

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

UNIVERSITE de TLEMCCEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers

**Département de biologie**

*Laboratoire de recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de  
la Nutrition (PPABIONUT)*

**MEMOIRE**

Présenté par

**Mlle GAOUAR Fatima**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Sciences biologiques. Option : Physiologie Cellulaire et  
Physiopathologie

**Thème**

Altérations métaboliques chez les rats diabétiques

Soutenu le 27 juin 2020, devant le jury composé de :

Présidente      BOUANANE Samira                      Professeur                      Université de Tlemcen

Encadreur      BABA AHMED Fatima Zohra                      Professeur                      Université de Tlemcen

Examinatrice      BEREKSI REGUIG Selma                      MCB                      Université de Tlemcen

**Année universitaire 2019/2020**

## **Remerciements**

*« La reconnaissance est la mémoire du cœur »*

*Hans Christian Andreson.*

*Ces premières lignes généralement écrites en dernier, témoignent de ma gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.*

*Aujourd'hui je prends le temps de remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et l'opportunité de réaliser ce qui me semblait impossible.*

*A mes très chers parents, frère, sœur et alliés, mille mercis pour votre soutien.*

***A MADAME BABA AHMED Fatima Zohra**, Professeur à la Faculté des Sciences de Tlemcen, qui m'a offert le privilège de m'encadrer, de me permettre de découvrir l'aire scientifique sous un autre angle et de m'avoir guidé tout au long de mon travail ainsi que mon cursus universitaire, Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualités qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel. Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur ma gratitude. Mes vifs remerciements.*

***A MADAME BOUANANE Samira**, Professeur à la faculté des Sciences de Tlemcen. Très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'accordez en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Je suis forte impressionnée par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de mon haute estime.*

*A MADAME BEREKSI REGUIG Selma, Docteur à la faculté des Sciences de Tlemcen. Grand honneur est pour moi, d'accepter de juger mon travail. Veuillez trouver ici, chère maitre, l'expression de mon respectueux dévouement.*

*A tous mes honorables enseignants sans exception, Veuillez me permettre de vous formuler l'assurance de ma haute considération et de ma sincère reconnaissance pour la formation de qualité et pour l'incalculable savoir que vous m'aviez transmis.*

## ***Dédicaces***

*C'est avec toute joie que je dédie ce travail à :*

*Ma mère,*

*Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie. Reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père,*

*Qui a toujours fait de son mieux pour m'assurer tous ce dont j'avais besoin, pour tous les sacrifices, pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de lui. Trouve ici, l'expression de mon inconditionnel amour et ma profonde reconnaissance.*

*Ma sœur, mon frère,*

*Vous avez toujours cru en moi et en mes compétences, merci de m'avoir toujours encouragé à aller de l'avant, à aimer mon métier et à en faire une priorité.*

*Mes sœurs de cœur,*

*Wafaa, Manel, Nizel, Latifa, Cyrine,*

*Il est vrai que nous ne sommes pas unis par des liens de sang mais les liens du cœur sont tout aussi puissants et sincères. Merci de faire partie de ma vie et d'embellir mon quotidien, merci d'avoir été présente dans toutes les situations.*

*Affectueusement, Téma.*

## Liste des abréviations

**AA** : acide aminé.

**ADP** : adénosine diphosphate.

**AG** : acide gras.

**AGL** : acide gras libre.

**AGMI** : acide gras mono insaturé.

**AGS** : acide gras saturé.

**AMP** : adénosine monophosphate.

**AMPc** : adénosine monophosphate cyclique.

**ANP**: atrial natriuretic peptide.

**Apo C2**: apolipoprotéin C2.

**Apo C3**: apolipoprotéin C3.

**Apo E**: apolipoprotéin E.

**ATP**: adénosine triphosphate.

**BNP**: brain natriuretic peptide.

**CHE**: choline esterase.

**DG**: diglycérides.

**DNID**: diabète non insulino-dépendant.

**DT1**: diabète type 1.

**DT2:** diabète type 2.

**EDTA:** Éthylènediaminetétraacétique.

**FID:** Fédération Internationale du Diabète.

**GluT5:** transporteur de glucose 5.

**GOD:** glucose oxydase.

**HDL-C:** High density lipoprotein-cholesterol.

**HFCS:** High fructose corn syrup.

**HFruD:** High fructose Diet rapidly unducing diabetes.

**IDF:** International Diabetes Federation

**LDL-C:** Low density lipoprotein-cholesterol.

**LDL-LRP:** Low density lipoprotein receptor related protein.

**LHS:** Lipase hormone-sensible.

**LPL:** Lipoproteine lipase.

**Mb:** membrane.

**NO synthase:** Oxyde nitrique synthase.

**OMS:** Organisation mondiale de la santé.

**ONAB:** Office national d'alimentation de bétails.

**PKA:** protein kinase A.

**PKG:** protein kinase G.

**POD:** peroxydase.

**ROS:** espèces réactives oxygénées.

**STZ:** streptozotocine.

**TG:** triglycerides.

**TNF  $\alpha$ :** tumor necrosis factors  $\alpha$ .

**VLDL:** very low density lipoprotein.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : les dysfonctions mitochondriales dans la mise en place du DT2.....	07
<b>Figure 2</b> : Schéma général de la possible mise en place du DT2.....	08
<b>Figure 3</b> : Schéma d'une molécule de fructose libre ou liée au glucose sous forme de sucrose.....	13
<b>Figure 4</b> : Résumé du métabolisme du fructose et des sites susceptibles d'être affectés par des déficiences.....	15
<b>Figure 5</b> : Enchaînement des effets délétères d'un régime riche en fructose vers les éléments qui composent le syndrome métabolique.....	18
<b>Figure 6</b> : Mécanisme de développement de l'insulinorésistance induite par le fructose....	23
<b>Figure 7</b> : troubles cliniques et métaboliques de l'insulinorésistance.....	24
<b>Figure 8</b> : Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
<b>Figure 9</b> : Teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine chez les rats témoins et expérimentaux.....	34
<b>Figure 10</b> : Teneurs plasmatiques en lipides chez les rats témoins et expérimentaux.....	35
<b>Figure 11</b> : Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du foie et l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.....	37

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Effets chroniques d'une alimentation riche en fructose chez l'animal et chez l'homme.....	17
<b>Tableau 2 :</b> principales anomalies des lipoprotéines.....	21
<b>Tableau 3 :</b> Composition des régimes consommés par les rats.....	26
<b>Tableau 4 :</b> Corrélations entre la glycémie et les paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux.....	40

## Sommaire :

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Etat actuel sur le sujet.....</b>	<b>4</b>
<b>1.Le diabète.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Définition et classification.....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Le diabète de type1.....	5
1.1.2. Le diabète de type 2.....	6
<b>1.2. La Prévalence du diabète.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3. Complications du diabète sucré .....</b>	<b>10</b>
1.3.1. Complications aiguës.....	10
a) Acidocétose diabétique :.....	10
b) Coma hyperosmolaire .....	11
c) Acidose lactique .....	11
1.3.2. Complications chroniques.....	11
1.3.3. Complications microangiopathiques.....	12
a) Rétinopathie diabétique .....	12
b) La néphropathie .....	12
<b>1.4. Induction du diabète expérimental.....</b>	<b>12</b>
<b>2.Le fructose.....</b>	<b>13</b>
2.1. Métabolisme du fructose.....	14
2.2. Effets chroniques du fructose.....	16
<b>3.Implication du fructose dans le diabète....</b>	<b>16</b>
<b>4.Le diabète type 2 et dyslipidémies.....</b>	<b>19</b>
➤ La Lipoprotéine lipase LPL.....	20
➤ Lipolyse, rôle de la lipase hormono-sensible (LHS) .....	22
<b>5.Consommation de fructose et dyslipidémies.....</b>	<b>23</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>26</b>
<b>Choix de l'animal.....</b>	<b>27</b>

<b>1- Répartition des lots de rats .....</b>	<b>27</b>
<b>2- Sacrifices et prélèvements de sang .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Dosage des paramètres biochimiques .....</b>	<b>29</b>
3.1. Détermination des teneurs en glucose .....	29
3.2. Détermination des teneurs en créatinine.....	29
3.3. Détermination des teneurs en urée .....	29
3.4. Détermination des teneurs en acide urique.....	29
3.5. Dosage du cholestérol total .....	30
3.6. Dosage des triglycérides.....	30
3.7. Dosage des lipases tissulaires .....	31
3.7.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34).....	31
3.7.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC	
3.1.1.3.....	31
<b>4. Analyse statistique.....</b>	<b>32</b>
<b>Résultats et interprétation.....</b>	<b>33</b>
<b>1-Variation du paramètre glucidique .....</b>	<b>34</b>
❖ Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux. ....	34
<b>2-Variation des paramètres rénaux.....</b>	<b>34</b>
❖ Teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 9, Tableau A2 en annexe).....	34
<b>3-Variation des paramètres lipidiques.....</b>	<b>34</b>
❖ Teneurs plasmatiques en lipides chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 10, Tableau A3 en annexe). ....	34
<b>4.Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.....</b>	<b>38</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>46</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>48</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>57</b>



# Introduction

Le diabète est un problème de santé mondial majeur qui menace gravement la santé humaine et constitue la troisième cause de mortalité chez l'homme après le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies vasculaires cérébrales (Li et al, 2004). Il se caractérise par une hyperglycémie associée à des anomalies du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines en raison d'une insuffisance totale ou relative de la sécrétion d'insuline et / ou de l'action de l'insuline (Al-Numair et al, 2015). L'insuline est la principale hormone qui régule l'absorption du glucose dans la plupart des cellules. En l'absence d'insuline, le corps ne peut pas métaboliser le glucose et par conséquent, ne peut pas être utilisé pour des fonctions de l'organisme ce qui entraîne un état d'hyperglycémie chronique (Kim et al.,2006 ; Todkar, 2016).

Cette pathologie est le plus souvent accompagnée à des anomalies du métabolisme lipidiques, caractérisées par des concentrations élevées en triglycérides, cholestérol total, LDL-C et réduite en HDL-C. Ces anomalies lipidiques jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose et représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires (Chen et Tseng, 2013). Environ 50 % des sujets diabétiques meurent de complications cardiovasculaires et de 10 à 20 % meurent d'insuffisance rénale (Selih et al., 2015).

Selon la IDF (International Diabetes Federation ; 2018), L'Algérie compte près de 2,4 millions de diabétiques, dont 150 000 enfants. Selon les statistiques de l'IDF, avec 42 500 cas, l'Algérie, derrière les États-Unis, l'Inde, le Brésil, la Chine et la Russie, est le sixième pays qui compte le plus grand nombre de cas de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents en 2017.

Alors qu'il n'a jamais pu être clairement défini qui, des glucides ou des lipides étaient en cause dans la pandémie de l'obésité et du syndrome métabolique, c'est seulement très récemment que le parallélisme entre la consommation du fructose et la forte prévalence de l'obésité et du diabète a été décrit (Tran et al., 2009 ; Tappy et al.,2010). En effet, il a été récemment confirmé selon ces auteurs (Ruxton et al.2010), que la consommation de grandes quantités des glucides dans les aliments et les boissons augmente le risque de dyslipidémie, d'obésité, de la résistance à l'insuline et des maladies cardiaques (Vasdev et al,2004 ;Dekker et al.,2010 ; Welsh et al.,2010).

Longtemps, le fructose a été considéré comme le « sucre des diabétiques » car il augmente peu la sécrétion d'insuline, hormone régulant le taux de glucose sanguin. Durant ces dernières

années, la consommation du fructose a augmenté, plus particulièrement aux Etats Unis avec la fabrication industrielle de fructose à partir d'amidons de maïs. Dans la même période, on a constaté une élévation de l'incidence des maladies métaboliques : rapidement, il fut incriminé dans les troubles métaboliques tels que les dyslipidémies, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle, l'adiposité viscérale, le diabète de type II ou encore l'obésité (Halimi et al.,2010).

De plus, le fructose a des effets métaboliques qui seraient plus néfastes en terme de lipogenèse et d'insulinorésistance que le glucose, ce qui est bien décrit avec les modèles expérimentaux de régimes riches en fructose chez l'animal. Ces modèles permettent aux chercheurs de contrôler, in vivo, les facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent influencer le développement de la maladie, ses effets secondaires et ses complications.

En revanche, les études réalisées sur les rats après induction du diabète par un régime riche en fructose restent encore inconnues. C'est dans cette optique que nous avons entrepris ce travail de master afin de démontrer la relation entre la consommation du fructose et la physiopathologie associée au diabète. Pour cela, nous avons utilisé un modèle expérimental de diabète nutritionnel, le rat « *Wistar* ». Ceci permettra de mieux comprendre l'impact du fructose sur le développement du diabète et son évolution en DT2, ainsi que sur le développement des complications secondaires.

# Etat actuel sur le sujet

## **1. Le diabète**

### **1.1.Définition et classification**

Le diabète est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité est à la fois symptomatique, évolutive, biologique et étiopathogénique. Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Les symptômes les plus courants sont : une soif intense, une polyurie importante, une grande fatigue, des douleurs abdominales et parfois une augmentation de la sensation de faim (Riviere.,2015).

Le diabète peut être classé en plusieurs catégories cliniques :

- Le diabète de type 1 (en raison de la destruction des cellules  $\beta$ , entraînant une carence en insuline absolue);
- Le diabète de type 2 (en raison d'un défaut sécrétoire d'insuline progressif sur le fond de la résistance à l'insuline) ;

Le DT1 représente environ 10% des cas de diabètes dans le monde et le DT2 environ 90%. Le DT2, étant celui le plus impacté par le style de vie (dont l'alimentation) et dont la progression a le plus augmenté ces dernières années (80% d'augmentation dans le monde entre 2000 et 2013). L'augmentation de la prévalence du DT2 dans le monde (8,3% en 2013) fait que l'on parle désormais d'épidémie de diabète (Riviere.,2015).

#### **1.1.1. Le diabète de type 1**

Le diabète de type 1 est l'une des maladies les plus courantes chez les enfants d'âge scolaire (Linder et Imperatore.,2013). En effet selon les estimations de la FID, 497000 enfants seraient diabétiques (DT1) dans le monde et environ 79000 enfants de moins de 15 ans développent le diabète de type 1 chaque année. Ces estimations soulignent que l'Algérie compte entre 8500 à 14000 enfants diabétiques âgés de moins de 15 ans (FID., 2013).

La maladie est le plus souvent diagnostiquée chez les enfants et les adolescents, présentant habituellement un trio classique de symptômes (La polydipsie, la polyphagie et la polyurie) induisant une hyperglycémie, ce qui nécessite le besoin immédiat d'insuline exogène qui dure tout au long de la vie (Atkinson et al., 2012).

### 1.1.2. Le diabète de type 2

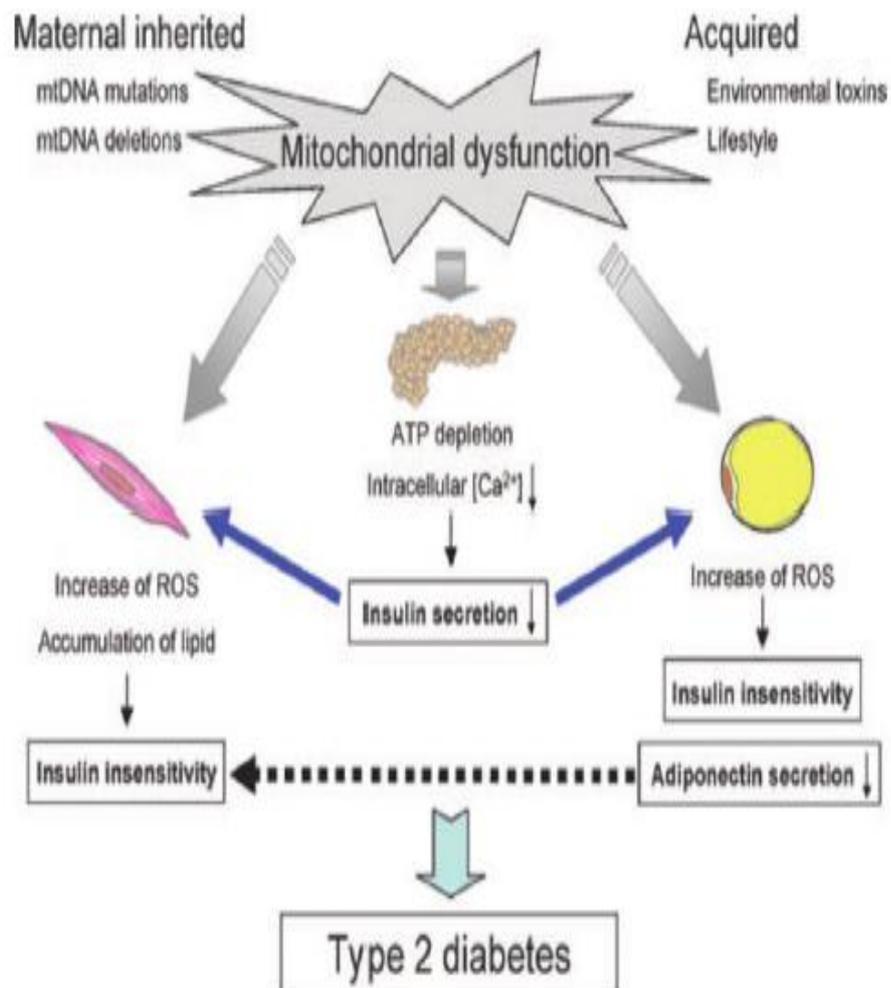
Le DT2 est classiquement décrit par une hyperglycémie chronique à jeun, provoquant à terme, une résistance à l'insuline puis une diminution de la synthèse et de la production d'insuline.

De façon générale, le métabolisme énergétique est complètement bouleversé après l'établissement d'un DT2, en particulier le métabolisme glucidique. Au niveau hépatique, le DT2 est caractérisé par une synthèse de glycogène anormale, due à la fois à une baisse de l'activité de la glycogène synthase et à un problème de captation du glucose par le foie. De plus l'activité de la voie de la néoglucogenèse est augmentée (Riviere.,2015).

La baisse de la production de glycogène et l'augmentation de la production de glucose participent à l'hyperglycémie constatée chez les diabétiques. Cette hyperglycémie provoque une résistance à l'insuline, aussi bien chez les animaux que chez les humains. Cela va se traduire par une augmentation de la sécrétion et de la synthèse de l'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas jusqu'à épuisement de ces dernières. Le DT2 est alors caractérisé par une diminution de la masse des cellules  $\beta$ , une baisse de leur activité électrique et une baisse de la sécrétion d'insuline (Riviere., 2015).

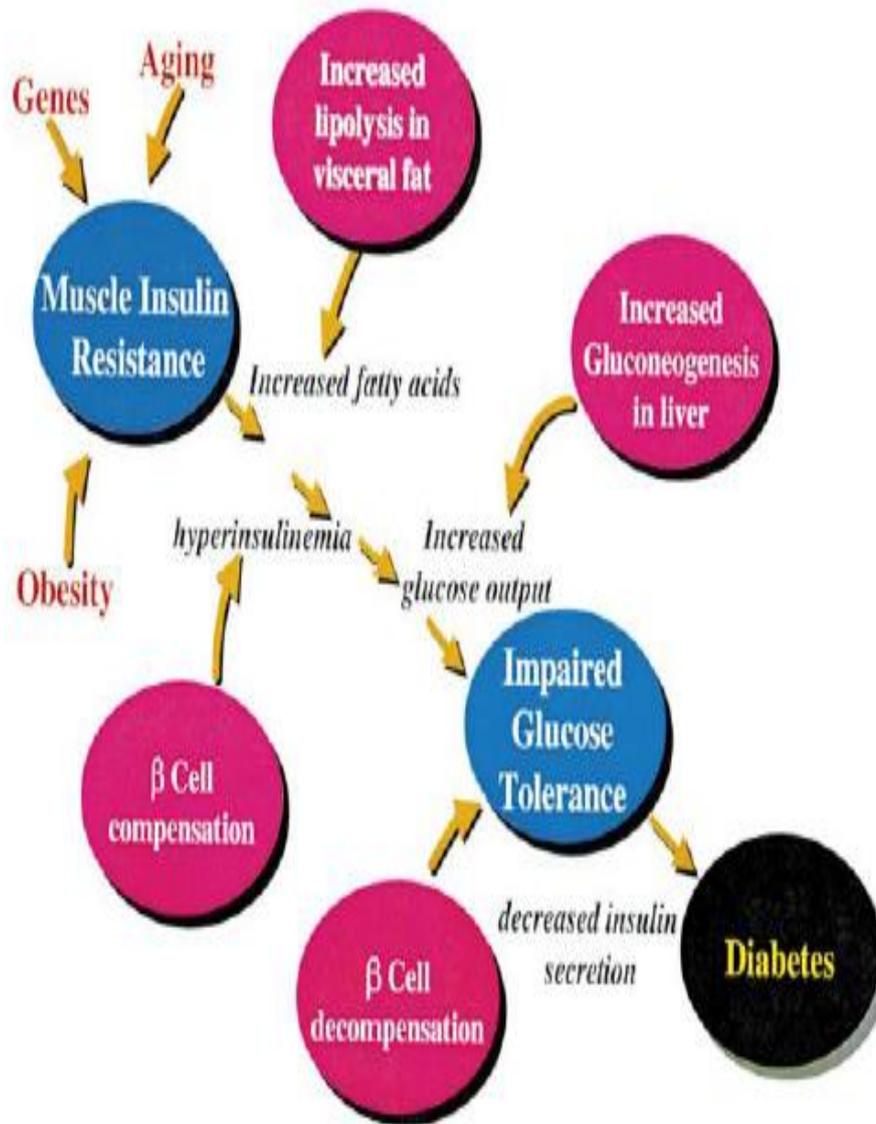
Parmi les causes de l'établissement du DT2, le style de vie a énormément d'influence. En effet, on estime que l'évolution du régime alimentaire humain (contenant plus de gras et de sucre), associé à une diminution de l'activité physique sont parmi les causes majeures de la mise en place du DT2 (International Diabetes Federation, 2013). En effet, 80% des patients DT2 sont obèses et 25 à 30% des obèses vont développer un DT2 (Vaag and Lund, 2007). Néanmoins les facteurs génétiques et épigénétiques ne sont pas à négliger pour autant. De plus, des dysfonctionnements mitochondriaux sont aussi impliqués dans le phénomène de résistance à l'insuline (Figure 1), notamment au niveau du tissu adipeux. La hausse de la production des espèces réactives à l'oxygène (ROS) par les mitochondries est aussi responsable de la diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques (Kawahito et al., 2009) .

Enfin, la hausse de la production des acides gras (AG) par le foie, et la hausse résultante du taux de triglycérides (TG) dans le sang, sont également parmi les premiers facteurs de la mise en place du DT2 ( Riviere.,2015) (Figure 2).



**Figure 1 :** les dysfonctions mitochondriales dans la mise en place du DT2 (Wang et al., 2010).

Les dysfonctions des mitochondries présentes dans différents organes peuvent participer à la mise en place du DT2, en particulier en favorisant l'apparition d'une résistance à l'insuline généralisée.



**Figure 2** : Schéma général de la possible mise en place du DT2(Saltiel, 2001).

Les facteurs endogènes et exogènes provoquent la mise en place d'une résistance à l'insuline au niveau du muscle, ce qui conduit à l'augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques jusqu'à leur épuisement, établissant ainsi un DT2.

## **1.2.La Prévalence du diabète**

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes est de 6,4%, elle a atteint 285 millions d'adultes en 2010 et peut-être 439 millions d'adultes seront diabétiques d'ici 2030. Entre 2010 et 2030, il y aura une augmentation de 69% de la prévalence du diabète chez les adultes dans les pays en développement et de l'ordre de 20 % d'augmentation dans les pays développés (Shaw et al., 2010).

L'OMS projette que le diabète sera la septième cause de décès en 2030 (OMS., 2016), pour atteindre 592 millions en 2035, soit une augmentation nette de 55%. La forme prédominante est le diabète de type 2 (DT2), qui représente près de 90% de tous les cas de diabète (Hameed et al., 2015).

La prévalence du diabète dans le monde peut atteindre d'ici 2040, 642 millions (FID; 2015). La prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le changement démographique le plus important de la prévalence du diabète dans le monde semble être l'augmentation de la proportion de personnes d'âge supérieur à 65 ans (Wild et al., 2004).

La prévalence du diabète chez les patients de plus de 20 ans est aussi élevée et atteint 53%. Ce désordre hétérogène affecte environ 6% de la population adulte dans la société occidentale, sa fréquence mondiale devrait continuer de croître de 6% par an (Ahmad et al., 2012).

Le diabète exerce un lourd fardeau économique pour la société. Ce fardeau est lié aux coûts du système de santé encourus par la société dans la gestion de la maladie, les coûts indirects résultant des pertes de productivité en raison de l'invalidité du patient et de la mortalité prématurée, du temps passé par les membres de la famille qui accompagnent les patients lorsqu'ils recherchent des soins et coûts intangibles (souffrance psychologique pour la famille et les proches) (Kirigia et al., 2009).

Le dysfonctionnement des cellules bêta et la résistance à l'insuline sont intrinsèquement complexes avec leur interrelation pour déclencher la pathogenèse du diabète. Les deux états pathogènes induisent une hyperglycémie et augmentent ainsi la demande d'insuline (Cerf., 2013)

En Algérie, la fréquence du diabète varie de 1,3% dans les régions du Sud, où les gens sont maigres en raison des conditions de vie difficiles à 8%, 14% et 16% dans les villes du Nord où l'activité physique est réduite, l'obésité et le syndrome métabolique augmentent chez les adultes et les enfants en raison de troubles de l'alimentation. Le surpoids et l'obésité sont positivement corrélés avec l'énergie totale, la consommation de gras et d'acides gras saturés (Chentli, et al.,2013) Cependant, les données relatives à la fréquence du DT1 restent insuffisantes en Algérie.

### **1.3.Complications du diabète sucré**

Le diabète prédispose les patients à des infections opportunistes, des pathologies vasculaires et neurales. Basé sur sa physiopathologie, les complications du diabète sucré peuvent être aiguës ou chroniques (Alves et al., 2012).

#### **1.3.1. Complications aiguës**

Il existe trois complications métaboliques aiguës principales, l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique. Elles sont le plus souvent, la conséquence d'erreurs thérapeutiques ou d'un défaut de surveillance (Orban and Ichai, 2008).

##### **a) Acidocétose diabétique**

L'acidocétose est une aggravation du diabète, associé à une déficience en insuline absolue ou relative (Kitabchi et al., 2008). Elle touche surtout les diabétiques de type1 mais aussi certains diabétiques de type 2, peut apparaître en cas d'omission d'insuline, de stress physiologique (infection, chirurgie, infarctus du myocarde...) (Chun et al., 2012). En absence d'insuline, les cellules du corps sont privées de glucose qui reste piégé dans le compartiment sanguin. En réaction, le tissu adipeux stimule la lipolyse, ce qui aboutit à une libération d'acides gras libres dans le sang (Keller et al., 2003). Ces acides gras sont absorbés puis transformés en Acétyl-CoA par les cellules du corps, ce qui leur procure l'énergie dont elles ont besoin. L'Acétyl-CoA est dégradé en corps cétoniques libérés en quantités excessives dans le sang puis dans les urines (Hansen and Moller, 2010). Une acidocétose sévère peut entraîner une léthargie et une dépression du système nerveux central aboutissant éventuellement à un coma (Moller et al., 2005 ; Kitabchi et al., 2008).

### **b) Coma hyperosmolaire**

Le coma hyperosmolaire est une forme de coma qui affecte essentiellement les diabétiques de type 2 d'un âge avancé. Il se caractérise surtout par une hyperglycémie, une polyurie, une insuffisance rénale et une forte déshydratation. Ces symptômes s'installent en plusieurs jours et conduisent à un collapsus, à des infections pulmonaires et à des convulsions. La première mesure consiste à traiter la baisse de volume sanguin (hypovolémie) en injectant un sérum salé isotonique (Usi, 2014).

### **c) Acidose lactique**

L'acidose lactique est une complication exceptionnelle, mais grave, souvent liée à l'emploi des antidiabétiques appartenant à la famille des biguanides. Elle consiste en l'accumulation d'acide lactique, responsable de crampes musculaires, de troubles digestifs, de fatigue, et de respiration difficile. Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec les crampes banales observées après un effort ou après la prise de certains diurétiques. L'acidose lactique est favorisée par une insuffisance rénale, par une insuffisance hépatique grave, par un surdosage en biguanides, par les boissons alcoolisées ou par un jeûne prolongé (François and Jacques, 2013).

### **1.3.2. Complications chroniques**

Les complications chroniques du diabète sucré affectent de nombreux systèmes d'organes et sont responsables de la plupart de la morbidité et de la mortalité associées à la maladie. Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories (Tripathi and Srivastava, 2006) :- Les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique (Michael and Fowler, 2008). - Les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation (Monnier and Thuan ., 2007).

### **1.3.3. Complications microangiopathiques**

#### **a) Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète (Michael and Fowler, 2008 ; Tripathi and Srivastava, 2006). Cette pathologie est responsable, à terme, de cécité en l'absence d'un traitement adapté (Stratton et al., 2001 ; Bunce and Richard, 2006).

Plusieurs facteurs favorisent la survenue d'une rétinopathie diabétique et accélèrent sa progression : l'ancienneté du diabète, le niveau de glycémie, un diabète instable, l'hypertension artérielle, le tabagisme, etc. Elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire (Harding et al., 2003 ; Emanuele et al., 2005).

#### **b) La néphropathie**

Est une affection du rein qui se manifeste par une insuffisance rénale. Elle se caractérise par l'élimination d'albumine dans l'urine, la diminution du débit de filtration glomérulaire et de l'hypertension artérielle. Elle est souvent associée à la présence de protéines et de sang dans les urines.

En effet, l'hyperglycémie chronique des diabétiques met à mal les reins. En revanche, les excès de sucres dans le sang endommagent progressivement les petits vaisseaux sanguins des reins qui ne parviennent plus à assurer correctement leur fonction de filtre. Une perméabilité rénale survient, pouvant laisser passer des protéines dans les urines (albumines). A terme, si la néphropathie n'est pas prise en charge et que le diabète n'est pas stabilisé, les filtres des reins peuvent être tellement endommagés par les excès de sucre que les reins cessent de fonctionner.

Par ailleurs, le diabète peut aussi endommager les nerfs contrôlant le système urinaire, provoquant des difficultés à uriner et une pression dans la vessie, pouvant alors provoquer des lésions dans les reins.

### **1.4. Induction du diabète expérimental**

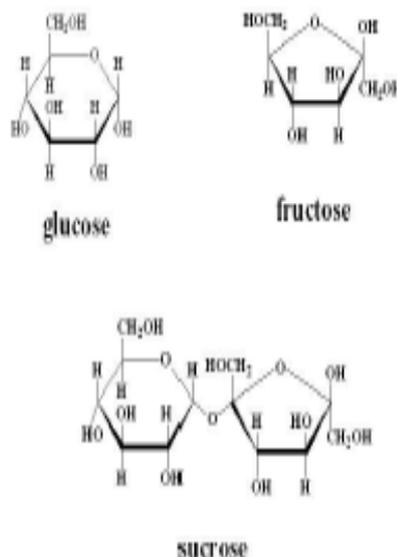
Le diabète sucré expérimental est induit chez des animaux de laboratoire par plusieurs méthodes. Une méthode efficace consiste généralement à extraire le pancréas du corps.

Toutefois, pour induire une forme notable de diabète, il faut éliminer au moins 90 à 95% du pancréas. Dans ce cas, les îlots de Langerhans dans le pancréas restant peuvent subir une hypertrophie et sécréter une quantité suffisante d'insuline pour satisfaire les besoins métaboliques naturels. L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour induire le diabète est d'endommager le pancréas par l'administration de produits chimiques tels que la streptozotocine (STZ) et l'alloxane (Szkudelski, 2001).

D'autres méthodes sont utilisées pour induire le diabète d'origine nutritionnelle telles que le fructose (Busseroles et al., 2003). Des études, réalisées en 1995, sur les rats normaux et diabétiques, ont permis de démontrer qu'une alimentation riche en fructose diminue la stimulation de l'insuline et le transport du glucose. Elle induirait également une insulino-résistance chez les rats (Luo et al., 1994).

## 2. Le fructose

Le fructose est un hexose, de même formule chimique brute que le glucose :  $C_6H_{12}O_6$ . Il diffère du glucose par la présence d'un groupement cétone en position 2 de la molécule, alors que le glucose présente un groupement aldéhyde en position 1 (figure 3).



**Figure 3 :** Schéma d'une molécule de fructose libre ou liée au glucose sous forme de sucrose.

## 2.1.Métabolisme du fructose

Après la prise alimentaire, le fructose est transporté au niveau de l'entérocyte par le transporteur GLUT5. Chez certains individus cette absorption intestinale est quantitativement limitée, une malabsorption apparaît alors pour des quantités limitées de fructose alimentaire, provoquant inconfort intestinal, diarrhées et production d'acides gras volatils à partir de la fermentation colique. À partir de l'intestin, il est dirigé vers le foie par la veine porte, il y est totalement métabolisé via une voie métabolique distincte de celle du glucose. Aux stades initiaux, tout le processus est totalement insulino-indépendant et ne s'accompagne d'aucune élévation de la glycémie. Ceci est dû à plusieurs faits : une partie du fructose est directement métabolisée dans l'entérocyte, convertie en lactate et en glucose. Le fructose absorbé est converti dans le foie en Fructose-1P et triose-phosphate à travers une séquence d'actions des enzymes : fructokinase, aldolase B et triokinase (figure 4).

La fructokinase et l'aldolase B ne sont pas inhibées par l'ADP et le citrate, de ce fait elles ne sont pas régulées par le statut énergétique de la cellule ; à l'inverse du glucose où les étapes initiales de la glycolyse sont régulées par ADP et citrate. Donc tout le fructose ingéré, pur, libre ou lié (sucrose), est rapidement converti en trioses-phosphate, puis ces substrats sont oxydés dans les hépatocytes, convertis en glucose et lactate, puis mis dans la circulation ou stockés sous forme de glycogène. Une partie plus restreinte, mais significative, de ces trioses-phosphate, est convertie en triacylglycérol dans le foie (triglycérides) selon le processus de lipogenèse *de novo*. Cette partie semble être la cause principale des effets métaboliques adverses du fructose (figure 5). Le processus étant totalement insulino-indépendant et ne s'accompagnant d'aucune élévation de la glycémie, a conduit à le recommander chez les sujets diabétiques comme substitut naturel du sucrose. De plus, il exerce des effets sur le métabolisme minéral, réduit l'absorption du cuivre chez le rongeur (seulement à forte dose) ainsi que celle du fer, mais pas celle du zinc (Lê KA et al,2007 ; Tappy et al.,2010).



## **2.2.Effets chroniques du fructose**

Malgré ces effets potentiellement bénéfiques du fructose, il est rapidement apparu que l'adjonction de fructose dans l'alimentation, chez l'animal, s'accompagne de modifications métaboliques inquiétantes (Tableau 1).

Chez le rongeur, de nombreuses études ont démontré qu'une alimentation riche en fructose ou en saccharose entraîne, en l'espace de quelques semaines, le développement d'une obésité, d'une dyslipidémie, d'une résistance à l'insuline ou d'un diabète sucré, voire parfois d'une hypertension (Pagliassotti et al.,2004).

En revanche, le fructose engendre l'obésité via différents mécanismes. Havel et *al.*,(2005)ont conduit un étude dans laquelle il a été démontré que le fructose n'induisait pas la satiété contrairement à un repas contenant du glucose . Le mécanisme en question est lié au fait de l'incapacité du fructose à stimuler l'insuline et la leptine et l'inhibition de la ghréline, l'ensemble des facteurs affectant le centre de la satiété au niveau du système nerveux central. L'insuline, comme la leptine et la ghréline, joue un rôle majeur dans la régulation centrale de la prise alimentaire et de la balance énergétique. L'ingestion de boissons contenant du fructose entraîne une moindre élévation de la glycémie, de l'insulinémie et de la leptine (hormone anorexigène) et un moindre abaissement de la ghréline postprandiale (hormone orexigène) que ne le fait une boisson contenant du glucose. Selon certains auteurs, la prise de boisson au fructose accroît la prise alimentaire (Halimi et al.,2010) (figure 5).

## **3. Implication du fructose dans le diabète**

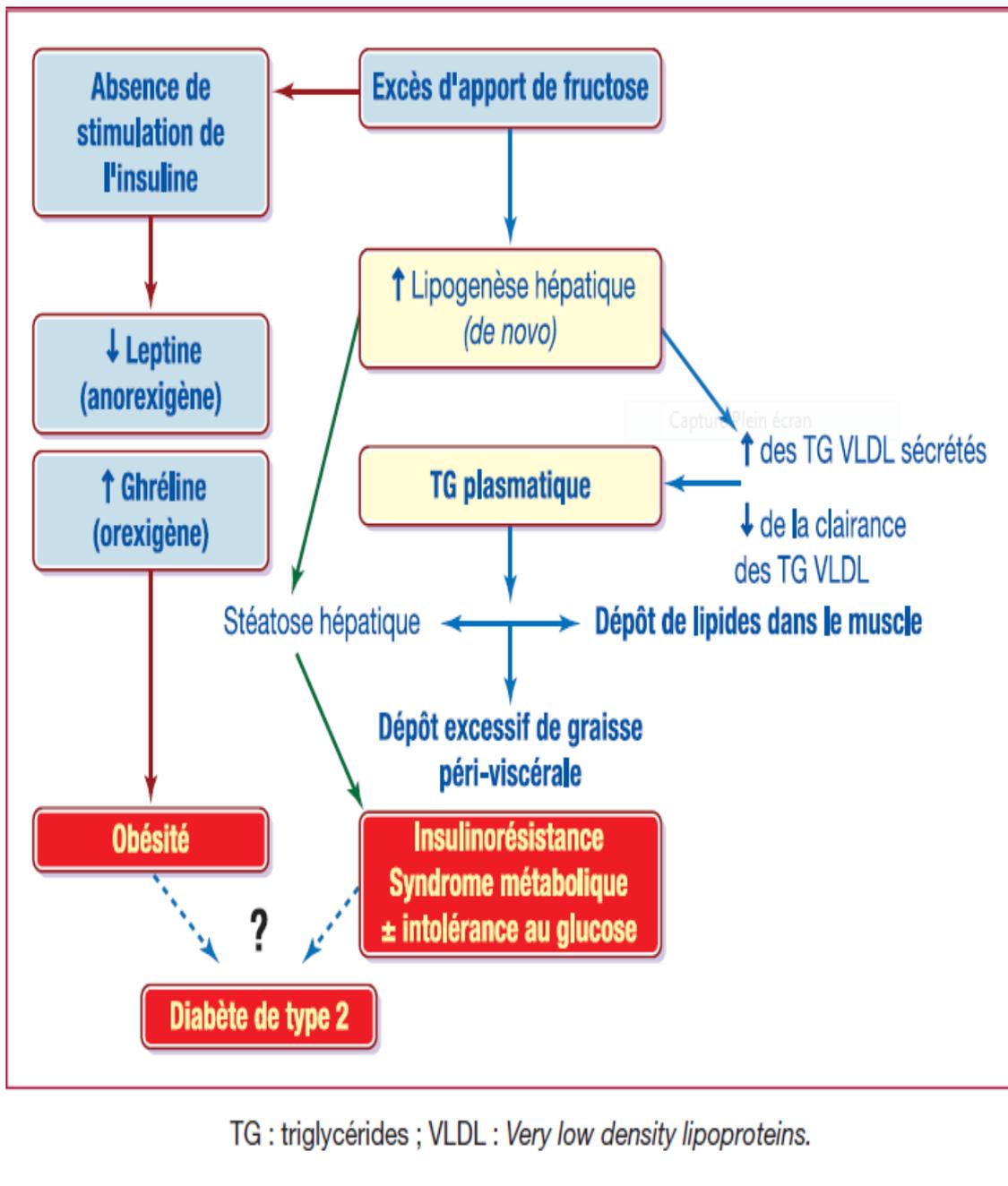
Le fructose induit une hausse de la glycémie moins forte que le glucose. De même, la hausse de l'insulinémie induite par le fructose est moins importante qu'avec du glucose. Pour ces raisons, le fructose a longtemps été conseillé comme sucre de remplacement pour les patients diabétiques.

Néanmoins, les effets à long terme du fructose peuvent être délétères. Ainsi les régimes riches en fructose (HFruD) sont suspectés d'induire de l'hypertension, une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, une obésité et une dyslipidémie.

De façon plus générale la consommation excessive de fructose semble être l'une des causes de l'établissement du syndrome métabolique (Bray et al., 2004; Bray, 2008; Tran et al., 2009; Tappy and Lê, 2010; Tappy et al., 2010).

**Tableau 1** : Effets chroniques d'une alimentation riche en fructose chez l'animal (Le.,2008).

	<i>Rongeur</i>
Prise de poids et de masse grasse	↑
Stimulation de la lipogenèse de novo hépatique	↑
Augmentation des VLDL-TG plasmatiques	↑
Résistance hépatique à l'insuline	↑
Résistance musculaire à l'insuline	↑
Dépôt de lipides intrahépatiques	↑
Dépôt de lipides intramusculaires	↑
Hypertension artérielle	↑



**Figure 5 :** Enchaînement des effets délétères d'un régime riche en fructose vers les éléments qui composent le syndrome métabolique (Halimi et al.,2010).

Les premières études ont été réalisées avec des régimes enrichis en sucrose. Ainsi, le régime riche en sucrose induit une intolérance au glucose, à la fois chez l'animal et chez l'humain ainsi qu'une hyperinsulinémie.

Chez le rat, il a été démontré que les HFruD induisaient une résistance à l'insuline ainsi qu'une hyperlipidémie et une hypertension. (Tran et al., 2009).

Ainsi, des rats nourris avec un HFruD ont une triglycémie plus élevée qu'avec une quantité égale de glucose. De façon générale, on observe une hausse de la concentration plasmatique des TG après un régime HFruD comparé à d'autres régimes enrichis avec d'autres glucides, ce qui représente un risque important pour le développement des maladies cardiovasculaires. En revanche, l'augmentation du cholestérol ne se retrouve pas dans toutes les études.

Cependant d'autres études ont démontré qu'il était prématuré d'exclure tout lien de cause à effet entre l'utilisation des HFCS et le développement des maladies métaboliques. En effet, un régime contenant 15% de fructose pendant 15 mois (soit des doses proches de ce qu'il est observé dans l'alimentation humaine) est suffisant pour induire une hyperinsulinémie chez le rat. Il a aussi été prouvé que les effets à long terme du sucrose étaient dus principalement au fructose et qu'il ne semblait pas y avoir de différence entre les effets du fructose sous forme libre ou lié au glucose. De plus, il est possible que les effets du fructose présent dans les fruits et le miel soient différents de ceux du fructose contenu dans les HFCS ou le sucrose, grâce à la présence d'antioxydants et de fibres dans ces produits (Busserolles et al., 2003; Montonen et al., 2007).

#### **4. Le diabète type 2 et dyslipidémies**

La dyslipidémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 est très fréquente, avec une prévalence de 72 à 85%. Ce phénomène est associé à un risque significativement accru de maladie coronarienne par rapport aux personnes non diabétiques (Mohamed et al., 2004). Les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de diabète de type 2 jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose. Ces anomalies lipidiques sont non seulement quantitatives, mais aussi qualitatives et cinétiques. L'augmentation des triacylglycérols et la réduction du cholestérol HDL sont les principales anomalies lipidiques quantitatives de la dyslipidémie diabétique (Jani et al., 2017).

En outre, les patients atteints de diabète de type 2 présentent des anomalies qualitatives et cinétiques pour toutes les lipoprotéines (Tableau 2). Toutes ces anomalies sont connues pour être des facteurs de risque pour le développement de l'athérosclérose (Vergès., 2005).

### ➤ **La Lipoprotéine lipase LPL**

C'est une enzyme clé de l'hydrolyse des TG, des chylomicrons et des VLDL. Le gène de LPL est long de 35 kb, contient 10 exons et est localisé sur le chromosome 8.

La LPL est synthétisé par ; le cœur, le muscle squelettique, le tissu adipeux, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein (Pulinikunnil et Rodrigues ,2006).La LPL est une protéine de 475 AA incluant un peptide signal de 27 résidus (Mead et al.,2002).

La LPL est présente sur la surface des cellules endothéliales capillaires sous forme d'homodimère où elle jouera son rôle physiologique. Elle est liée aux mb par des protéoglycanes héparine sulfate présents en surface. La LPL a besoin de l'ApoC2 commecofacteur pour être active. La demi-vie de la LPL est inférieure à 2h. La LPL catalyse l'hydrolyse des TG et des phospholipides des VLDL et des chylomicrons en AG non estérifiés en 2-monoacylglycérol pour l'utilisation tissulaire.

Après l'hydrolyse, les lipoprotéines diminuent de taille et deviennent des remnants de chylomicrons ou de VLDL (Merkel et al.,2002). La LPL est en revanche inhibée par L'ApoC3.

La LPL est capable de se dissocier de l'endothélium et de se fixer aux remnants. La LPL présente aussi des fonctions non catalytiques. La LPL est capable de se lier à la fois aux lipoprotéineset à des protéines de surfaces comme LDL, LRP (Low density lipoproteinreceptor related protein). Ces interactions entraînent une augmentation de l'accumulation et de l'assimilation cellulaire deslipoprotéines.

La LPL permet l'adhésion des monocytes sur l'endothélium vasculaire, active la prolifération des cellules musculaires lisses, active la protéine kinase C, NADPH oxydase, augmente l'expression du TNF alpha, de NO synthase et diminue la sécrétion de l'ApoE.

**Tableau 2 :** principales anomalies des lipoprotéines (Vergès., 2007).

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production	↗ VLDL <sub>1</sub> (grande taille)
LDL	Normal		LDL petites et denses Riches en TG ↗ Oxydation
HDL	↘	↗ catabolisme	Riches en TG

Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production ↘ catabolisme	↗ VLDL <sub>1</sub> (grande taille) Glycation apolipoprotéines
LDL	Normal (ou légèrement. ↗)	↘ catabolisme ↘ turn over	LDL petites et denses Riches en TG ↗ Oxydation Glycation apolipoprotéines
HDL	↘	↗ catabolisme	Riches en TG Glycation apolipoprotéines

La LPL est capable de transférer les esters de cholestérol à l'intérieur des cellules. La LPL de part ses multiples rôles et ses dysfonctions est impliquée dans nombreuses pathologies comme l'athérosclérose, les dyslipidémies, l'obésité et les maladies neuro-dégénératives (Goldberd, 1996 ; Stein et Stein, 2003) .

➤ **Lipolyse, rôle de la lipase hormono-sensible (LHS)**

La régulation du stockage des lipides est très importante pour l'homéostasie de l'organisme. La quantité de triglycérides stockés dans le tissu adipeux dépend de la mise en réserve mais également de la mobilisation. Cette mobilisation nécessite un processus appelé « la lipolyse », c'est-à-dire à l'hydrolyse des triglycérides stockés dans l'adipocyte, en glycérol et acide gras non estérifiés et est sous le contrôle hormonal.

La modulation de l'activation de la LHS est un des mécanismes essentiels de la régulation de la lipolyse. L'identification et la caractérisation de la LHS ont été réalisées sur l'adipocyte de rat (Stralfors et Belfrage, 1983 ; Fredrikson et al., 1986). A l'état solubilisé l'enzyme se présente sous la forme d'un dimère constitué de deux sous-unités de 84 kDa. La LHS a les propriétés d'une protéine membranaire intrinsèque ; elle est fortement associée aux phospholipides. La LHS hydrolyse les TG à longue chaîne plus lentement que les DG. L'initiation de l'hydrolyse des TG constitue donc une étape limitante dans la régulation de la lipolyse.

Les catécholamines stimulent la lipolyse par l'intermédiaire des récepteurs beta adrénergiques (beta 1 et beta2). Ils activent l'adénylate cyclase qui augmente la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique et active la protéine kinase A (PKA). Cette dernière phosphoryle la lipase hormono-sensibles (LHS) qui est transloquée du cytosol sur les gouttelettes lipidiques afin d'hydrolyser les triglycérides stockés (Miyoshi et al., 2006).

Il a été mis en évidence une nouvelle voie de régulation de la LHS par le peptide atrial natriurétique. L'ANP (atrial natriuretic peptide) et BNP (brain natriuretic peptide), représentent une famille d'hormones peptidiques d'origine cardiaque connues pour moduler la pression artérielle et le volume sanguin en exerçant des effets directs sur le rein et le système vasculaire (Sengenès et al., 2000).

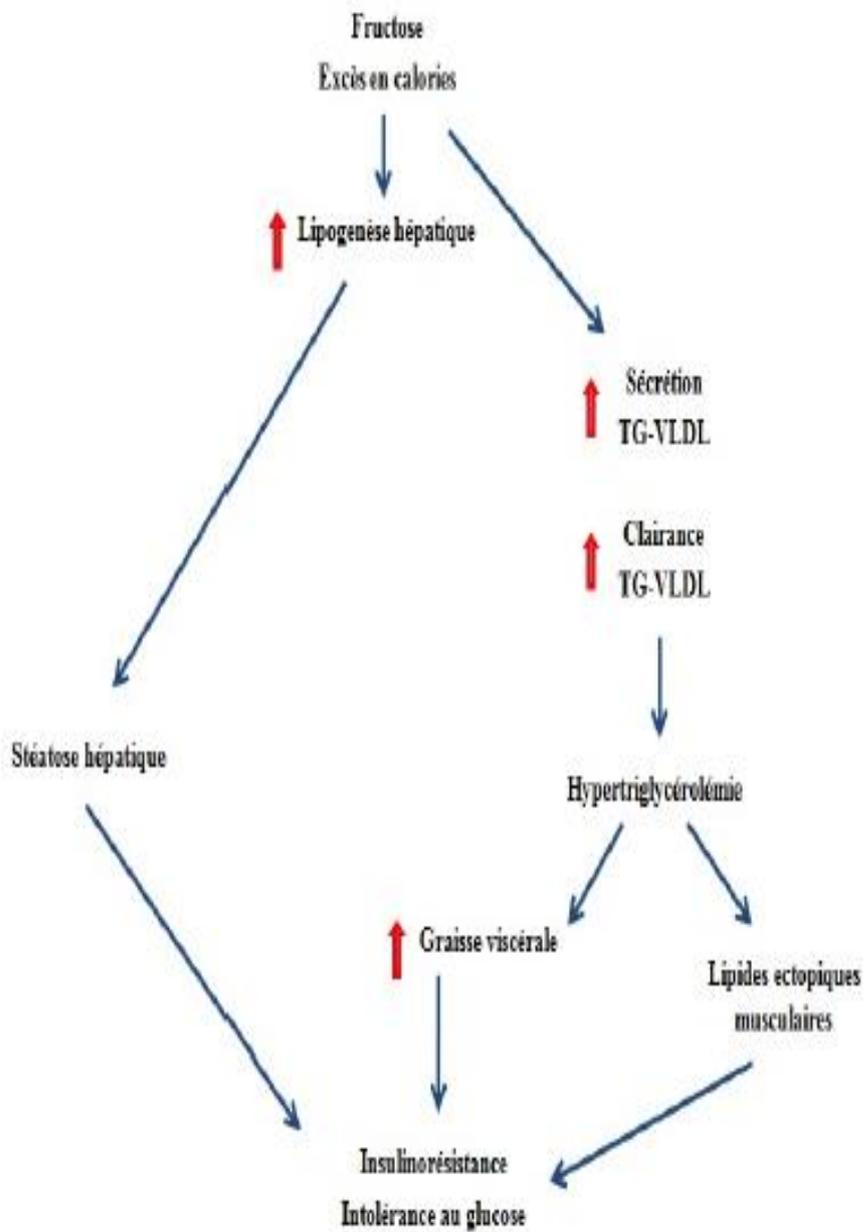
L'insuline est également un régulateur important de la lipolyse, l'activation de son récepteur aboutit à une stimulation de la phosphatidase 3B qui hydrolyse de l'AMPc, ce qui inhibe la lipolyse (Capeau 2003).

## **5. Consommation de fructose et dyslipidémies**

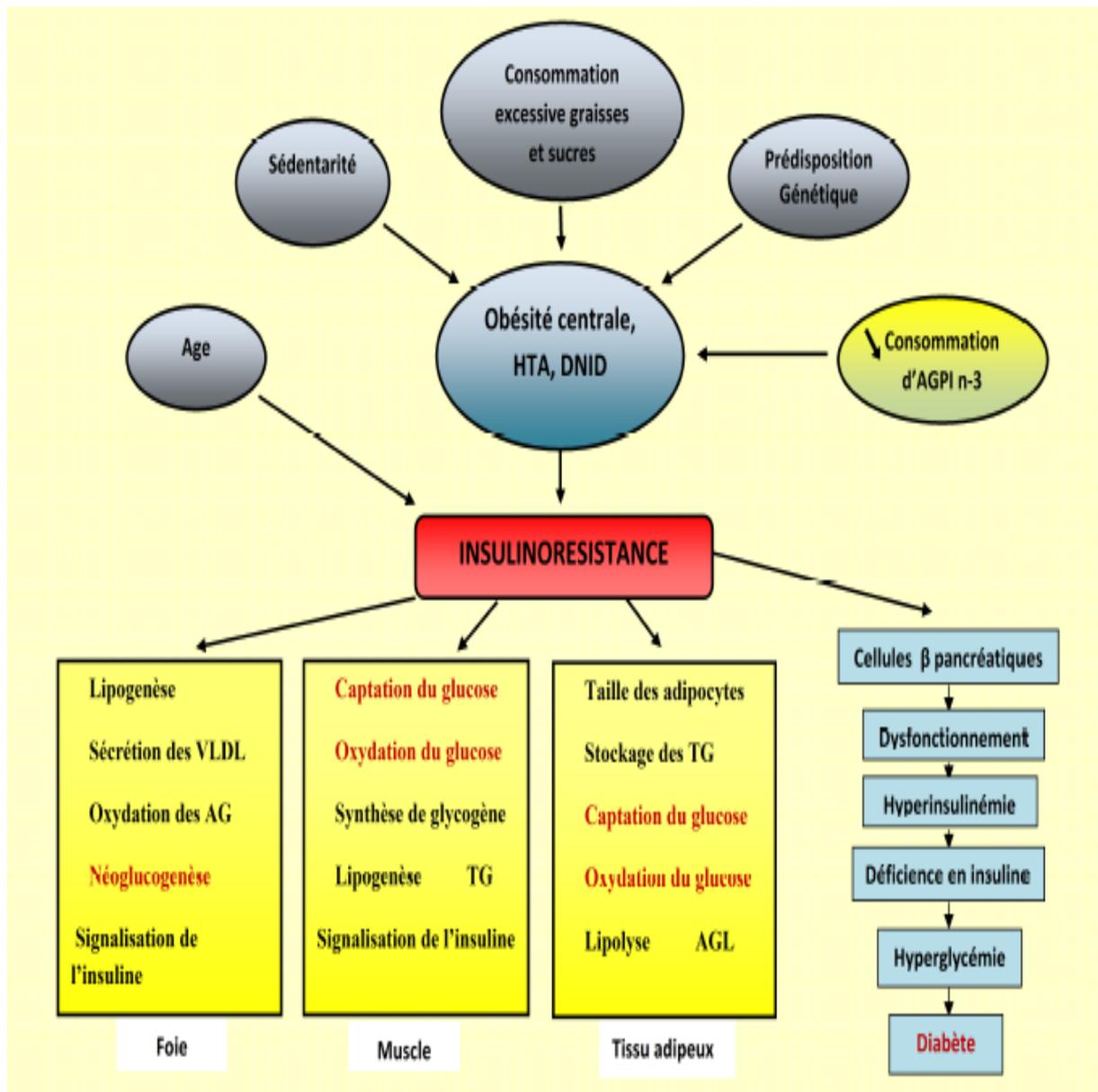
Les effets indésirables de fructose sur le métabolisme du glucose sont étroitement liés à des altérations du métabolisme lipidique.

Chez le rat, la teneur en matière grasse intrahépatique et des TG des lipoprotéines de basse densité (VLDL) du sang sont augmentés après 6 semaines de régime riche en fructose, tandis que la teneur en graisse intramusculaire augmente environ 3mois après.

Sur la base de ses observations, il est à supposé que la stimulation de la lipogénèse hépatique induite par le fructose conduit à des dépôts de graisse intrahépatique, augmentation de la sécrétion des TG des VLDL et de l'insulinorésistance hépatique, ce qui peut également conduire à la formation secondaire de dépôts de graisse viscérale et par la suite, l'augmentation des TG-VLDL plasmatiques (figures 6, 7) (Mellouk., 2013).



**Figure 6 :** Mécanisme de développement de l'insulinorésistance induite par le fructose ( Mellouk.,2013).



**Figure 7 :** troubles cliniques et métaboliques de l'insulinorésistance (Mellouk., 2013).

# Matériel et méthodes

## Choix de l'animal

Notre travail a porté sur des rats mâles adultes de type « *Wistar* », (poids  $150 \pm 5.13$  g) élevés à l'animalerie au niveau du département de Biologie, Université de Tlemcen. Les animaux sont traités conformément aux conseils relatifs à la protection et l'utilisation des animaux de laboratoire (Council of European Communities, 1986). Les animaux sont logés dans des cages métalliques en conditions contrôlées de température ( $25^{\circ}\text{C}$ ), un taux d'humidité entre 60% et 70% et soumis à un rythme nyctéméral de 12 heures. Les animaux ont eu accès libre à l'eau et à la nourriture pendant la période expérimentale.

### 1- Répartition des lots de rats

Après l'induction du diabète expérimental, le diabète a été confirmé par la mesure de la glycémie du sang prélevé de la veine caudale des rats à l'aide d'un glucomètre. Les rats ayant une glycémie à jeun supérieure à 180 mg/dl étaient considérés diabétiques et sélectionnés pour l'expérience

Ainsi on obtient 2 lots différents :

- Un lot de rats témoins (non diabétique ; C) recevant le régime témoin de référence produit par l'ONAB (Office National d'Alimentation de Bétails), dont la composition est donnée dans le **Tableau 3**.
- Un lot de rats (diabétiques ; D) rendus diabétiques nourris avec le même régime

### 2- Sacrifices et prélèvements de sang

A la fin de la période expérimentale, les rats de chaque lot sont anesthésiés à l'aide d'une injection intra péritonéale d'une solution de chloral à 10% (0,3 ml par 100g de poids corporel), après 12 heures de jeûne. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 minutes, le plasma est récupéré pour le dosage de quelques paramètres biochimiques (glucose, urée, acide urique, créatinine, cholestérol total et triglycérides)

- Le dosage du glucose, se fait le jour même du sacrifice.

Après le prélèvement sanguin, le foie, et le tissu adipeux viscéral sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 9‰ et ensuite pesés pour préparer les homogénats.

**Tableau 3.** Composition des régimes consommés par les rats

<b>Composition (% énergétique)</b>	<b>Régime témoin</b>
<b>Protéines totales</b>	19
<b>Glucides</b>	60
<b>Lipides totaux</b>	8.50
<b>Fibres</b>	4
<b>Humidité</b>	7.50
<b>Minéraux</b>	4
<b>Vitamines (mg/100g)</b>	5
<b>Energie (Kcal/100g)</b>	386
<b>Acides gras:</b>	
<b>AGS<sup>a</sup></b>	29
<b>AGMI<sup>b</sup></b>	21
<b>C18 :2 n-6</b>	46
<b>C18 :3 n-3</b>	3
<b>C20 :4 n-6</b>	1

- La composition des régimes est déterminée au laboratoire de Produit Naturels du département de Biologie, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. La composition en acides gras a été analysé par chromatographie en phase gazeuse, INSERM UMR 866, "Cancer Nutrition Lipides", Université de Bourgogne.

Une partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le même tampon de broyage supplémenté de 20 mg/ml leupeptine, 2 mg/ml antipaine et 1 mg/ml pepstatine (leupeptine, antipaine et pepstatine étant des inhibiteurs des protéases donc de la protéolyse intracellulaire) selon le protocole de Kabbaj et al.,(2003). L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination de l'activité de l'enzyme LHS.

Pour l'activité LPL, l'homogénat au niveau du foie est préparé dans une solution de NaCl à 0,9 % (p/v) contenant de l'héparine (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.), selon Mathe et al., (1991).

### **3. Dosage des paramètres biochimiques**

#### **3.1.Détermination des teneurs en glucose**

Le glucose plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique (Kit chronnolab). En présence du glucose oxydase (GOD), le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm.

#### **3.2.Détermination des teneurs en créatinine**

La créatinine plasmatique est dosée par la méthode de Jaffé basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 492 nm (Kit Spinreact, Espagne).

#### **3.3.Détermination des teneurs en urée**

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacetylmonooxine et des ions Fe<sup>+3</sup> (Kit Spinreact, Espagne). En présence d'ions Fe<sup>+3</sup> et d'un réducteur, l'urée réagit avec le diacetylmonooxine pour donner un complexe coloré en rose. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 580 nm.

#### **3.4.Détermination des teneurs en acide urique**

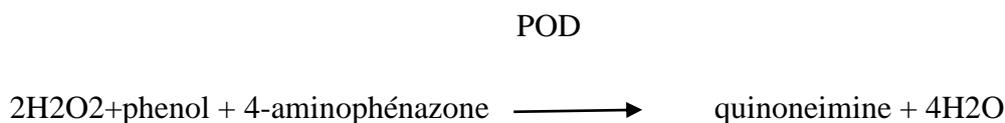
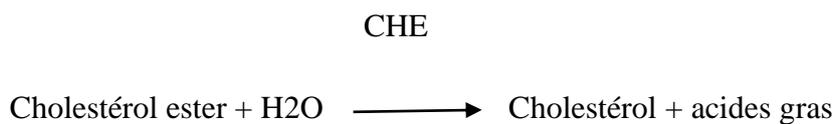
L'analyse de l'acide urique plasmatique est effectuée par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit Spinreact, Espagne). L'indicateur colorimétrique de l'acide urique est la quinonéimine formé à partir du 4-amino-phénazone et du 2-4dichlorophénol-sulfonique

par le peroxyde d'hydrogène sous l'action de l'uricase. L'absorbance mesurée à 520 nm (490-530), est proportionnelle à la quantité d'acide urique présent dans le plasma.

### 3.5. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total **est dosé** par des méthodes enzymatiques colorimétriques (kit Chronolab) sur le **plasma**. La réaction consiste à libérer le cholestérol, les esters de cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol estérase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant sont oxydés par un cholestérol oxydase en cholesténone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, est oxydé en composé coloré en rose (le quinonéimine).

La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.



### 3.6. Dosage des triglycérides

Les triglycérides plasmatiques sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4- aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm.

La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

### **3.7. Dosage des lipases tissulaires**

#### **3.7.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)**

L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH – STAT (Taylor, 1985 ; Tietz et al, 1989). Une émulsion d'huile d'olive et de gomme arabique solubilisées dans H<sub>2</sub>O est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, la solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et le sérum humain chauffé à 56°C. Une prise aliquote de substrat de substrat synthétique est incubée avec le surnageant (source enzymatique) dans le tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 5 mmol/L ; PH 8, à température ambiante et sous agitation pendant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol). Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une micromole d'acide gras en une minute.

#### **3.7.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3)**

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester *p*-nitrophényle-butyrates (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en *p*-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du *p*-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1 mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par addition d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à 400 nm permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de 12,75 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> pour le *p*-nitrophénol. Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une µmole de *p*-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

#### 4. Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 4.1, Stat soft, Paris, France). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0.05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .

Pour déterminer les corrélations entre la glycémie (X) et les paramètres biochimiques (Y), le coefficient de Spearman (r) est utilisé. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée statistiquement significative.

Ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante :

- si  $r$  est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y.
- si  $r$  est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y.
- si  $r$  est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y.

# Résultats et interprétation

## **1- Variation du paramètre glucidique**

### **❖ Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.**

La glycémie, est le premier paramètre à prendre en considération lors de l'étude du diabète. Les concentrations plasmatiques en glucose des différents lots de rats sont représentées dans le tableau A1 en annexes (chaque valeur correspond à la moyenne  $\pm$  écart-type) et illustrées dans la figure 8.

Nos résultats révèlent une augmentation très significative de la glycémie chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle sur les deux mois d'expérimentation comparativement aux rats témoins nourris au régime standard ( $p < 0,05$ ).

## **2- Variation des paramètres rénaux**

### **❖ Teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 9, Tableau A2 en annexe).**

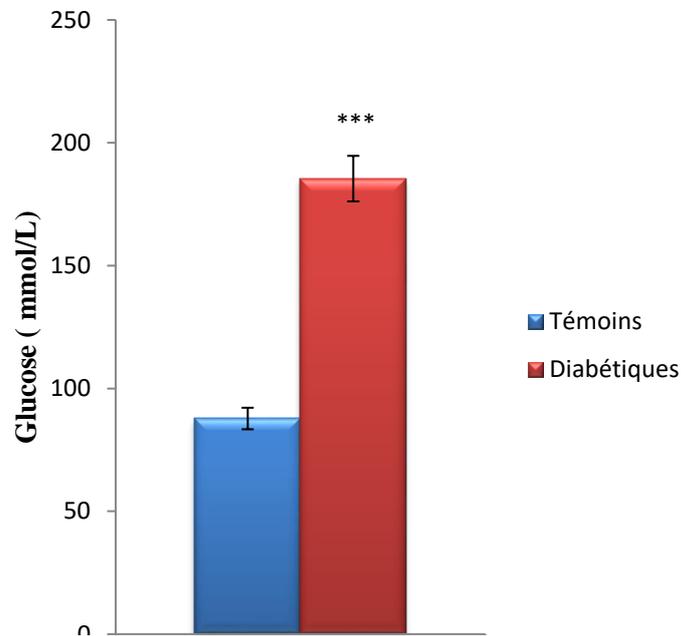
Une augmentation hautement significative ( $p < 0,05$ ) des teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine est notée chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle par rapport aux rats témoins nourris au régime standard.

## **3- Variation des paramètres lipidiques**

### **❖ Teneurs plasmatiques en lipides chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 10, Tableau A3 en annexe).**

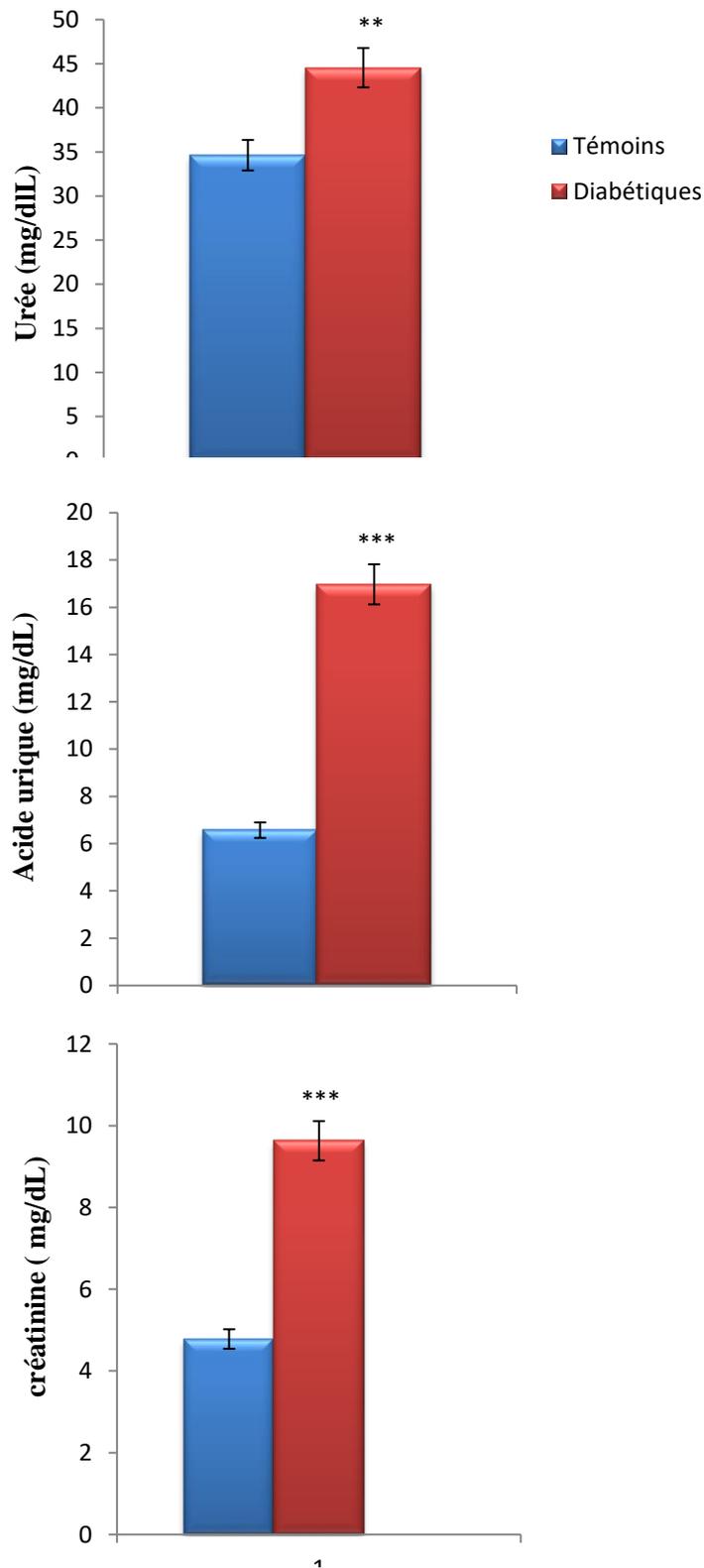
Le dosage du cholestérol total a montré qu'il existe une augmentation très significative ( $p < 0,05$ ) entre les rats diabétiques (D) par rapport aux rats du lot témoin (T) (D :  $53,55 \pm 7,09$  vs T :  $35,18 \pm 3,33$ ).

L'étude statistique a montrée aussi une augmentation hautement significative ( $p < 0,05$ ) des teneurs plasmatiques en triglycérides chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle (D) par rapport aux rats témoins nourris au régime standard (T) (D :  $87,12 \pm 2,14$  vs T :  $32,52 \pm 2,02$ ).



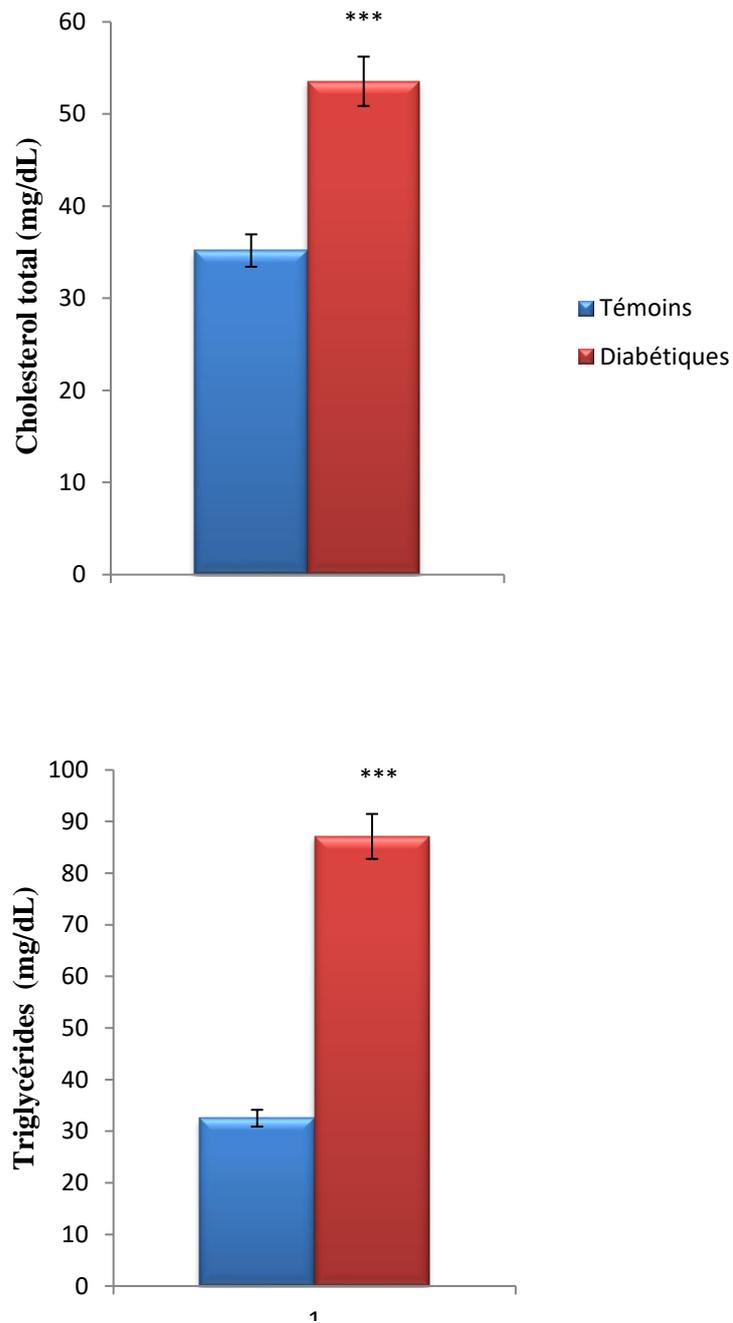
**Figure 8 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES, n=6. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0,05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .



**Figure 9 : Teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine chez les rats témoins et expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES, n=6. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0,05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .



**Figure 10 : Teneurs plasmatiques en lipides chez les rats témoins et expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES, n=6. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0,05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .

### **3. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.**

Au niveau hépatique, l'activité de la LPL (nmole/min/g) augmente d'une façon hautement significative chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle (D) par rapport aux rats du lot témoin (T) (D :  $687,78 \pm 15,47$  vs T :  $180,35 \pm 4,78$ ), (**Figure 11, Tableau A4 en annexe**).

### **4. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.**

L'activité de la LHS au niveau du tissu adipeux (n mole/min/g) présente des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, l'activité de la LHS est significativement augmentée chez les rats diabétiques (D) par rapport aux témoins (**Figure 11, Tableau A4 en annexe**).

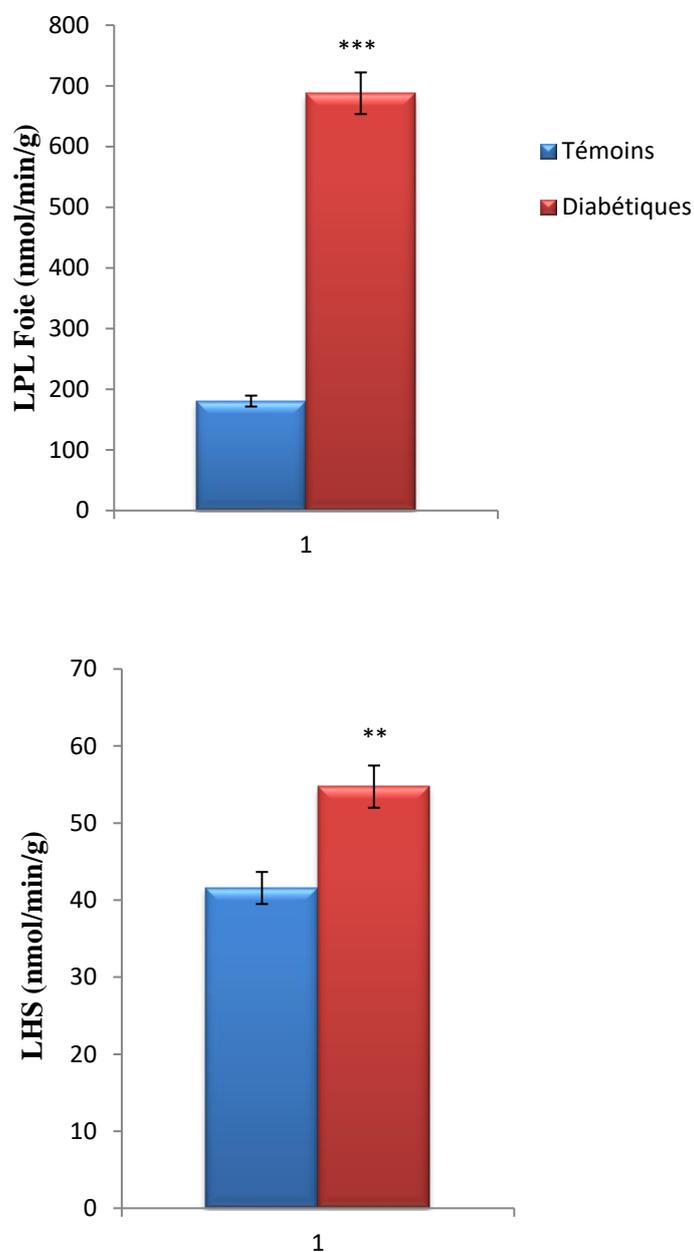
### **4. Analyse de corrélations**

Le coefficient de corrélation sert à caractériser une relation linéaire positive ou négative. Les résultats de l'analyse des corrélations sont présentés dans le tableau 4.

L'augmentation des teneurs plasmatiques en glucose est positivement corrélée avec les plasmatiques en urée ( $r = 0,466$   $P < 0,001$ ), acide urique ( $r = 0,220$   $P < 0,001$ ) et en créatinine ( $r = 0,135$   $P < 0,001$ ).

Nous avons aussi noté une corrélation positive entre l'hyperglycémie et les teneurs plasmatiques en lipides ( $r = 0,563$   $P < 0,001$ ) pour le cholestérol et ( $r = 0,461$   $P < 0,001$ ) pour les triglycérides.

De même, une corrélation positive est établie entre les concentrations plasmatiques en glucose et l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) hépatique ( $r = 0,840$   $P < 0,001$ ) et avec l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux ( $r = 0,476$   $P < 0,001$ ).



**Figure 11 : Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du foie et l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES, n=6. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0,05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .

**Tableau 4 :** Corrélations entre la glycémie et les paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux.

	<b>Glycémie</b>
<b>Urée</b>	0,466 P < 0,001
<b>Acide urique</b>	0,220 P < 0,001
<b>Créatinine</b>	0,135 P < 0,001
<b>Cholestérol</b>	0,563 P < 0,001
<b>Triglycérides</b>	0,461 P < 0,001
<b>LPL</b>	0,840 P < 0,001
<b>LHS</b>	0,476 P < 0,001

# Discussion

Le diabète sucré est un groupe de troubles métaboliques caractérisé par une hyperglycémie. Ces troubles métaboliques comprennent l'altération dans le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines associées à des carences absolues ou relatives à des sécrétions d'insuline et / ou de l'action de l'insuline (Daisy et al., 2013).

Le diabète et les pathologies qui lui sont associées sont des problèmes majeurs de santé publiques dans le monde. Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique supérieure à 1,26 g/L à jeun. L'hyperglycémie est un facteur clé dans le développement de l'insulino-résistance et est associé avec un stress oxydant impliqué dans les modifications oxydatives des protéines. Non seulement les dommages aigus et répétitifs mais aussi les dommages sur le long terme induit par l'hyperglycémie, peuvent contribuer à la dérégulation du métabolisme cellulaire ( Koeck et al., 2009).

Cette maladie systémique affecte la plupart des organes du corps, en particulier le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux, et les nerfs. Dans les pays à revenu élevé, le diabète est la principale cause de cardiopathies chroniques, d'insuffisance rénale, de cécité et d'amputation non traumatique des membres inférieurs (Alberto et al., 2015).

L'induction du diabète expérimental sucré dans des modèles animaux est essentielle pour la promotion de la connaissance et la compréhension des divers aspects de la pathogénie, dont le but final est la mise au point de nouvelles thérapies (Abu Abeeleh et al., 2009).

L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour induire le diabète est en endommageant le pancréas par l'administration de produits chimiques tels que la streptozotocine (STZ) et l'alloxane (Szkudelski, 2001).

D'autres méthodes sont utilisées pour induire le diabète d'origine nutritionnelle telles que le fructose ([Busseroles](#) et al.,2003). Des études, réalisées en 1995, sur les rats normaux et diabétiques, ont permis de démontrer qu'une alimentation riche en fructose diminue la stimulation de l'insuline et le transport du glucose. Elle induirait également une insulino-résistance chez les rats (Luo et al., 1995).

Le but principal de notre étude est de mieux comprendre les altérations métaboliques chez des rats soumis à un régime enrichi en fructose. Le suivi des modifications métaboliques au cours du diabète est difficile chez l'homme en raison de la durée des différentes étapes de la vie ; pour cela, nous avons utilisé un modèle animal le rat « Wistar » développant le diabète de type 2 induit par voie nutritionnelle.

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 glycogénolyse) d'autre part par la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (Shirwaikaret al., 2004).

Dans notre étude, nos résultats montrent que le régime enrichi en fructose, provoque chez les rats « Wistar » une hyperglycémie. Nos résultats sont en accord avec les auteurs qui montrent que la consommation du fructose favorise l'apparition de l'insulinorésistance caractérisée par une augmentation de la glycémie. En effet, cette insulinorésistance pourrait résulter d'un déficit en transporteurs de glucose ou en enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose (Kim et al.,2000, Kannappan & Annuradha,2009,2010,El Mesallamy et al.,2010).

En revanche, Le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  est une caractéristique clé du diabète de type 2. Le nombre de cellules  $\beta$  est réduit à 20 à 30% dans le DT2, la sécrétion de glucagon est augmentée par conséquent l'hyperglycémie s'installe (Banoo et al., 2015).

La néphropathie diabétique est une maladie rénale due au diabète sucré. Elle en est l'une des conséquences les plus fréquentes. Cette maladie est provoquée par des lésions de petits vaisseaux qui peuvent rendre les reins moins efficaces. La créatinine, l'urée et l'acide urique constituent d'excellents marqueurs de la fonction rénale, leur augmentation ou leur diminution reflète un dysfonctionnement rénal. La créatinine et l'urée sont considérées comme des déchets résultant de la dégradation des protéines en acides aminés, le catabolisme de ce dernier provoque la synthèse de l'urée. 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 (Racciah , 2004).

L'acide urique, représente un autre marqueur de la fonction rénale. Il est le produit final du catabolisme des purines (adénosine et guanidine) endogènes et exogènes (origine alimentaire). Le taux d'acide urique dans le sérum peut augmenter lors de désordres métaboliques, troubles nutritionnels, ou d'atteintes rénales.

Dans cette étude, les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle induit une augmentation des concentrations en créatinine, urée et acide urique plasmatiques. De plus, une forte corrélation est établie entre l'hyperglycémie et les paramètres cités suggérant ainsi une

altération de la fonction rénale. Ce point est en accord avec les travaux de Nakayama et al.,(2005,2010). L'augmentation de la production de l'acide urique peut s'expliquer par sa phosphorylation rapide et complète en fructose-1-phosphate, produisant ainsi une dégradation massive de L'ATP en ADP et AMP au niveau hépatique. En outre, l'hyperinsulinémie diminue la clairance de l'acide urique entraînant une hyperuricémie. Cette dernière pourrait causer un dysfonctionnement des cellules endothéliales, engendrant une altération de la vasodilatation du muscle, contribuant ainsi à l'insulinorésistance (Nakagawa et al. ,2006). Ces données concordent avec les travaux de Mellouk et al.,(2009).

Les lipides jouent un rôle important dans la pathogenèse du diabète sucré. Le niveau des lipides sériques est généralement élevé dans le diabète, et représente ainsi un facteur de risque de maladie coronarienne (Daisy et al., 2013). La carence en insuline ou de la résistance à l'insuline est associée à des symptômes hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (Daisy et al., 2009).

Dans notre étude nos résultats ont montré une hypercholestérolémie accompagnée d'une hypertriglycéridémie chez les rats diabétiques. Nos résultats sont en accord avec les auteurs Stanhope & Havel.,(2008,2009 ; Sanadhya., 2013) suggèrent que la forte concentration anormale des lipides sériques observée chez les sujets diabétiques, est essentiellement due à l'augmentation de la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux puisque l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. De plus, selon ces auteurs l'hypertriglycéridémie est extrêmement fréquente et existe souvent dès le stade de l'intolérance au glucose. Elle correspond à une augmentation de la production des VLDL mais aussi à la présence de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Les VLDL de sujets diabétiques sont de grande taille, enrichies en triglycérides et en apo E. Lors de leur catabolisme, ces VLDL de grande taille sont transformées en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). L'insulinorésistance adipocytaire est responsable d'un afflux d'acides gras libres au niveau du foie.

Selon ces auteurs Stanhope & Havel.,(2008,2009), la consommation du fructose entraîne une augmentation significative des taux circulants des acides gras libres et des triglycérides. En effet, Park & Hellerstein., 2000 suggèrent que l'hypertriglycéridémie associée au diabète est attribuée à un taux de production hépatique accrue, d'une élévation de la synthèse hépatique des VLDL enrichis en TG. Le fructose est considéré comme un nutriment lipogénique favorisant l'insulinorésistance (Dekker et al.,2010).

Par ailleurs (Azzi., 2013), rapporte que la carence en insuline ou l'insulinorésistante peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline, à une action inhibitrice sur la 3-hydroxy-3-méthyle glutaryl coenzyme A reductase (HMG-COA reductase), une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol .

La LPL, une enzyme synthétisée par de nombreux tissus, catalyse l'hydrolyse des TG et joue un rôle important dans leur métabolisme intra vasculaire (Barrans et al.,1994). Les molécules de LPL sont fixées sur la membrane des cellules vasculaires endothéliales, elles hydrolysent les TG des chylomicrons et des VLDL (Mead et al.,2002).Par conséquent, LPL joue un rôle central dans le métabolisme lipidique et est largement distribué dans différents tissus. En plus de son effet sur le métabolisme lipidique, LPL est également directement ou indirectement impliquée dans certaines affections physiopathologiques telles que la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. Nos résultats montrent une augmentation de l'activité de la LPL chez les rats expérimentaux mis sous régime enrichi en fructose comparés aux rats témoins.

La LHS est une enzyme capable d'hydrolyser les TG et le cholestérol ( Langin et al.,2000). Cependant, dans l'adipocyte blanc, elle a essentiellement une activité d'hydrolase des TG. La régulation de son activité se fait par des phosphorylations sur des résidus sérines via la protéine kinase A (PKA) et la PKG. L'insuline induit une déphosphorylation de la LHS et entraîne ainsi l'inactivation de l'enzyme (Miyoshi et al.,2006). Nos résultats révèlent une augmentation de l'activité de la LHS chez les rats expérimentaux par rapports aux rats témoins.

De ces résultats obtenus, il apparait clairement que le diabète de type 2 induit par voie nutritionnelle chez le rat provoque de nombreux troubles métaboliques incluant l'équilibre glycémique, le profil lipidique et la fonction rénale.

# Conclusion

Le diabète est l'une des maladies chroniques et parmi les 10 principales causes de décès dans le monde. La maladie est un lourd fardeau pour les patients et la société. S'il n'est pas traité, il est associé à de nombreuses complications et à une mortalité accrue. Des chiffres alarmants présentés par la FID et l'OMS montrent que le diabète connaît une croissance rapide à l'échelle mondiale, touchant tous les pays, tous les groupes d'âge et toutes les économies du monde.

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies : des altérations de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Les anomalies de la sécrétion d'insuline observées chez les patients atteints de diabète de type 2, se caractérisent par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline parallèlement à l'importance de l'hyperglycémie.

Il existe de plus en plus d'évidences sur les relations de cause à effet entre l'alimentation et le développement des maladies chroniques telle que le diabète qui est une constellation d'anomalies métaboliques.

Notre travail a consisté à développer un protocole expérimental induisant le diabète de type 2 permettant la mise en place progressive du diabète sur les perturbations métaboliques chez le rat. Le modèle expérimental de diabète que nous avons utilisé démontre bien que cette maladie possède des traits pathologiques complexes et diversifiés caractérisé par :

- Une hyperglycémie,
- Une hypercholestérolémie,
- Une hypertriglyceredémie chez les rats,
- hypercréatininémie, hyperuricémie et hyper urémie signe d'altération de la fonction rénale

Nos résultats ont montré aussi que le diabète expérimental est associé aussi à des altérations des activités des lipases tissulaires. On observe une augmentation de la LPL et de la LHS associées à une accumulation des lipides au niveau hépatique et du tissu adipeux.

Ces résultats nous permettent de suggérer une relation synergique entre le diabète et les altérations métaboliques, vu que des corrélations positives sont établies entre l'hyperglycémie, les marqueurs de la fonction rénale et les dyslipidémies.

La poursuite de ces axes de recherche laisse présager de nombreuses perspectives qui permettront de faire évoluer l'état des connaissances sur le diabète de type 2 et de ce fait, les stratégies thérapeutiques.

# Références bibliographiques

1. **Abu Abeeleh M., Bani Ismail Z .,Alzaben K R., Abu-Halaweh S A., Al-Essa., Jaafar Abuabeeleh M K., Alsmady M M. (2009).** Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin: A Comparison between 2 Strains of Rats. *European Journal of Scientific Research.* ; 32 (3) :398-402.
2. **Ahmad A, Pandurangan A, Kou SI And Sharma B.M.(2012).** Antidiabetic Potential Of Berberis Aristata Bark In Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research.* Vol. 3(11): 1000-1003.
3. **Al-Numair KS, Chandramohan G, Veeramani C, Alsaif MA.(2015).**Ameliorative effect of kaempferol, a flavonoid, on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Redox Rep.;* 20(5):198-209.
4. **Alves, C., Casqueiro, J., Casqueiro, J. (2012).** Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16, 27. doi:10.4103/2230- 8210.94253.
5. **Atkinson MA.(2012).** The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes.*Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*,1;2(11).;2(11).
6. **Azzi R.(2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique;Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*)et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. These de Doctorat, université Tlemcen.
7. **Banoo H, Nusrat N, Nasir N. (2015).** Type2 Diabetes Mellitus: A Reviewof Current Trends. *Rama Univ. J. Med Sci* ;1(2):50-57.
8. **Barrans A, Collet X, Barbaras R, Jaspard B, Manent J, Vieu C, Chap H, Perret B. (1994).**Hepatic lipase induces the formation of pre-beta high density lipoprotein (HDL) from triagylglycérol-rich HDL- A study comparing liver perfusion to in vitron incubation with lipases. *J Biol Chem.* 269: 11572-11577.
9. **Bray G a. (2008).**Fructose: should we worry? *Int J Obes (Lond)* 32 Suppl 7: S127–31.
10. **Bray G a, Nielsen SJ, Popkin BM. (2004).**Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 79: 537–43.
11. **Bunce, C., Richard, W. (2006).** Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health* 58.

12. **Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigné C, Mazur A, Rayssiguier Y. (2003).** Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 133: 1903–8.
13. **Capeau J. (2003).** Voies de signalization de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *Med Sci.* 19 : 834-9.
14. **Cerf, M. E. (2013).** Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 37.
15. **Chen SC et Tseng CH. (2013).** Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud.* 10: 88-100.
16. **Chentli, F., Azzoug, S., Amani, M. E. A., & Elgradechi, A. (2013).** Diabetes mellitus and Ramadan in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(Suppl1), S295– S298.
17. **Chun, Y., Hanbin, L., Zhihai, W., Wanying, Z., Kun, Z., Jianhua, M., Ying, Z., Jing, P., Xiaofeng, L., Hongyan, L., Xiaofeng, J. (2012).** Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London* 12, 568–571.
18. **Daisy P, Feril G, Jeeva K. (2013).** hypolipidémie and hepatoprotective effects of cassia auriculata linn bark extracts on Streptozotocine induced diabetics in male wister albinos rats. *Asian J Pharm Clin Res*; 6 (2) : 43-48.
19. **Daisy, P., Santosh, K., Rajathi, M. (2009).** Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Clitoria ternatea* Linn. in alloxan-induced diabetic rats. *African J. Microbiol. Res.* 3, 287–291.
20. **Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. (2010).** Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299(5):E685–94.
21. **Emanuele, N., Sacks, J., Klein, R., Reda, D., Anderson, R., Duckworth, W., Abraira, C. (2005).** Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 28, 1954–8.
22. **El Mesallamy HO, El-Demerdash E, Hammad LN, El Magdoub HM. (2010).** Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and makers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 2: 1-11.
23. **FID, 6ème édition. (2013).** Prévalence mondiale du diabète en 2013 et estimations pour 2035.

- 24. FID DIABETES ATLAS. (2015).** Seventh Edition.
- 25. François, P., Jacques, B. (2013).** Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger.
- 26. Goldberg IJ. (1996).** Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 37 : 693-707.
- 27. Halimi,S, Studer.N, Faure.P.(2010).** Fructose: Effect of fructose-rich diet on the incidence of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular and renal risks.*Médecine des maladies Métabolique.*
- 28. Hameed I, Masoodi SR, Mir S a, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai B a. (2015).** Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes* 6: 598–612.
- 29. Hansen, T.K., Moller, N. (2010).** Acute Metabolic Complications of Diabetes: Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemia., In Textboo. ed.
- 30. Harding, S., Greenwood, R., Aldington, S., Gibson, J., Owens, D., Taylor, R., Kohner, E., Scanlon, P., Leese, G. (2003).** Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med.* 20, 965–71.
- 31. Havel PJ. (2005).** Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.*63:133–57.
- 32. Jani Y, Xhunga S, Serani A, Pocesta B, Ferati F, Lala D, Zeqiri A, Mirto A, A Rexhepi, A Kamberi .(2017).**Control of Diabetic Dyslipidemia among Type-II Diabetics in Western Region of the Republic of Macedonia. *Advances in Diabetes and Metabolism* 5(2): 31-38.
- 33. K.-A. Le. (2008).** Consommation de fructose : facteur déclenchant du syndrome métabolique ? *Obes.*3: 276–279.
- 34. Kannappan S, Anuradha CV. (2009).** Insulin sensitizing actions of fenugreek seed polyphenols, quercetin & metformin in a rat model and metformin in rat model. *Indian J Med Res.* 129: 401-408.
- 35. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. (2009).** Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 15: 4137–42.
- 36. Keller, U., SZinnai, G., Bilz, S., Berneis, K. (2003).**Effects of changes in hydration on protein, glucose and lipid metabolism in man: impact on health. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, S69–S74.

37. **Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. (2000).** Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem.* 275: 8456-8460.
38. **Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y. (2006).** Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* 104: 119–123.
39. **Kirigia J.M, Sambo, H.B, Sambo, L.G, & Barry, S.P. (2009).** The Economic Burden of Diabetes Mellitus in the WHO African Region. *BMC santé internationale et droits de l'homme. BMC Int Health Hum Rights;* 9: 6.
40. **Kitabchi, A., Umpierrez, G., Fisher, J., Murphy, M., Stentz, F. (2008).** Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 1541–52. doi:10.1210/jc.2007-2577.
41. **Koeck T, Willard B, Crabb JW, Kinter M, Stuehr DJ, Aulak KS. (2009).** Glucose-mediated tyrosine nitration in adipocytes: targets and consequences. *Free Radic Biol Med.* 1;46(7):884–92.
42. **Langin, D., Larrouy, D., Barbe, P., Millet, L., Viguerie-Bascands, N., Andreelli, F., Laville, M., and Vidal, H. (1999).** Uncoupling protein-2 (UCP2) and uncoupling protein-3 (UCP3) expression in adipose tissue and skeletal muscle in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 6, S64-67.
43. **Langin, D., Dicker, A., Tavernier, G., Hoffstedt, J., Mairal, A., Ryden, M., Arner, E., Sicard, A., Jenkins, C. M., Viguerie, N., et al. (2005).** Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes* 54, 3190-3197.
44. **Lê KA, Tappy L. (2007).** Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 10:210-4.
45. **Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. (2004).** Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol;* 92(1):1-21.
46. **Luo J, Rizkalla SW, Lerer-Metzger M, Boillot J, Ardeleanu A, Bruzzo F, Chevalier A, Slama G. (1994).** «A fructose-rich diet decreases insulin-stimulated glucose incorporation into lipids but not glucose transport in adipocytes of normal and diabetic rats». *American Institute of Nutrition*, 0022-3166/95, 164-171.
47. **Mathe D, Serougne C, Ferezou J. (1991).** Lipolytic activities in rats fed a sucrose rich diet supplemented with either cystine or cholesterol: relationships with lipoprotein profiles. *Ann Nutr Metab.* 35: 165-173.
48. **Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. (2002).** Lipoprotein lipase : structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 80,753-769.

- 49. Mellouk Z, Ait Yahia D, Boukortt FO, Benaicha N, Madani Z, Bouchenak M. (2009).** Dietary sardine (sardine pilchardus) protein attenuates hyperglycemia and hyperlipidemia and ameliorates tissue morphology changes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Met Funct Res Diab.* 2: 45-54.
- 50. Mellouk.Z. (2013).** Effets de la supplémentation en compléments alimentaires à base d'acides gras polyinsaturés 3 et d'acides gras linoléique conjugués sur la réponse métabolique et oxydative : application sur un modèle animal de syndrome métabolique induit par du fructose.
- 51. Michael, J., Fowler, M. (2008).** Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin. Diabetes* 26, 77–82.
- 52. Miyoshi H, Souza SC, Zhang HH, Strissel KJ, Christoffolette MA, Kovan J, Rudish A. (2006).** Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanism. *J Biol Chem.* 281 : 15837-44.
- 53. Mohamed, E., Mohamed, M., & Rashid, F. A. (2004).** Dyslipidaemic Pattern of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS,* 11(1), 44–51.
- 54. Moller, N., Foss, A., Gravholt, C., Mortensen, U., Poulsen, S., Mogensen, C. (2005).** Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complicat.* 19, 361–3.
- 55. Monnier, L., Thuan ., J. (2007).** Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. *Complications of diabetes. Rev Prat* 57, 653–64.
- 56. Montonen J, Järvinen R, Knekt P, Heliövaara M, Reunanen A. (2007).** Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr* 137: 1447–54.
- 57. Nakagawa T, Hu H, Zharitov S. (2006).** A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol renal Physiol.* 290: F625-F631.
- 58. Nakayama T, Kosugi T, Gersh M. (2010).** Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 298: 712-720.
- 59. Orban, J.C., Ichai, C. (2008).** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Reanimation* 17, 761–767. doi:10.1016/j.reaurg.2008.09.006.
- 60. Pagliassotti MJ, Horton TJ. (2004).** Sucrose, insulin action and biologic complexity. *Rec Res Dev Physiol* 2: 337-53.
- 61. Parks EJ, Hellerstein MK. (2000).** Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 71: 412-433.

- 62. Pulinilkunnil T, Rodrigues B. (2006).** Cardiac lipoprotein lipase : metabolic basis for diabetic heart diseases. *Cardiovasc Res.* 69,329-340.
- 63. Raccach, D. (2004).** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinol.* 1, 29–42. doi:10.1016/j.emcend.2003.10.003.
- 64. Ruxton CH, Gardner EJ, McNulty HM. (2010).** Is sugar consumption detrimental to health? A review of the evidence 1995–2006. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 50(1):1–19.
- 65. Saltiel a R. (2001).** New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 104: 517–29.
- 66. Sanadhya I, Lobo V., Bhot M., Varghese J., Chandra N. (2013).** Antidiabetic activity of anthocephalus indicus a rich fruits in alloxan induced diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 5(2): 519-523.
- 67. Sebastien Riviere. (2015).** Conséquences d'un régime diabétogène enrichi en fructose sur la muqueuse olfactive : aspects anatomiques, fonctionnels et comportementaux. NC. Université de Bourgogne.
- 68. Selihil Z, Berrahol M, El Achhab Y, Nejari C, Lyoussi B. (2015).** Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ? *Médecine des maladies Métaboliques.* Vol 9, No 8: 792-797.
- 69. Sengens C, Berlan M, de Glisezinski I, et al. (2000).** Natriuretic peptides : a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 14: 1345-51.
- 70. Shaw J.E, Sicree R.A, Zimmet P.Z.( 2010.).** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4–14.
- 71. Shirwaikar, A., Rajendran, K., Kumar, C.D., Bodla, R. (2004).** Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin – nicotinamide type 2 diabetic.
- 72. Stanhope KL, Havel PJ. (2008).** Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr.* 88(6): 17335-17375.
- 73. Stanhope KL, Havel PJ. (2009).** Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 139: 1236S–1241S.
- 74. Stein Y, Stein O. (2003).** Lipoprotein lipase and atherosclerosis. 170, 1-9.
- 75. Stralfors P, Belfrage P. (1983).** Phosphorylation of hormone-sensitive lipase by cyclic AMP-dependant protein kinase. *J Biol Chem.* 258 : 15146-15152.

- 76. Stratton, I., Kohner, E., Aldington, S., Turner, R., Holman, R., Manley, S., Matthews, D. (2001).** UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44, 156–63.
- 77. Szkudelski, T. (2001).** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50, 537–546. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x
- 78. Tappy L, Le KA. (2010).** Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 90(1):23–46.
- 79. Tappy L, Lê K a, Tran C, Paquot N. (2010).** Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition* 26: 1044–9.
- 80. Taylor F. (1985).** Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry.* 148: 149-153.
- 81. Tietz NW, Astles JR, ShueyDF. (1989).** Lipase activity measured in serum by a continuous monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem.* 35:1688-1693.
- 82. Todkar SS. (2016).** Diabetes mellitus the ‘Silent Killer’ of mankind: An overview on the eve of upcoming World Health Day!. *J Med Allied Sci ;* 6 (1): 39-44
- 83. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. (2009).** The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 332: 145–59.
- 84. Tripathi, B., Srivastava, A. (2006).** Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 12, 130–47.
- 85. Usi, H. (2014).** Coma hyperosmolaire.
- 86. Vaag A, Lund SS. (2007).** Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 912–20.
- 87. Vasdev S, Longerich L, Gill V. (2004).** Prevention of fructose-induced hypertension by dietary vitamins. *Clin Biochem.* 37(1):1–9.
- 88. Vergès B. (2005).** New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabet Metab.* 31:429–39.
- 89. Vergès B. (2007).** Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme.* 9–16.
- 90. Wang C-H, Wang C-C, Wei Y-H. (2010).** Mitochondrial dysfunction in insulin insensitivity: implication of mitochondrial role in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1201: 157–65.

- 91. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. (2010).** Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA*. 303(15):1490–7.
- 92. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004).** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27(2): 1047-1053.

# Annexes

**Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.**

	<b>Témoins</b>	<b>Diabétiques</b>
<b>Glucose (mmol/l)</b>	87,76 ±4,25	185,41 ±15,71**

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0,05 et hautement significative à p<0,01.

**Tableau A2 : Teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine chez les rats témoins et expérimentaux.**

	<b>Témoins</b>	<b>Diabétiques</b>
<b>Urée (mg/dL)</b>	34,63±2,9	44,55±18,04**
<b>Acide urique (mg/dL)</b>	6,57±0,71	16,97±2,7***
<b>Créatinine (mg/dL)</b>	4,78±0,08	9,63±0,04***

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0,05 et hautement significative à p<0,01.

**Tableau A3 : Teneurs plasmatiques en lipides chez les rats témoins et expérimentaux.**

	<b>Témoins</b>	<b>Diabétiques</b>
<b>Cholestérol total (mg/dL)</b>	35,18±3,33	53,55±7,09***
<b>Triglycérides (mg/dL)</b>	32,52±2,02	87,12±2,14***

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0,05 et hautement significative à p<0,01.

**Tableau A4: Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du foie et l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.**

	<b>Témoins</b>	<b>Diabétiques</b>
<b>LPL (nmol/min/g)</b> <b>Foie</b>	180,35±4,78	687,78±15,47***
<b>LSH (nmol/min/g)</b> <b>Tissu adipeux</b>	41,57±2,16	54,73±7,44***

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0,05 et hautement significative à p<0,01.

## Résumé

### Altérations métaboliques chez les rats diabétiques

Le diabète est une épidémie mondiale, comme la décrit l'OMS, il peut être défini comme un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance. Son mauvais contrôle expose, de manière exponentielle, et à long terme à l'émergence de multiples complications chroniques et métaboliques. Le but de cette étude est d'explorer les anomalies métaboliques dans un modèle animal de diabète induit par voie nutritionnelle. Pour cela, nous avons réalisé cette étude sur deux lots de rats « Wistar » ; un lot témoin et un lot expérimental. Après deux d'expérimentation, les rats sont sacrifiés et les différents paramètres sont déterminés. A partir de l'analyse des résultats, le diabète a provoqué chez les rats expérimentaux une perturbation du métabolisme glucidique et lipidique traduisant par une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, et une augmentation de la teneur plasmatique en triglycérides. Ceci est accompagné par un dysfonctionnement de la fonction rénale associée à l'augmentation des teneurs plasmatiques en urée, acide urique et en créatinine. Le diabète a aussi perturbé l'activité enzymatique des lipases liées à l'augmentation de la LPL et LHS associées à une accumulation des lipides au niveau hépatique et adipocytaire. En conclusion, le diabète accentue les anomalies métaboliques chez les rats expérimentaux.

**Mots clés :** diabète, rats « Wistar », Paramètres biochimiques.

#### ملخص

##### التغيرات الأيضية في الجرذان المصابة بداء السكري

مرض السكري هو وباء عالمي، كما وصفته منظمة الصحة العالمية يمكن تعريفه على أنه حالة من النقص النسبي أو المطلق لإفراز الأنسولين الداخلي سواء كان مقترناً بمقاومة الأنسولين أم لا ويكشف ضعف سيطرتها بشكل كبير وعلى المدى الطويل ظهور مضاعفات استقلابية ومزمنة عديدة. الغرض من هذه الدراسة هو استكشاف تشوهات التمثيل الغذائي في نموذج حيواني لمرض السكر الدراسة على دفعتين من فئران "ويستار". دفعة تحكم ودفعة تجريبية. اثنتين تجريبية، يتم الناجم عن التغذية لهذا قمنا بهذه التضحية بالفئران ويتم تحديد المعلمات المختلفة. من تحليل النتائج ، تسبب مرض السكري في الفئران التجريبية في حدوث اضطراب في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون مما أدى إلى ارتفاع السكر في الدم ، وفرط كوليسترول الدم ، وزيادة في محتوى البلازما من الدهون الثلاثية. ويرافق ذلك خلل في وظائف الكلى يرتبط بزيادة مستويات البلازما في اليوريا وحمض اليوريك والكرياتينين. المرتبط بتراكم الدهون في الكبد LHS و LPL كما أدى مرض السكري إلى تعطيل النشاط الإنزيمي لليياز المرتبط بزيادة الخلايا الدهنية. في الختام ، يبرز مرض السكري تشوهات التمثيل الغذائي في الفئران التجريبية.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري ، فئران "ويستار" ، المعايير البيوكيميائية.

#### Abstract

##### Metabolic alterations in diabetic rats

Diabetes is a global epidemic, as described by the WHO, it can be defined as a state of relative or absolute deficiency of endogenous insulin secretion, coupled or not with a state of insulin resistance. Its poor control exposes exponentially and in the long term the emergence of multiple chronic and metabolic complications. The purpose of this study is to explore metabolic abnormalities in an animal model of nutritionally induced diabetes. For this, we carried out this study on two batches of "Wistar" rats; a control batch and an experimental batch. After two experiments, the rats are sacrificed and the different parameters are determined. From the analysis of the results, diabetes caused in the experimental rats a disturbance of the carbohydrate and lipid metabolism, resulting in hyperglycemia, hypercholesterolemia, and an increase in the plasma content of triglycerides. This is accompanied by dysfunction of kidney function associated with increased plasma levels of urea, uric acid and creatinine. Diabetes has also disrupted the enzymatic activity of lipases linked to the increase in LPL and LHS associated with an accumulation of lipids in the liver and adipocytes. In conclusion, diabetes accentuates metabolic abnormalities in experimental rats.

**Key words:** diabetes, "Wistar" rats, Biochemical parameters.