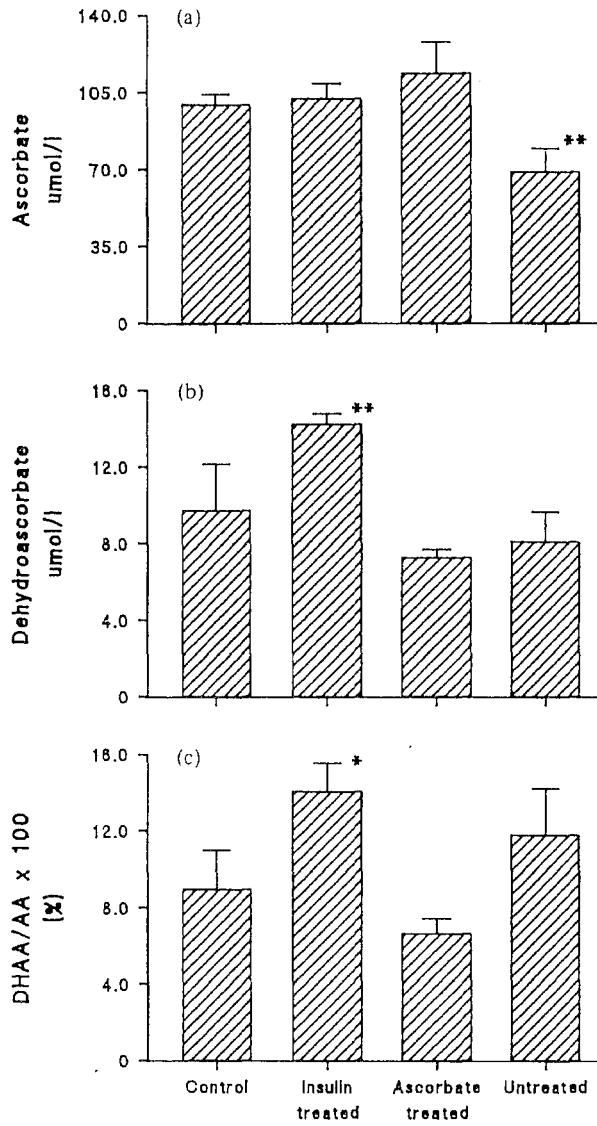


Fig. 2. Plasma ascorbate (AA) and dehydroascorbate (DHA) in diabetic and control rats. Results given as mean with standard error. * $p < .01$ compared to control and ascorbate-treated groups. ** $p < .01$ compared to all other groups.

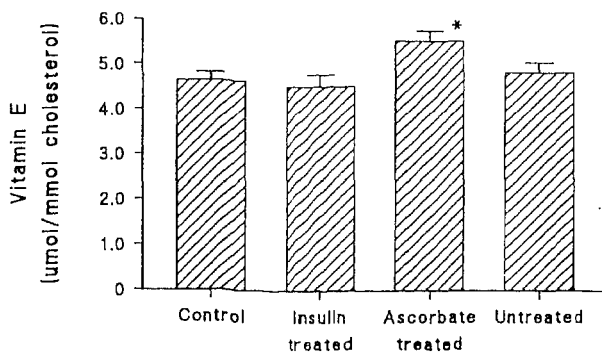


Fig. 4. Plasma vitamin E (alpha-tocopherol) in diabetic and control rats. Results given as mean with standard error. * $p < .05$ compared to all other groups.

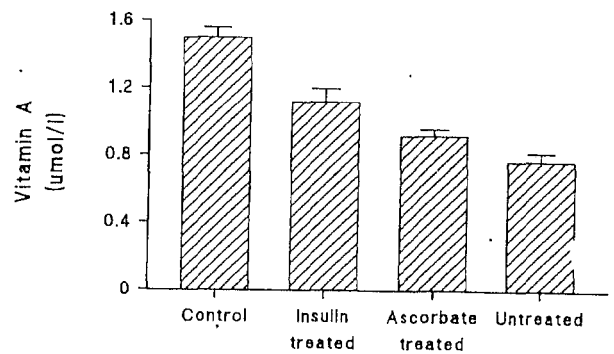


Fig. 5. Plasma vitamin A in diabetic and control rats. Results given as mean with standard error. Each group differs from all others by $p < .05$.

Nous voyons aussi dans cette étude⁵⁰ que le traitement des diabétiques par l'insuline permet de réduire le taux de MDA à la normale, ceci étant dû à la réduction de la génération de radicaux libres par auto-oxydation du glucose ou par l'intermédiaire des protéines glycatées.

Conclusion : Il semble donc que les antioxydants ont une action primordiale dans la lutte contre la peroxydation lipidiques et dans l'apparition des complications du diabète.



CONCLUSION GENERALE

Le diabète insulino-dépendant de l'enfant est une maladie grave qui engendre des complications dégénératives importantes.

On a vu dans ce travail que les radicaux libres sont impliqués dans l'apparition de ces complications car ils favorisent la peroxydation lipidique, la peroxydation protéique et entraînent des dommages tissulaires irréversibles.

Pour limiter ces phénomènes, il est essentiel que l'enfant diabétique soit suivi par un traitement à l'insuline permettant de régulariser sa glycémie et par un régime équilibré et régulier.

Les antioxydants ne semblent pas avoir encore pris place dans le traitement du diabète, pourtant leurs actions ne sont plus à démontrer. Il semblerait donc important de les incorporer au régime diététique des malades.

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ BOURGNERES PF, JOS J, CHAUSSAIN JL
Le diabète de l'enfant.
Flammarion Medecine Science, 1990
- ² GORWITZ K, HOWENGG, THOMPSON T
Prevalence of the diabetes in Michigan school-age children.
Diabetes, 1976, 25 : 122-127
- ³ JONER G, SOVIK O
Incidence, age at onset and seasonal variation of diabetes mellitus children,
1973-1977.
Acta Paediatr, 1981, 70 : 329-335
- ⁴ HOURS M, FABRY J, SIEMIATYCKI J et al
Diabete insulino dependant juvénile. Etude descriptive dans le département
du Rhône.
Rev Epidemiol Santé Publique, 1984, 32 : 107-112
- ⁵ ZIMMET P, KING H
The epidemiology of diabetes mellitus : recent developments.
In : KGMM Alberti, Krall LP. Diabetes Annual/1, Amsterdam, Elsevier,
1985 : 1-15
- ⁶ AKERBLOM HK et al
The epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Finland and
Northern Europe.
Diabetes Care, 1985, 8 : 10-16
- ⁷ KLEIN R, KLEIN BEK, MOSS SE et al
The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy. Prevalence and
risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.
Arch Ophthalmol, 1984, 102 : 520-526
- ⁸ KROLEWSKI AS
Epidemiology of diabetes and its complications.
N Engl J Med, 1988, 318 : 1620
- ⁹ WEBER B, BURGER W, et al
Risk factors for the developpment of retinopathy in children and adolescent
with type 1 diabetes mellitus.
Diabetologia, 1986, 29 : 23-29

¹⁰ SIPERSTEIN MD

Diabetic microangiopathy, genetics, environment and treatment. *Am J Med*, 1988, 85 : 119-130

¹¹ KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI et al

Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes : a 40 year follow-up study.

Diabetes Care, 1986, 9 : 443-452

¹² BURGER W, HOVENER G et al

Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. A longitudinal study.

Diabetologia, 1986, 29 : 17-22

¹³ FRANK R

Studies in diabetic retinopathy.

In : M Tso. Retinal diseases biomedical foundations and clinical management.

Philadelphia, Lippincott, 1988, 165-180

¹⁴ DCCT research group

The diabetes control and complications trial : Design and methodologic considerations for the feasibility phase.

Diabetes, 1986, 35 : 530-545

¹⁵ NANDA M, MURPHY R, PLOTNICK L et al

The effects of puberty on the prevalence of diabetic retinopathy.

Invest ophthalmol Vis Sci, 1986, 27 : 5

¹⁶ VIBERTI GC, BENDING JJ

La néphropathie diabétique précoce: détection et prévention.

In : J Crosnier, JL Funck Brentano, JF Bach et al

Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1987, 99-108

¹⁷ KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR et al

The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes.

Am J Med, 1985, 78 : 785-794

¹⁸ WEST KM, ERDREICH L, STOBER JA

A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes.

Diabetes, 1980, 29 : 501-508

¹⁹ DORMAN JS, LAPORTE RE, KULLER et al

The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study : mortality results.

Diabetes, 1984, 33 : 271-276

-
- ²⁰ KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CUPPLES A et al
Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes.
J Chron Dis, 1985, 38 : 319-326
- ²¹ FULLER JF
Causes of death in diabetes mellitus.
Horm Metab Res, 1985, 15 : 3-9
- ²² KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI et al
Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes and its complications.
N Engl J Med, 1987, 317 : 1390-1392
- ²³ SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S et al
Familial Clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy.
N Engl J Med, 1989, 320 : 1161-1165
- ²⁴ MOGENSEN CE
Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function test.
In CE Mogensen. The kidney and hypertension in diabetes mellitus, Boston, M Nijhoff Publ, 1988, 7-16
- ²⁵ LARRY W, OBERLEY
Free radicals and diabetes.
Free radical Biology and Med, 1988, 5 : 113-124
- ²⁶ MATKOVICS B, VARGA SI, SZABO L, WITAS H
The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolizing enzymes.
Horm Met Res, 1982, 14 : 77-79
- ²⁷ CROUCH R, KIMSEY G, PRIEST DG, SARDA A
Effect of streptozotocin on erythrocyte and retinal superoxide dismutase.
Diabetologia, 1978, 15 : 53-57
- ²⁸ LOVEN DP, SCHEDL HP, OBERLEY LW et al
Superoxide dismutase activity in the intestine of streptozotocin diabetic rat.
Endocrinology, 1982, 111 : 737-742
- ²⁹ NISHIDA T, NAKAGAWA S et al
Superoxide dismutase activity in diabetic rat retina.
Jpn J Ophthalmol, 1984, 28 : 377-382
- ³⁰ BITAR M, WEINER M
Heme and hemoprotein in streptozotocin diabetic female rats.
Biochem Pharmacol, 1983, 32 : 1921-1928

-
- ³¹ KAJI H, KURASAKI M et al
Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 diabetic women.
Klin Wochenschr, 1985, 63 : 765-768
- ³² NATH N, CHARI SN, RATHI AB
Superoxide dismutase in diabetic polymorphonuclear leucocytes.
Diabetes, 1984, 33 : 586-589
- ³³ UZEL N, SIVAS A, UYSAL M, OZ H
Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus.
Horm Metab Res, 1987, 19 : 89-90
- ³⁴ JOS J, RYBAK M et al
Etude des enzymes antioxydantes dans le DID de l'enfant et l'adolescent.
Diabète et Métabolisme (Paris), 1990, 16 : 498-503
- ³⁵ HAGGLOF B, MARKLUND SL, HOLMGREN G
Cu Zn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulin dependent diabetic children.
Acta Endocrinol, 1983, 102 : 235-239
- ³⁶ WATALA C, BRYSEWSKA M, STEFANIAK B et al
Peroxide metabolism enzymes in diabetic children : relationship to duration and control of diabetes.
Cytobios, 1986, 47 : 101-105
- ³⁷ MATKOVICS B, VARGA SZ et al
The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzymes.
Horm Metabol Res, 1982, 14 : 77-79
- ³⁸ GODIN DV, WOHAIEB SA, GARNETT ME et al
Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes.
Moll Cell Biochem, 1988, 84 : 223-231
- ³⁹ ASAYAMA K, DOBASH K et al
Lipid peroxide and antioxidant enzymes in human and rat diabetes mellitus.
Acta Paediatr Jpn, 1988, 30 : 188-190
- ⁴⁰ ARMSTRONG D, AL-AWADI F
Lipid peroxidation and retinopathy in streptozotocin induced diabetes.
Free radical Biology and Medicine, 1991, 11 : 433-436
- ⁴¹ NARASIMHAM L, PARINANDI Ed W, et al
Diabetic heart and kidney exhibit increased resistance to lipid peroxidation.
Biochimica and Biophysica Acta, 1990, 1047 : 63-69

42 YAGI K

Assay for serum lipid peroxide level and its clinical significance.
In Yagi K, ed. Lipid peroxides in biology and medicine New-York.
Academic Press, Inc 1982, 223-242

43 SATO Y, HOTTA N, SAKAMOTO N et al

Lipid peroxide levels of plasma of diabetic patients.
Biochem Med, 1979, 21 : 104-107

44 GANKVIST K, MARKLUND S, TALJEDAL I

Cu-Zn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, catalase, glutathion peroxidase in pancreatic islet and other tissues in the mouse.
Biochem J, 1981, 199 : 393-398

45 ASAYAMA K, MIYAO A, DOBASHI K et al

Concentration of lipid peroxide in serum lipoproteins of insulin dependent diabetic children.

Acta Paediatr Jpn, 1991, 33 : 369-374

46 BAYNES JW

Rôle of oxidatif stress in development of complications in diabetes.
Diabetes, 1991, 40 : 405-412

47 ARMSTRONG D, ABDELLA N et al

Relationship of lipid peroxides to diabetic complications.
Journal of diabetes and its complications, 1992, 6 : 116-122

48 YAGI K et al

Formation of lipid-laden cells from cultured aortic smooth muscle cells and macrophages by linoleic acid hydroperoxide and low density lipoprotein.
J Clin Biochem Nutr, 1987, 3 : 87-94

49 ARVIDSSON LENNER R et al

Food and nutrient intake in Swedish diabetic children.
Näringskning, 1989, 33 : 149-153

50 YOUNG IS, TORNEY JJ, TRIMBLE E

The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat.

Free Radical Biology and Medicine, 1992, 13 : 41-46

51 STRAIN JJ

Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes.
Proceeding of the nutrition society, 1991, 50 : 591-604

52 MOREL DW, CHISOLM GM

Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity.

Journal of lipid research, 1989, 30 : 1827-1834

-
- ⁵³ COLE HS, LOPEZ R, COOPERMAN JM
Riboflavin deficiency in children with diabetes mellitus.
Acta diabetologica Latina, 1976, 13 : 25-29
- ⁵⁴ NOMIKOS IN et al
Combined treatment with nicotinamide and desferrioxamine prevents islet allograft destruction in NOD Mice.
Diabetes, 1986, 35 : 1302-1304
- ⁵⁵ HALLIWEL B
Oxidants and human disease. Some new concepts.
FASEB Journal, 1987, 1 : 358-364
- ⁵⁶ PAYNTER DI
The rôle of dietary copper, manganese, selenium and vitamine E in lipide peroxidation in tissues of rat.
Biological Trace Element Research, 1980, 2 : 121-135
- ⁵⁷ STRAIN JJ, LYNCH SM
Excess dietary methionine decreases indices of copper status in the rat.
Annals of nutrition Metabolism, 1990, 43 : 93-97
- ⁵⁸ FIELDS M, LEWIS CG, LURE M, et al
The severity of copper deficiency can be ameliorated by deferoxamine.
Metabolism, 1991, 40 : 105-109
- ⁵⁹ BRAY TM, BETTGER WJ
The physiological rôle of zinc as an antioxidant.
Free radical Biology and Medecine, 1990, 8 : 281-291
- ⁶⁰ DOHI T, KAWAMURA K et al
Alterations of the plasma selenium concentrations and the activities of tissue peroxide metabolism enzyme in streptozotocin induced diabetic rats.
Hormone and Metabolic research, 1988, 20 : 671-675
- ⁶¹ CERIELLO A, GUIGLIANO D, QUATRARO A et al
Vitamine E reduction of protein glycosylation in diabetes.
Diabetes Care, 1991, 14 : 68-72

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : *Diabète de l'enfant =
risque peroxylatif et prévention nutritionnelle.*

CANDIDAT : M^{elle} LOURDEAUX Cécile.

VU

GRENOBLE, le 29/10/93

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 8/11/93

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

