

# ETUDE DES CATIONS CHEZ L'AFRICAINNE DIABETIQUE PREGRAVIDE

ABI K. \*, GUEDE G. \*\*, SESS D. \*\*\*, N'KOM\*\*\*

## RESUME

Nous avons évalué le retentissement du diabète sucré sur le métabolisme des cations (zinc, cuivre, fer, magnésium, manganèse, cobalt) en explorant la fonction hépatique et rénale de 139 femmes en âge de procréer dont 71 diabétiques et 68 témoins non diabétiques.

Nos résultats indiquent que par rapport à la fonction rénale les clairances de la créatinine et de l'urée sont élevées chez les diabétiques. Ces perturbations fonctionnelles ont entraîné une augmentation des clairances du Zinc (109 %), du Fer (80 %), du magnésium (47 %), du Manganèse (83 %), du Cobalt (13 %) et une baisse de la clairance du cuivre de (18 %).

Dans le sang des malades diabétiques, le taux du cobalt du magnésium et du manganèse n'ont pas varié significativement. Par contre, les taux du Zinc et du fer ont baissé respectivement de 27 % et 31 %. Celui du Cuivre a augmenté de 24 % et est inversement corrélé au taux du Zinc de manière que le (zn)/(cu) baisse.

Relativement à l'intégrité structurale et fonctionnelle du foie, l'activité des transaminases est normale et les taux sériques et urinaires de l'urée sont élevés respectivement de 16 % et 55 %.

Des anomalies majeures ont été signalées à deux niveaux chez les diabétiques :

- \* Au niveau des reins, la fonction excrétrice des néphrons est activée conduisant à un syndrome inflammatoire d'origine métabolique (déficit du zinc et du fer associé à l'excès du cuivre). Les cations Zinc et cuivre ont des mouvements compensateurs sous tendus par l'hyperglycémie,

- \* Au niveau du foie, le diabète sucré active le catabolisme des acides aminés.

Les deux anomalies au niveau du foie et des reins expriment une dénutrition minérale et protéique.

Au total les anomalies que porte la femme diabétique pré gravide pourraient expliquer les causes précoces de tératogénicité imputée au diabète sucré.

Par ailleurs, l'évolution du caractère métabolique du diabète sucré pourrait être suivie à travers le (zn)/(cu) dans le sang.

## I - INTRODUCTION

L'étude des cations chez la femme diabétique pré gravide est motivée par l'implication du zinc dans le développement des anomalies congénitales chez les animaux diabétiques.

En effet, le déficit en zinc a été identifié chez les rates diabétiques comme une cause de tératogénicité imputée au diabète sucré. Ce déficit crée chez ces animaux une carence en zinc qui se manifeste précocement par la synthèse et l'accumulation de sorbitol dans les embryons de taille anormale et par un taux très élevé de l'acide linoléique dans l'unité foeto-maternelle placentaire (URUIS 1985, ERIKSON 1986).

Chez la femme diabétique enceinte l'hypoxie que l'on

peut attribuer au déficit en fer est identifiée (MORISON 1970). Les malformations et la macrosomie fœtales, l'avortement, l'accouchement prématuré, la mort néonatale, la mort périnatale et l'hydramnios sont fréquents (HAZARD et coll. 1978).

Ces anomalies sont liées à l'hyperglycémie qui est la principale cause des anomalies biologiques complexes. Cette étude a pour objet d'évaluer chez la femme non gravide, l'incidence du diabète sucré sur le métabolisme des cations, principalement le zinc (Zn), le Fer (Fe), le cuivre (Cu), le magnésium (Mg), le manganèse (Mn), le cobalt (Co).

## II - MATERIEL ET METHODES

### II.1 Le matériel biologique

Notre étude a porté sur 71 femmes diabétiques prises en charge par le centre antidiabétique d'Abidjan et

\* Laboratoire de Biochimie Médicale CHU-Tokoin BP 57 Lomé Togo

\*\* Département de Biochimie. FAST. Abidjan Côte d'Ivoire.

\*\*\* Laboratoire de Biochimie Médicale CHU Cocody Abidjan Côte d'Ivoire.

## Etude des cations...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (12)

68 femmes témoins non diabétiques recrutées à leur domicile.

### Critères de sélection des sujets

Les témoins non diabétiques, les diabétiques non insulino-dépendantes et les diabétiques insulino-dépendantes ont été identifiées en fonction de leur glycémie, leur indice d'obésité (10) établi par la formule de Lorentz, la présence ou pas de corps cétoniques dans les urines.

Les témoins non diabétiques ne sont ni maigres ni obèses IO = + 2,5 % de leur poids idéal.  
La glycémie =  $0,9 \pm 0,21$ .

Les diabétiques non insulino-dépendantes sont obèses IO = + 30% du poids idéal et sans corps cétoniques dans les urines.

Les diabétiques insulino-dépendantes sont maigres : IO = - 4 % du poids idéal avec souvent une présence de corps cétoniques dans les urines.

La glycémie moyenne des diabétiques est  $1,95 \pm 0,96$ . Le sang a été prélevé dans les tubes secs et décantés dans un délai de 30 min. Les urines de 24 heures sont recueillies sur du thymol pour éviter leur fermentation avant leur analyse. L'âge des malades varie de 20 à 40 ans et la durée du diabète de 6 mois à 15 ans à partir de la date de découverte.

## II.2 Matériel technique et méthodes

### a) Matériel technique

Nos analyses ont été opérées sur un spectrophotomètre UV. VIS biomérieux et un spectrophotomètre à absorption atomique (PERKIN ELMER 2100)

### b) Les méthodes

L'exploration structurale et fonctionnelle des néphrons s'est basée sur le dosage du glucose par la méthode à la glucose oxydase, peroxydase. (TRINDER 1969, SIEST et coll. 1981) de l'urée par la méthode à l'uréase (SEARCY et coll. 1967) et de la créatinine par la méthode de JAFFE (FOLIN 1934).

Celle des hépatocytes s'est référée au dosage de l'activité des transaminases TGO (transaminase glutamate oxalo-acétate) ou ASAT et TGP (transaminase glutamate pyruvate) ou ALAT par la mesure de la cinétique de tran-

samination glutamate oxaloacétate pour la TGO et par la mesure de la cinétique de transamination glutamate pyruvate pour la TGP (EMPTEHLUGEN et coll. 1972, THEFELD 1974).

Le métabolisme des cations a été suivi en dosant les cations Zinc, Fer, Cuivre, Magnésium, Manganèse, Cobalt par la spectrophotométrie à absorption atomique. Cette méthode allie la photométrie de flamme avec la photométrie d'absorption moléculaire (SERGE 1989).

La clairance rénale des cations, de l'urée et de la créatinine est déterminée par la formule :

$$\text{Clairance (ml/s)} = \frac{\text{Diurèse corrigée} \times \text{concentration urinaire}}{86400 \times \text{concentration sérique}}$$

## III - RESULTATS ET DISCUSSIONS

### A - Les résultats

Nos résultats sont consignés dans les tableaux n°1, 2, 3

### a) Exploration structurale et fonctionnelle des néphrons et des hépatocytes (Tableau 1).

**Tableau 1 : Exploration fonctionnelle et structurale des néphrons et des hépatocytes**

	Diabétiques	Témoins non diabétiques
Glycémie (g/l)	$1,95 \pm 0,96$	$0,9 \pm 0,21$
Azotémie (g/l)	$0,22 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,4$
Créatininémie (mg/l)	$8,7 \pm 2$	$9,8 \pm 2$
Créatinurie (mg/24 h)	$1,35 \pm 0,25$	$1,27 \pm 0,19$
Azotémie (G/24 h)	$31 \pm 12$	$20 \pm 8$
Clairance urée (ml/s)	$0,65 \pm 3$	$0,57 \pm 0,5$
Clairance créatinine ml/s	$2 \pm 0,46$	$1,7 \pm 3$
Diurèse (l/24 h)	$1,68 \pm 0,9$	$1,17 \pm 0,5$
Transaminases	GOT (u/l) $16,8 \pm 4$	$19,16 \pm 5$
	GPT (u/l) $10,8 \pm 6$	$10,4 \pm 6$

## Etude des cations...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (12)

Les résultats montrent que la diurèse, l'azotémie l'azoturie, les clairances rénales de l'urée et de la créatinine chez les diabétiques sont significativement plus élevées de 43,6 %, 55 %, 14 % et 18 % respectivement.

L'activité des transaminases, la créatininémie, la créatinurie n'ont pas varié significativement chez les diabétiques.

### b) Taux sériques et urinaires des cations (Tableau 2)

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les taux sériques du magnésium, du manganèse du cobalt chez les diabétiques et les témoins non diabétiques. Par contre les taux sériques du Zinc et du Fer chez les diabétiques sont significativement plus faibles de 27 % et 31 % respectivement, tandis que le cuivre est plus élevé de 24 % dans le sang des diabétiques  $P = 0,05$ . Dans les urines de 24 heures les diabétiques éliminent excessivement de cations par rapport aux témoins : Zn (183 %) ; Fe (90 %) ; Mg (80 %) ; Cu (21 %) ; Mn (60 %) ; Co (42 %).

**Tableau 2 : Taux sériques et urinaires des cations**

	Diabétiques		Témoins non diabétiques	
	Sang (mg/l)	Urine (mg/l)	Sang (mg/l)	Urine (mg/l)
Zinc (Zn)	1,1 ± 0,54	1,67 ± 0,58	1,5 ± 0,39	0,59 ± 0,39
Cuivre (Cu)	1,78 ± 54	50 ± 46	1,43 ± 0,37	42 ± 20
Fer (Fe)	0,92 ± 0,56	570 ± 200	1,43 ± 0,93	300 ± 120
Magnésium (Mg)	18 ± 2	27 ± 8	21 ± 4	15 ± 4
Manganèse (Mn)	0,048 ± 0,02	110 ± 10	0,0047 ± 0,02	68 ± 10
Cobalt (Co)	0,251 ± 0,16	457 ± 160	0,047 ± 0,02	68 ± 10

### c) Etude des clairances rénales des cations (Tableau 3)

Les clairances rénales du Zinc, du Fer, du Magnésium, Manganèse, du cobalt sont significativement plus élevées chez les diabétiques de 109 %, 80 %, 47 %, 83 %, et 13 % respectivement,  $P = 0,05$ . Inversement la clairance rénale du cuivre est plus faible de 18 % chez les diabétiques  $P = 0,01$ .

**Tableau 3 : Les clairances rénales**

	Diabétiques	Témoins non diabétiques
Zinc (ul/s)	11,82 ± 7,31	5,66 ± 5,2
Cuivre (ul/s)	0,36 ± 0,28	0,44 ± 0,4
Fer (ul/s)	9 ± 4	5 ± 2,7
Magnésium (ul/s)	14 ± 8,4	9,56 ± 8,4
Manganèse (ul/s)	22 ± 10	12,2 ± 6,8
Cobalt (ul/s)	13 ± 5	11,57 ± 4,6

### d) Etude des corrélations métaboliques

Les liaisons entre les taux sériques des cations ont été étudiées chez les diabétiques.

Les résultats notent que seuls les taux sériques du zinc sont inversement corrélés aux taux sériques du cuivre,  $P = 0,01$ .

$(Zn) / (Cu) = 1$  chez les témoins

$(Zn) / (Cu)$  varie de 0,3 à 0,7 chez les diabétiques moyenne 0,6

## B - DISCUSSION

Le diabète sucré est une hyperglycémie relative.

La glycémie moyenne de  $1,95 \pm 0,96$  g/l chez nos diabétiques a atteint et dépassé le seuil rénal de réabsorption tubulaire du glucose qui est de 1,6 g/l environ (SERGE 1989). 55 % de nos diabétiques avaient une glycémie > à 1,6 g/l.

L'hyperglycémie entretient une pression osmotique extra cellulaire qui entraîne une déshydratation cellulaire et une polyurie se manifestant par l'augmentation de la diurèse de 43,6 %. Celle-ci est liée à l'activation de la fonction excrétrice des néphrons, justifiée par les variations positives des clairances rénales de l'urée et de la créatinine.

Nos résultats témoignent d'une perturbation de la fonction physiologique du néphron diabétique, et d'une absence de néphropathie dans l'ensemble de nos malades (SERGE 1989)

## Etude des cations...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (12)

Les taux sériques et urinaires de l'urée sont concomitamment excessifs chez les diabétiques. Ces résultats signalent une activation de l'uréo-genèse qui est une fonction spécifique du foie (SERGE 1989).

L'urée est l'étape ultime du catabolisme des acides aminés libres. Ceux-ci ont un taux sérique élevé chez les diabétiques (GANON 1986). De plus la néoglucogenèse à partir des acides aminés gluco-formateurs est accélérée chez les diabétiques. Ces deux facteurs qui sont l'augmentation des acides aminés libres dans le sang et l'activation de la néoglucogenèse stimulent l'uréogenèse entraînant secondairement une élévation des taux d'urée dans le sang et les urines.

Les troubles de la fonction excrétrice des reins de la femme diabétique retentissent sur le métabolisme des cations. En effet, l'augmentation des clairances rénales des cations est une conséquence de l'excitation de cette fonction excrétrice des reins. Cette excitation a entraîné une perte excessive de cations dans les urines et un déficit sensible du zinc (27 %) du fer (31 %) dans le sang ainsi qu'une augmentation de 24 % du cuivre sérique.

Nos résultats corroborent ceux de SCHLIENGER et coll. (1987). Ces auteurs ont étudié à Montréal, le zinc, le fer, le cuivre le magnésium, le brome et le rubidium dans le plasma et les cheveux de 44 diabétiques. Ils rapportent que le fer, le zinc et le magnésium sont réduits dans le plasma comme nous l'avons aussi observé chez nos femmes diabétiques. Ces auteurs ajoutent que le cuivre est élevé dans le plasma mais réduit dans les cheveux corroborant nos observations de ce cation dans le sérum et dans les urines de nos malades.

Nos résultats sont aussi comparables à ceux de BORELLA et coll. (1990) qui ont observé chez les femmes diabétiques enceintes une augmentation du taux sérique du cuivre et une réduction de celui du zinc du fait des besoins du fœtus. Selon nous, l'excrétion excessive du zinc dans les urines des diabétiques est une autre cause de la réduction sérique du taux de ce cation.

Pour leur part, ZARGAR et coll. (1998) rapportent que les taux plasmatiques du zinc et du magnésium sont comparables chez les diabétiques et chez les non diabétiques. Cependant le taux plasmatique du cuivre est

plus élevé chez ces derniers.

La baisse du zinc et du fer associée à l'augmentation du cuivre est un syndrome inflammatoire qui inclut ces trois signaux. Cependant les corrélations entre le zinc et le fer, le fer et le cuivre ne sont pas strictes. Mais la corrélation entre le zinc et le cuivre est strictement négative chez les diabétiques montrant que ces deux cations ont des mouvements compensateurs au niveau des néphrons : un déficit du zinc tend à être compensé par un excès du cuivre. Cette observation s'explique par une baisse de clairance du cuivre de 18 % et l'augmentation de celle du zinc de 109 % chez les femmes diabétiques.

Ce phénomène de compensation aurait pour but de maintenir la somme algébrique des charges des deux cations (Zn + Cu) constante dans le sang comme c'est le cas du sodium (Na<sup>+</sup>) et du potassium (K<sup>+</sup>) ou le cas du chlore (CL<sup>-</sup>) et du bicarbonate (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>) dont les mouvements compensateurs au niveau des néphrons sont bien connus (SERGE 1989). Ces mouvements de compensation régissent les alcaloses au cours des affections du métabolisme des sels minéraux telles que les diarrhées, les vomissements ou les acidoses diabétiques dans lesquelles un ion perdu est compensé par son antagoniste par rétention.

Dans notre étude l'antagonisme entre le zinc et le cuivre et le syndrome inflammatoire sont des considérations intéressantes dans la prise en charge de la femme diabétique. Elles peuvent nous servir à suivre l'évolution métabolique du diabète sucré et à prévenir des risques liés aux déficits de certains, cations.

### 1 - Le contrôle de l'évolution du métabolique du diabète sucré

Le rapport entre le zinc et le cuivre est fonction de l'intensité du diabète sucré.

Chez les sujets normaux le (Zn)/(Cu) est environ un.

Chez nos diabétiques ce rapport varie de 0,3 à 0,7 avec une moyenne de 0,6. D'où chez les diabétiques le (Zn)/(Cu) < 1. Il correspond à une hyperglycémie de 1,95 g/l à une polyurie, à la perte de cations dans les urines entraînant leur déficit sérique et à une hyperlipidémie. En effet une analyse des triglycérides et des

lipides totaux chez nos diabétiques a donné des taux sériques élevés respectivement de 59 % et 13 %

Au plan statistique la corrélation entre la zincémie et les lipides totaux sériques est strictement négative  $P = 0,01$  indiquant qu'un déficit du zinc augmente la lipogénèse. Ce qui est en rapport avec les observations de JEFFCOAT 1979, CLE-JEAN 1981.

D'autre part l'évolution du (zn)/(cu) a été observée par AGUILLAR et coll. (1998) chez les rats diabétiques. Ces auteurs trouvent que le (zn)/(cu) est réduit dans les adipocytes ; le cuivre est élevé tandis que de faibles taux sériques de zinc augmentent les triglycérides et la prévalence de lésions coronaires. Cette dernière observation est celle de SINYGH et coll. (1998), chez les sujets consommant moins de zinc. Ces résultats sont en accord avec notre thèse selon laquelle le (zn)/(cu) peut indiquer l'évolution métabolique du diabète sucré.

## 2 - La prévention des anomalies congénitales imputées au diabète chez les femmes diabétiques pré gravides

A la lumière des résultats des travaux effectués chez les rats par URIUS GOLDSTEIN et coll. (1985), ERIKSON (1986), le déficit en zinc chez la femme diabétique est un facteur de tératogénicité à la conception d'un enfant. Selon ces auteurs, le diabète induit précocement un déficit en zinc chez les rats. Ce déficit se manifeste chez les rates gestantes par une accumulation du sorbitol et de l'acide linoléique dans les embryons et dans l'unité foeto-maternelle. Ils ont également observé un retard de croissance et une réduction de la taille des embryons.

Le zinc est effecteur de près d'une centaine d'enzymes parmi lesquelles, l'acide gras synthétase, la delta 9 désaturase, la delta 6 désaturase, la glycérol -3 - phosphoacyl transférase (DJARRAYA et coll. 1986). Il active aussi les déshydrogénases à  $NAD^+$  et à  $NADP^+$  qui fixent deux atomes de zinc, la DNA polymérase, la RNA polymérase (APFELBAUM et coll. 1989).

Les fonctions catalytiques du zinc montrent que son déficit peut entraîner chez l'animal des troubles métaboliques de type réducteurs et inhibiteurs qui sont :

**1 - Un déséquilibre des déshydrogénases** qui sont maintenues sous forme réduites :  $NADH$ ,  $H^+$  /  $NAD^+$  élevés dont la conséquence serait la déviation métabolique qui entraînerait la réduction du glucose en excès en sorbitol produit anormalement et accumulé

dans les embryons au cours des travaux de ERIKSON (1986).

**2 - Un blocage vers la synthèse des acides gras poly-insaturés** (acide linoléique et acide arachidonique), favorisant une accumulation de l'acide linoléique précurseur de l'acide linoléique.

Cette observation est en accord avec les résultats obtenus par CLE-JEAN (1982) qui en analysant les rats déficitaires en zinc a trouvé une baisse d'acide gras poly-insaturés.

Les travaux de JEFFCOAT (1979), CLE-JEAN et DJARRAYA (1986) indiquant qu'un déficit en zinc active la delta 9 désaturase et inhibe la delta 6 désaturase permettraient de comprendre le mécanisme par lequel l'acide linoléique a pu se former dans les embryons des animaux sous carence en zinc.

En effet, la delta 9 désaturase catalyse le passage de l'acide oléique à l'acide linoléique. Son activation accélère la formation de l'acide linoléique.

La delta 6 désaturase active le passage de l'acide linoléique à l'acide gamma linoléique qui précède l'acide arachidonique. Son inhibition entraîne l'accumulation de l'acide linoléique.

**3 - Les troubles de l'organogénèse**, car une diminution expérimentale de l'apport de zinc chez le rat perturbe le fonctionnement des acides nucléiques, ainsi que la différenciation et la multiplication cellulaires (APFELBAUM et coll. 1989).

Chez le fœtus de mère diabétique les malformations correspondent à des embryopathies survenues de la 5ème à la 9ème semaine de gestation, atteignent le cœur, les yeux et le système nerveux (HAZARD 1978).

Toutes les manifestations de la carence en zinc chez l'animal suggèrent que la femme diabétique pré gravide déficiente en zinc porte déjà en elle le risque potentiel des anomalies congénitales et des facteurs tératogènes. De plus le déficit en fer est un danger vital pour le fœtus d'une mère diabétique enceinte, car il entraîne l'hypoxie. Chez les mères diabétiques enceintes l'hypoxie est reconnue. Elle est attribuée à l'acidose diabétique et est l'une des causes des morts fœtales.

D'après MORIZON (1970), cette hypoxie est responsable de l'augmentation de la masse des îlots d'erythropoïèse hépatique chez le fœtus de mère diabétique dont 10 à 15 % portent une hyperviscosité du sang à la naissance.

#### IV - CONCLUSION

Au total, le diabète sucré induit un syndrome inflammatoire : déficit du zinc, du fer et excès du cuivre, syndrome d'origine néphrotique dû à des mouvements compensateurs au niveau des néphrons du zinc et du cuivre de telle sorte que (ZN)/(CU) soit lié à l'équilibre de la glycémie. Ce rapport reflète l'état du métabolisme lipidique et du métabolisme rénal des sels minéraux. Chez le diabétique ce rapport peut servir donc à suivre et apprécier chez un même sujet pris en charge l'évolution du caractère métabolique du diabète sucré.

En outre, l'on note chez la femme diabétique des anomalies majeures au niveau du foie et des reins qui revêtent un caractère nutritionnel.

Le diabète sucré est une cause de dénutrition protéique

par une activation du catabolisme hépatique des acides aminés.

Il est également une cause de dénutrition minérale par activation de l'excrétion rénale.

La conséquence sur les variations des certains cations (Zinc, Fer) revêt une importance préventive dans la fonction procréatrice de la femme diabétique pour éviter à son fœtus des anomalies congénitales difficiles à corriger par la suite.

Devant le caractère métabolique du diabète sucré, il nous paraît important de corriger à la fois la glycémie et les anomalies apparaissant au niveau de certains cations (Zinc, Fer, Cuivre, magnésium). C'est à ce prix qu'on évitera à la mère diabétique et surtout à son fœtus des troubles métaboliques graves.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGUILAR MV., LABORDA JM, MARTINEZ-PARA MC, GONZALEZ MJ, MESEGUER I, BERNAO A, MATEOS CJ (1998)  
Effect of diabetes on the tissular ZN ratio Cu.  
Departamento de Nutricion y bromatologia, Facultad de Farmacia, Universidad Alcalá de Henares, Spain.  
J trace Elem Med Biol 1998 Nov; 12 (3) : 155-8.
- 2 - APFEL BAUM M., FORRACT. Et NILLUS P. (1989)  
Diététique et nutrition.  
Ed Masson, Paris, P 112, 113.
- 3 - BORELLA P, SZILAGYI A, CSABA I, GIARDINO A, FACCINETT (1990).  
Maternal plasma concentrations of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies.  
Istituto di Igiene, universita degli studi di Modena, Italy.  
SC Total Environ 1990 Dec 1 ; 99 (1-2) : 67-76.
- 4 - CLE-JEAN S. MADDAIAH V. T. CASTRO MAGANA AND COLLIP J. E. (1981)  
Deficiency changes in the composition of microsomal membranes and in the enzymatic regulation of glycerolipids.  
Lipids, 16, 456-460.
- 5 - CLE-JEAN, S. CASTRO-MAGANA M., COLLIPP P. J., JONAS E. and MADDAIAH (1982)  
Effect of Zinc deficiency and castration of fatty acid composition desaturation in rats.  
Lipids, 17, 129-135.
- 6 - DJARRAYA C, CARREAM J.P. (1986).  
Effet d'une déficience en zinc sur le métabolisme des lipides membranaires.  
Unité 56 Ensem, Hôpital de Bicêtre 94270, Bicêtre France, Vol 136 P299-304.
- 7 - EMFEHEUNGEN DER DEUTSCHEN GESLLSCHAFT F&R (1974)  
Klinische chemie : Standardisierung Von methaden zur Bestimmung von enzymaktivitäten in biologischen flüssig keiten.  
Z. Klin CHEM U KLIN BIOCHEM, 8, 658.
- 8 - ERIKSON C.J., NAESER P. AND BROULIN S.E. (1986)  
Increased and accumulation of sorbitol in offspring of manifest diabetes rats.  
Diabète N.Y. 35 n°12, 1356-1363.
- 9 - GANON W.F.(1986)  
Physiologie médicale.  
P283, 403 ; Ed Masson (Paris).
- 10 - GOLDSTEIN R., LEVY E. AND SHAFRINE (1985)  
Increased maternal fetal transport of fat in diabetes assessed by poly-unsaturated fatty acid content in fetal lipids.  
Hebrew univ. Dep biochemistry, Jerusalem ISR. Biol Neonate, che, 47, n°6, 343-349.
- 11 - HAZARD J. ET PERLE MUTER L. (1978)  
Abrégé d'endocrinologie. P. 175-235-255 Ed Masson (Paris).
- 12 - JEFFCOAT R. ROBERTS PA. ORMESHER P. AND. JAMES. AT. (1979)  
Stearoyl-COA desaturase : a control enzyme in hepatic lipogenesis.  
Eur. J. Biochem, 101, 439-445.
- 13 - MORIZON J.F. (1970)  
Fœtal and neonatal pathology, 3 th Edit. Butter worths, London.
- 14 - NIKKILA E. A. (1973)  
Triglyceride metabolism in diabetes mellitus.  
Prog. Biochem. Pharmacol, 8, 271-299.
- 15 - SHLINGUER J. L. GRUNENBERER F. SIMON C., CHARBIER G., RASTE, GARF, MALER E. A. et LEROY M. J. F. (1987)  
Le statut en oligo-éléments du diabétique. Existe-t-il une relation avec l'équilibre glycémique ? Montréal.
- 16 - SERGE B. (1989)  
Biochimie clinique : Instruments techniques de laboratoire.  
Diagnostics Médicaux chirurgicaux 2e édition Maloine P. 31-32, 144- 167
- 17 - SIEST G., HENNY J. SCHIELE F. (1991)  
Interprétation des examens de Laboratoire. Karger éd. 206-223
- 18 - SINGH RB, NIAZMA, RASTOGI SS, BAJAJ S, GAOLIZ, SHOUMIN Z (1998).  
Current Zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North india I [see comments]. Center of nutrition and Heart research Laboratory, Medical Hospital and research Center, Moradabad, India.  
J Am coll Nutr 1998 Dec ; 17(6) : 564-70.
- 19 - THEFELD W. (1974)  
Enziline GPT optimisé DTSCHE Med. WSCHR, 99, 343-351.
- 20 - TRINDER P. (1969)  
Glucose enzymatique. Ann Clin. Biochem, 6, 24.
- 21 - ZARGAR AH., SHAH NA., MASOODI SR., LAWAZ BA, DAR FA, KHAN AR, SOFI FA, WANI AI (1998)  
Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. Departement of Endocrinology, institute of Medical sciences, Soura, Srinagar, Kashmir, India.  
Postgrad Med J 1998 Nov. ; 74 (877) : 665-8.