

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم  
العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et  
Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Université Mohamed Seddik Ben Yahia- Jijel –

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم : البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de la  
Nature et de la Vie**

**Filière** : Sciences biologiques

**Option** : Biochimie

## Thème

**Exploration biochimique de quelques maladies  
liées à la carence en zinc**

### Membres de Jury :

- **Présidente** : Dr Beghoul A.
- **Examinatrice** : Dr Khelfallah A.
- **Encadreur** : Dr DERAÏ E.

### Présenté par :

Aknouche Wafa.  
Atriche Anissa.  
Benamor Chaima.

Année Universitaire 2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## **Remerciements**

*Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la patience et la volonté pour achever ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements à notre encadrante Dr. DERAÏ Elhadjela pour son sérieux et ses conseils durant la direction de ce projet de fin d'études.*

*Nous sommes très honorées à remercier :*

*Dr. BEGHOUL Afaf pour le grand privilège qu'elle nous a fait d'avoir acceptée la présidence de notre jury de soutenance.*

*Dr. KHELFELLAH Amina d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail.*

*Un grand merci à Dr. BOUHAFS Leila pour son soutien, ses précieux conseils et sa bienfaisance.*

*Nous remercions également les médecins et les infirmières de la médecine interne et les laborantines de l'hôpital Mohamed Seddik Ben Yahia et Medjdoub Said de la wilaya de jijel pour le soutien et les installations indéfectibles qu'ils nous ont fournis.*

*Enfin, nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce travail. Sans oublier l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude.*





## ***Dédicace***

*C'est avec un grand honneur que Je dédie ce travail,*

*A mon héros, mon cher père, et la reine de ma vie, ma chère mère qui m'a donné force et courage, et soutenue tout au long de mon parcours universitaire, et qui ne m'a jamais sous-estimée.*

*A mon frère unique « Fouad » et mes deux chères sœurs « Zina » et « Kholoud ».*

*À mon fiancé, « Nasreddin », pour ses conseils, son soutien et ses encouragements dans les moments difficiles, et qui a tout fait pour me rendre heureux, merci d'être dans ma vie, que Dieu vous protège pour moi*

*A l'âme de ma chère grand-mère, qui a toujours voulu voir mes succès, que Dieu ait pitié de toi.*

*A mon trinôme « Anissa Atriche » et « Chaima Benamor », vous étiez mes sœurs avant tout, que Dieu vous accorde le succès,*

*A mes collègues de la promotion " BIOCHIMIE 2023", et mes professeurs, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.*

## ***Wafa***



## ***Dédicace***

*Je dédie ce modeste travail ...*

*A mes chers parents, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie,*

*Ma mère KARIMA, qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études. Je ne saurai point te remercier comme il se doit, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force.*

*A mon très cher baba FATEH, merci beaucoup pour les ailes que vous m'avez donné, pour m'avoir appris à me lever et à élargir mes horizons vers les cieux.*

*A une personne particulière "Mehdi" très cher a mes yeux qui m'a encourager et soutenue tout au long de mes études.*

*A mes sœurs "Roumaissa" et "Djamila", à mes frères "Anis" et "Tadj-eddine", qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, que dieu vous garde et vous protège.*

*À l'âme de ma chère grand-mère que j'ai perdue il y a des mois, qui a toujours voulu voir mes succès et mon diplôme, que Dieu accorde la paix à votre âme.*

*A mes amies avant d'être binôme de travail Wafa et Chaima, qui m'ont accompagné durant la réalisation de ce mémoire ,je vous souhaitent plus de succès.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous envoie un grand merci.*

*A toute la promotion 2023.*

***Anissa***



## ***Dédicace***

*Je dédie ce travail,*

*D'abord, à la mémoire de mon père qui nous a quittés il y a 11 ans que dieu lui fasse miséricorde.*

*A mon ange gardien, ma chère mère, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, Pour sa patience illimitée, son encouragement continu, son aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour vos grands sacrifices.*

*A ma chère sœur « Nadia » et mon cher frère « Chouaib » pour leur aide et leur soutien dans toutes mes études et ma formation*

*A mon amie qui nous a aidé dans la réalisation de ce travail*

*« Aymen » merci infiniment.*

*A mon trinôme « Anissa Atriche » et « Wafa Aknouche », vous étiez mes sœurs avant tout, que Dieu vous accorde le succès,*

*A mes collègues de la promotion " BIOCHIMIE 2023", et mes professeurs, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.*

***Chaima***

# Sommaire

Sommaire .....	i
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux .....	v
Abréviations .....	vi
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## PREMIERE PARTIE: ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Chapitre I: Le zinc

I.1. Généralités sur le zinc.....	2
I.1.1. Caractéristiques générales .....	2
I.1.2. Principales sources du zinc .....	2
I.1.3. Besoin et Apport en zinc.....	2
I.1.4. Métabolisme du zinc .....	3
I.1.4.1. Répartition du zinc dans l'organisme.....	3
I.1.4.2. Absorption.....	4
I.1.4.3. Transport plasmatique du zinc.....	5
I.1.4.4. Excrétion.....	5
I.1.4.5. Métabolisme du zinc dans le foie .....	6
I.1.5. Fonctions et mécanisme d'action du zinc .....	7
I.1.5.1. Dans le système biologique.....	7
I.1.5.2 Dans l'activité enzymatique .....	7
I.1.5.3. Rôle antioxydant du zinc.....	8
I.2. Carence en zinc et dysfonctionnement de l'organisme.....	8
I.3. Pathologies associées à une carence en zinc .....	8

### Chapitre II: Diabète et néphropathie diabétique

II.1. Diabète sucré.....	10
II.1.1. Définition .....	10
II.1.2. Epidémiologie.....	10
II.1.3. Diagnostic.....	11

II.1.4. Classification .....	11
II.1.4.1. Diabète de type 1 .....	11
II.1.4.2. Diabète type 2.....	12
II.1.5. Complications du diabète.....	13
II.1.5.1. Complications aiguës.....	13
II.1.5.2. Complications chroniques.....	13
II.2. La néphropathie diabétique .....	13
II.2.1. Définition .....	13
II.2.2. Epidémiologie.....	14
II.2.3. Pathogenèse de la néphropathie diabétique .....	14
II.2.4. Effet de l’hyperglycémie sur la néphropathie diabétique .....	15
II.2.5. Effet du diabète sucré sur la rétroaction tubuloglomérulaire .....	16
II.2.6. Stades d’évolution de la néphropathie diabétique .....	16
II.2.7. Dépistage et diagnostic de la néphropathie diabétique.....	17
II.2.8. Traitement .....	18

### **Chapitre III: La relation zinc, Diabète et néphropathie diabétique**

III.1. La relation zinc, insuline, diabète .....	19
III.2. Carence en zinc et diabète .....	20
III.3. Carence en zinc et Néphropathie diabétique.....	21
III.4. Zinc et stress oxydatif.....	21
III.5. Carence en zinc et stress oxydatif.....	22

## **DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES**

1. Population étudiée .....	23
2. Prélèvements et préparations des échantillons .....	25
3. Dosage du zinc.....	25
4. Dosage des paramètres biochimiques .....	26
4.1. Glycémie à jeun .....	26
4.2. Bilan lipidique.....	26
4.2.1. Cholestérol Total.....	26
4.2.2. Triglycérides .....	27
4.3. Bilan Rénal .....	27



4.3.1. Créatinine.....	27
4.3.2. Urée.....	27
4.3.3. Acide urique.....	28
4.3.4. Albumine.....	28
4.4. Dosage des paramètres du statut Oxydant/anti-oxydant.....	28
4.4.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA).....	28
4.4.2. Dosage de l'activité des enzymes antioxydantes.....	29
4.4.2.1. Dosage de l'activité de la catalase plasmatique.....	29
4.4.2.2. Dosage du superoxyde dismutase (SOD).....	29
4.5. Dosage des protéines.....	30
5. Analyse statistique.....	30

### TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

1. Variation du statut en zinc.....	31
2. Variation des paramètres lipidiques plasmatiques (cholestérol total, triglycérides).....	32
3. Variation des paramètres rénaux (Créatinine, Urée, acide urique, albumine, rapport albuminurie/ créatininurie (ACR)).....	34
4. Variation des paramètres du statut Oxydant / anti-oxydant.....	38
4.1. MDA plasmatique.....	38
4.2. L'activité des enzymes antioxydantes (la CAT et SOD).....	38
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>42</b>
Annexes.....	60
Résumé.....	61

<b>Figure 01</b> : Schéma des flux corporels de zinc .....	7
<b>Figure 02</b> : Site structural et catalytique des protéines à zinc .....	8
<b>Figure 03</b> : Représentation schématique de la molécule d'insuline.....	12
<b>Figure 04</b> : Mécanisme de la résistance à l'insuline .....	16
<b>Figure 05</b> : La physiopathologie de la néphropathie diabétique.....	19
<b>Figure 06</b> : Effet de l'hyperglycémie sur le rein .....	20
<b>Figure 07</b> : Effet du diabète sucré sur la rétroaction tubuloglomérulaire .....	21
<b>Figure 08</b> : Classifications pathologiques des patients atteints de DN .....	23
<b>Figure 09</b> :Zinc dans la voie de signalisation de l'insuline.....	25
<b>Figure 10</b> : Distribution et les rôles du Zn et des transporteurs de Zn dans le métabolisme des cellules $\beta$ .....	26
<b>Figure 11</b> : Participation du zinc dans le mécanisme antioxydant .....	28
<b>Figure 12</b> : Protocole expérimental.....	31
<b>Figure 13</b> :Spectrophotomètre d'absorption atomique SHIMADZU AA-6200 .....	32
<b>Figure 14</b> : Variation de la concentration plasmatique du cholestérol et des triglycérides des groupes (T), (DT2), (DN) .....	42
<b>Figure 15</b> : Variation du taux de la Créatinine, Urée, Acide urique, Albumine, ACR des groupes (T), (DT2), (DN) .....	44
<b>Figure 16</b> : Variation de la concentration de MDA des groupes (T), (DT2), (DN).....	48
<b>Figure 17</b> : Variation de l'activité du CAT, SOD, des groupes (T), (DT2), (DN).....	49

<b>Tableau 01:</b> Apports nutritionnels de référence .....	3
<b>Tableau 02 :</b> Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg).....	4
<b>Tableau 03:</b> Pathologies liée à la carence en zinc.....	10
<b>Tableau 04:</b> Critères de diagnostic définis par l’organisation mondiale de la santé.....	14
<b>Tableau 05 :</b> Variation du statut en zinc .....	39
<b>Tableau 06 :</b> Variations du taux du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) .....	45

**ACR** : Albumin-Creatinine Ratio

**ADA** : American Diabetes Association

**AGE** : Advanced Glycation End-products

**Angi-II** : Angiotensine II

**ARA** : Angiotensin II Receptors Antagonists

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CA** : Carbonique Anhydrase

**CAT** : Catalase

**CTGF** : Connective Tissue Growth Factor

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DID** : Diabète InsulinoDdépendent

**DM** : Diabète Mellitus

**DN** : Diabetic Nephropathy

**DNID** : Diabète Non InsulinoDépendent

**DPP-4** : DiPeptidyl Peptidase-4 inhibitors

**DT1** : Diabète Type 1

**DT2** : Diabète Type 2

**EMT** : Epithelial-Mesenchymal Transition

**ERO** : Espèce Radicalairede l'Oxygène

**ESKD** : End-Stage Kidney Disease

**GFR** : Glomerular Filtration Rate

**GLP-1** : Glucagon-Like Peptide-1 agonists

**Glut-4** : Transporteur de glucose 4

**GSK-3 $\beta$**  : Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HGPO** : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IECA** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

**INSP** : INstitut de Santé Publique

**IR** : Insulino-Résistance

**IRC** : Insuffisance Rénal Chronique

**IRS** : Insulin Receptor Substrate

**JGA** : JuxtaGlomerular Apparatus

**MAP K** : Mitogen-Activated Protein Kinase

**MT** : MétalloThionéine

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Phosphate désHydrogénase

**NDDG** : National Diabetes Data Group

**NF-KB** : Facteur Nucléaire améliorateur de chaîne légère Kappa

**NO** : Nitric Oxide

**Nrf2** : Nuclear erythroid n factor 2

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PKC** : Protéine Kinase C

**PZI** : Protamine Zinc Insulin

**RAA** : Renin-Angiotensin-Aldosterone

**RAAS** : Renin-Angiotensin-Aldosterone System

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**RPF** : Renal Plasma Flow

**SGLT2** : Sodium-GLucose-2 Transporter

**SH** : Groupement thiol

**SOD** : SuperOxyde Dismutase

**TGF-b** : Transforming Growth Factor beta

**TGF-β1** : Transforming Growth Factor -β1

**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**ZiP** : Zinc transport protein

**ZnT** : Zinc Transporter

---

# *Introduction*

---

Le zinc est l'un des principaux minéraux essentiels à la santé humaine du fait de son rôle de cofacteur de plus de 300 enzymes et 2000 facteurs de transcription. Le statut en zinc est altéré dans nombreuses pathologies chroniques notamment celles caractérisées par une augmentation du stress oxydatif comme le diabète de type 2 (Sallé, 2018).

Le diabète de type 2 (DT2) est caractérisé par des taux élevés de glucose dans le sang (hyperglycémie) (Maritim et al., 2003) avec une déficience relative en insuline causée par un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques et une résistance à l'insuline dans les organes cibles. (Chatterjee et al., 2017). L'élévation à long terme de la glycémie est associée à des complications macro et microvasculaires telle que la néphropathie diabétique (Ullah, 2016). Cette dernière touche environ 25 % des patients atteints de DT2 et représente la principale cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) dans les pays à revenu élevé (de Boer, 2011 ; Saran, 2015). Le stress oxydatif est augmenté dans la néphropathie diabétique et endommage les tissus par l'induction de l'apoptose. (Jee, 2005; Lee, 2007).

Ce stress oxydatif peut être causé soit par l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, soit par une déficience en mécanisme de défense antioxydante de l'organisme. Une carence en antioxydants peut résulter d'une synthèse altérée d'enzymes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, en raison d'une déficience en zinc (Bonfont-Rousselot, 2004)

Malgré l'évidence et l'intérêt potentiel du zinc dans le développement du diabète type 2 vers la survenue ou l'apparition des complications chroniques notamment la néphropathie diabétique, peu d'études antérieures ont montré une carence en zinc chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 (T2DM) et de DN.

Au vu de ces données, la présente étude a été conçue pour déterminer la relation entre le statut sérique en zinc et la progression du diabète type 2 et de la néphropathie diabétique par :

- La détermination des métabolites glucidiques et lipidiques.
- La réalisation d'un bilan rénal complet.
- L'évaluation du statut oxydant/antioxydant.



---

# ***ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE***

---

---

# *Chapitre I*

## *Le zinc*

---

## I.1. Généralités sur le zinc

### I.1.1 Caractéristiques générales

Le zinc est un élément chimique relativement abondant, de numéro atomique 30 et de masse atomique 65,38. Le rayon de l'ion Zn est de 0,93 Å. Le potentiel redox de  $Zn/Zn^{2+}$  est de 0,763 V. Il représente 0,004 % de la croûte terrestre (IZA, 1997).

Il forme facilement des complexes avec les groupes chargés négativement. Les complexes du zinc sont généralement de coordination 4, tétraédrique, mais peuvent aussi être octaédrique ou pentaédrique. Les principaux ligands donnant des liaisons de covalence avec le Zn sont les groupes thiol, amine ou amidazole des acides aminés ou des protéines. La formation de complexes est indispensable pour comprendre le rôle biochimique ou le métabolisme du zinc (McCall et al., 2000).

### I.1.2. Principales sources du zinc

Elles sont uniquement alimentaires et essentiellement représentées par les protéines animales. Les aliments les plus riches en zinc sont :

- Les viandes (2-6 mg/100 g) (43%) et les œufs (24%).
- Les poissons et fruits de mer, avec plus de 1,5 mg/100 g (notamment les huîtres).
- Le lait (0,3 à 0,5 mg/100 g) (24%) (Roussel et Hininger-Favier, 2009).

La biodisponibilité du zinc, dans le cadre d'une alimentation variée, est estimée à 20-30 %, mais elle peut s'élever à 50-55 % dans une alimentation à base de produits d'origine animale, et jusqu'à 60 % lorsque le zinc est ingéré seul (Roussel et Hininger-Favier, 2009).

### I.1.3. Besoin et Apport en zinc

Le corps humain contient 2 à 3 g de zinc. C'est le deuxième oligoélément le plus abondant après le fer. La dose journalière de zinc recommandée est de 12 mg/jour pour une femme adulte et de 15 mg/jour pour un homme adulte. Les apports nutritionnels conseillés sont en rapport avec le poids (Martin, 2001). Le tableau (01) détaille précisément ces apports nutritionnels de référence.

**Tableau 01** : Apports nutritionnels de référence (Otten et al., 2006).

Groupe d'âge	BME (mg/jr)	ANR (mg/jr)	AS (mg/jr)	AMT (mg/jr)
<b>0-6 mois</b>	-	-	2	4
<b>7-12 mois</b>	2.5	3	-	5
<b>1-3 ans</b>	2.5	3	-	7
<b>4-8 ans</b>	4.0	5	-	12
Hommes				
<b>9-13 ans</b>	7	8	-	23
<b>14-18 ans</b>	8.5	11	-	34
<b>&gt; 19 ans</b>	9.4	11	-	40
Femmes				
<b>9-13 ans</b>	7	8	-	23
<b>14-18 ans</b>	7.3	9	-	34
<b>&gt; 19 ans</b>	6.8	8	-	40

BME : besoin moyen estimatif, ANR : apport nutritionnels recommandé, AS : apport suffisant, AMT : apport maximal tolérable

#### **I.1.4. Métabolisme du zinc**

##### **I.1.4.1. Répartition du zinc dans l'organisme**

Le zinc est l'élément trace le plus abondant après le fer. Le corps contient environ 2,5g (38mmol) de zinc dont 30 % dans les os et 60 % dans les muscles (Jackson, 1989). Le tableau (02) détaille précisément la distribution corporelle de ce nutriment.

**Tableau 02** : Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg).  
(Bélenger, 2016).

Tissus	Contenu en Zinc total (mg)	Proportion du Zinc corporel total (%)
<b>Muscle</b>	1400	63
<b>Squelette</b>		
<b>Os</b>	450	20
<b>Moelle osseuse</b>	60	3
<b>Cartilage</b>	30	1
<b>Tissu périarticulaire</b>	11	<1
<b>Foie</b>	72	3
<b>Poumons</b>	40	2
<b>Peau</b>	39	2
<b>Sang total</b>	33	1
<b>Reins</b>	15	1
<b>Cerveau</b>	14	1
<b>Dents</b>	11.5	1
<b>Cheveux</b>	4	<1
<b>Rate</b>	3.6	<1
<b>Nodules lymphatiques</b>	3.5	<1
<b>Tube digestif</b>	1.8	<1
<b>Prostate</b>	1.6	<1
<b>Autres organes/tissus</b>	50	2
<b>Total</b>	<b>2240</b>	<b>100</b>

#### I.1.4.2. Absorption

En général, l'absorption du zinc chez les humains est, en moyenne, de 33% (Turnland et al., 1984), bien que sa biodisponibilité puisse être plus grande à partir de l'eau potable que des aliments (Van Barneveld et Van Den Hamer, 1983).

L'absorption du zinc se produit dans l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum, par voie transcellulaire impliquant un transporteur spécifique du zinc, Zip4 (Erdman et al., 2012).

Lorsque les concentrations alimentaires de zinc sont élevées, une plus petite fraction peut également être absorbée de manière paracellulaire. Une fois absorbé dans les entérocytes,

les membres de la famille ZnT (10 transporteurs identifiés) facilitent l'efflux du zinc dans la circulation. Lors d'une déficience en zinc, son absorption augmente grâce à l'accroissement du nombre de transporteurs Zip (14 transporteurs identifiés) chez les mammifères (Swinkels et al., 1994).

#### **I.1.4.3. Transport plasmatique du zinc**

Le zinc absorbé à partir de l'intestin est transporté par voie sanguine vers le foie (Smith et al., 1979). Dans l'appareil circulatoire, de 80 à 90 % du zinc présent dans le sang entier se trouve dans les érythrocytes, où il est largement fixé à l'anhydrase carbonique (Schlegel, 2010). Le reste du zinc plasmatique est principalement lié sous deux formes :

- a. Une forme faiblement liée:** échangeable. Il s'agit du zinc lié à deux fractions différentes :
  - l'albumine et/ou la transferrine (environ 2/3 du zinc sérique).
  - les acides aminés, surtout l'histidine et la cystéine (2% du zinc sérique).

Notons que cette captation s'effectue pour ces éléments au niveau de la membrane basale intestinale.

- b. Une forme fortement liée :** non échangeable, encore appelée métalloprotéine. Il s'agit du zinc lié à l'alpha-2-macroglobuline, qui représente environ 1/3 du zinc plasmatique. Contrairement aux précédentes, cette protéine n'intervient pas au niveau de la membrane basale intestinale (Vallée, 1949).

#### **I.1.4.4. Excrétion**

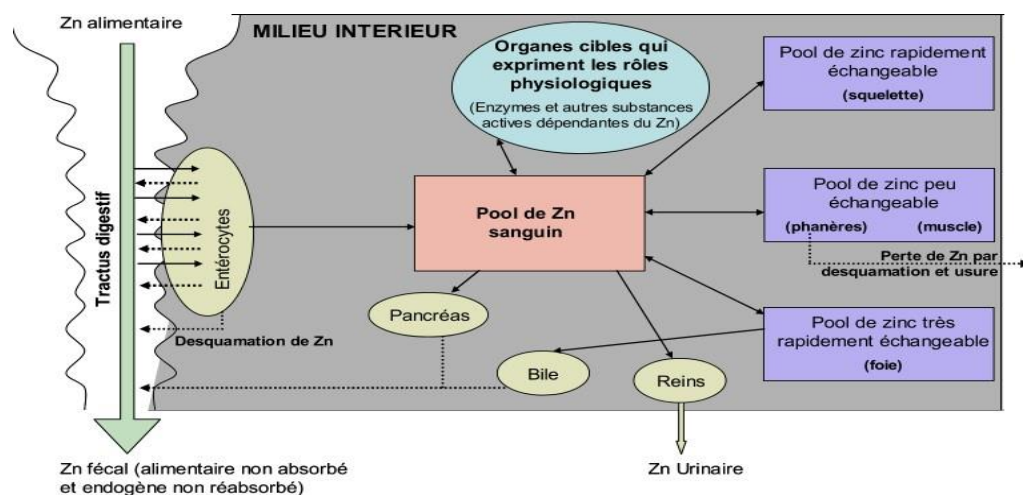
L'excrétion du zinc se fait principalement par le tube digestif sous forme de zinc alimentaire non absorbé, endogène sécrété dans le tube digestif ou de zinc provenant de la desquamation des cellules muqueuses (Kirchgessner et Weigand, 1983).

Dans des circonstances normales, environ 0,5 mg de zinc peut être perdu chaque jour par la sueur (Prasad, 1983), de même que dans les urines, tandis que l'excrétion endogène fécale est la principale voie d'élimination du zinc provenant du métabolisme (Sullivan et al., 1981).

- a. Voie urinaire :** L'excrétion urinaire constitue une voie mineure d'élimination du zinc, représentant de 1 à 2 % de l'excrétion totale. Bien que les néphrons semblent capables de

sécréter et de réabsorber le zinc, la teneur des urines en cet élément ne semble pas fluctuer en fonction de l'alimentation (Abu-Hamdan et al., 1981). On a cependant signalé que des régimes à forte teneur en protéines provoquaient une augmentation du zinc urinaire (Greger et Snedeker, 1980).

- b. Voie fécale :** L'excrétion fécale est prépondérante (90%). Le zinc fécal correspond au zinc non absorbé des aliments et au zinc endogène. Les sécrétions endogènes intestinales de zinc proviennent des sécrétions gastriques et pancréatiques, de la bile, de la salive, de la muqueuse intestinale et des cellules intestinales. La part relative de ces différentes composantes dépend de la quantité de zinc ingéré (Sullivan et al., 1981). L'excrétion fécale est en moyenne de 10 mg/jour et participe de façon importante à la régulation de l'homéostasie zincique (Jackson et al., 1997). La figure (01) indique le flux corporels du zinc.



**Figure 01 :** Schéma des flux corporels de zinc (Schlegel, 2010).

#### I.1.4.5. Métabolisme du zinc dans le foie

Le foie est un organe polyvalent avec une multitude de fonctions telles que la sécrétion des acides biliaires, le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose, le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques, la détoxification (Shiba et Riaz, 2023), et il possède un turnover du zinc 5 à 6 fois plus élevé que les autres tissus. Il capte entre 30 et 40% du zinc plasmatique nouvellement absorbé qu'il stocke sous forme liée aux Métallothionéines (MT) qu'il synthétise. En tant qu'organe central, le foie régule l'homéostasie systémique du zinc via le système gastro-intestinal d'absorption et de sécrétion de zinc exogène, ainsi que l'excrétion de l'excès de zinc endogène (Rucker et al., 1994).

## I.1.5. Fonctions et mécanisme d'action du zinc

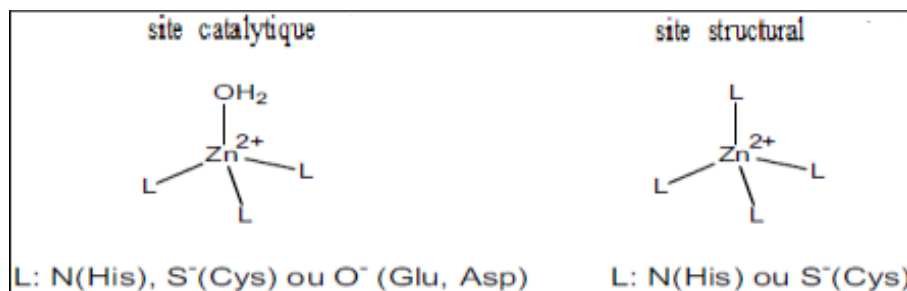
### I.1.5.1. Dans le système biologique

Le zinc joue un rôle dans la plupart des fonctions biologiques, qui sont principalement la défense oxydative des membranes cellulaires, la défense immunitaire, la réplication et la transcription de l'ADN (polymérase), le développement et la prolifération cellulaire, par conséquent, il est nécessaire à la cicatrisation, au développement normal du fœtus durant la grossesse et à une croissance normale des enfants et des adolescents, la synthèse des protéines, des lipides, des glucides, et la détoxification cellulaire des métaux comme le mercure et le cadmium et le métabolisme d'hormones (Favier, 1992 ; Davis et Cousins, 2000 ; Sandstead et al., 2008 ).

### I.1.5.2. Dans l'activité enzymatique

Les fonctions biochimiques du zinc dans les métallo-enzymes sont les suivantes (Black, 1998 ; Davis et Cousins, 2000) :

- Catalytiques : Le zinc influence l'activité de plus de 200 métallo-enzymes, dont l'anhydrase carbonique (CA), la superoxyde dismutase (SOD), la phosphatase alcaline (PAL), les glutamate et lactate déshydrogénases (LDH), les ADN et ARN polymérase, etc (Black, 1998 ; Davis et Cousins, 2000).
- Structurales : Le zinc joue un rôle structurel dans les cellules, les ribosomes, les acides nucléiques et les enzymes telles que la phosphatase alcaline (PAL), contenant quatre atomes de zinc par molécule, le superoxyde dismutase (SOD) à cuivre et zinc, contenant deux atomes de zinc par molécule, la catalase, la peroxydase ou le «zinc finger proteins" (Black, 1998 ; Davis et Cousins, 2000) (figure 02).



**Figure 02** : Site structural et catalytique des protéines à zinc (Maynard et Covell, 2001).



### **I.1.5.3. Rôle antioxydant du zinc**

Le rôle antioxydant du zinc a été mis en évidence dans de nombreux modèles cellulaires ou animaux (Chvapil, 1973). Il s'exerce indirectement en assurant la stabilisation de la Cu-ZnSOD (Forman, 1973 ; Jemaia et al., 2007).

Le zinc joue un rôle au niveau membranaire ayant un effet stabilisateur et induit la production du metallothionéine (MT), riches en cystéines, qui peuvent piéger les radicaux hydroxyles (Maret, 1995).

Le zinc entre en compétition avec les métaux de transition afin d'inhiber la production des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer ou par les ERO, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires (Koukay, 1987).

### **I.2. Carence en zinc et dysfonctionnement de l'organisme**

Les carences en zinc se traduisent par un certain nombre de signes cliniques, en fonction de la gravité de la maladie. Les carences peuvent avoir des origines variables, elles peuvent être dues à un apport insuffisant de zinc dans l'alimentation, à une malabsorption de cet oligo-élément, à une augmentation des besoins (croissance, grossesse) ou à différents états pathologiques (diarrhée, alcoolisme, diabète, infection). Les symptômes carenciels varient en fonction de leur gravité : retard de croissance, altérations de la peau et des muqueuses (dermatite séborrhéique, inflammation de la commissure des lèvres, éruption semblable à l'eczéma ou au psoriasis), chute des cheveux, perte du goût, diminution de l'appétit, problèmes de cicatrisation, troubles de l'immunité et de la maturation sexuelle (atrophie des gonades : testicules, ovaires), diminution de la spermatogenèse et, chez la femme enceinte, risque de malformations et d'hypotrophie fœtales (Roth et al., 2008).

### **I.3. Pathologies associées à une carence en zinc**

Il Semble que la carence en zinc accompagne un grand nombre de maladies. Le tableau (03) mentionne les principales maladies pour lesquelles une carence en zinc est évoquée et leurs causes ; souvent multiples.

**Tableau 03:** Pathologies liée à la carence en zinc ( Karcioğlu et Zeynel , 1982 ; Prasad, 1988; Kreft et al., 2000; Goldman,2013 ; Gorsane et al., 2016).

Type de la pathologie	Signes
Pathologie ophtalmique	Cécité nocturne (trouble de vision)
Pathologie liées à la production	Dysfonction érectile
Pathologie de métabolisme osseux	Maladies rhumatologique Retard de croissance
Pathologie liée à l'immunité	Psoriasis Alopécie
Pathologie dermique	Acrodermite entéropathique Défaut de cicatrisation
Pathologie cérébral	Alzheimer Parkinson
Pathologie psychologique	Dépression
Pathologie cardiovasculaire	Ischémie cardiaque Athérosclérose
Pathologie digestives et hépatique	Gastroentérite aigue Sclérose hépatique
Pathologie endocrinienne	Diabète type 1 Diabète type 2 Néphropathie diabétique

Le choix de ce thème porte sur les pathologies endocriniennes en particulier le diabète de type 2 et la néphropathie diabétique en raison de la prévalence élevée de ces maladies chroniques, afin d'explorer ses relations avec la carence en zinc.

---

## *Chapitre II*

# *Diabète et néphropathie diabétique*

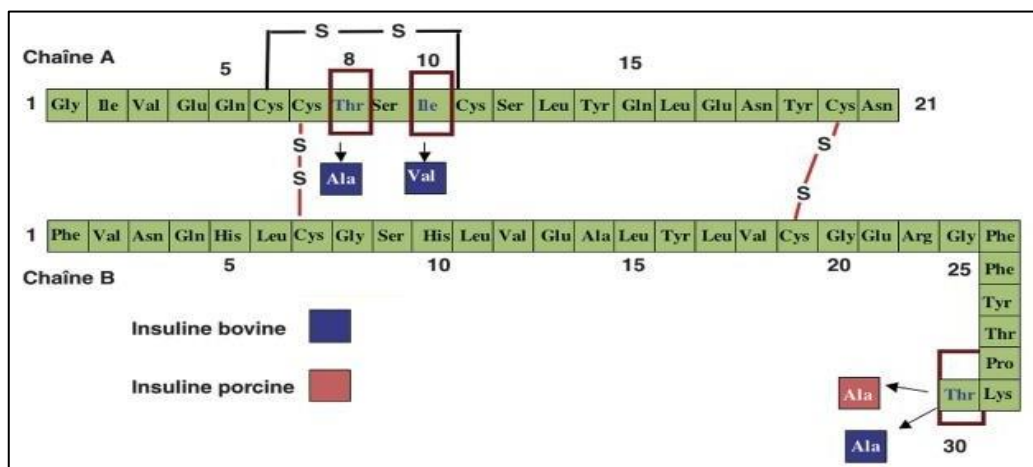
---

## II.1 Diabète sucré

### II.1.1. Définition

Le diabète sucré (DM), l'une des maladies métaboliques chroniques les plus répandues, qui entraîne des complications mortelles, invalidantes et coûteuses et compromet l'espérance de vie. (Yuanyuan et al.,2022), se caractérise par une hyperglycémie, une élévation de la glycémie à jeun au-delà de 7 mmol/L (1,26 g/L) accompagnée d'une perturbation des métabolismes, glucidique, lipidique et protéique résultant à des changements significatifs dans l'activité fonctionnelle du système de signalisation de l'insuline, et cela est dû à la fois à une carence absolue ou relative en insuline dans le diabète-insulinodépendant et au développement de la résistance à l'insuline (IR) dans le diabète non insulinorésistant (Chpakov et al., 2023).

Le pancréas endocrine est responsable de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta de Langerhans. La structure de cette protéine, constituée de 52 acides aminés, sa fonction hormonale lui fait référence pour réguler le taux de glucose dans le sang en le transportant au niveau cellulaire, qui fournit l'énergie nécessaire à de nombreux processus métaboliques (Kasai et al ., 2010 ;Vakilian et al ., 2019) (figure 03).



**Figure 03:** Représentation schématique de la molécule d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

### II.1.2. Epidémiologie

La prévalence mondiale du diabète chez les 20-79 ans en 2021 était estimée à 10,5 % (536,6 millions de personnes), passant à 12,2 % (783,2 millions) en 2045. La prévalence du diabète était similaire chez les hommes et les femmes et était la plus élevée chez ceux âgés de 75 à 79 ans. (Sun H et al., 2022).

À l'instar des autres pays, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (Belhadj et al.,2019).

### II.1.3. Diagnostic

Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie est réalisé par la mesure de la glycémie plasmatique, mesurée soit à jeun et/ ou au hasard à un moment quelconque de la journée et/ou lors d'une charge orale de glucose (HGPO). Depuis 2009, l'hémoglobine glyquée (HbA1C) qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète (Tenenbaum et al., 2018) (tableau 04).

**Tableau 04** : Critères de diagnostic définis par l'organisation mondiale de la santé (2006).

1	Glucose mesuré à jeun * $\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/L).
2	Symptômes d'hyperglycémie : glucose mesuré après le dernier repas $\geq 200$ mg/d (11.1 mmol/L). Présence de polyurie. Polydipsie et perte de poids inexplicée.
3	Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75 gr de glucose (dissous dans l'eau) $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/L).
4	Hba1c $\geq 6.5$ %

### II.1.4. Classification

La première classification du diabète a été publiée en 1979 par : National Diabetes Data Group (NDDG). Cette recommandation a été approuvée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1980 et modifiée en 1985. Cette classification NDDG du DM était basée sur le traitement pharmacologique appliqué, et divisé en deux grands groupes : diabète sucré insulino-dépendant (IDDM) et diabète sucré non insulino-dépendant (NIDDM) (Maraschin, 2013).

#### II.1.4.1. Le diabète de type 1 : diabète insulino-dépendant

Le diabète de type 1 ou DID, est l'une des maladies les plus courantes chez les enfants d'âge scolaire (Linder et Imperatore., 2013), c'est pourquoi il est aussi appelé « diabète juvéniles ». Les symptômes classiques les plus manifestes sont une sécrétion excessive

d'urine (polyurie), une sensation de soif (polydipsie), cicatrisation lente des plaies, ainsi qu'une perte de poids soudaine (Atkinson et al., 2012).

Le diabète sucré de type 1 (DT1) résultant d'une destruction sélective et auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, responsable d'une carence absolue de la sécrétion d'insuline. Cette destruction résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules  $\beta$ , apparaît chez des sujets génétiquement prédisposés, notamment chez les individus possédant des gènes de susceptibilité liées au système HLA (Ndomou et al., 2014). Ce processus de destruction entraîne une carence en insuline absolue et définitive responsable de l'apparition d'une hyperglycémie chronique permanente. Le début de la maladie est souvent brutal et les injections d'insuline deviennent généralement indispensables à la survie des personnes qui en sont atteintes (Boitard, 2002).

#### **II.1.4.2. Diabète type 2 : diabète non insulino-dépendant**

Le diabète de Type 2 ou DNID est la forme de maladie la plus fréquente présente 90% des cas mondiaux. Le diabète de type 2 est aussi appelé « diabète mature » car il survient le plus souvent chez l'adulte, autour de la cinquantaine, sa prévalence augmente avec l'âge (Bessir, 2003).

Ce trouble métabolique est caractérisé par une sécrétion persistante et importante d'insuline qui est sécrétée par le pancréas chaque fois que la glycémie a tendance à s'élever, après les repas et au contraire, freinée dans les situations de jeûne à distance des repas, par le pancréas. On parle de résistance à l'insuline ou d'insensibilité à l'insuline (Geoffrey, 2005).

La résistance à l'insuline (IR) est un état pathologique dans lequel les cellules insulino-dépendantes, telles que les muscles squelettiques et les adipocytes, ne répondent pas correctement aux niveaux circulatoires normaux d'insuline (Takano et al., 2023)

Des niveaux élevés de lipides plasmatiques dus à une suralimentation activent la sérine-thréonine kinase, inhibant ainsi la voie de signalisation de l'insuline (De Luca et Olefsky., 2008). Les cytokines inflammatoires induites par l'obésité, en particulier le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), altèrent également la signalisation de l'insuline via la phosphorylation de la sérine de substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1). Cet effet réduit l'expression de transporteur de glucose 4 (GLUT-4), diminuant ainsi l'entrée du glucose dans les cellules (Peraldi et Spiegelman, 1998) (figure 04).

Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont l'obésité, la sédentarité, l'âge et antécédents familiaux/prédisposition génétique (Fletcher et al., 2002).

Cette forme peut être maîtrisée par un régime alimentaire spécial, un exercice physique systématique (Lépori, 2006) et des médicaments par voie orale tel que (les biguanides) qui améliorent l'efficacité de l'insuline, en particulier au niveau des muscles et du foie (Chaudhury et al., 2017).

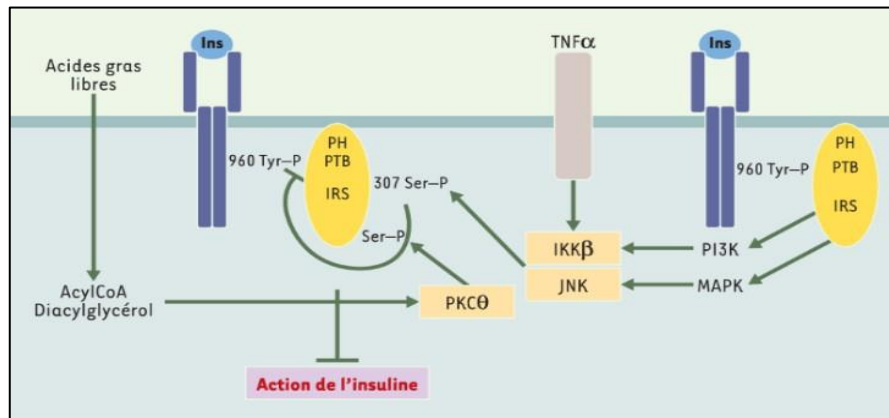


Figure 04: Mécanisme de la résistance à l'insuline (Capeau, 2003).

## II.1.5. Complications du diabète

### II.1.5.1 Complications aiguës

L'évolution d'un diabète sucré peut être émaillée par le survenue à tout moment de complications métaboliques aiguës qui sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques engageant le pronostic vital si elles ne sont pas prises en charge précocement (Lemoël et al., 2011). Les principales complications métaboliques sont: l'Acidocétose diabétique, le Coma hyperosmolaire et l'acidose lactique.

### II.1.5.2. Complication chronique : Effets secondaires à long terme du diabète

Les complications chroniques comprennent les complications **macro-vasculaires** et **micro-vasculaires** (rétinopathie, neuropathie et néphropathies). Ces complications ont des conséquences intenses sur l'anatomie, la structure et la fonction de plusieurs cellules, tissus et organes et par conséquent sur l'état de bien-être du patient (Cade, 2008).

## II.2. La néphropathie diabétique

### II.2.1. Définition

La néphropathie est reconnue depuis les années 1930, lorsque Kimmelstiel et Wilson ont signalé pour la première fois les lésions nodulaires caractéristiques de la glomérulosclérose dans les reins des diabétiques (Wal et al., 2023).

La « néphropathie diabétique » (DN) désigne une maladie rénale bien définie, directement associée à un diabète de longue durée et souvent confirmée par des lésions histologiques (sclérose glomérulaire et une fibrose induites par les modifications métaboliques et hémodynamiques provoquées par le diabète sucré) (O'Brien, 2021 ; Pelle et al., 2022 ).

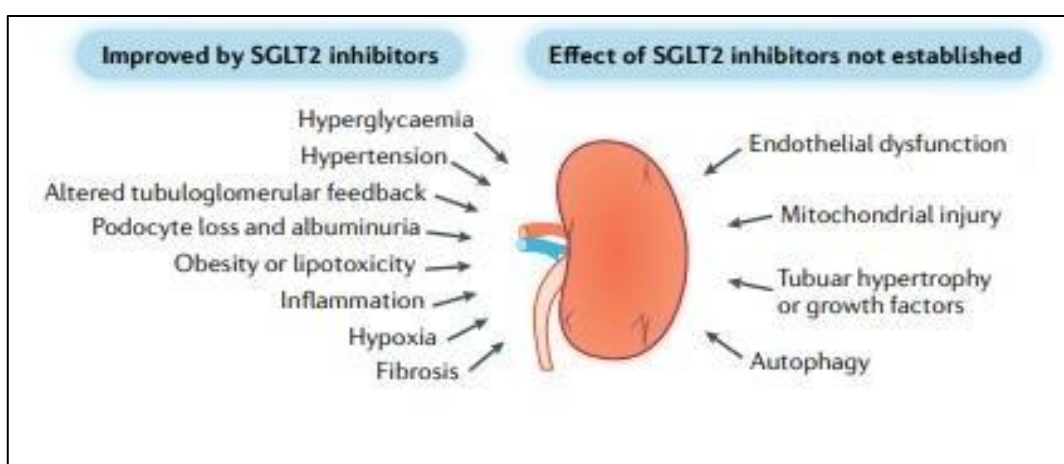
### II.2.2. Epidémiologie

La prévalence de l'insuffisance rénale est d'environ 40% chez les patients présentant un diabète sucré de type 1. Dans le diabète sucré de type 2, la prévalence de l'insuffisance rénale est habituellement évaluée à 20 à 30%, mais ce chiffre est probablement sous-estimé (O'Brien, 2021).

### II.2.3. Pathogenèse de la néphropathie diabétique

La pathogenèse de la DN est multifactorielle avec de nombreux processus structuraux, physiologiques, hémodynamiques et inflammatoires divers contribuant à la baisse progressive du taux de filtration glomérulaire (DFG).

L'augmentation de l'activité du transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2), est responsable d'environ 90 % de la réabsorption du glucose et de la majorité de la réabsorption du sodium dans le tubule proximal, et joue un rôle central dans l'initiation de bon nombre de ces anomalies physiopathologiques. À l'inverse, l'inhibition de SGLT2 inverse un bon nombre de ces perturbations et ralentit considérablement la progression de la DN (De fronzo et al., 2021) (figure 05).



**Figure 05:** La physiopathologie de la néphropathie diabétique (De fronzo et al., 2021).



### II.2.4. Effet de l'hyperglycémie sur la néphropathie diabétique

L'hyperglycémie est le facteur prédominant sous-jacent au développement de la DN, l'augmentation du taux de glucose active de multiples voies intracellulaires et biochimiques dans le rein qui contribuent collectivement au développement de la glomérulosclérose, de l'expansion mésangiale, de la perte de podocytes et des lésions tubulo-interstitielles. La manifestation clinique de ces effets est une diminution progressive de la fonction rénale, accompagnée d'une macroalbuminurie (Markus et al., 2018).

Cette hyperglycémie aboutit de façon irréversible à des produits terminaux de glycation avancée (AGE pour « Advanced Glycation End-products »). La glycation irréversible des protéines altère leurs fonctions et leur fait acquérir des propriétés pro-inflammatoires. d'autre part, l'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale et une augmentation de la réabsorption sodée proximale (par le biais des co-transporteurs Sodium-Glucose, SGLT 1 et 2). Tout ceci favorise l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et avec les dérivés glyqués, elle induit des modifications morphologiques (prolifération mésangiale, expansion matricielle et épaissement de la membrane basale) (American Diabetes Association, 2018) (figure 06).

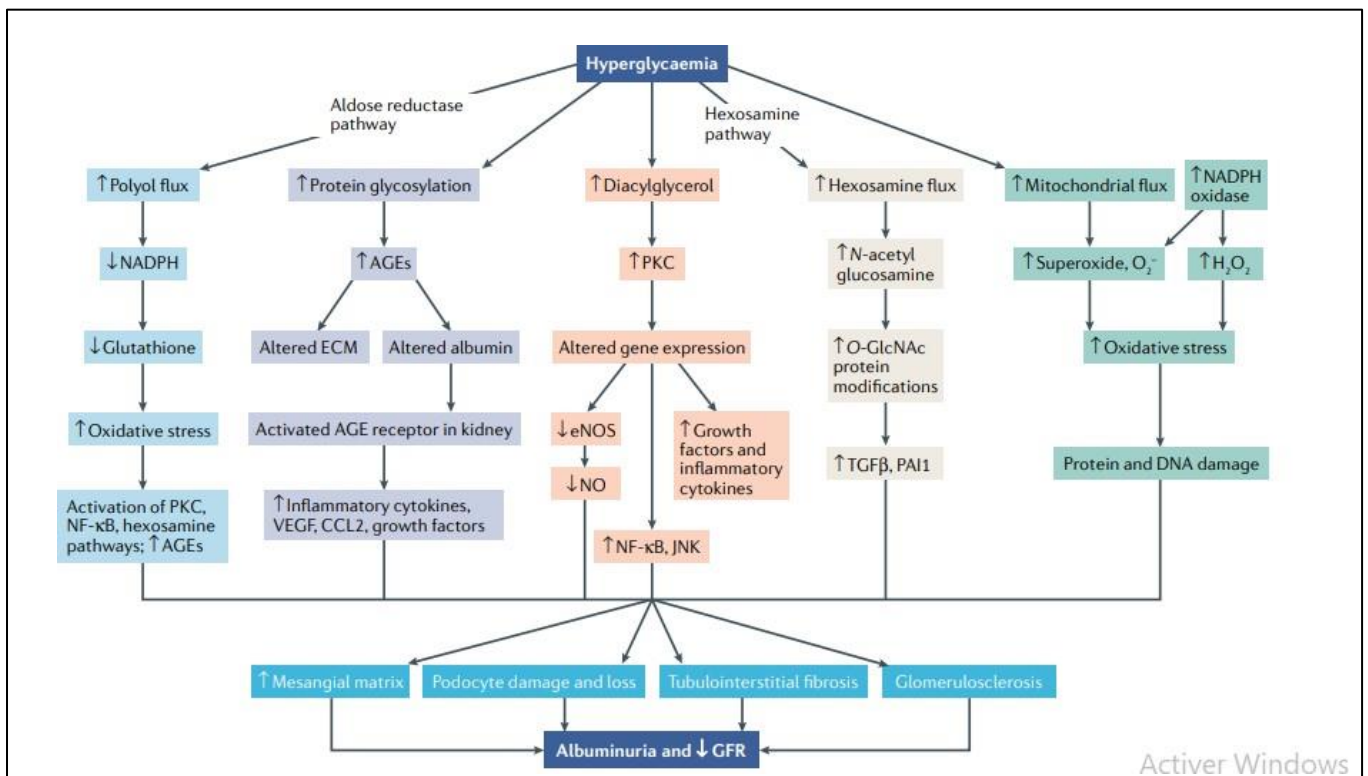
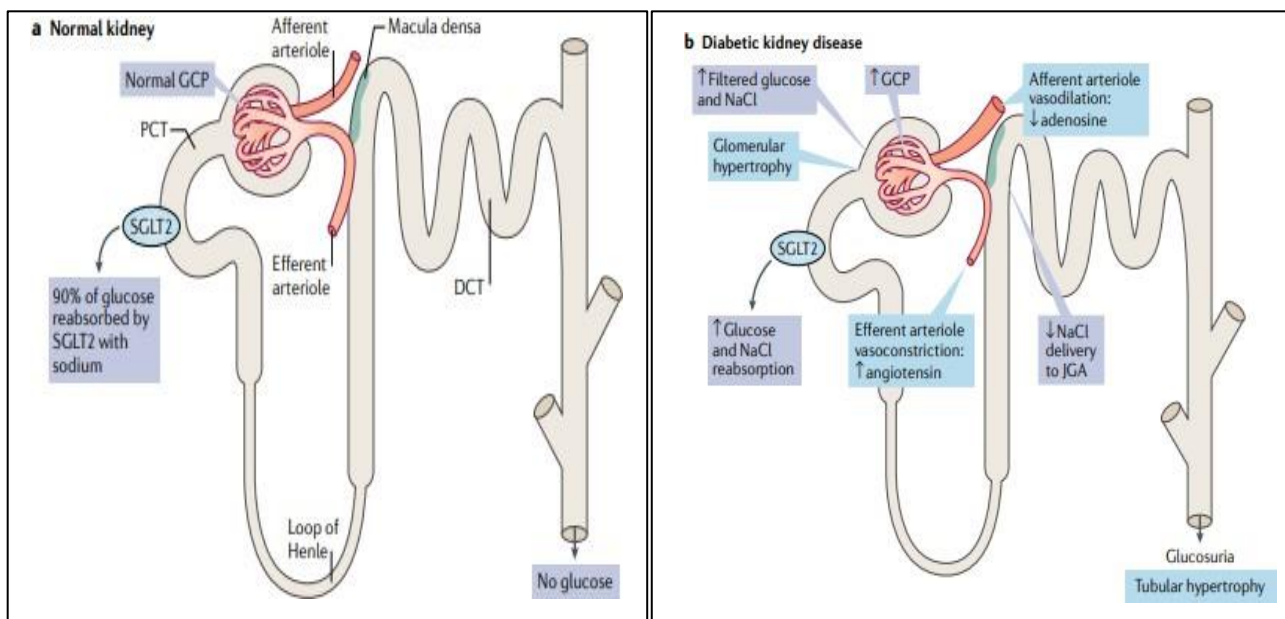


Figure 06: Effet de l'hyperglycémie sur le rein (Yki-Jarvinen et al., 1992).

### II.2.5. Effet du diabète sucré sur la rétroaction tubuloglomérulaire

Chez les patients ou des modèles animaux avec un diabète mal contrôlé, l'augmentation de la charge filtrée de glucose entraîne une augmentation de la réabsorption du glucose couplé au sodium par le tubule proximal et une diminution de l'apport de sodium à la macula densa, (Bank et al., 1990 ; Vallon et al., 2012). Cette diminution de l'apport de sodium au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire (JGA) entraîne une activation intrarénale du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), vasoconstriction artériolaire efférente, hypertension glomérulaire et hyperfiltration rénale (Brenner et al., 1983 ; Vallon et al., 1999; Thomson et al., 2008 ; Vallon et al., 2012). La diminution de l'apport de sodium à la macula densa inhibe également la conversion de l'ATP en adénosine, entraînant une réduction des niveaux de ce puissant vasoconstricteur et une vasodilatation de l'artériole afférente, une augmentation du flux plasmatique rénal (RPF), augmentation de la pression intraglomérulaire et finalement hyperfiltration (Vallon et al., 2009) (figure 07).



**Figure 07:** Effet du diabète sucré sur la rétroaction tubuloglomérulaire (Jerums et al., 2010).

### II.2.6. Stades d'évolution de la néphropathie diabétique

Il y a cinq étapes dans le développement de la néphropathie diabétique (figure 08) :

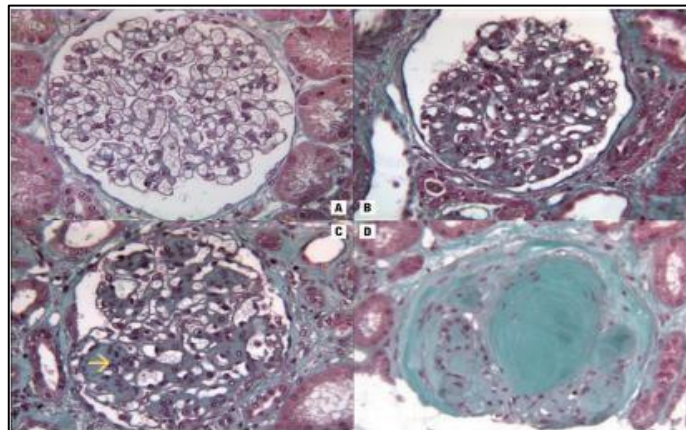
**Stade I :** GFR (glomérulaire filtration rate) est normal ou augmenté ; dure environ 5 ans à partir du début du diabète. La taille des reins est augmentée de près de 20 % et le débit plasmatique rénal est augmenté de 10 % à 15 %, mais sans albuminurie ni hypertension.

**Stade II** : Débute plus ou moins 2 ans après le début de la maladie avec épaissement de la membrane basale et prolifération mésangiale avec normalisation du DFG (débit de filtration glomérulaire) mais sans signes cliniques de la maladie. De nombreux patients restent à ce stade toute leur vie.

**Stade III** : Représente le premier signe cliniquement détectable de lésion glomérulaire et de micro albuminurie (albumine 30-300 mg/jour). Il survient généralement 5 à 10 ans après le début de la maladie avec ou sans hypertension. Environ 40 % des patients atteignent ce stade.

**Le stade IV** : Est le stade de l'IRC (insuffisance rénale chronique) avec une protéinurie irréversible ( $> 300$  mg/jour), un DFG inférieur à  $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une hypertension soutenue.

**Le stade V** : Est défini lorsque l'IRT (Insuffisance rénale terminale) avec un DFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est détecté. Près de 50 % des patients auront besoin d'une thérapie de remplacement rénal sous forme de dialyse péritonéale, d'hémodialyse ou transplantation rénale (Mirakhmedova et Botyrova, 2022).



A. Glomérule normal, B. Expansion mésangiale sans nodule (stade II), C. Sclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel–Wilson) dans au moins un glomérule (stade III), D. Glomérulosclérose globale ( $> 50$  % glomérules) (stade IV)

**Figure 08:** Classifications pathologiques des patients atteints de DN (Nie et al., 2022).

### II.2.7. Dépistage et diagnostic de la néphropathie diabétique

Le dépistage et le diagnostic de DN est toujours basé sur l'évaluation de l'albuminurie. L'albuminurie peut être mesurée à l'aide d'urine ponctuelle mesurant le rapport albumine-créatinine (ACR) ou l'urine de 24 heures. Si une augmentation de l'albuminurie est détectée, cela doit être confirmé par des tests répétés sur 3 à 6 mois ; un minimum de deux niveaux

élevés d'acr à plus de 3 mois d'intervalle sont nécessaires avant qu'un individu soit considéré comme ayant une albuminurie accrue (American Diabetes Association, 2019). Les patients atteints de micro- et de macroalbuminurie ou un ACR élevé doivent subir une évaluation concernant la présence d'associations comorbides, en particulier la rétinopathie et la maladie macrovasculaire.

### **II.2.8. Traitement**

- Les contrôles de la glycémie et de la pression et la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients atteints de DN, en particulier chez les patients dont le DFG est réduit, est un sérieux défi.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) sont les seules options de traitement de la DN depuis près de 20 ans.

-Les thérapies cellulaires à l'aide de cellules (y compris les cellules souches mésenchymateuses , les cellules autologues rénales et les cellules stromales mésenchymateuses) présentent une efficacité préliminaire sur la DN et peuvent réparer les dommages rénaux en inhibant l'inflammation et l'apoptose des podocytes dans des études précliniques . Ces résultats expérimentaux peuvent ouvrir la voie à l'application clinique de la thérapie cellulaire pour la DN (Qichao et al ., 2023).

---

## *Chapitre III*

### *La relation Zinc, Diabète et néphropathie*

---

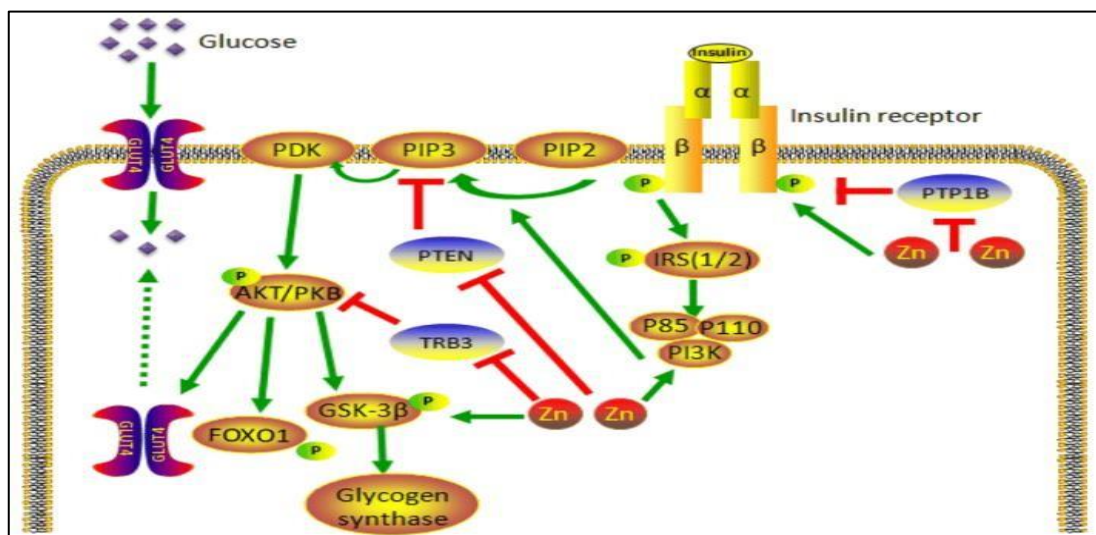
### III.1. La relation zinc, insuline, diabète

Le zinc remplit une des fonctions biochimiques majeures dans l'organisme par ses effets sur le métabolisme des glucides. L'insuline est stockée dans les cellules  $\beta$  du pancréas formant de cristaux contenant du zinc (Qadir et al., 2015). Le zinc n'est pas seulement impliqué dans la structure de l'insuline, mais a également des effets critiques sur son : activité (Jansen et al., 2009), traitement, stockage et sécrétion (Li, 2014).

On sait depuis des décennies qu'il existe une relation physico-chimique entre l'insuline et le zinc. Bien avant qu'il y ait des preuves biochimiques de la relation entre le zinc et l'insuline dans la cellule bêta, il était clair que l'ajout de zinc à l'insuline modifierait l'évolution dans le temps de l'effet d'une dose d'insuline. Dès les années 1930, alors que l'insuline n'était devenant disponible pour un usage commercial, le zinc était ajouté in vitro pour fabriquer du PZI (insuline protamine zinc) et de l'insuline cristalline lente qui prolonge la durée d'action de l'insuline en retardant son absorption à partir du site d'injection sous-cutané nécessitant ainsi moins d'injections d'insuline (Chausmer, 1998).

Le zinc affecte la voie de l'insuline par plusieurs façons (Baltaci et al., 2019) (figure 09) :

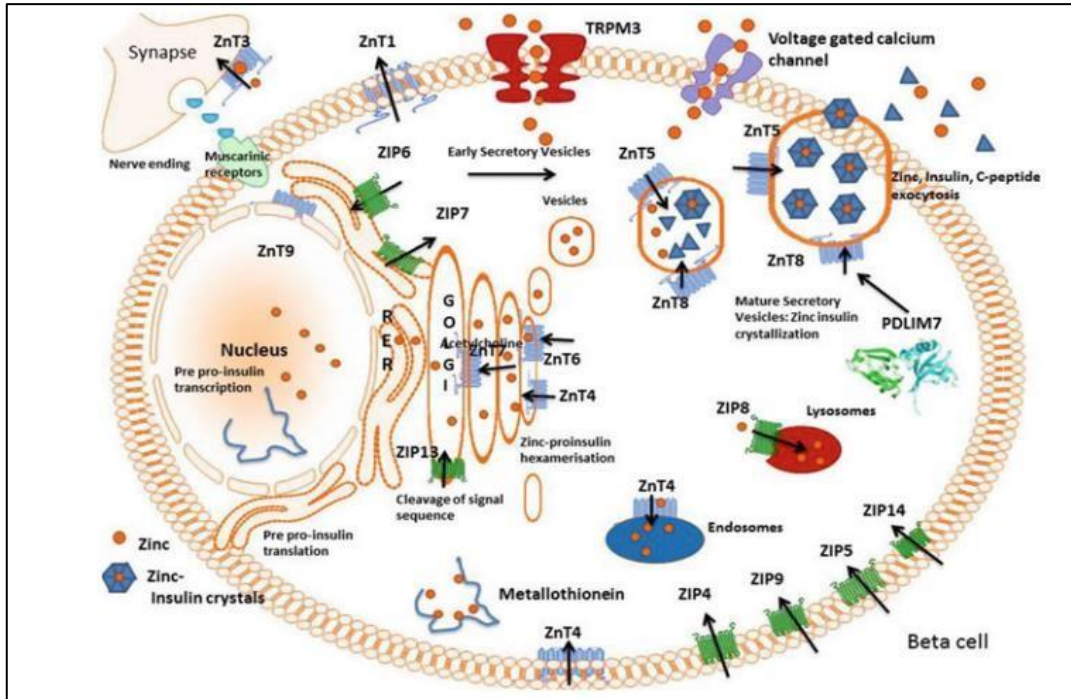
- En stimulant la phosphorylation du récepteur de l'insuline sous-unité bêta.
- En provoquant l'inhibition de l'enzyme glycogènesynthase kinase (GSK-3 $\beta$ ) et produit des effets analogues à l'insuline.



**Figure 09:** Zinc dans la voie de signalisation de l'insuline ( Zhao et al., 2019).

En 2004, Chimienti et al, Découvre un nouveau gène SLC30A8, exclusivement exprimé dans les cellules  $\beta$  du pancréas, qui encode pour un transporteur de Zn, nommé ZnT-8,

étroitement lié au processus de stockage et de relargage de l'insuline. ZnT-8 facilite l'accumulation du Zn du cytoplasme vers les vésicules intracellulaires. D'autres transporteurs du Zn sont également présents tels que ZnT-1, 2, 5 et Zip4. ZnT-5 est abondant au niveau de l'appareil de Golgi et des vésicules sécrétrices, lieux d'assemblage et de stockage du complexe Zn-insuline. Une telle présence de transporteurs membranaires de Zn est le corollaire d'un rôle déterminant du Zn dans le métabolisme de l'insuline (Chimienti, 2004) (figure 10).



**Figure 10:** Distribution et les rôles du Zn et des transporteurs de Zn dans le métabolisme des cellules  $\beta$  (Bosco et al., 2014).

### III.2. Carence en zinc et diabète

Dans le diabète de type 2, il y a une sécrétion accrue d'insuline au début. Comme le Zn est déchargé de la cellule  $\beta$  avec l'insuline, une sécrétion plus élevée d'insuline provoque une expulsion cellulaire accrue de Zn (Li, 2014). La cellule des îlots pancréatiques peut produire plus d'insuline, mais pas de Zn, Et aussi par l'hyperzincurie dans le diabète, le Zn co-sécrété est plutôt excrété. Une carence en Zn peut stimuler la progression du diabète de type 2.

L'hypozincémie est une conséquence de l'hyperzincurie ou de l'absorption gastro-intestinale réduite de ce micronutriment ou peut être les deux. Alors que les taux sériques normaux de Zn sont de 80 à 120  $\mu\text{g/dL}$ , les patients diabétiques présentent une diminution

marquée du Zn plasmatique et une hyperzincurie, ce qui suggère que l'état hyperglycémique entrave probablement l'absorption du Zn alimentaire. (Barman et Srinivasan, 2020).

Le déficit en zinc diminue la synthèse du récepteur à insuline, la fluidité membranaire, la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline entraînant l'exacerbation de la résistance à l'insuline pour cette raison la carence en zinc a été communément décrite chez les patients souffrant du diabète sucré (Himoto et al., 2010; Jurowski et al., 2014 ).

### **III.3. Carence en zinc et néphropathie diabétique**

Chez les patients diabétiques, et en cas d'hyperglycémie, la production de radicaux libres tels que le superoxyde est augmentée, entraînant des microangiopathies telles que la néphropathie diabétique. Cette dernière entraîne une diminution accrue de la concentration sérique de zinc. La prise en compte d'une carence en zinc est nécessaire chez les patients présentant une néphropathie avec albuminurie manifeste (Kubota et al., 2022).

Le zinc peut induire des agents antioxydants, tels que le facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf2) qui est un maître régulateur de l'activité antioxydante cellulaire en augmentant l'expression des gènes antioxydants en aval et résiste aux dommages oxydatifs, Et également impliqué dans le processus d'anti-apoptose et de transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT). Lors d'un stress oxydatif, L'EMT, l'atrophie tubulaire rénale et le dysfonctionnement peuvent entraîner une perte d'une quantité considérable de nutriments, un déséquilibre électrolytique, un déséquilibre acido-basique et une fibrose interstitielle rénale, qui sont des facteurs importants pour la progression de la DN. (Nie et al., 2022)

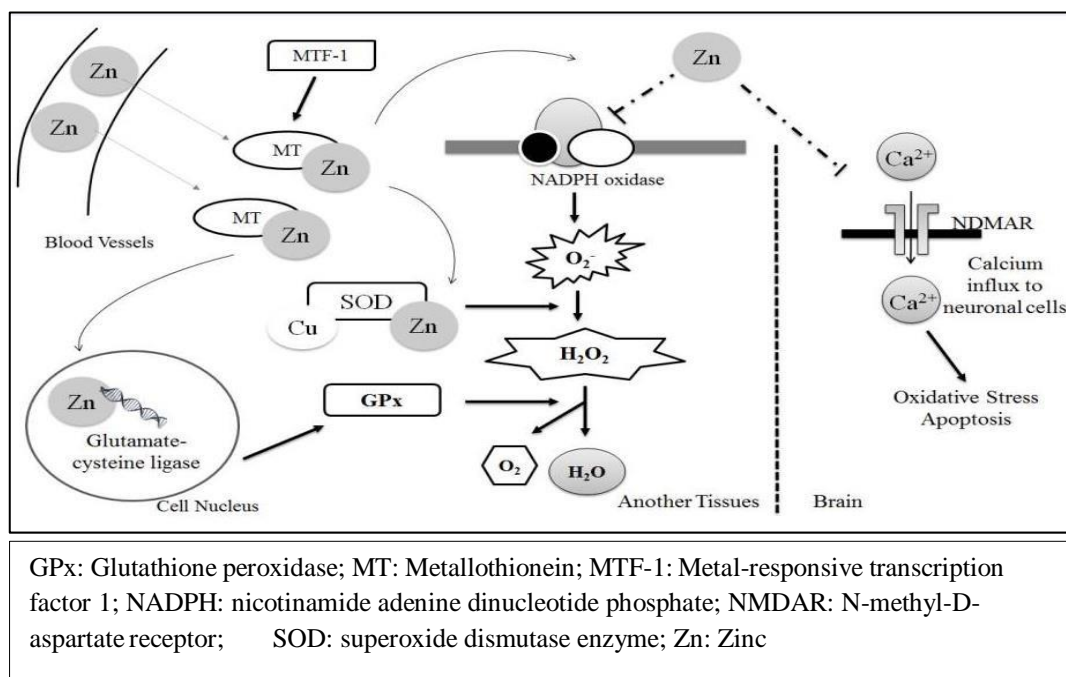
L'expression de Nrf2 est plus faible chez les patients atteints de DN, en particulier chez les patients atteints de DN présentant une carence en zinc. De plus, les patients DN présentant une carence en zinc étaient sujets à des manifestations cliniques et pathologiques plus graves (Nie et al., 2022).

### **III.4. Zinc et stress oxydatif**

Dans le système de défense endogène, illustré à la figure (11), le Zn <sup>2+</sup> a la capacité d'influencer le fonctionnement antioxydant par des méthodes directes et indirectes. Le Zn <sup>2+</sup> inhibe directement l'enzyme pro-oxydante NADPH-oxydase et contribue également au bon fonctionnement de nombreux piègeurs de ROS antioxydants ; le métal a une forte influence sur l'expression de la MT, c'est un composant structurel de la SOD, et il favorise l'expression d'une enzyme (glutamate cystéine ligase) impliquée dans la synthèse de GPX. Le



facteur de transcription, le facteur nucléaire erythroid-2-related-factor 2 (Nrf2) contrôle l'expression des gènes qui codent pour ces antioxydants et d'autres, et c'est le  $Zn^{2+}$  qui régule l'activité de Nrf2. Des études sur des souris déficientes en  $Zn^{2+}$  ont montré une réduction significative de l'expression de Nrf2 en conjonction avec des niveaux élevés de dommages oxydatifs ( MacKenzie et Bergdahl, 2022).



**Figure 11 :** Participation du zinc dans le mécanisme antioxydant (MacKenzie et Bergdahl, 2022).

### III.5. Carence en zinc et stress oxydatif

Le déficit en zinc est associé à une modification conformationnelle du superoxyde dismutase qui entraîne un stress chronique du réticulum endoplasmique, une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène via l'activation de la NADPH-oxydase et de la NO synthétase. Plusieurs études ont montré que le déficit en zinc était associé à une augmentation du stress oxydatif qui induit un dysfonctionnement endothélial (Marreiro et al. ,2017).

Il est clair que la carence en  $Zn^{2+}$  dans le diabète sucré (DM) favorise l'expression rapide des médiateurs immunitaires tout en augmentant le stress oxydatif et une réponse immunitaire qui ne peut pas être contrainte ; le résultat conduit à de nombreux changements pathologiques qui aggravent la progression de la maladie et les complications cardiovasculaires (Olechnowicz et al., 2018).

---

## ***MATERIEL ET METHODES***

---

Nous avons choisi ce thème en raison de la prévalence élevée des maladies chroniques, en particulier le diabète de type 2, au sein de notre population, ainsi que de la progression fréquente de la néphropathie chez les patients diabétiques, à cause de l'altération du taux de zinc sérique.

Notre étude vise à examiner la corrélation entre le taux de zinc sérique et l'évolution du diabète de type 2 jusqu'au développement d'une néphropathie diabétique.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **1. Population étudiée**

Nous avons mené une analyse Cas / Témoin recrutant 191 participant âgés de 36 à 89 ans avec une moyenne d'âge 62.5 ans sur une période étalée du mois de février au mois d'avril au niveau de l'hôpital MOHAMED SEDDIK BENYAHIA et MEDJDOUB SAID (Tahir). Tous les patients sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement.

Sont écartées de notre étude toutes personnes ayant une maladie hépatique ou une insuffisance rénale terminale.

La population sélectionnée se compose de :

- Groupe 1 : 40 personnes saines (Témoins).
- Groupe 2 : 98 personnes atteintes du diabète type 2 (DT2).
- Groupe 3 : 53 personnes atteintes de la néphropathie diabétique (DN).

La figure 12 représente les différentes étapes du protocole expérimental suivi:

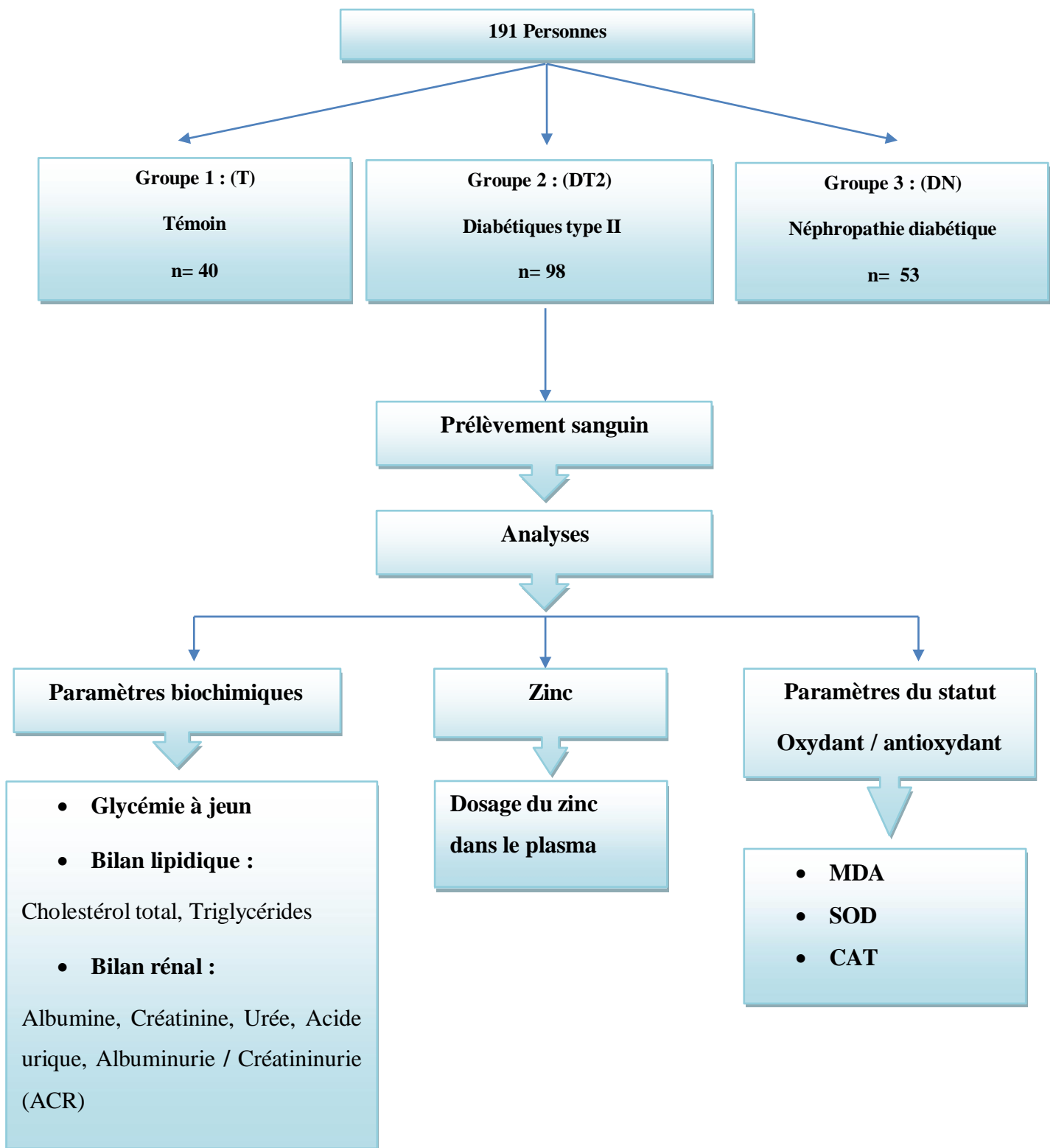


Figure 12: Protocole expérimental.

## **2. Prélèvements et préparations des échantillons**

Cette étude a porté essentiellement sur les explorations biologiques réalisées suite à un prélèvement sanguin, effectué chez notre population. Ces explorations concernent principalement les dosages suivants :

- Glycémie à jeun.
- Un bilan lipidique : Cholestérol totale, Triglycéride
- Un bilan rénal : Urée, Créatinine, Acide urique, Albumine, Rapport Albuminurie / Créatininurie (ACR).
- Le statut Oxydant/antioxydant : Malonyldialdéhyde (MDA), Superoxyde dismutase (SOD), Catalase (CAT).

Le prélèvement du sang a été réalisé le matin à jeun. Au niveau de la veine du pli du coude. Le sang est recueilli dans des tubes à héparines, Après l'étiquetage, l'identité de chaque patient a été enregistrée. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est récupéré en vue du dosage des différents paramètres biochimiques et paramètres de stress oxydatif.

## **3. Dosage du Zinc**

Le dosage du zinc dans le sérum a été effectué par spectrophotométrie d'absorption atomique AA-6200 (figure 13) (Southon et al., 1984).



**Figure 13 :** Spectrophotomètre d'absorption atomique SHIMADZU AA-6200

Les solutions d'étalons sont préparées à partir d'une solution mère de zinc ( $ZnNO_3$ ) [1 mg/ml] par dilution successive allant de 0 jusqu'à 2  $\mu g/ml$ . La lecture spectrométrique des

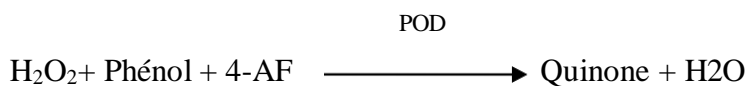
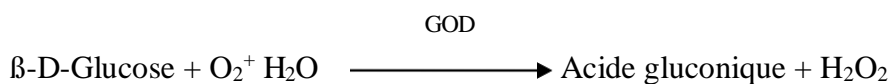
étalons a été faite à la longueur d'onde d'ordre 213.9 nm. Le plasma est dilué (1/10<sup>ème</sup>) par l'eau bi-distillée pour qu'il soit prêt à l'analyse.

La concentration du zinc dans le plasma est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage (Annexe 1).

#### 4. Dosage des paramètres biochimiques

##### 4.1. Glycémie à jeun : selon la fiche technique *Spinreact*

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4- AF), en présence de la peroxydase (POD):



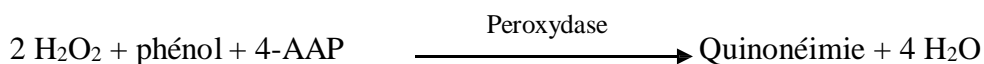
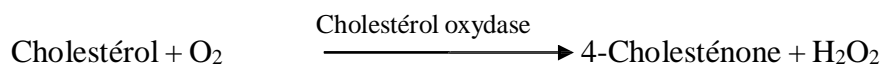
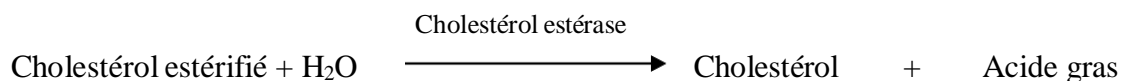
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

##### 4.2. Bilan lipidique

##### 4.2.1. Cholestérol Total : selon la fiche technique *Spinreact*

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antiopyrines en présence de phénol et de peroxydase.

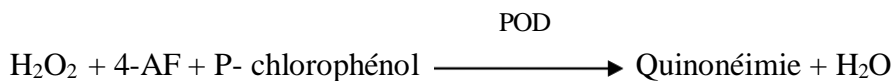
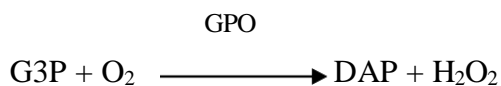
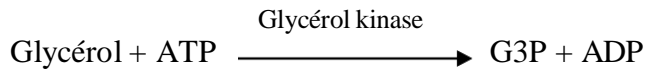
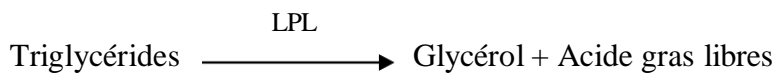
Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

#### 4.2.2. Triglycérides : selon la fiche technique *Spinreact*

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



### 4.3. Bilan Rénal

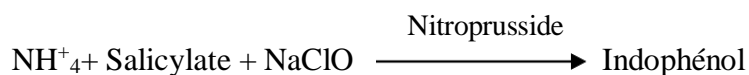
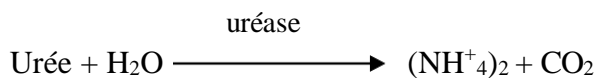
#### 4.3.1. Créatinine : selon la fiche technique *BIOLABO*

Réaction colorimétrique (réaction de jaffé, sans étape de prétraitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm (490-510).

Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points.

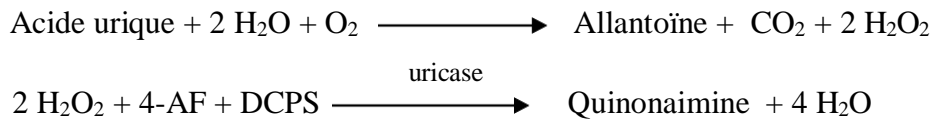
#### 4.3.2. Urée : selon la fiche technique *BioSystems*

L'urée présente dans l'échantillon donne selon les réactions décrites ci-dessous, un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie.



#### 4.3.3. Acide urique : selon la fiche technique *Spinreact*

L'acide urique est oxydé par l'uricase à l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui en présence de la peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Diclorophénol sulphonate (DCPS) forme un composé rosacé :



L'intensité de quinonaimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé.

#### 4.3.4. Albumine : selon la fiche technique *LINEAR*

La méthode est basée sur l'union spécifique du vert de bromocrésol (VBC), un colorant anionique, et de la protéine à un PH acide avec le décalage conséquent du spectre d'absorption du complexe. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.



### 4.4. Dosage des paramètres du statut Oxydant/anti-oxydant

#### 4.4.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Dans notre étude, le taux de MDA plasmatique est évalué selon la méthode de (Okhawa *et al.*, 1979)

Le MDA (Malonyldi aldéhyde) est un produit de l'oxydation des lipides membranaire par les ERO. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et a chaud (100 °C) d'un pigment coloré en rose entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA), absorbant à 532 nm et extractible par les solvants organiques comme le n-butanol.

Pour réaliser ce dosage, 250µl de TCA (20%) et 500 µl de TBA (0.67 %) sont ajoutés à 250µl du plasma. Ensuite, le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 min, refroidis puis additionné 2 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 rpm, la densité optique est déterminée au spectrophotomètre à 530 nm. Le MDA est exprimé en mmol de MDA par millilitre . La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer Lambert en utilisant le coefficient d'extinction molaire, du complexe MDA-TBA. La concentration du malondialdéhyde (MDA) est calculée par la formule suivante :



$$[\text{MDA}] \text{ (mmol/ml)} = \text{DO échantillon} / l \times \epsilon$$

$L=1 \text{ cm}$  ;  $\epsilon$  = Coefficient d'extinction (MDA-TBA),  $\epsilon = 155 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (Buege et Aust, 1978).

#### 4.4.2. Dosage de l'activité des enzymes antioxydantes

##### 4.4.2.1. Dosage de l'activité de la catalase plasmatique

L'activité de la catalase plasmatique est déterminée selon la méthode de (Claiborne, 1985). Le principe repose sur la disparition du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) à  $25^\circ\text{C}$  par la présence de la source enzymatique dans le plasma. Dans une cuve de mesure en quartz nous allons préparer une solution substrat composée de 1 ml de tampon phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1M, pH : 7.4), 0,950 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,019 M), 0,025 ml du plasma . La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 240 nm chaque minute pendant deux minutes. L'activité de l'enzyme est calculée par la formule suivante :

$$[\text{CAT}] \text{ (Unité/mg de protéine)} = (2.3033 / T \times \text{Log } A1/A2) / \text{mg de protéine}$$

T : Intervalle de temps

A1 : Absorbance dans le temps zéro

A2 : Absorbance après une minute.

##### 4.4.2.2. Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

La mesure de l'activité de la Superoxyde dismutase SOD est basée sur la capacité de l'enzyme d'inhiber l'auto-oxydation de pyrogallol. Cette mesure est basée sur la méthode (Marklund et al., 1982). Dans une cuve de mesure en plastique réductrice nous allons préparer une solution substrat composée de 850 $\mu\text{L}$  de tampon tris HCl (50mM, Ph=8,2) ,10 à 20 $\mu\text{l}$  d'échantillon, 100 $\mu\text{l}$  EDTA (10mM) et 50 $\mu\text{l}$  pyrogallol (2,5Mm dans HCl 10mM). La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes.

La détermination de l'activité enzymatique de la SOD se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{SOD (UI/mg de protéine)} = (\text{VP-VE} / \text{VP} \times 0.5) / \text{mg de protéine}$$

$$VP = DO \text{ final (blanc)} - DO \text{ initial (blanc)} / T_{\text{final}} - T_{\text{initial}}$$

$$VE = DO \text{ final (échantillon)} - DO \text{ initial (échantillon)} / T_{\text{final}} - T_{\text{initial}}$$

#### **4.5. Dosage des protéines**

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de (Bradford ,1976) qui utilise le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH<sub>2</sub>) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines). La lecture de la densité optique est effectuée à 595 nm contre le blanc. Les résultats sont exprimés en équivalent -albumine [Sérum Albumine Bovine SAB (1mg/ml)].

La réalisation de ce dosage nécessite l'élaboration d'une gamme étalon de protéine standard la SAB.

#### **5. Analyse statistique**

Les données numériques ont été résumées sous forme de moyennes ± écart-types. La signification statistique des données a été évaluée par le test « t » de Student. à l'aide au logiciel de MINITAB 2018 . Des valeurs de p <0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

---

## ***RESULTATS ET DISCUSSION***

---

### 1. Variation du statut en zinc

Le tableau 05 représente les variations d'âge, la glycémie à jeun et du zinc chez les trois groupes.

Les résultats obtenus d'âge montre qu'il n'existe pas de différences significatives ( $P > 0,05$ ) chez le groupe témoin par rapport aux groupes des patientes diabétiques (DT2, DN). Cependant nous constatons que la zincémie est diminuée de manière significative ( $p < 0,05$ ) chez les patientes de groupe DT2 par rapport au témoin et chez le groupe DN par rapport au DT2. Une diminution hautement significative ( $p < 0,01$ ) été observée chez les patients DN par rapport au témoin.

Les résultats obtenus de la glycémie ont montré une augmentation très hautement significative ( $p < 0,001$ ) chez les patientes de groupe DT2 et DN par rapport au témoin. Une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) est observé chez les patients DN par rapport au DT2.

**Tableau 05 : Variation du statut en zinc**

Groupes Paramètres	T (n = 40)	DT2 (n = 98)	DN (n =53)
Âge (ans)	57.6 ± 3.3	57.4 ± 2.2	61.17 ± 1.6
Glycémie à jeun	0.92 ± 0.025	1.98 ± 0.089***	2.48 ± 0.16***##
Zinc	69.5 ± 5.9	46.88 ± 3.2*	24.77 ± 4.8***#

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type

Comparaison entre group(T) et (DT2) (\*\*\* $p < 0,001$ , \* $p < 0.05$ ) ; Comparaison entre groupe (T) et (DN) (\*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0.01$ ) et entre groupe (DT2) et (DN) :(# $p < 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ )

### Discussion

Le zinc est l'un des oligo-éléments les plus courants dans le corps humain et joue un rôle important dans la croissance et le développement, agissant comme un catalyseur d'enzymes, participant au métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Il est impliqué dans la synthèse, le stockage et la libération de l'insuline (Olechnowicz et al., 2018).

Notre étude à révélé que le taux du zinc sérique chez les patients atteints de la néphropathie diabétique est plus bas que chez les diabétiques.

Semblables à nos résultats, les résultats d'Al-Timimi et al., (2014) ont montré que la carence en zinc survient souvent chez les patients diabétiques. Par conséquent, la relation entre le statut en zinc et la progression de la néphropathie dans le diabète apparaît de manière évidente.

La glycémie à jeun chez les diabétiques à faible teneur en zinc (DT2, DN) a été supérieure à celle du groupe témoin. L'hyperglycémie est la manifestation clinique clé du diabète sucré, deux mécanismes fondamentaux qui causeraient une hyperglycémie lors d'un diabète, d'une part par un mécanisme de surproduction (excès de la néoglucogenèse et la glycolyse) d'autre part par la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (Shirwaikar et al., 2004).

L'altération du métabolisme de zinc pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du diabète. Il pourrait contribuer à la progression du diabète par le biais de polymorphismes génétiques dans le gène du transporteur de zinc 8 (ZnT8) et dans les gènes codant pour la métallothionéine (MT) associés au DT2 (Dubey et al., 2020).

Le déficit en zinc diminue la synthèse du récepteur à l'insuline, la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline et la fluidité membranaire, pour cette raison la carence en zinc a été communément décrite chez les patients souffrant du diabète sucré (Jurowski et al., 2014).

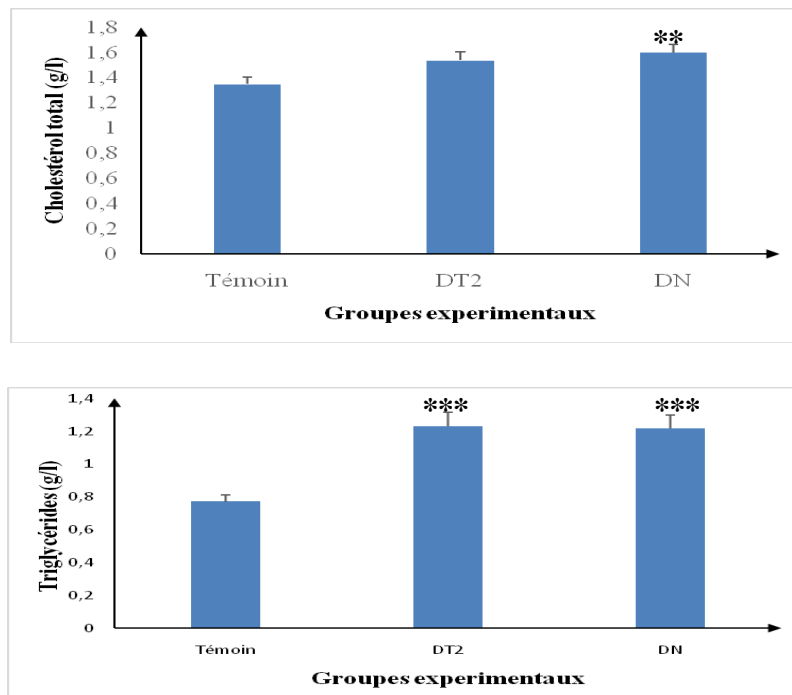
## **2. Variation des paramètres lipidiques (cholestérol total, triglycérides)**

La figure 14 représente la variation de la concentration plasmatique de Cholestérol total et des triglycérides, chez les trois groupes.

Les résultats obtenus du cholestérol total ont montré une augmentation significative ( $P < 0.05$ ) chez les patients DT2 (DT2 :  $1.536 \pm 0.069$  vs T :  $1.348 \pm 0.058$ ) et hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) chez les patients DN par rapport au témoin (DN :  $1.599 \pm 0.061$  vs T :  $1.348 \pm 0.058$ ), avec aucune variation significative ( $p > 0.05$ ) chez les patients DN par rapport au DT2 (DN :  $1.599 \pm 0.061$  vs DT2 :  $1.536 \pm 0.069$ )

Une augmentation très hautement significative de la concentration des triglycérides ( $p < 0,001$ ) chez les patientes de groupe DT2 et DN par rapport au témoin (DT2 :  $1.231 \pm 0.086$  vs T :  $0.771 \pm 0.040$ ), (DN :  $1.217 \pm 0.080$  vs T :  $0.771 \pm 0.040$ ). Aucune variation significative

( $p > 0.05$ ) n'est observé chez les patients DN par rapport au DT2 (DN :  $1.217 \pm 0.080$  vs DT2 :  $1.231 \pm 0.086$ ).



**Figure 14 :** Variation de la concentration plasmatique du cholestérol et des triglycérides des groupes (T), (DT2), (DN)

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe (T) et (DT2): ( $*P \leq 0.05$  ;  $***p < 0,001$  ) ; comparaison entre groupe (T) et (DN) : ( $**p \leq 0.01$   $***p < 0,001$  ) ; comparaison entre (DT2) et (DN) : ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

Dans notre étude nos résultats ont montré une hypercholestérolémie accompagnée d'une hypertriglycédémie chez les patients diabétiques et les patients atteints de la néphropathie diabétique à faible teneur en zinc par rapport témoin. Ces résultats suggèrent que cette augmentation n'est pas corrélée au degré de la fonction rénale. Indiquant une indépendance de ces paramètres lipidiques dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique.

Cette hyperlipidémie peut s'expliquer par la dégradation intense des composés lipidiques des tissus adipeux. D'autre part, l'hyperglycémie provoque un désordre métabolique traduit par des changements de la voie normale du glucose, où une partie du glucose est transformée en acides gras et glycérol et puis la synthèse des triglycérides et cholestérol (Oteiza et al., 1995). Une autre étude a confirmé que la carence en zinc dans l'alimentation des

rats a induit une augmentation de la pénétration de glucose marqué par le carbone radioactif (C14) dans les tissus adipeux et transformé en acides gras (O'Dell et Reeves, 1982).

Razmpoosh en 2019 a signalé une diminution de la concentration de zinc et une augmentation de la concentration plasmatique de lipides chez les patients diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (Rai et al., 1997).

Reiterer et al. (2005) ont rapporté une augmentation de la concentration du cholestérol et des triglycérides dans les fractions de VLDL et de HDL chez les souris alimentés par un régime carencé en zinc.

### **3. Variation des paramètres rénaux (Créatinine, Urée, acide urique, albumine, rapport albuminurie/ créatininurie (ACR))**

La figure 15 représente la variation de la créatinine, l'urée, l'acide urique, l'albumine chez les groupes T, DT2 et DN.

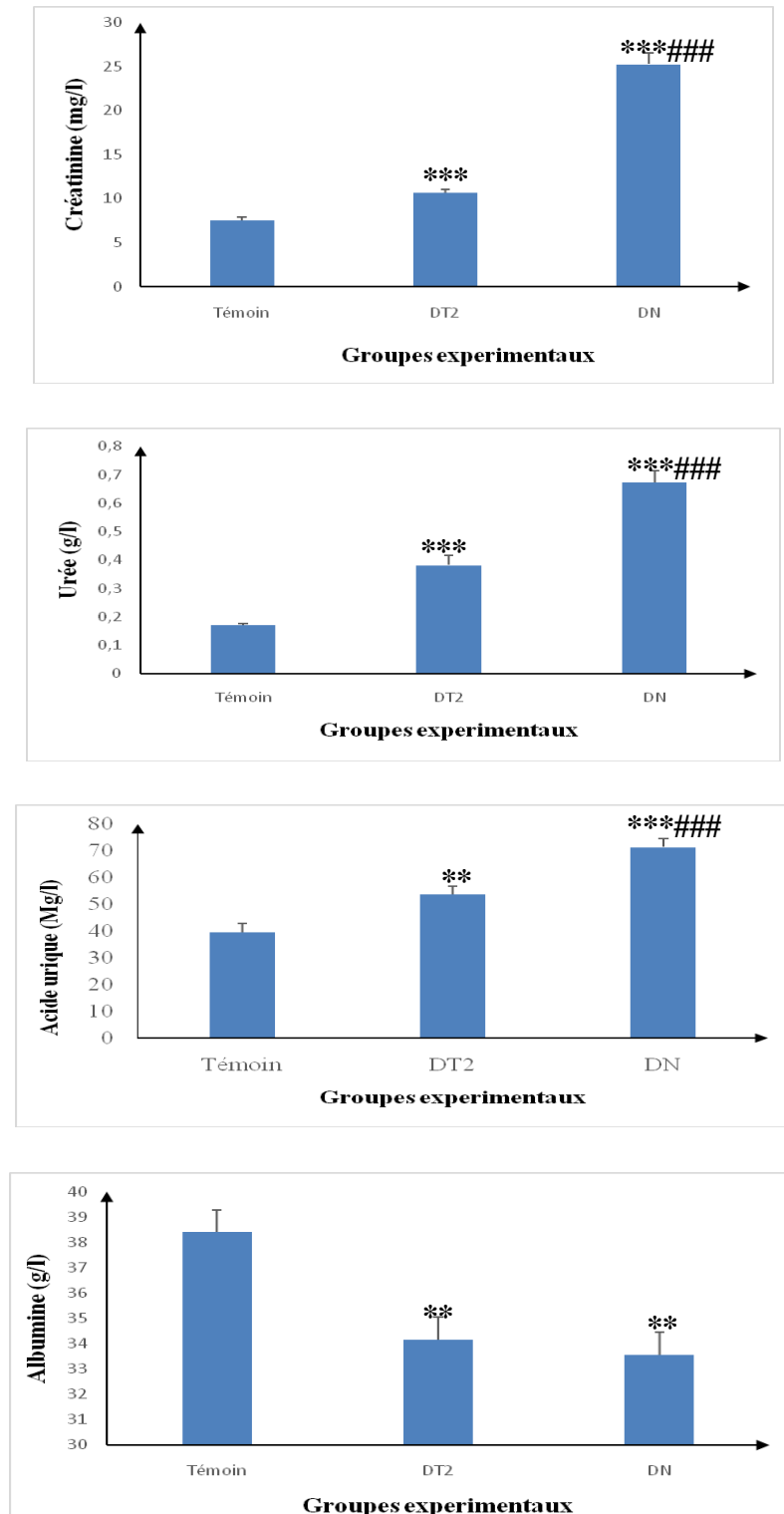
Les résultats obtenus de la créatinine et de l'urée ont révélé une augmentation très hautement significative ( $p < 0,001$ ) chez les patientes de groupe DT2 et DN par rapport au témoin ,ainsi que chez les patients DN par rapport au DT2

Les résultats obtenus de l'acide urique ont présenté une augmentation très hautement Significative ( $p < 0,001$ ) chez les patientes de groupe DN par rapport au témoin (DN :  $71.2 \pm 3.3$  vs T :  $39.4 \pm 3.4$ ) et chez les patients DN par rapport au DT2 (DN :  $71.2 \pm 3.3$  vs DT2 :  $53.6 \pm 3.0$ ). Une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) est notée chez le groupe DT2 par rapport aux témoins, (DT2 :  $53.6 \pm 3.0$  vs T :  $39.4 \pm 3.4$ ).

Les résultats obtenus de l'albumine ont affiché une diminution hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) chez le groupe DT2 et le Groupe DN par rapport au témoin (DT2 :  $34.16 \pm 0.90$  vs T :  $38.40 \pm 0.87$ ), (DN :  $33.57 \pm 0.88$  vs T :  $38.40 \pm 0.87$ ). Il n'existe aucune variation significative ( $p > 0.05$ ) chez le groupe DN par rapport au DT2 (DN :  $33.57 \pm 0.88$  vs DT2 :  $34.16 \pm 0.90$ ).

Le tableau 06 : représente les variations du taux du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) chez les groupes : T, DT2 et DN.

Pour le rapport albumine / Créatinine urinaire (ACR), nos résultats montrent une augmentation significative ( $p \leq 0.05$ ) chez les patients atteints la néphropathie diabétique (DN) par rapport au groupe des diabétiques (DT2) (DN :  $137.8 \pm 15$  vs DT2 :  $92.8 \pm 6.6$ ).



**Figure 15 :** Variation du taux de la Créatinine, Urée, Acide urique, Albumine, Rapport albumine/ créatinine urinaire (ACR) des groupes (T), (DT2), (DN).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe (T) et (DT2) : ( \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p \leq 0,01$ , ) ; comparaison entre groupe (T) et (DN) : (\*\*\*) $p < 0,001$ , \*\* $p \leq 0,01$  ) ; comparaison entre groupe(DT2) et (DN) : (:### $p < 0,001$ ,  $p > 0,05$ ).



**Tableau 06 :** Variations du taux du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR).

Paramètres \ Groupe	DT2	DN
<b>Créatininurie (g)</b>	634.2 ± 3	1209± 3#
<b>Albuminurie (mg)</b>	59.3 ± 5.9	127.33± 3.2#
<b>ACR</b>	92.8 ± 6.6	137.8 ± 15#
<b>Norme &lt; 30 mg/g</b>		

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe(DT2) et (DN) : :(#p<0.05).

### Discussion

Les taux sériques de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique chez les patients diabétiques à faible teneur en zinc sont élevés et s'aggrave chez les patients DN par rapport au témoin, Alors que le taux de l'albumine s'abaisse.

La carence du zinc provoque une augmentation profonde du taux de catabolisme des protéines en acides aminé (Sugden et Fuller, 1991), la créatinine, l'acide urique et l'urée sont considérées comme des déchets résultant de la dégradation de ces derniers. Ce qui induira une diminution des composés protéiques du corps (Valdiguié, 2000). A ce titre, Asayama et al. (1993) ont montré que la diminution des protéines chez les animaux diabétiques est due à la réduction de leur synthèse dans le foie. Oteiza et al. (1996) ont démontré que la carence du zinc chez les rats pourrait être associée aux dommages oxydatifs des protéines et de l'ADN.

Sandstead et al. (2000) ont rapporté que le zinc est indispensable pour la synthèse des coenzymes qui sont responsables du métabolisme et de la biosynthèse d'amine.

Aussi la concentration de l'urée sanguine est dépendante non seulement de la filtration glomérulaire mais aussi de l'apport en protéines alimentaires, du catabolisme protéique de l'organisme, de la capacité de production du foie et de la perfusion rénale (Raccah , 2004).

D'après Canaud et al., (2014), l'augmentation de la créatininémie témoigne d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, et donc d'une insuffisance rénale.

Mittal A et al., (2010) ont démontré des résultats presque similaires sur 440 patients avec une augmentation significative de la créatinine sérique moyenne et de l'urée chez les patients diabétiques atteints d'une maladie rénale .

L'acide urique est le produit ultime du catabolisme des bases puriques et l'un des antioxydants hydrosolubles endogènes majeurs de l'organisme (Delattre et al., 2005). L'augmentation du taux de l'acide urique peut être expliquée par la dégradation intense du matériel génétique (ADN et ARN). Sur le plan physiopathologique, des taux élevés d'acide urique sérique peuvent être associés à un métabolisme anormal des lipides et du glucose (Katsiki et al., 2021).

Le diagnostic précoce d'une néphropathie diabétique repose sur la mesure du rapport Albumine/Créatinine urinaire (ACR), Notre étude a également montré que le taux de l'ACR urinaire était significativement plus élevé chez les patients atteints de la néphropathie diabétiques que les diabétiques présentant une carence en zinc.

Les patients avec une ACR supérieur à 300 mg/g étaient associés aux niveaux de zinc les plus bas dans le plasma. Étant donné que le zinc peut présenter un effet protecteur dans la DN, les patients ayant un faible taux de zinc étaient plus susceptibles de présenter un ACR élevé (Brun et al., 1992).

Une autre étude sur un modèle animale a montré que le zinc est un facteur protecteur dans la DN via la régulation de l'expression de la métallothionéine et l'inhibition du stress oxydatif. Par conséquent, chez les patients ayant un taux de zinc inférieur, cet effet protecteur peut être abrogé (Liu et al., 2014).

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sang. Les augmentations d'albuminémie sont rares. En revanche, une albuminémie basse peut révéler une maladie hépatique (Kabamba et al., 2015), ajoutant que l'insulino- résistance conduit à un effet stimulant la synthèse des protéines inflammatoires et un effet inhibiteur sur la synthèse hépatique de l'albumine (De Feo et al. ; 1993). Ainsi une modification de la filtration glomérulaire entraîne une excrétion urinaire d'albumine, qui témoigne une atteinte rénale. (Fauvel et lavill, 2006).

Medina-Navarro et al.,(2014) ; Aggarwal et al., (2014) pensent que le diabète peut entraîner des complications au niveau des reins. Ces complications sont généralement favorisées par un taux trop élevée du glucose dans le sang qui endommage les petits vaisseaux

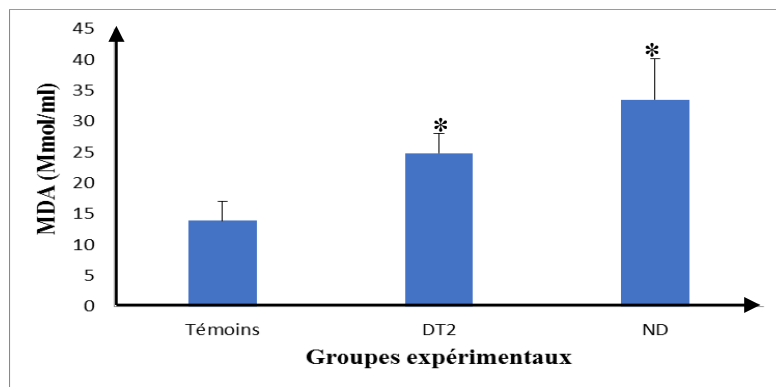
des reins ; cela expliquerait cette baisse de l'albuminémie chez nos patients atteints de la néphropathie diabétique par rapport aux diabétiques.

#### 4. Variation des paramètres du statut Oxydant / antioxydant

##### 4.1. MDA plasmatique

La figure 16 représente la variation de concentration plasmatique de MDA, chez les trois groupes : T, DT2 et DN.

Les résultats obtenus pour la variation de la concentration de MDA montrent une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) chez les patients DT2 et DN par rapport au témoin (DT2 :  $24.83 \pm 3.2$  vs T :  $13.87 \pm 3.2$ ), (DN :  $33.5 \pm 6.7$  vs T :  $13.87 \pm 3.2$ ). Aucune variation significative ( $p > 0.05$ ) n'est illustrée chez les patients DN par rapport au DT2. (DN :  $33.5 \pm 6.7$  vs DT2 :  $24.83 \pm 3.2$ ).



**Figure 16 :** Variation de la concentration de MDA des groupes (T), (DT2), (DN).

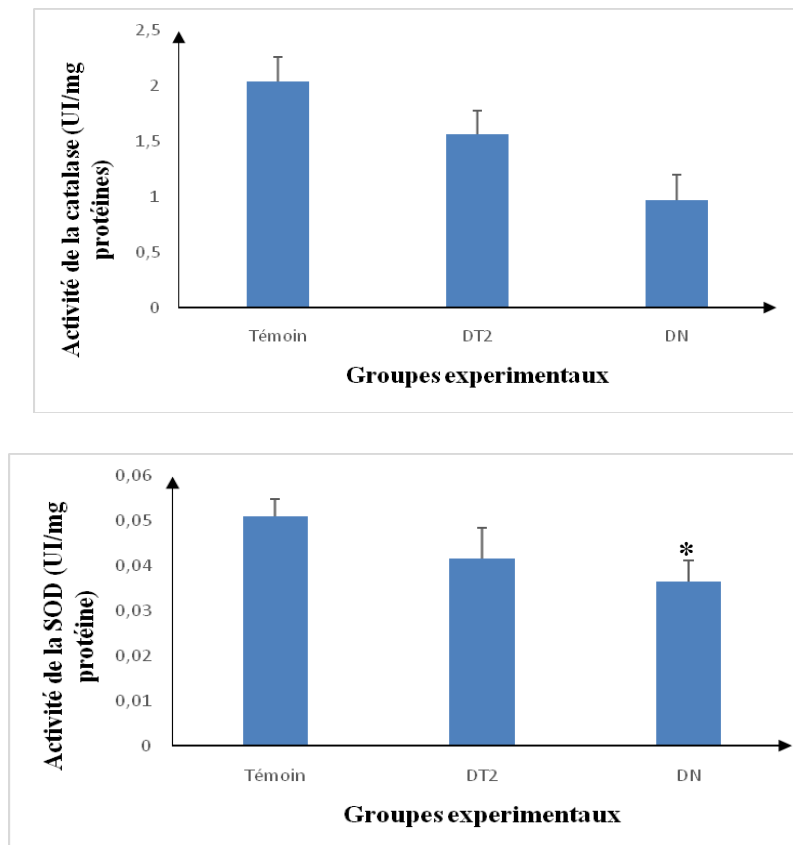
Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe (T) et (DT2) : (\* $p \leq 0.05$ ); comparaison entre groupe (T) et (DN) : (\* $p \leq 0.05$ ), comparaison entre groupe (DT2) et (DN) : ( $p > 0.05$ ).

##### 4.2. L'activité des enzymes antioxydantes (la CAT et SOD)

La figure 17 représente les variations de l'activité enzymatique de la CAT et SOD chez le groupe témoin et les groupes des diabétiques (DT2, DN).

Pour la Catalase, une diminution non significative ( $p > 0.05$ ) est illustrée chez les patients DT2 par rapport au témoin (DT2 :  $1.566 \pm 0.21$  vs T :  $2.040 \pm 0.22$ ) et chez le groupe DN par rapport au groupe DT2 (DN :  $0.967 \pm 0.23$  vs DT2 :  $1.566 \pm 0.21$ ). Une diminution hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) de l'activité du catalase chez le groupe DN par rapport au Témoin (DN :  $0.967 \pm 0.23$  vs T :  $2.040 \pm 0.22$ ).

Pour la SOD nos résultats montrent une diminution non significative ( $p > 0.05$ ) de l'activité enzymatique de SOD chez les patientes DT2 par rapport au témoin (DT2 :  $0.0417 \pm 0.0067$  vs T :  $0.051 \pm 0.0039$ ), et une diminution significative ( $p \leq 0,05$ ) chez les patientes de groupe DN par rapport au groupe T (DN :  $0.0366 \pm 0.0046$  vs T :  $0.051 \pm 0.0039$ ), avec aucune variation significative ( $p > 0.05$ ) chez les patients DN par rapport au DT2 (DN :  $0.0366 \pm 0.0046$  vs DT2 :  $0.0417 \pm 0.0067$ )



**Figure 17:** variation de l'activité du CAT, SOD, GSH des groupes (T), (DT2), (DN).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Test « t » de student : comparaison entre groupe (T) et (DT2) : ( $p > 0,05$ ) ; comparaison entre groupe (T) et (DN) : (\* $p \leq 0.05$  , \*\* $p \leq 0.01$ ), comparaison entre groupe(DT2) et (DN) : ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

Il est clairement prouvé que tout déséquilibre dans l'état de zinc est impliqué dans l'aggravation du diabète et de certaines de ses complications ( Asadi , 2016).

De nombreuses études ont montré une production accrue des radicaux libres ou augmentation de stress oxydant en réponse à la carence en zinc in vitro ou in vivo (Oteiza et al, 2000 ; Marreiro et al. ,2017 ; Olechnowicz et al., 2018).

La présente étude a révélé une augmentation significative de MDA chez les diabétiques et le groupe de la néphropathie diabétique à faible teneur en zinc.

L'augmentation de la peroxydation lipidique, conséquence du stress oxydatif, est généralement mesurée par la concentration de MDA, qui est formé en tant que produit final de la peroxydation lipidique. (Zhu et al., 2013).

Le Zn est également connu pour son rôle pro-antioxydant dans la cellule car il protège les groupes sulfhydryle des dommages oxydatifs et inhibe par la suite la production d'espèces réactives de l'oxygène (Prasad et Bao, 2019).

Dans notre étude, les enzymes antioxydantes (la SOD et la CAT) sont perturbées par la carence en zinc chez les patients diabétiques.

L'activité de la CAT a été nettement réduite en cas de carence en Zn, cela s'explique par le fait que le zinc est un cofacteur de la SOD, enzyme responsable de la dismutation de l'anion superoxyde en  $H_2O_2$ , qui sera converti par la catalase en  $O_2$  et en  $H_2O$ , mais en cas de carence en zinc, l'activité de la SOD sera diminuée, entraînant l'accumulation de l'anion superoxyde, diminuant ainsi l'activité de la catalase (Bériault et al., 2007).

Nos résultats étaient cohérents avec l'étude de Zhu et al., (2013) selon lesquelles les activités SOD ont été considérablement réduites chez les diabétiques par rapport au témoin ( $P < 0,05$ ).

---

## *Conclusion*

---

Le zinc est un micronutriment essentiel pour de nombreux aspects du métabolisme cellulaire. Il intervient comme cofacteur dans l'activité de plus de 300 enzymes et joue un rôle essentiel au niveau de la régulation d'expression des gènes. Ceci explique que la carence en zinc puisse se manifester par des désordres métaboliques très variés tel que le diabète type 2 et la néphropathie diabétique.

Dans notre travail la carence en zinc chez les patients diabétiques et néphrotiques provoque:

- Des troubles du métabolisme des glucides et des lipides avec comme principales conséquences une hyperglycémie et une hyperlipidémie.
- Une diminution de la concentration des protéines sériques, augmentation de la concentration de la créatinine, l'urée, l'acide urique, le rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) et diminution de la concentration de l'albumine dans le plasma, lié à une altération rénale sévère.
- Une augmentation de la peroxydation lipidique, conséquence du stress oxydatif confirmée par la mesure de la concentration de MDA.
- Une perturbation des défenses antioxydantes : la superoxyde dismutase et l'activité de la catalase.

Pour prévenir la détérioration de la carence en zinc, plusieurs méthodes préventives peuvent être mises en place :

- Contrôle de la glycémie et de la pression artérielle pour maintenir des niveaux stables.
- Prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
- Surveillance régulière de l'albuminurie ou du rapport albumine-créatinine (ACR) chez les patients diabétiques, afin de diagnostiquer précocement une éventuelle néphropathie et d'évaluer l'excrétion accrue de zinc dans les urines.

---

## *Références bibliographiques*

---



## A

Abu-Hamdan, D. K., Migdal, S. D., Whitehouse, R., Rabbani, P., Prasad, A. S., McDonald, F. D. (1981). Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. *The American journal of physiology*, 241(5), 487–494.

Aggarwal, J., Kumar, M. (2014). Prevalence of Microalbuminuria among Rural North Indian Population with Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin and Smoking. *Journal of clinical and diagnostic research*, 8(7), 11–13.

Al-Timimi, D.J., Sulieman, D. M., &Hussen, K. R. (2014). Zinc status in type 2 diabetic patients: relation to the progression of diabetic nephropathy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(11), 04-08.

American Diabetes Association. (2019). 11. Complications microvasculaires et soins des pieds : normes de soins médicaux dans le diabète-2019. *Diabetes Care*, 42(1), 124-138.

American Diabetes Association.(2018). 6.Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41, 55-64.

Asadi, S., Moradi, M. N., Khyripour, N., Goodarzi, T. M., &Marzieh, M. (2016). Resveratrol attenuates copper and zinc homeostasis and ameliorates oxidative stress in type 2 diabetic rats. *Biological Trace ElementResearch*, 177, 132.

Asayama, K., Uchida, N., Nakane, T., Hayashibe, H., Dobashi, K., Amemiya, S., Kato, K., Nakazawa, S., Dobashi, K., Amemiya, S., Kato, K., Nakazawa, S. (1993). Antioxidant in the serum of children insulin dependent diabetes mellitus. *Free radical biology & medicine*,15(6), 597-602.

Atkinson, M. A. (2012). The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11),7641.

**B**

Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., Baltaci, S. B. (2019). Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(1), 231–239.

Bank, N. Aynedjian, H. S.(1990). Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation*,86, 309–316 .

Barman, S., Srinivasan, K. (2020). Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications?.*Critical Reviews in Food Science and Nutrition*,62(4), 1046–1061.

Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 13(2), 188–194.

Berriault, R., Hamel, R., Chenier, D., Mailloux, R.J., Joly, H., &Appanna, V.D. (2007). The overexpression of NADPH-producing enzymes counters the oxidative stress evoked by gallium, an iron mimetic. *Biometals*, 20, 165-176.

Bessir, N. (2000). Acidocétose diabétique et grossesse. Thèse de doctorat en médecine. Université de Genève.

Black, R. (1998). Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries.*The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 4768-4798.

Boitard, C. (2002). The origin of type 1 diabetes: an autoimmune disease?. *Diabetes metabolism*, 28, 263–265.

Bonnefont-Rousselot, D. (2004). Le rôle des micronutriments antioxydants dans la prévention des complications du diabète. *Traitements en endocrinologie*, 3, 41-52.

Bosco, M. D., Drogemuller, C., Zalewski, P., Coates, P. T. (2014). Transporteurs de zinc dans le pancréas endocrinien. Îlots de Langerhans. Edition Islam, Md. Springer, Dordrecht 511-527.

Brenner, B. M. (1983). Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney International*, 23, 647-655.

Brun, J.F., Fons, C., Fussellier, M., Bardet, L., Orsetti, A. (1992). Urinary zinc and its relationships with microalbuminuria in type I diabetics. *Biological Trace Element Research*, 32, 317-323.

## C

Cade, W. T. (2008). Maladies microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète dans le cadre de la physiothérapie. *Physical Therapy*, 88, 1322-1335.

Canaud, B., Granger Vallée, A., Molinari, N., Chenine, L., Leray-Moragues, H., Rodriguez, A., Chalabi, L., Morena, M., Cristol, J. P. (2014). Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PLoS One*, 9(3), 93286.

Capeau, J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance [Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance]. *Medecine sciences : M/S*, 19(8-9), 834-839.

Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239-2251.

Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., & Mirza, W. (2017). Examen clinique des médicaments antidiabétiques : implications pour la gestion du diabète sucré de type 2. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 6.

Chausmer, A. B. (1998). Zinc, Insulin and Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 17(2), 109-115.

Chimienti, F., Devergnas, S., Favier, A., Seve, M. (2004). Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes*, 53(9), 2330–2337.

Chpakov, A. O., Zorina, I. I., Derkach, K. V. (2023). Points chauds pour l'utilisation de l'insuline intranasale : ischémie cérébrale, lésion cérébrale, diabète sucré, troubles endocriniens et délire postopératoire. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3278.

Chvapil, M., Ryan, J. N., Elias, S. L., Peng, Y. M. (1973). Protective effect of zinc on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 19, 186–196.

Claiborne, A. (1985). Catalase activity. In: CRC handbook of methods for oxygen radical research. *CRC Press, Boca Raton*, 288.

## D

Davis, S. R., Cousins, R. J. (2000). Metallothionein Expression in Animals: A Physiological Perspective on Function. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1085–1088.

De Boer, I. H., Rue, T. C., Hall, Y. N., Heagerty, P. J., Weiss, N. S., & Himmelfarb, J. (2011). Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*, 305(24), 2532–2539.

De Feo P. (1998). Fed state protein metabolism in diabetes mellitus. *The Journal of nutrition*, 128(2), 328S–332S.

de Luca, C., Olefsky, J. M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*, 582(1), 97–105.

De Fronzo, R. A., Reeves, W. B., Awad, A. S. (2021). Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nature reviews. Nephrology*, 17(5), 319–334.

Delattre, J., Beaudeau, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris*, 1405.

Dubey, P., Thakur, V., Chattopadhyay, M.(2020) . Rôle des minéraux et des oligo-éléments dans le diabète et la résistance à l'insuline,*Nutriments*,12(6),1864.

## ***E***

Ellman, G.L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70-77.

Erdman, J. W., MacDonald, I. A., Zeisel, S. H. (2012). *Present Knowledge in Nutrition*. Wiley. 34, 525.

## ***F***

Fauvel, J. P., Laville, M.(2006). Protéinurie.[Proteinuria]. *Néphrologie & thérapeutique*, 2(1),32-40.

Favier, A. (1992). Hormonaleffects of zinc on growth in children. *Biological Trace Element Research*, 32, 383-398.

Fletcher, B., Gulanick, M.,Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *The Journal of cardiovascular nursing*, 16(2), 17–23.

Forman, H. J., Fridovich, I. (1973). On the stability of bovine superoxide dismutase. The effects of metals. *The Journal of biological chemistry*, 248(8), 2645–2649.

## G

Gallo, L. A., Wright, E. M., & Vallon, V. (2015). Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 12, 78-89.

Geoffrey, K. (2005). Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) ; implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse de doctorat en biochimie. Université Paris VII. Denis Diderot. 31-97.

Goldman, R. D. (2013). Suppléments de zinc pour la gastroentérite aiguë. *Canadian Family Physician*, 59(4), 180–181.

Gorsane, I., Amri, N. Y., Younsi, F., Helal, I., Kheder, A. (2016). Erectile Dysfunction in Hemodialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 27(1), 23-28.

Greger, J. L., Snedeker, S. M. (1980). Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper, and manganese by adult males. *Journal of Nutrition*, 110, 243.

## H

Himoto, T., Yoneyama, H., Deguch, A., Kurokohchi, K., Inukai, M., Masugata, H., ...& Masaki, T. (2010). Résistance à l'insuline dérivée d'une carence en zinc chez les patients non diabétiques atteints d'hépatite C chronique. *Médecine expérimentale et thérapeutique*, 1(4), 707-711.

Hu, Q., Chen, Y., Deng, X., Li, Y., Ma, X., Zeng, J., Zhao, Y. (2023). Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 159, 114252, 0753-3322.

## *I*

IZA. (1997). Le zinc dans l'environnement, 2ème édition. Document publié par l'Association Internationale du Zinc, 1-18

## *J*

Jackson, M. J. (1989). Physiology of zinc: general aspects. In Mills, C. F. (Ed.), Zinc in human biology, 1-14.

Jackson, M. J. (1997). The assessment of bioavailability of micronutrients: introduction. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51, (1), 1-2.

Jansen, J., Karges, W., & Rink, L. (2009). Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanisms. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 55(1), 69-74.

Jee, S. H., Kim, H. J., Lee, J. (2005). Obesity, insulin resistance, and cancer risk. *Yonsei Medical Journal*, 46, 449-55.

Jemaia, H., Messaoudi, I., Chaouch, A., Kerkeni, A. (2007). Protective effect of zinc supplementation on blood antioxidant defense system in rats exposed to cadmium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21(4), 269-273.

Jerums, G., Premaratne, E., Panagiotopoulos, S., MacIsaac, R. J. (2010). The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia*, 53, 2093-2104.

Jurowski, K., Szewczyk, B., Nowak, G., Piekoszewski, W. (2014). Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *Journal of biological inorganic chemistry*, 19(7), 1069-1079.

## K

Kabamba, A., Kyandabike, R. K., Mulubwa, J. J. M., Kalubandika, G. M., Kalonda, D. M., Otshudi, A. L., & Kalala, Z. L. (2015). Profil de la variation de l'Albuminémie et de l'Albuminurie chez les diabétiques de type 2 en République Démocratique du Congo. *La Revue Médicale de Madagascar*, 5(3), 607- 610.

Karcioglu, Z. A. (1982). Zinc in the eye. *Survey of Ophthalmology*, 27(2), 114-122.

Kasai H, Hatakeyama H, Ohno M, Takahashi N. (2010) . Exocytosis in islet beta-cells. *Advances in experimental medicine and biology*, 654, 305–338.

Katsiki, N., Dimitriadis, G. D., Mikhailidis, D. P. (2021). Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 27(16), 1941-1951.

Kirchgessner, M., Weigand, E. (1983). Zinc absorption and excretion in nutrition. *Metal Ions in Biological Systems*, 15, 319.

Koukay, N., Laporte, F., Favier, A. (1987). Zinc et radicaux libres (étude in vitro). In A. Favier, J. Arnaud, & H. Faure (Eds.), *Le zinc en médecine et biologie*. Paris: Editions Médicales Internationales, 64-68.

Kreft, B., Wohlrab, J., Fischer, M., Uhlig, H., Skölziger, R., & Marsch, W. C. (2000). Analysis of serum zinc level in patients with atopic dermatitis, psoriasis vulgaris and in probands with healthy skin. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 51(12), 931–934.

Kubota, M., Matsuda, S., Matsuda, M., Yamamoto, K., & Yoshii, Y. (2022). Association of Serum Zinc Level with severity of chronic kidney disease in diabetic patients: a cross-sectional study. *BMC nephrology*, 23(1), 407.



**L**

Lee, E. Y., Lee, M. Y., Hong, S. W., Chung, C. H., Hong, S. Y. (2007). Blockade of oxidative stress by vitamin C ameliorates albuminuria and renal sclerosis in experimental diabetic rats. *Yonsei medical journal*, 48(5), 847–855.

Lemoël, F., Mion, C., Levraut, J. (2011). Urgences métaboliques du diabète sucré. *EMC - Médecine d'Urgence*, 6(4), 1-19.

Lépori, L. R. (2006). Insuffisance cardiaque et diabète. *Euroclimat Communication Médicale*, 129-195.

Li, Y. V. (2014). Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., Baltaci, S. B. (2019). The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*, 32(1), 231-239.

Linder, B., Imperatore, G. (2013). Research updates on type 2 diabetes children. *NASN school nurse (Print)*, 28(3), 138–140.

Liu, F., Ma, F., Kong, G., Wu, K., Deng, Z., & Wang, H. (2014). Zinc supplementation alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting oxidative stress and upregulating metallothionein in peripheral nerves of diabetic rats. *Biological trace element research*, 158(2), 211–218.

**M**

MacKenzie, S., & Bergdahl, A. (2022). Zinc Homeostasis in Diabetes Mellitus and Vascular Complications. *Biomedicines*, 10(1), 139.

Magnan, C., & Ktorza, A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinologie*, 2(4), 241-264.

- Maraschin, J. D. F. (2013). Classification of diabetes. *Diabetes: An old disease, a new insight*, 12-19.
- Maret, W. (1995).Metallothionein/disulfide interactions, oxidative stress, and the mobilization of cellular zinc.*Neurochemistry International*, 27, 111-117.
- Maritim, A. C., Sanders, A., & Watkins III, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24-38.
- Marklund, S. L. (1982). Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79, 7634-7638.
- Markus, M. R. P., Ittermann, T., Baumeister, S. E., Huth, C., Thorand, B., Herder, C., Roden, M., Siewert-Markus, U., Rathmann, W., Koenig, W., Dörr, M., Völzke, H., Schipf, S., & Meisinger, C. (2018). Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population: The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 28(3), 234–242.
- Marreiro, D. D., Cruz, K. J., Morais, J. B., Beserra, J. B., Severo, J. S., & de Oliveira, A. R. (2017). Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Martin, A. (2001). The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reproduction, nutrition, development*, 41(2), 119–128.
- Maynard, A.T., Covell, D.G. (2001). Reactivity of zinc finger cores: analysis of protein packing and electrostatic screening. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6), 1047-1058.
- McCall, K. A., Huang, C., Fierke, C. A. (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1437–46.
- Medina-Navarro, R., Corona-Candelas, I., Barajas-González, S., Díaz-Flores, M.,Durán-Reyes, G. (2014). Albumin antioxidant response to stress in diabetic nephropathy progression. *PloS one*, 9(9), 106490.

Mimouni, S. (2008). Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. 9-93.

Mirakhmedova, H. T., Botyrova, N. A. (2022). Actual Problems of Diabetic Nephropathy, Risk Factors, Stages, Progression, Mechanism, Diagnosis and Management. *International journal of health systems and medical sciences*, 1(5), 1-12.

Mittal, A., Sathian, B., Kumar, A., Chandrasekharan, N., & Sunka, A. (2010). Diabetes mellitus as a potential risk factor for renal disease among Nepalese: A hospital based case control study. *Nepal journal of epidemiology*, 1(1), 22-25.

## N

Ndomou, M., Djidjou, P. K., Ntah, A. M., Gouado, I., & Tchegang, C. (2014). Evaluation de l'activité antidiabétique des extraits de feuilles de *Gnetum africanum* et *Gnetum bulchozzianum* (Gnétacées). *Sciences, Technologies et Développement*, 15, 60-65.

Nguyen, N., & Aynedjian, H. S. (1990). Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation*, 86, 309-316.

Nie, P., Lou, Y., Bai, X., et al. (2022). Influence des niveaux de zinc et de l'expression de Nrf2 dans les changements cliniques et pathologiques chez les patients atteints de néphropathie diabétique. *Nutrition et Diabète*, 12, 37.

## O

O'Brien, F. (2021), Néphropathie diabétique. In LE MANUEL MSD version pour professionnels de la santé. Washington University in St. Louis.

O'Dell, B and Reeves, P. (1982). The effect of zinc deficiency on glucose metabolism in meal-fed rats. *The British journal of nutrition*, 49(3), 441-452.

Okhawa, H., Ohishi, N., &Yagi, K. (1979). Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A., &Suliburska, J. (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *Journal of Physiological Sciences*, 68, 19-31.

Oteiza PI, Olin KL, Fraga CG, Keen CL (1995). Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes. *The Journal of nutrition*, 125(4):823-9.

Oteiza, P.L., Olin, K.L., Fraga, C.G., Keen, C.L. (1996). Oxidant defense systems in testes from zinc-deficient rats. *Society for Experimental Biology and Medicine*, 213 (1),85-91.

Oteiza, P.I., Clegg, M.S., Zago, M.P., &Keen, C.L. (2000). Zinc deficiency induces oxidative stress and AP- activation in 3T3 cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(7), 1091-1099.

Otten, J.J., Hellwig, J.P., Meyers, L.D. (2006). dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. National Academies Press: Washington, D.C. Chapter III,403.

## P

Pelle, M. C., Provenzano, M., Busutti, M., Porcu, C. V., Zaffina, I., Stanga, L., Arturi, F. (2022). Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1202.

Peraldi, P., & Spiegelman, B.(1998). TNF-alpha et résistance à l'insuline: résumé et perspectives d'avenir. *Mol Cellule Biochimie*, 182, 169-175.

Prasad, A. S. (1983). Clinical,biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects: an update. *Nutrition Reviews*, 41, 197.

Prasad, A. S. (1988). Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 7(5), 377-384.

Prasad, A. S., & Bao, B. (2019). Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: Clinical therapeutic implications. *Antioxidants*, 8(6), 164.

## Q

Qadir, M. A., Ahmed, M., Haq, I., & Ahmed, S. (2015). Improved limit of detection and quantitation development and validation procedure for quantification of zinc in insulin by atomic absorption spectrometry. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(3), 875-879.

Qichao, Hu., Yuan, Chen., Xinyu, Deng., Yubing, Li., Xiao, Ma., Jinhao, Zeng., Yanling, Zhao. (2023). Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 159, 0753-3322

## R

Raccah, D. (2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie*, 1, 29-42.

Rai, V., Iyer, U., Mani, I., Mani, U. (1997). Serum biochemical changes in insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus and their role in the development of secondary complications. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 17(9), 33-37.

Ren, Y., Zhuozhuo, L., Li, W., Fan, X., Han, F., Huang, Y., Yu, Y., Qian, L., & Xiong, Y. (2022). Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 20.

Reiterer, G., MacDonald, R., Browning, J.D., Morrow, J., Matveev, S.V., Daugherty, A., Smart, E., Toborek, M., Hennig, B. (2005). Zinc deficiency increases plasma lipids and

atherosclerotic markers in LDL-receptor-deficient mice. *The Journal of nutrition*, 135(9) 2114-2118.

Roth, D. E., Caulfield, L. E., Ezzati, M., Black, R. E. (2008). Acute lower respiratory infections in childhood: Opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 356-364.

Roussel, A.-M., Hininger-Favier, I. (2009). Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 6(2), 1–16.

Rucker, R. B., Lönnerdal, B., Keen, C. L. (1994). Intestinal absorption of nutritionally important trace elements. *In Physiology of the gastrointestinal tract*, 2183-2202.

## S

Sallé, A. (2018). Le diabète, facteur de dénutrition et de carences en micronutriments? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1), 8-21.

Sandstead, H.H., Frederickson, C.J., Penland, J.G. (2000). History of zinc as related to brain function. *The Journal of nutrition*, 130 (2), 496-502.

Sandstead, H.H., Prasad, A.S, Penland, J.G, et al. (2008). Zinc deficiency in Mexican American children: Influence of zinc and other micronutrients on T cells, cytokines, and antiinflammatory plasma proteins. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 1067-1

Saran, R., Li, Y., Robinson, B., Ayanian, J., Balkrishnan, R., Bragg-Gresham, J., Chen, J. T., Cope, E., Gipson, D., He, K., Herman, W., Heung, M., Hirth, R. A., Jacobsen, S. S., Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy, C. P., Leichtman, A. B., Lu, Y., Molnar, M. Z., Morgenstern, H., Abbott, K. C. (2015). US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(1), 1–305.

Schlegel, P. (2010). Facteurs de variation de la biodisponibilité du zinc, ajouté sous forme organique ou inorganique, chez deux espèces monogastriques en croissance (Doctoral dissertation, AgroParisTech).

Shiba, L., Riaz, A. (2023). Clinical and biochemical understanding of Zinc interaction during liver diseases: A paradigm shift. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 77, 127-130.

Shirwaikar, A., Rajendran, K., Dinesh Kumar, C., & Bodla, R. (2004). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annonasquamosa* in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1), 171-175.

Singh, A., Bali, N., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Produits finaux de glycation avancée et complications diabétiques. *Journal coréen de physiologie et pharmacologie*, 18(1), 1.

Smith, K.T., Failla, M.L., & Cousins, R.J. (1979). Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochemical Journal*, 184, 627.

Southon, S., Gee, J. M., & Johnson, I. T. (1984). Hexose transport and mucosal morphology in the small intestine of the zinc-deficient rat. *The British journal of nutrition*, 52(2), 371–380.

Sugden, P. H., Fuller, S. J. (1991). Regulation of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *The Biochemical journal*, 273(1), 21–37.

Sullivan, J. F., Williams, R. V., Wisecarver, J., Etzel, K., Jetton, M. M., & Magee, D. F. (1981). The zinc content of bile and pancreatic juice in zinc-deficient swine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 166(1), 39–43.

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119.

Swinkels, J.W.G.M., Korengay, E.T., Verstegen, M.W.A. (1994). Biology of zinc and biological value of dietary organic zinc complexes and chelates. *Nutrition Research Reviews*, 7, 129-14.

## T

Takano, C., Ogawa, E., Hayakawa, S. (2023). Insulin Resistance in Mitochondrial Diabetes. *Biomolecules*, 13(1), 126.

Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 26–32.

Thomson, S. C., Blantz, R. C. (2008). Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(12), 2272–2275.

Turnlund, J. R., King, J. C., Keyes, W. R., Gong, B., & Michel, M. C. (1984). A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and alpha-cellulose. *The American journal of clinical nutrition*, 40(5), 1071–1077.

## U

Ullah, A., Asmat, W., Khan, A., & Khan, I. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547-553.

## V

Vakilian M, Tahamtani Y, Ghaedi K. (2019). A review on insulin trafficking and exocytosis. *Gene*, 706, 52-61.

Valdiguié P. (2000). *Biochimie Clinique. Edition Médicales internationales (2ème édition)*. Paris. p: 340.



Vallée, B.L., Lewis, H.D., Attschule, M.P., Gibson, J.G. (1949).The relationship between carbonic anhydrase activity and zinc content of erythrocytes in normal, anemic, and other pathological conditions.*Blood*, 4, 467.

Vallon, V., & Thomson, S. C. (2012). Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual review of physiology*, 74, 351–375.

Vallon, V., et al. (2009). Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol*, 111, 30–38.

Vallon, V., Richter, K., Blantz, R. C., Thomson, S., & Osswald, H. (1999). Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2569–2576.

Van Barneveld, A.A., Van Den Hamer, C.J.A. (1983). Influence of isotope administration mode and of food consumption on absorption and retention of <sup>65</sup>Zn in mice. *Trace Substances in Environmental Health*, 16, 196.

## W

Wal, P., Tyagi, S., Pal, R. S., Yadav, A., & Jaiswal, R. (2023). A Strategic Investigation on Diabetic Nephropathy; Its Conceptual Model and clinical Manifestations: A Review. *Current diabetes reviews*, 19(5), 40–58.

## Y

Yki-Järvinen, H. (1992). Glucose toxicity. *Endocrine reviews*, 13(3), 415–431.

Yuanyuan, Lin., Yueli, Li., Xuemei, Huang., Li, Liu., Haitao, Wei., Xinyu, Zou. (2022).Analysis of Diabetes Clinical Data Based on Recurrent Neural Networks. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 1-7.

## Z

Zeynel, A. K. Zinc in the eye. *Survey of Ophthalmology*, 27(2), 114-122.

Zhao, T., Huang, Q., Su, Y., Sun, W., Huang, Q., & Wei, W. (2019). Zinc and its regulators in pancreas. *Inflammopharmacology*, 27(3), 453–464.

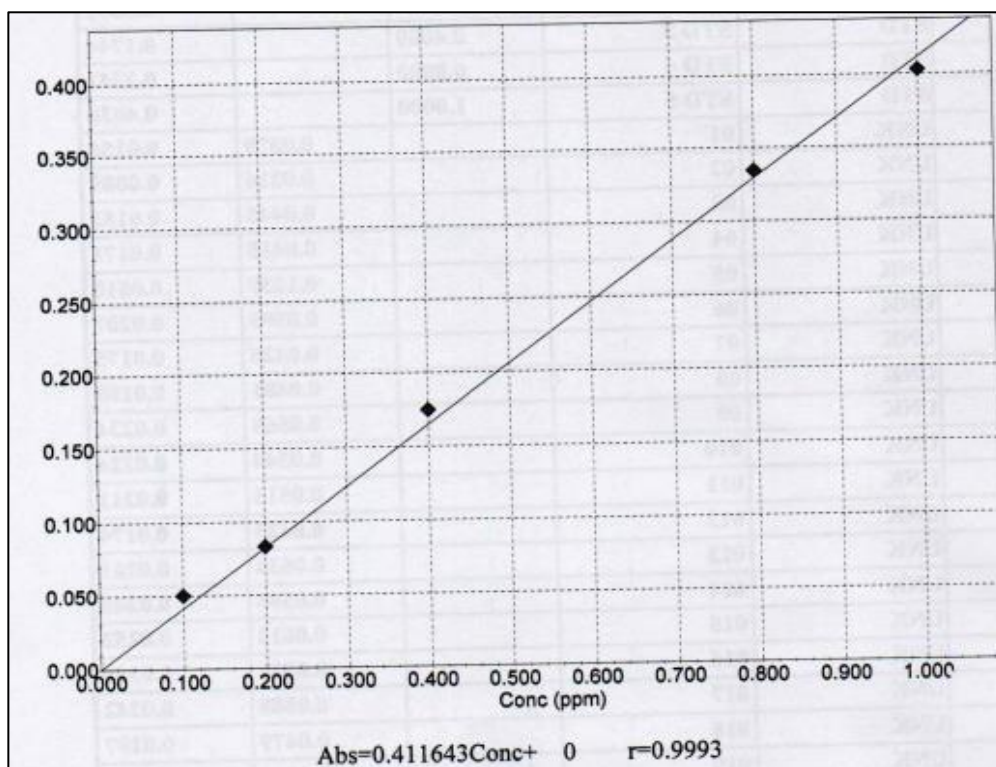
Zhu, K., Nie, S., Li, C., Huang, J., Hu, X., Li, W., Gong, D., Xie, M. (2013). Antidiabetic and pancreas-protective effects of zinc threoninate chelate in diabetic rats may be associated with its antioxidative stress ability. *Biological trace element research*, 153(13), 291–298.

---

## *Annexes*

---

## Annexe1: Courbes d'étalonnage du zinc



<b>Présenté par :</b> AKNOUCHE Wafa. ATRICHE Anissa. BENAMOR Chaima.	Encadrant: Dr DERAÏ E.
	Date soutenance: 08/07/2023

## Exploration biochimique de quelques maladies liées à la carence en zinc

### Résumé

Le zinc est un élément trace essentiel chez l'homme. Leur taux sérique est altéré dans nombreuses pathologies chroniques notamment dans le diabète type 2 et ces complications.

L'objectif de cette étude est de déterminer la relation entre le statut sérique en zinc et la progression du diabète type 2 et de la néphropathie diabétique, par l'exploration de quelques paramètres ou bilans biochimiques. Une étude Cas/Témoin est menée auprès de 191 personnes dont 40 témoin (T), 98 diabétiques type 2 (DT2) et 53 patients néphrotique (DN). Un bilan biologique comprenant les paramètres sanguins suivants : la glycémie à jeun, le cholestérol total, les triglycérides, un bilan rénal (la créatinine, l'urée, l'acide urique et l'albumine), le statut oxydant/antioxydant (MDA, l'activité de la CAT et de la SOD), ainsi une mesure de la zincémie ont été réalisés.

Les résultats de notre étude montre que , la carence en zinc provoque d'une part, une diminution du taux des protéines sériques, de l'albuminémie et d'une autre part une augmentation de la glycémie, la concentration du cholestérol total, les triglycérides, l'urée, l'acide urique la créatininémie, et le rapport albumine/créatinine urinaire (ACR). Un déséquilibre de la balance redox (augmentation du taux de MDA et diminution du statut antioxydant : l'activité de la catalase, la superoxid- dismutase) à été constaté. Il ressort de cette étude que la progression du diabète type 2 et de la néphropathie diabétique - représentée par l'altération du bilan biologique réalisé- est associée à un statut sérique faible en zinc.

**Mots clés :** Carence en zinc, Diabète type 2, Néphropathie diabétique, Stress oxydatif.

### Abstract

Zinc is an essential trace element in humans. Its serum levels are altered in various chronic diseases, particularly in type 2 diabetes and its complications.

The objective of this study is to determine the relationship between serum zinc status and the progression of type 2 diabetes and diabetic nephropathy, through the exploration of various biochemical parameters.

A Case/Control analysis was conducted on 191 individuals, including 40 controls (T), 98 type 2 diabetic patients (DT2), and 53 nephrotic patients (DN). The biological assessment included the following blood parameters: fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, renal function markers (creatinine, urea, uric acid, and albumin), oxidative/antioxidant status (MDA, catalase activity, and SOD activity), and measurement of serum zinc levels.

The results of our study show that zinc deficiency leads to a decrease in serum protein and albumin levels. Additionally, it is associated with an increase in blood glucose, total cholesterol, triglycerides, urea, uric acid, and creatinine levels.

An imbalance in the redox balance (increased MDA levels and decreased antioxidant status: catalase activity, superoxide dismutase) was observed. The study reveals that the progression of type 2 diabetes and diabetic nephropathy, as indicated by the alterations observed in the biochemical profile, is associated with low serum zinc status.

**Keywords:** Zinc deficiency, Type 2 diabetes, Diabetic nephropathy, Oxidative stress.

### ملخص

الزئك عنصر أساسي عند الإنسان. تتغير مستوياته في المصل في العديد من الحالات المزمنة، وخاصة مرض السكري من النوع 2 و مضاعفاته. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد

العلاقة بين حالة الزئك في المصل وتطور مرض السكري من النوع 2 واعتلال الكلية السكري، من خلال استكشاف بعض المعايير أو التقييمات الكيميائية الحيوية. أجريت دراسة (مرضى/حالات شاهدة) على 191 شخص صلباً بما في ذلك

40 شخص صلباً شاهدة، 98 من مرضى السكري نوع 2 و 53 من مرضى اعتلال الكلية السكري. من خلال استكشاف بعض المعايير و التقييمات الكيميائية البيولوجية بما في ذلك معايير الدم التالية: سكر الدم (للشخص الصائم)، الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، التقييم الكلي (الكرياتينين، اليوريا، حمض اليوريا

والبليومين)، حالة الكسدة / مضادات الكسدة) مؤشر الكسدة الليبيدية ونشاط الكاتالز، وكذلك قياس الزئك في الدم تظهر نتائج دراستنا أن نقص الزئك يسبب،

من ناحية، انخفاض في مستوى بروتينات المصل، والبليومين الدم، ومن ناحية أخرى، زيادة في نسبة السكر في الدم، و تركيز

الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، اليوريا، حمض اليوريا ومصل الكرياتينين. تم العثور على عدم توازن في الكسدة والختزال (زيادة كمية مؤشر الكسدة الليبيدية

وانخفاض حالة مضادات الكسدة: نشاط الكاتالز و SOD. يبدو من هذه الدراسة

أن تطور مرض السكري من النوع 2 واعتلال الكلية السكري - يمثل تغيير التقييم البيولوجي الذي تم إجراؤه - يرتبط بانخفاض مستوى الزئك في الدم)

**الكلمات المفتاحية:** نقص الزئك، داء السكري من النوع الثاني، اعتلال الكلية السكري، الجهاد التأكسدي.