

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique*

*Université Mentouri Constantine*

*Faculté des sciences de la nature et de la vie*

*Département de biologie animale*

*N° d'ordre:*

*N° de série:*

*Thèse en vue de l'obtention du diplôme de magistère en biologie  
cellulaire et moléculaire*

*Option: Toxicologie cellulaire*

### *Thème*

*Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus  
diabétiques par l'injection de la streptozotocine*

*Présenté par: Hamadi Nacereddine*

*Date de soutenance:*

*Devant le jury*

*Dr Abidli .N*

*Président*

*Université Constantine*

*Dr. Khelifi Touhami .f*

*Rapporteur*

*Université Constantine*

*Dr Lahwel .M*

*Examineur*

*Université Jijel*

*Dr Boulebda. N*

*Examineur*

*Université Constantine*

*Année universitaire 2009-2010*

# **TABLE DES MATIERES:**

**Index des figures.**

**Index des tableaux.**

**Abréviations.**

**I-Introduction**

**II-Rappels bibliographiques.**

<b>1-Diabète mellitus.....</b>	<b>02</b>
<b>1-1-Diabète Type 1.....</b>	<b>02</b>
1-1-1-Facteurs génétiques .....	03
1-1-2-Facteurs immunitaire .....	03
1-1-3- facteurs environnementaux .....	05
<b>1-2-Diabète de Type 2 .....</b>	<b>06</b>
1-2-1-Résistance à l'insuline .....	06
1-2-2-Dysfonction de la cellule $\beta$ .....	08
1-2-3-Surproduction hépatique de glucose .....	09
<b>2-Stress oxydant .....</b>	<b>10</b>
<b>2-1-Définition .....</b>	<b>10</b>
<b>2-2-Les radicaux libres.....</b>	<b>10</b>
2-2-1-Origine et destinée des ERO.....	10
2-2-2- Les différents radicaux libres oxygénés .....	13
<b>2-3- Marqueurs du stress oxydatif.....</b>	<b>16</b>
2-3-1-Oxydation des protéines.....	16
2-3-2- Peroxydation lipidique .....	16
<b>2-4-Systèmes de défense antioxydante.....</b>	<b>17</b>
2-4-1- Antioxydants enzymatiques.....	18

2-4-2- Antioxydants non enzymatiques .....	20
<b>3-Diabète et stress oxydatif .....</b>	<b>22</b>
3-1-Glycation (glycosylation) .....	22
3-2-les AGE-RAGE .....	24
3-3-Augmentation de la voie de polyol .....	25
3-4-L'épuisement des anti-oxydant sérique et cellulaire .....	26
3-5-Oxydation de l'DNA et le dysfonctionnement.....	27
mitochondriale au cours du diabète	
<b>4-Resveratrol.....</b>	<b>28</b>
4-1-Sources de resvératrol .....	28
4-2-Structure du resvératrol .....	29
4-3-Activités biologiques.....	29
4-3-2-Activités anti-oxydantes.....	31
<b>III-Matériels et méthodes .....</b>	<b>34</b>
<b>1-Matériels .....</b>	<b>33</b>
1-1-Les Animaux.....	33
1-2-Produits chimiques et ses sources.....	33
<b>2-Méthodes .....</b>	<b>34</b>
2-1-Traitement des animaux .....	34
2-1-1-Induction du diabète mellitus Expérimentale .....	34
2-1-2-préparation de l'homogénat .....	35
2-2-Analyse biochimique .....	35
2-2-1-Estimation des protéines totales.....	35
2-2-2-Estimation du Cholestérol.....	36
2-2-3-Détermination du HDL cholestérol .....	38
2-2-4-Détermination des triglycérides .....	40
2-2-5-Estimation de malondialdehyde.....	41
2-2-6-Détermination du glutathion réduit (GSH) .....	43

2-2-7-Estimation de l'activité de superoxide dismutase du foie.....	44
2-2-8-Estimation de l'activité du catalase cytosolique .....	46
2-2-9-Estimation de l'activité du glutathione-S-transférase.....	47
<b>IV-Résultats .....</b>	<b>48</b>
1-La concentration plasmatique du glucose .....	48
2-Teneurs plasmatiques en cholestérol total .....	49
3-Teneurs plasmatiques en triglycérides plasmatique.....	50
4-Teneurs plasmatiques en lipoprotéine de haute densité.....	51
5-Concentration des protéines totales hépatique .....	52
6-Concentration du glutathion réduit .....	53
7-Concentration du superoxide dismutase cytosolique du foie.....	54
8-Concentration du catalase cytosolique du foie .....	55
9-Concentration du glutathione-S-transférase du foie .....	56
10-Concentration du MDA du foie .....	57
<b>V-Discussion .....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	

## **Abréviations:**

**ADN** : Acide **D**ésoxyribo**N**ucléique.

**ADP** : Adénosine **D**iphos**P**hate.

**AGE** : **A**dvanced **G**lucated **E**nd product.

**β** : **B**eta.

**C**: **C**oncentration.

**C°** :dégrée **C**elsius.

**CAT**: **C**atalase.

**1CDNB**: 1-**C**hloro-2,4-**D**i**N**itro**B**enzène.

**Cl**:**C**hlore.

**CHE** : **C**Holesterol **E**sterase.

**CHO**: **C**Holesterol **O**xidase.

**CT**: **C**olestérol total.

**Cu<sup>+2</sup>** :**C**uivre.

**Δ** :**D**elta .

**dl** : **d**écilitre.

**DT 1**: **D**iabète de **T**ype **1**.

**DTNB** : **D**i**T**hio bis (Acide 2-**N**itro**B**enzoïque)

**ES**:**E**rreur **S**tandard.

**g**:**g**ramme.

**GABA** : **G**lutamic **A**mino**B**uturic **A**cid.

**GAD**: **G**lutamic **A**cid **D**écarboxylase

**GK** : **G**lycero**K**inase.

**GLUT 4** :**G**LUcose **T**ransportor.

**GPO**: **G**lycerol-3-**P**hosphate **O**xidase.

**GSH** : **G**lutathion

**GST** : **G**lutathion-**S**-**T**ransférase.

**e<sup>-</sup>** : **e**lectron.

**ERO** :**E**spece **R**eactive **O**xylene.

**Fe<sup>+2</sup>** :**F**er .

**H<sup>+</sup>** :proton d'**H**ydrogene.

**HDL** : **H**igh **D**ensity **L**ipoprotein.

**H<sub>2</sub>O** :molecule d'eau.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** :Eau oxygénée.

**IL**:**I**nter**L**eukine .

**Kg**:**K**ilogramme.

**LDL** : **L**ow **D**ensity **L**ipoproteine.

**Log**:**L**ogarithme nepirien.

**LPL**: **l**i**P**oprotein**L**ipase.

**M** : **M**olaire.

**MDA**: **M**alon**D**i**A**ldéhyde.

**mg** : **m**illigramme.

**min** :minute.  
**µl** :microlitre.  
**ml** :milliliter.  
**Mn** : Manganèse.  
**NFKβ** : Nuclear Factor Kappa β.  
**Ni** : Nickel.  
**nm** :nanomètre.  
**NO** : MonOxyde d'azote.  
**NO<sub>2</sub>** : Nitrique DIOxyde.  
**NADPH** :Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit.  
**O<sub>2</sub>** :Oxygène.  
**O<sub>2</sub><sup>•</sup>** :Radical superoxyde .  
**•OH** :Radical hydroxyl .  
**OHCl** : Oxydants Chlorés.  
**ONOO<sup>-</sup>** :Peroxynitrite.  
**%** : pourcentage.  
**PH**:Potentiel d'Hydrogene.  
**POD**: PerOxiDase.  
**PL** : PhosphoLipides.  
**γ**:Sigma.  
**ROS** :Reactive Oxygen Species .  
**Q10**: Quinone 10.  
**RAGE** :Receptor of Advanced Glucated End product.  
**R** :Reagent.  
**rpm**: Rotations par minute.  
**Sec** :seconde.  
**SOD** : SuperOxyde Dismutases.  
**stand**: standard.  
**STZ** :STreproZotocine.  
**t**:temps.  
**TG**: TriGlycérides.  
**TNF α** : Tumor Nucrosis Factor.  
**U**:Unite internationale.  
**USA**:United States of America.  
**UV** :Ultra-Violet.  
**VLDL** : Very Low Density Lipoproteine..  
**Zn**: Zinc.

## **Index des figures:**

<b>Fig.01: La destruction des cellules B par le système auto-immunitaire .....</b>	<b>05</b>
<b>Fig.02: Les mécanismes moléculaires proposés de la résistance à l'insuline .....</b>	<b>07</b>
<b>Fig.03: Voie métabolique de l'oxygène et des ERO (espèces réactives de l'oxygène).....</b>	<b>11</b>
<b>Fig.04: Origines et actions des ERO .....</b>	<b>12</b>
<b>Fig.05: Les trois types de la SOD .....</b>	<b>19</b>
<b>Fig.06: Régénération du tocophérol (vit. E) par l'acide ascorbique (vit. C).....</b>	<b>21</b>
<b>Fig.07: Les principales étapes de formation des AGE .....</b>	<b>23</b>
<b>Fig.08: Interactions des AGES avec les RAGEs et la production des ROS.....</b>	<b>24</b>
<b>Fig.09: Activation de la voie des polyols comme conséquence de l'hyperglycémie.....</b>	<b>26</b>
<b>Fig.10: Production de l'anion superoxyde par la mitochondrie suite à l'hyperglycémie.....</b>	<b>27</b>
<b>Fig.11: Structure du resvératrol .....</b>	<b>29</b>
<b>Fig.12: Les différentes activités du resvératrol .....</b>	<b>31</b>
<b>Fig.13: Potentiel antioxydant du resvératrol .....</b>	<b>32</b>
<b>Fig.13: La variation de la concentration du glucose au niveau du sang .....</b>	<b>48</b>
<b>Fig.14: La variation de la concentration du cholestérol au niveau du sang .....</b>	<b>49</b>
<b>Fig.15: La variation du pourcentage de la concentration des triglycérides au niveau du sang.....</b>	<b>50</b>
<b>Fig.16: La variation du pourcentage de la concentration des lipoprotéines au niveau du sang.....</b>	<b>51</b>
<b>Fig.17: La variation du pourcentage de la concentration des protéines totales au niveau du foie .....</b>	<b>52</b>
<b>Fig.18: La variation du pourcentage de la concentration du glutathion réduit au niveau du foie.....</b>	<b>53</b>
<b>Fig.19: La variation du pourcentage de la concentration du glutathion réduit au niveau du foie.....</b>	<b>54</b>
<b>Fig.20: La variation du pourcentage de la concentration du catalase au niveau du foie .....</b>	<b>55</b>

<b>Fig.21: La variation du pourcentage de la concentration</b> <b>du glutathion-s-transférase au niveau du foie .....</b>	<b>56</b>
<b>Fig.22: La variation du pourcentage de la concentration du MDA</b> <b>au niveau du foie .....</b>	<b>57</b>

## **Index des tableaux**

<b>Tableau.01: Les quantités utilisées dans le test du dosage des protéines totales.....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau.02: Les quantités utilisées dans le test du dosage du Cholestérol .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau.03: Les quantités utilisées dans le test du dosage du HDL-Cholestérol .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau.04: Les quantités utilisées dans le test du dosage des triglycérides .....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau.05: La concentration plasmatique du glucose.....</b>	<b>49</b>
<b>Tableau.06: Teneurs plasmatiques en cholestérol total (CT).....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau.07: Teneurs plasmatiques en triglycérides (TG) .....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau.08: Teneurs plasmatiques en lipoprotéine de haute densité (HDL).....</b>	<b>52</b>
<b>Tableau.09: Concentration des protéines totales hépatique.....</b>	<b>53</b>
<b>Tableau.10: Concentration du glutathion réduit .....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau.11: Concentration du superoxide dismutase cytosolique du foie.....</b>	<b>55</b>
<b>Tableau.12: Concentration du catalase cytosolique du foie .....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau.13: Concentration du glutathion-S-transférase du foie .....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau.14: Concentration De MDA du foie .....</b>	<b>58</b>

## **1-Diabète mellitus:**

Le diabète mellitus est l'une des maladies les plus fréquentes dans toutes les populations de tous les âges. C'est un syndrome métabolique causé par une sécrétion inadéquate d'insuline ou l'altération de son action ou les deux, il est caractérisé par l'hyperglycémie (**Mandrup-poulsen,T.2003**) (**Donath and Eshes.2006**).

Actuellement le diabète affecte une estimation de 171 millions d'individus dans le monde entier (**Joner and Patrick.1991**). Selon les dernières imprévisions, 220 millions individus seront touchés par la maladie d'ici à 2010 ou le doublement des cas de diabètes d'ici à 2030 (**Rajpad et al.2005**).

On peut diviser le diabète en deux principaux types, type 1 et 2 qui ont de très différentes causes (**Recep.2008**) , il existe un autre type connu sous le nom de diabète gestationnel.

### **1-1-Diabète Type 1 :**

Ce type 1 connue auparavant comme diabète juvénile, diabète dépendent de l'insuline, il est caractérisé par la destruction auto-immunitaire des cellules productrice de l'insuline suite de l'infiltration des macrophages dans les ilots de Langerhans ,10% des cas diabétiques sont affectés par ce type (**Kathelen.G.2006**) (**Athanasius et al.2005**)(**Abulafia-Lapid et al.1999**)

Le développement de ce type passe par plusieurs étapes (**Devendra and Eisenbarth.2003**) (**Abner L.N.2002**) :

- ❖ Susceptibilité génétique.
- ❖ Déclenchement.
- ❖ Activation anti-immunitaire.
- ❖ La perte de la fonction des cellules  $\beta$ .
- ❖ Manifestation du diabète.

Le taux de destruction des cellules  $\beta$  varie de patient à l'autre, mais tend à être plus agressive chez les enfants. Alors la maladie souvent présente pendant l'enfance et l'adolescence, cependant il peut se développer à un âge plus avancé de différents déterminants génétique et environnementaux (Mandrup-poulsen.2003) (McCarty M.I.2004) (Frances and patrick.2004) (Athanasius et al.2005).

### **1-1-1-Facteurs génétiques:**

La contribution génétique de l'atteinte par ce type a été démontré par des études sur les jumeaux où le taux de concordance diffère d'une manière significative entre les monozygotiques (environ 50%) et les jumeaux dizygotiques (6%). Avant l'âge de six ans le risque de premier jumeau de développer ce type est de moins de 5% . Alors que , le risque du deuxième jumeau de développer la maladie à 50% dans le cas des jumeaux monozygotiques,l'expression des anticorps anti cellules  $\beta$  est corrélée directement avec la progression du diabète.

### **1-1-2-Facteurs immunitaire:**

Le type de type 1 est une maladie auto-immunitaire dans laquelle les ilots pancréatiques montrent une infiltration abondante des cellules mononuclées qui comprennent des cellules dendritique, des macrophages et des cellules T (Figure-1).

Bien que la destruction des cellules  $\beta$  par médiation des cellules T, l'implication des anticorps ont été d'une grande importance en permettant un diagnostique précis et la prédiction des individus risqué de développer ce type.

### **Anti-corps anti insuline IAA:**

Chez les patients T1D, l'insuline est la première protéine contre laquelle une réaction auto-immunitaire a été documentée (**Cox et al.2001**) (**Pugliese and Eisenbarth.2004**).

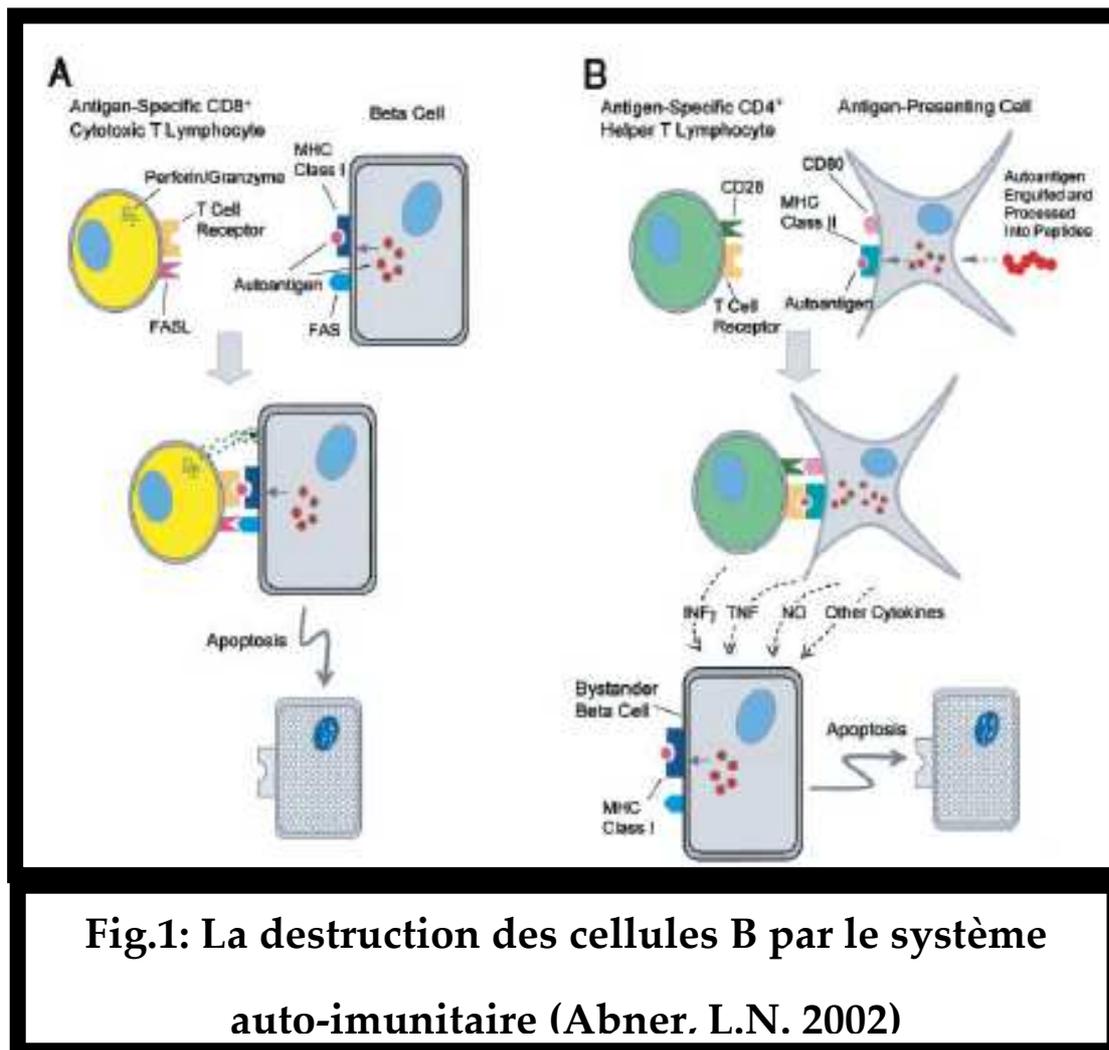
En utilisant d'un système amélioré de dosage, près 70% de patients nouvellement diagnostiqués ont des anticorps circulants contre l'insuline (**She and Marron.1998**).

### **Anti-corps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD) :**

GAD existe sous deux formes : GAD65, 585 acides aminés et GAD67, 595 acides aminés. Uniquement cette enzyme se trouve dans les cellules  $\beta$  de l'homme. GAD est l'enzyme nécessaire à la conversion de l'acide glutamique en acide aminobutyrique (GABA). GAD est exprimée dans le système nerveux périphérique des îlots pancréatiques et les cellules épithéliales de la trompe de Fallope et les spermatozoïdes. Ainsi contrairement à l'insuline, ce n'est pas une protéine spécifique (**Hagopian et al.1993**).

### **Anti-corps Anti-ICA69:**

L'expression de cette protéine ICA69 est détectée dans les cellules  $\beta$  et le cerveau, à des faibles quantités au niveau du cœur, la thyroïde et les reins. Les sujets à risque de développer le diabète de type 1 ont montré la présence des anticorps ICA69, dans 43% des cas ICA<sup>+</sup> ont développé plus tard le DT1. Les études ultérieures ont montré que 30% des patients T1D récemment diagnostiqués ont des anticorps anti-ICA69 (**Roep et al.1996**).



**Fig.1: La destruction des cellules B par le système auto-immunitaire (Abner. L.N. 2002)**

### 1-1-3- Facteurs environnementaux:

La prédisposition génétique n'est pas seule responsable du diabète de type 1; car la concordance pour cette maladie chez les jumeaux monozygotes ne dépasse pas 40 %. Ceci souligne le rôle non exclusif de la génétique et la probable responsabilité de l'environnement.

Expérimentalement, le diabète de type 1 peut être induit chez l'animal par une infection virale. Chez l'homme, le rôle des virus est suggéré par des observations de diabète survenu au cours des infections virales (oreillons, rubéole congénitale, etc.) et par la recrudescence saisonnière des nouveaux cas. L'hypothèse avancée est celle d'un mimétisme entre la structure antigénique de

ces virus, contre laquelle se développent les anticorps, et celle des cellules B. Cependant, les cas où l'implication formelle de virus dans l'éclosion d'un diabète de type 1 restent anecdotiques (**Nienke et al .2006**).

La toxicité des nitrosamines a été avancée car il a été observé, en Islande, que les enfants dont les mères ont consommé de la viande fumée au cours de leur grossesse font plus souvent un diabète de type 1. Dans les pays scandinaves, il a été noté une prévalence plus élevée de diabète de type 1 chez les nourrissons nourris au lait de vache que chez ceux qui étaient allaités par leur mères. La démonstration de la présence au diagnostic d'anticorps anti-albumine bovine a fait suspecter un rôle toxique de certaines protéines du lait de vache. En fait, une partie de la molécule d'albumine bovine présenterait des analogies de structure avec certaines protéines des cellules B et pourrait ainsi s'avérer immunogène (**Michel, R. 2001**).

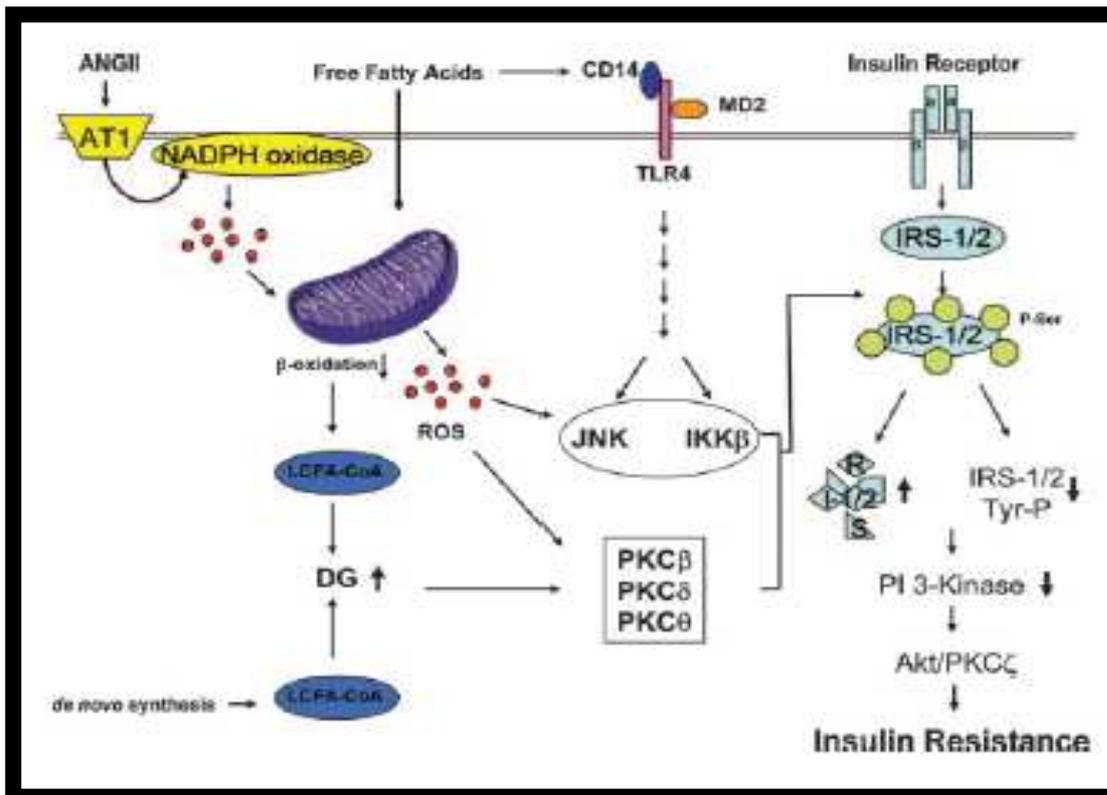
## **1-2- Diabète de type 2 :**

Le diabète de type 2 apparait généralement à l'âge adulte, voire avancé, chez des individus obèses la plupart du temps ; c'est généralement le résultat d'une résistance à l'insuline associée à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline (**Jiwa, F.1997**). Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue dans toutes les régions du globe. Comme il est fréquemment asymptomatique, on estime qu'il existe près de 50 % des cas qui ne sont pas diagnostiqués .Il existe probablement plusieurs étiologies spécifiques au diabète de type 2 :

### **1-2-1-Résistance à l'insuline:**

La résistance à l'insuline est présenté chez toute personne obèse, hypertendue ou diabétique de type 2. Cette résistance semble être un phénomène précoce dans l'évolution du diabète de type 2 (**Dagogo-Jack and Santiago**).

1997). Les mécanismes actuellement reconnus à l'origine de la résistance à l'insuline sont, d'une part, la présence d'un défaut de phosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline au niveau du foie ou son forte dégradation (Zhande et al.2002), au niveau des muscles et des tissus adipeux d'autre part, une altération du métabolisme du glucose par la voie oxydative et non oxydative au niveau de la cellule. Plus récemment le TNF  $\alpha$  a été impliqué comme médiateur de l'insulino-résistance (Figure-2) (Hotamisligil et al.1993).



**Fig-2 : Les mécanismes moléculaires proposés de la résistance à l'insuline (Jeong et al.2008)**

Son expression est très augmentée chez les patients obèses qui présentent une résistance à l'insuline. De plus l'administration intraveineuse de TNF $\alpha$  induit une résistance à l'insuline chez des individus normaux (Paquot and Tappy .2005) (Schreyer et al.1998). Par contre, on n'a pas

retrouvé des mutations au niveau du récepteur à l'insuline, ni du transporteur transmembranaire du glucose (GLUT 4) pour expliquer cette résistance chez les patients diabétiques de type 2 (**Dagogo-Jack and Santiago. 1997**).

### **1-2-2-Dysfonction de la cellule $\beta$ :**

La sécrétion de l'insuline suite à une charge en glucose se fait en deux phases. La première phase, précoce, dure 10 minutes et la seconde phase, plus tardive, persiste toute la durée de la stimulation par le glucose. La première phase évite l'élévation de la glycémie postprandiale; cette phase est précocement perdue chez le diabétique de type 2 (**Kahn et al .2001**) (**Pratley and Weyer.2001**).

Plus tard ce sont les deux phases qui sont altérées. La pathogénie de ces déficits n'est pas encore élucidée, mais une composante secondaire attribuable à la glucotoxicité semble participer au dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline, puisqu'un bon contrôle glycémique peut en améliorer sa première phase (**Dagogo-Jack and Santiago. 1997**).

Les produits normaux issus de la sécrétion de la cellule  $\beta$  comprennent outre l'insuline, la proinsuline et des produits intermédiaires de la conversion de la proinsuline en insuline. Chez les individus avec une tolérance au glucose normale; le taux de la proinsuline et des produits intermédiaires est en faible proportion (environ 10%) (**Blicklé et al .2000**).

Ce taux semble être plus élevé chez les personnes souffrantes d'intolérance au glucose et de diabète de type 2. Des études ont montré qu'une proinsulinémie augmentée pourrait être un marqueur précoce d'une dysfonction de la cellule  $\beta$  et prédire l'apparition ultérieure d'un diabète (**Buchnan and Catalano .1995**).

### **1-2-3-Surproduction hépatique du glucose:**

La production hépatique de glucose est augmentée chez les individus diabétiques de type 2 et de ceux qui souffrent d'intolérance au glucose, ce qui dénote une capacité réduite de l'insuline à supprimer la néoglucogenèse hépatique (**Meyer et al.1998**) (**Ashmore et al .1954**).

. On le traduit comme une résistance à l'insuline, et il a été associé à une diminution de l'activité de la glucokinase, enzyme spécifique des hépatocytes, dont l'activité permet l'utilisation du glucose intracellulaire grâce à une phosphorylation. Par contre, plusieurs études n'ont pas permis de monter d'anomalies au niveau des trois principales enzymes permettant la néoglucogenèse : la phosphoenolpyruvate carboxylase, la fructose 1,6-biphosphatase, et la glucose-6-phosphatase. De même, l'activité de la phosphofructokinase, de la pyruvate kinase et les taux de fructose 2, 6,-biphosphate sont similaires chez les patients diabétique de type 2 et les individus non diabétiques (**Dagogo-Jack and Santiago. 1997**).

## **2-Stress oxydant:**

### **2-1-Definition:**

Dans les systèmes biologiques ,le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes.les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acide nucleiques.les radicaux libres sont une forme particulière d'espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un électron célibataire (ou non apparié) (**Angelos et al.2005**) (**Wolin M S.1996**) (**Wolin et al .2005**) (**Wassmann et al. 2004**).

Dans le diabète, il a été observé à la fois une augmentation de la production des radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes, conduisant à une augmentation des marqueurs du stress oxydant, comme les marqueurs de la peroxydation lipidique (**Maritim et al.,2003**).

### **2-2-Les radicaux libres :**

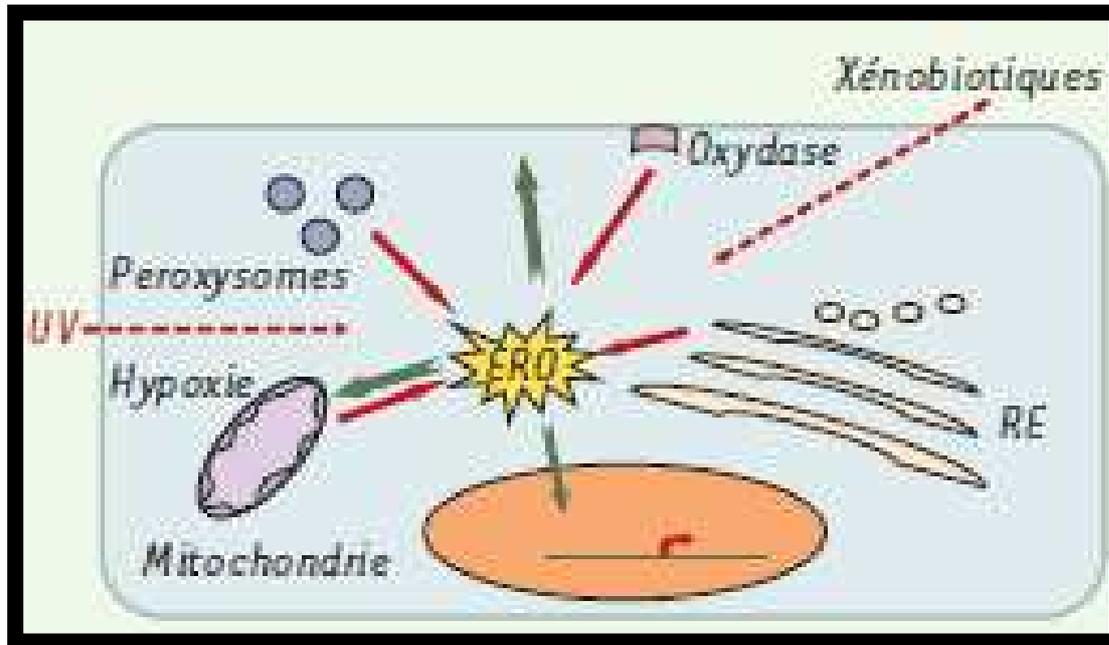
#### **2-2-1-Origine et destinée des ERO :**

La molécule de dioxygène est en réalité bi-radicalaire. Elle possède, en effet, deux électrons célibataires sur des orbitales différentes. Le dioxygène est susceptible de récupérer quatre électrons, mais ses capacités oxydantes sont limitées par une barrière cinétique importante. En présence de rayonnements,de métaux ou d'enzymes, il est capable de capter un électron pour donner le radical superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  . qui est un radical modérément réactif (**Ji, l.l.1998**).

Ce radical est le substrat d'enzymes essentielles, les superoxyde dismutases (SOD), qui le transforment en eau oxygénée  $H_2O_2$ . L'eau oxygénée peut avoir



D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des ERO, notamment les NADPH oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques. Ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO (Barouki R, Morel Y.2001) (Figure-4).



**Fig-4. Origines et actions des ERO (Barouki, R.2006).**

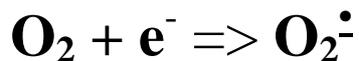
Il existe, dans la cellule, d'autres oxydants très puissants, qu'ils soient des radicaux libres ou non . Par exemple, des oxydants chlorés (HOCl) sont libérés par les macrophages et ont une activité bactéricide importante. Par ailleurs, le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques. Or, le NO interagit avec l'anion superoxyde pour donner le peroxynitrite, composé extrêmement réactif et toxique. NO et peroxynitrite interagissent avec des protéines et peuvent altérer leurs propriétés. D'autres molécules comme les hydroquinones se retrouvent sous forme de radicaux libres après leur réaction avec le radical  $\cdot\text{OH}$ . Elles sont ainsi

susceptibles de diffuser dans la cellule et d'oxyder d'autres molécules à distance, propageant ainsi une chaîne de réactions radicalaires (**Beaudeau and Vasson .2001**).

### **2-2-2- Les différents radicaux libres oxygénés :**

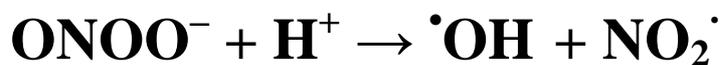
#### **Le radical anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ :**

Est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron ,c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaine respiratoire (**Harman .2000**). La principale source est l'explosion oxydative des cellules phagocytaires entrées en contact avec des antigènes ou des immun-complexes Les cellules phagocytaires connues pour produire le radical superoxyde sont les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les monocytes et les macrophages .



L' anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  joue un rôle très important dans la génération de d'autre radicaux libres tels que Le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ ,le radical hydroxyle  $\cdot OH$ , et l'oxygène singulet  $O_2^{\cdot}$  (**Stief .2003**).

L' anion superoxide capable de réagir avec l'oxyde nitrique pour former le peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) qui est capable de donner par la suite des composés très toxiques comme le radical hydroxyle et le dioxyde nitrique (**Halliwell .1997**).

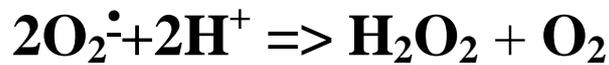


#### **Le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$ :**

il n'a pas d'électrons non appariés et n'est donc pas un radical. A pH physiologique, tout ion peroxyde formé va se protoner pour donner immédiatement du peroxyde d'hydrogène.

Au bilan, le peroxyde d'hydrogène est produit à partir du radical superoxyde en

solution aqueuse. Cet ion provoque la dismutation de l'eau pour former du peroxyde d'hydrogène. Cet ion provoque la dismutation de l'eau pour former du peroxyde d'hydrogène et du dioxygène (**Halliwell et al. 1984**). Cette réaction est catalysée par le superoxyde dismutase.



Le peroxyde d'hydrogène est un produit plus stable que les produits qui lui donnent naissance, ainsi sa réactivité est moins importante. La nature non ionique de cette molécule lui permet de traverser facilement les membranes cellulaires et ainsi de diffuser très facilement d'où une possibilité d'action à distance (**Halliwell .1997**). Malgré une réactivité moins importante, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant très puissant. Grâce à la myeloperoxydase des polynucléaires neutrophiles, le peroxyde d'hydrogène est couplé à un ion chlorure pour donner l'hypochlorite, un agent bactéricide (**Stief 2000,2003**).

### **Le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$ :**

Est le radical le plus dangereux dans l'organisme ,il est formé de la réaction de l'anion superoxide avec l'hydrogene peroxide



Ainsi la fission homolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène donne deux radicaux hydroxyles. Cette fission peut être causée par la chaleur ou par des radiations ionisantes.Cependant, une solution de peroxyde d'hydrogène avec des ions ferreux suffit à fournir des radicaux hydroxyles. Cette réaction fut observée pour la première fois par Fenton en 1894 (**Halliwell et al. 1984**) (**Vergely et al., 2003**).



Le radical Hydroxyle réagit avec les lipides, polypeptides, protéines, et ADN, spécifiquement la thiamine et la guanosine (**Ashok and Ali .1999**)

### **Oxyde nitrique :**

Est un radical avec un électron non apparié, il est formé par l'action du NO synthétase sur L-arginine (**Fang et al. 2002**).L'oxyde nitrique lui même moins réactif que les autre radicaux libres, mais sa surproduction dans des conditions spécifique capable de provoquer la déplétion des principaux antioxydants au niveau du plasma, tels que l'acide ascorbique et l'acide urique et capable d'entamer la lipide peroxidation (**Halliwell .1996**).

### **Nitrique dioxyde NO<sub>2</sub>·:**

formé à partir de la réaction du radical pyroxyde avec NO . Le nitrique dioxyde est un puissant déclencheur de la lipide peroxidation par sa capacité d'arracher un atome d'hydrogene d'une double liaison au niveau des acides gras polyinsaturés .

### **Peroxynitrite :**

La réaction du NO avec anion superoxide donne naissance au peroxynitrite(**Wiernsperger,N.F. 2003**).



Le Peroxynitrite est un dérivés d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation des LDL (**Halliwell.1997**). Peroxynitrite apparait comme l'espèce le plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neurodégénératif et des lésions rénales.

Le peroxynitrite (OONO<sup>-</sup>) est capable d'oxyder les protéines et les bases azotiques des brins d'ADN par une grande similarité de l'oxydation par le radical hydroxyle (**Knight 1999**).

### **2-3- Marqueurs du stress oxydatif :**

Le stress oxydatif, dû aux radicaux libres, entraîne des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines, de l'ADN ou des lipides (**Laight et al.,2000**).

#### **2-3-1-Oxydation des protéines :**

La fonction et l'activité des protéines peuvent être affectées par altération de leur structure complexe, en particulier par oxydation. En effet, les protéines peuvent se fragmenter ou se dénaturer avec altération de leurs structures primaires et secondaires. En général, les protéines oxydées sont inactives et sont rendues vulnérables à l'action des protéases. Lors d'un stress oxydatif important, les cellules sont incapables d'éliminer par protéolyse les protéines oxydées accumulées, ce qui conduit aux dégâts protéiques observés dans le diabète. Les deux principaux marqueurs biologiques de l'oxydation des protéines sont la formation de carbonyles protéinés et de groupes nitrotyrosines. Les carbonyles protéinés sont formés lorsque les espèces réactives de l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés.

L'histidine, la proline, l'arginine et la lysine sont particulièrement prédisposées à cette attaque. La formation de nitrotyrosines est due au peroxy-nitrite hautement toxique, produit par la réaction du monoxyde d'azote et du superoxyde. Les carbonyles protéinés et les nitrotyrosines sont tous deux très stables et ne sont généralement pas retrouvés chez les patients, faisant d'eux des marqueurs biologiques utiles et fiables (**Levine, 2002**).

#### **2-3-2- Peroxydation lipidique**

Les lipides, principalement les acides gras polyinsaturés, peuvent subir une attaque radicalaire, par le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ), capable d'arracher un

hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Une réaction en chaîne se produit conduisant à la transformation du radical peroxyde, au contact d'un autre acide gras, en un nouveau radical diène conjugué (**Esterbauer et al.1992**). Les radicaux diènes conjugués, sous l'action de l'oxygène, se transforment en hydroperoxydes qui peuvent, soit être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase, soit continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes, acides et alcanes volatiles.

Les principaux marqueurs de la peroxydation lipidique sont les substances réagissantes aux malonaldéhyde/acide thiobarbiturique, les diènes conjugués, les hydroperoxydes lipidiques et les isoprostanes (**Serafini et al. 2000**).

Cette attaque des lipides peut concerner aussi bien les phospholipides (PL) membranaires que les lipoprotéines circulantes, avec des conséquences différentes. En effet, l'atteinte des PL entraîne une modification de la fluidité membranaire, altère les systèmes de transfert d'ions, ainsi que le fonctionnement de nombreux transporteurs, récepteurs et affecte les voies de transduction des signaux (**Favier, 2003**). L'attaque des lipoprotéines circulantes, notamment des LDL, aboutit à leur oxydation, puis leur captation par les macrophages pour donner des cellules spumeuses à la base du dépôt lipidique de la plaque d'athérome (**Peynet et al. 2005**).

#### **2-4-Systèmes de défense antioxydante:**

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants (**Wassmann et al., 2004**). Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entrer en

compétition avec d'autre substrat oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation des ces substrats (**Comhair and Erzurum,2002**) (**Droge,2002**) (**Mates ,1999**).

#### **2-4-1- Antioxydants enzymatiques :**

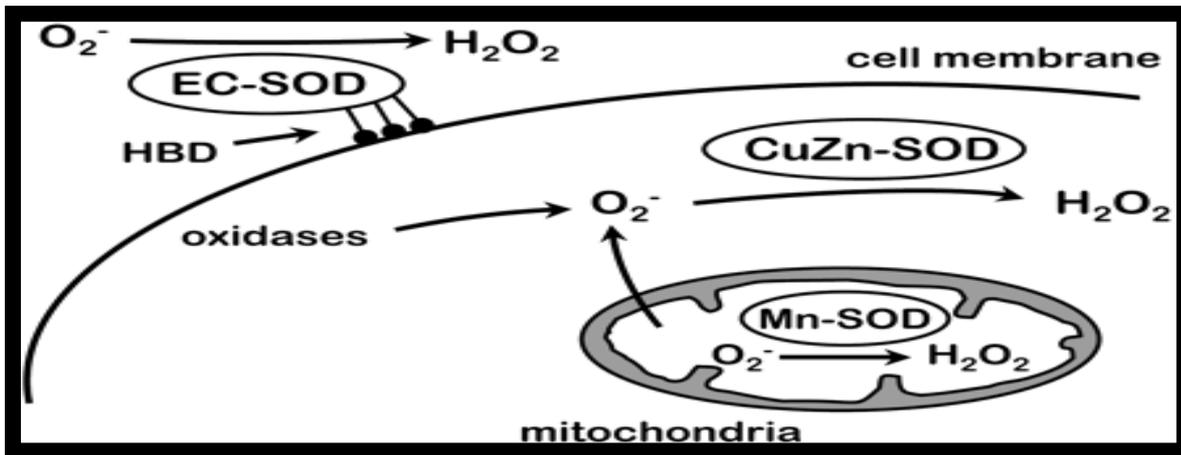
##### **Superoxyde dismutase :**

Superoxyde dismutase (Ec 1,15,1,1) est l'enzyme antioxydante la plus importante dans la défense contre le stress oxydatif (**Anderson et al,1997**);est une metalloenzyme qui dismute l'anion superoxyde en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène (**Fridovich,B.L.1995**) (**Akihlko et al.1991**) (**Frank et al.2004**).

Jusqu'à récemment, trois espèces d'enzymes ont été distinguées ; la SOD contenant du cuivre et du zinc (Cu, ZnSOD), avec le cuivre comme catalyseur actif, manganèse (MnSOD) (**Figure-5**), SOD contenant de fer (FeSOD). Récemment, une nouvelle superoxyde dismutase contenant du nickel, NiSOD, a été purifié à partir de plusieurs espèces de Streptomyce (**Wuerges et al 2004**) (**Schafer and Kardinah.2003**).

Cu / Zn-SOD sont très répandues dans le cytosol et périplasm des procaryotes (**Steinman, H. M.1985**) (**Steinman, H. M.1992**) ainsi que chez les eucaryotes (**Getzoff et al.1989**).

Les types Fe et Mn se trouvent principalement dans les procaryotes et les mitochondries, ils sont étroitement liés en ce qui concerne la structure en trois dimensions et la séquence des acides aminés. Le mécanisme général de dismutation est décrit par la réaction suivante (**Schafer and Kardinah.2003**)



**Fig-5: Les trois types de la SOD (Frank et al.2004)**

### Catalase :

Catalase (Ec 1,11,1,6 ;  $H_2O_2$  oxydoréductase) est une enzyme responsable de la détoxification du peroxyde d'hydrogène produit dans les conditions physiologiques (Niki et al,2007) (Nancy et .2006).

L'activité catalytique de la catalase est très élevée et estimé comme 200000/sec par site catalyseur.catalase (Ye-Shih et al.2004) :



La catalase est omniprésente dans tous les procaryotes et les eucaryotes. À l'exception des érythrocytes,c'est un tétramère dont chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH sur la catalase augmente son efficacité et le protège contre l'inactivation (Kirkman et al,1999). Elle est principalement située dans les peroxisomes de tous les types cellulaire de mammifères où  $H_2O_2$  est généré par les différentes oxydases (Purdue and Lazarow.1996)

Toutefois, une certaine quantité de catalase a également été trouvée dans les mitochondries du coeur de rat (Radi et al ,1991).

Cette enzyme est présente dans les cellules de presque tous les organismes vivants, c'est-à-dire les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux. (Vainshtein et al ,1985).

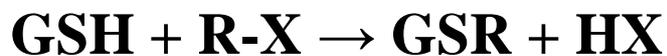
### **Glutathionne-S-transférase :**

Glutathion S-transférase (GST EC 2.5.1.18) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (**Renuka et al.2003**).

La glutathion-S-transférases (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réduction des peroxydes (**Zhihua et al.2004**) (**Gattás et al.2004**).

En plus de l'activité de conjugaison du GSH et la réduction des peroxydes, GST est associée avec d'autres processus biologiques. Quelques GST sont impliquées dans la modulation des canaux ioniques (**Dulhunty et al.2001**), d'autres dans la synthèse des eicosanoides, leukotrienes et les prostaglandines, (**Bartling et al.1993**) (**Fernandez-Canon and Penalva, 1998**).

L'activité de conjugaison du GSH avec les composés électrophiles est présentée comme suit:

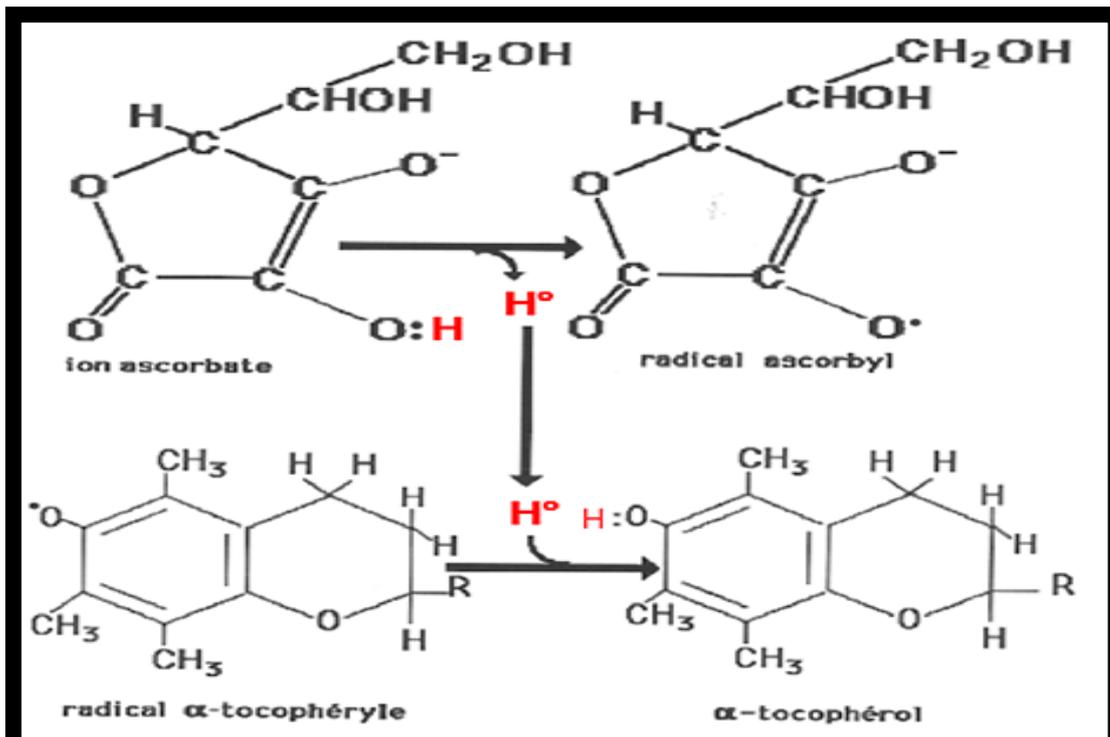


### **2-4-2- Antioxydants non enzymatiques**

Certaines substances ont la propriété de piéger et de détruire les espèces réactives de l'oxygène. Il s'agit de composés facilement oxydables présents dans le cytoplasme (glutathion, acide ascorbique) ou dans les membranes cellulaires (alpha-tocophérol, caroténoïdes).

#### **Vitamine E :**

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls  $\alpha$  et  $\delta$  tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (**Vertuani et al., 2004**).



**Fig-6: Régénération du tocophérol (vit. E) par l'acide ascorbique (vit. C) (May et al .1997)**

### *Vitamine C (acide ascorbique)*

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vit C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène comme HO• ou O<sub>2</sub>•. Elle peut recycler l'α-tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (**Figure-6**) (**Vertuani et al. 2004**).

### **Glutathion :**

Le glutathion est un tripeptide, dont les propriétés réductrices et nucléophiles jouent un rôle majeur dans la protection contre les altérations oxydantes des lipides, des protéines et des acides nucléiques. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant réside principalement dans sa fonction de co-substrat des glutathion peroxydases. Mais il fait aussi l'objet

d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydante tels que la vit C, la vit E et les superoxydes dismutases (**Gerard-Monnier and Chaudiere, 1996**).

### **3-Diabete et stress oxydatif :**

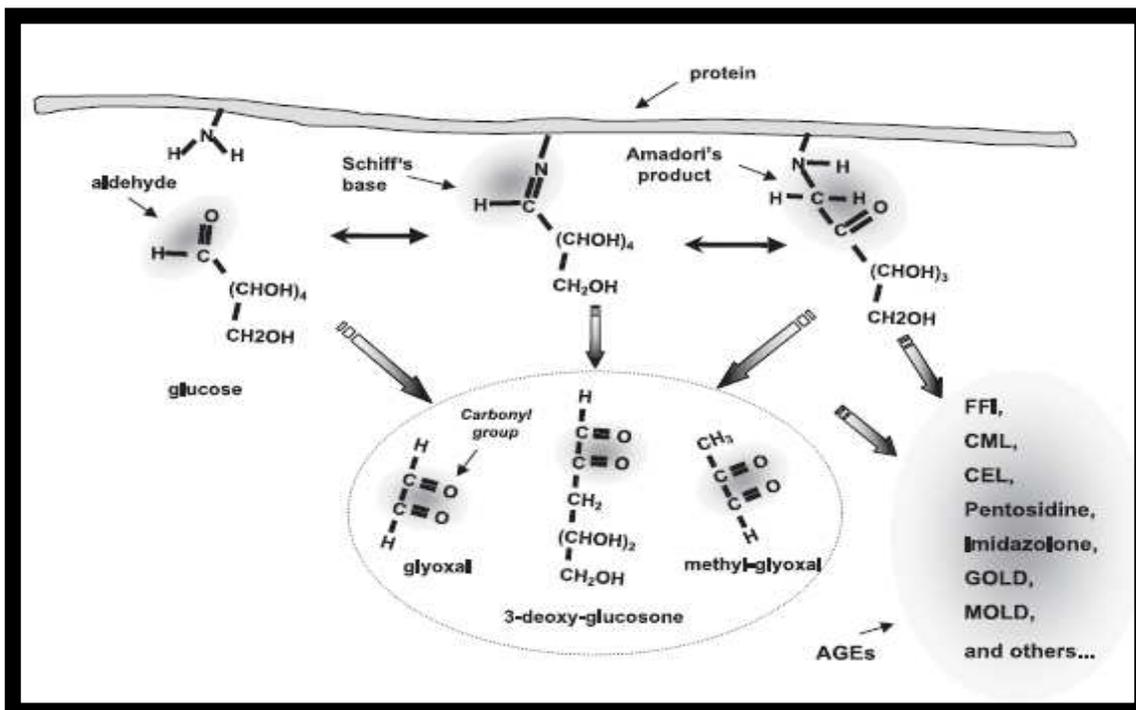
Le stress oxydant est augmenté dans les différents tissus à la fois dans le cas de diabète expérimentale ou pour les patients diabétiques, l'hyperglycémie induit une production prolongée des espèces réactives de l'oxygène intracellulaire et ceux-ci prolongent le gradient électrochimique des protons généré dans la chaîne mitochondrielle menant à une surproduction d'anion superoxyde, qui est l'une des espèces réactives de l'oxygène qui peut endommager les cellules dans de nombreuses voies à travers le stress oxydatif, en l'absence d'une compensation appropriée de la réponse des réseaux antioxydants endogènes des cellules, le système est débordé, entraînant un déséquilibre d'oxydo-réduction, ce qui aggrave encore la situation (**Korshunov et al, 1997**).

Les espèces réactives de l'oxygène générés lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus il est évident que dans le diabète de type 2, l'activation des voies de stress sensible par l'élévation du glucose et des acides gras conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules B sécrétrice de l'insuline (**Evans et al, 2003**).

#### **3-1-Glycation (glycosylation) :**

La glycation des peptides et des protéines est une réaction chimique lente des sucres réduits en modifiant les groupements aminés. La première de ces intermédiaires non enzymatique de glycosylation sont les produits Amadori (**Andrejv et al. 2005**) (**Finot, P.A. 2005**).

La dégradation des produits Amadori génère des produits cétoniques tels que le 1 et 3 desoxyglucosone (Njoroge et al ,1988) avec la production des radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène. De nombreuses preuves suggèrent que les radicaux libres et le peroxydes d'hydrogène, produit par l'auto-oxydation du glucose en présence de métaux de transition, sont une cause importante des dommages de la structure des protéines au cours de l'exposition au glucose in vitro (Figure-7) (Wolff et al ,1993).



**Fig.7:Les principales étapes de formation des AGE (Giuseppina et al.2004)**

que le patient monosaccharide et sont capable de réagir avec les protéines pour former des liens croisés, ainsi que des adduits chromofluorophonique appelé les produits de Maillard ou les produits de glycation avancée (Monnier ,1989)

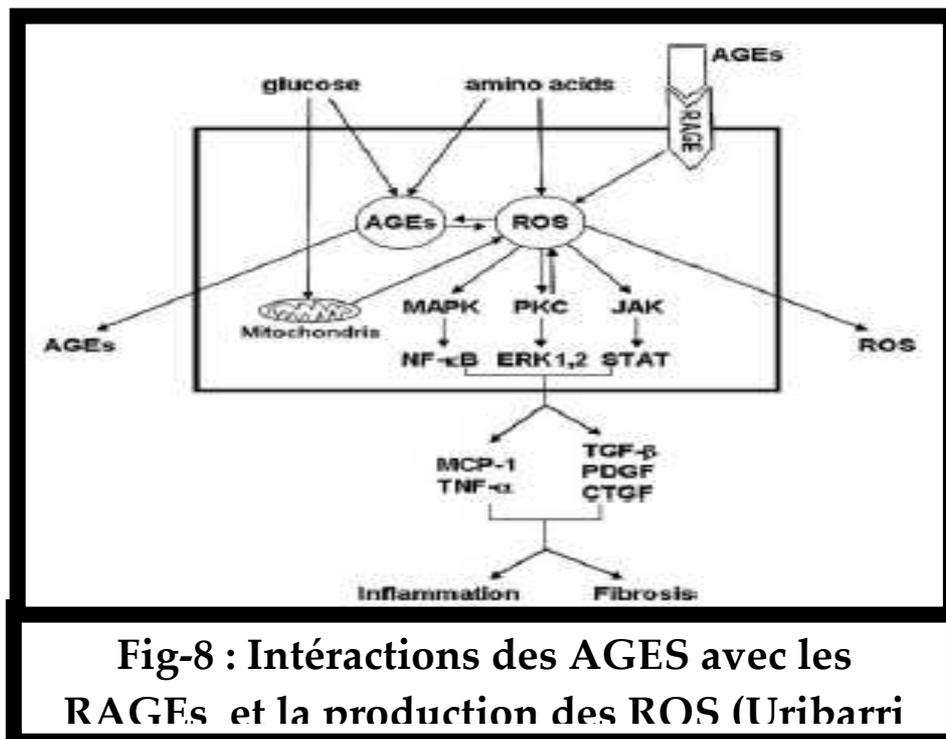
Le résultat type de la glycation des protéines au cours de l'hyperglycémie est la formation de l'hémoglobine glyqué utilisé, largement comme indice de contrôle de la glycémie à long terme, et le taux des AGE intracellulaires et extracellulaires.

### 3-2-les AGE-RAGE :

La formation des produits finaux de glycation (AGE) est due à l'augmentation de la glycation enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Une fois formés, l' AGE peuvent influencer la fonction cellulaire en se liant à plusieurs sites membranaire, y compris le récepteur de l'AGE (RAGE).

L'interaction des AGE au RAGE conduit à la génération intracellulaire des radicaux libres de l'oxygène (Schmidt et al ,1996) ( Yan et al ,1997) (Jürgen et al.2005) et, parallèlement, l'épuisement des antioxydants .

L'élévation du stress oxydatif cellulaire finalement conduit à l'activation du facteur de transcription  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  ,sensible au balance redox cellulaire qui joue un rôle très important dans la régulation de nombreux gènes comme les cytokines (TNF IL6, IL8); les Molécules d'adhésion (VCAM-1, VCAM-2), le facteur tissulaire procoagulant, l'endothéline-1, iNO-synthase ; et la cyclo-oxygénase, hème oxygénase de type-1, et la 5-lipoxygénase (Figure-8) (Beurle and Baltimore ,1996) (Tanaka et al.2000).



**Fig-8 : Interactions des AGES avec les RAGEs et la production des ROS (Uribarri**

### **3-3-Augmentation de la voie de polyol :**

Les nerfs périphériques, cellules de Shwan, glomérule rénal et, éventuellement, la rétine contiennent deux enzymes qui constituent la voie de polyol.

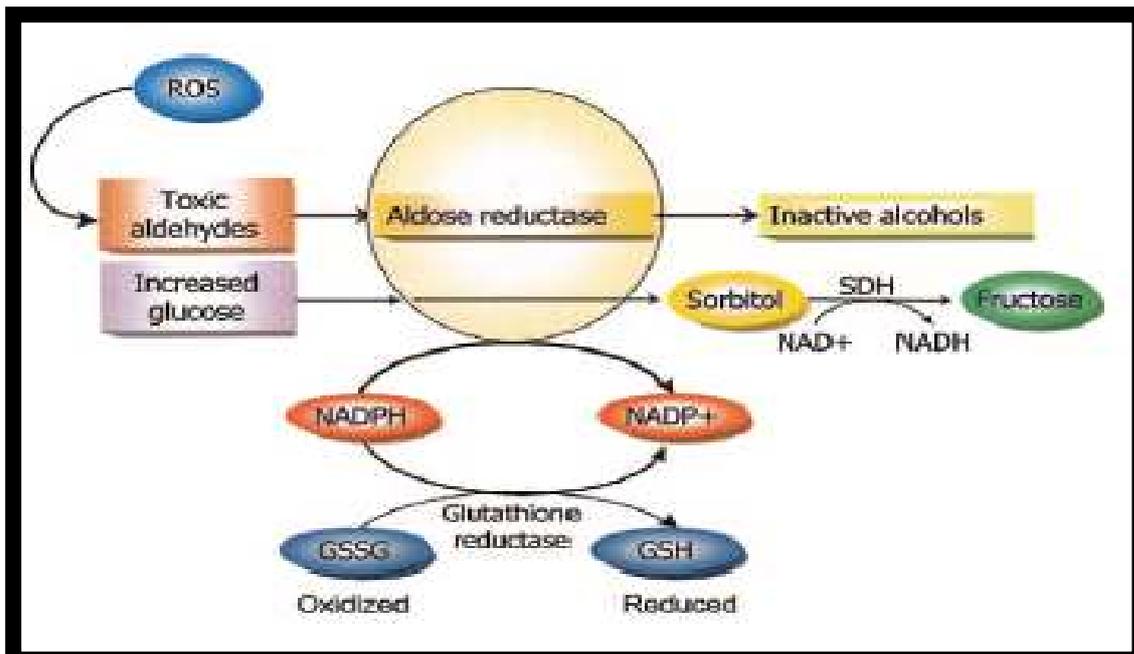
Le premier enzyme est l'aldose réductase (Ec, 1, 1, 1,21) est une enzyme nécessitant le NADPH comme un cofacteur, il réduit le glucose en sorbitol, la deuxième enzyme est la Sorbitol déshydrogénase NAD-nécessitant transforme le sorbitol en fructose (**Gabby ,1975**).

L'aldose réductase a un grand Km pour le glucose, seulement au cours de l'hyperglycémie, cette voie est quantitativement importante. Il est connu que chez le patient diabétique le contenu en Sorbitol de la lentille, les nerfs et la glomérule est élevé et la voie de sorbitol lié au stress, joue un rôle clé dans l'apparition des complications tardives de diabète de type 1 et 2 ( **Joseph et al.2002**).

Aussi, l'activation de la voie de polyol contribue à la formation du triose phosphate et de son auto-oxydation, se traduit par la formation d'une espèce réactive qui est l'alpha oxo-aldéhyde .

En outre, l'épuisement de NADPH cellulaire rétablit par l'aldose réductase conduit au malfonctionnement même une inhibition de l'enzyme clé dans la physiologie de la cellule comme le monoxyde d'azote synthase et le glutathion réductase.

Le Sorbitol déshydrogénase, la deuxième enzyme de la voie de polyol qui converti le Sorbitol en fructose, contribue au stress oxydatif très probablement, par l'épuisement du cofacteur NAD (**Figure-9**) (**Lee and chung ,1999**).



**Fig-9 :activation de la voie des polyols comme consequence de l'hyperglycémie (Ketan et al.2007).**

### **3-4-L'épuisement des anti-oxydant sérique et cellulaire:**

La concentration de l'acide ascorbique au niveau du sang et les globules blancs diminué d'une façon significative chez les patients diabétiques alors que son produit d'oxydation est trouvé avec des concentrations très élevés (Akkus et al, 1996).

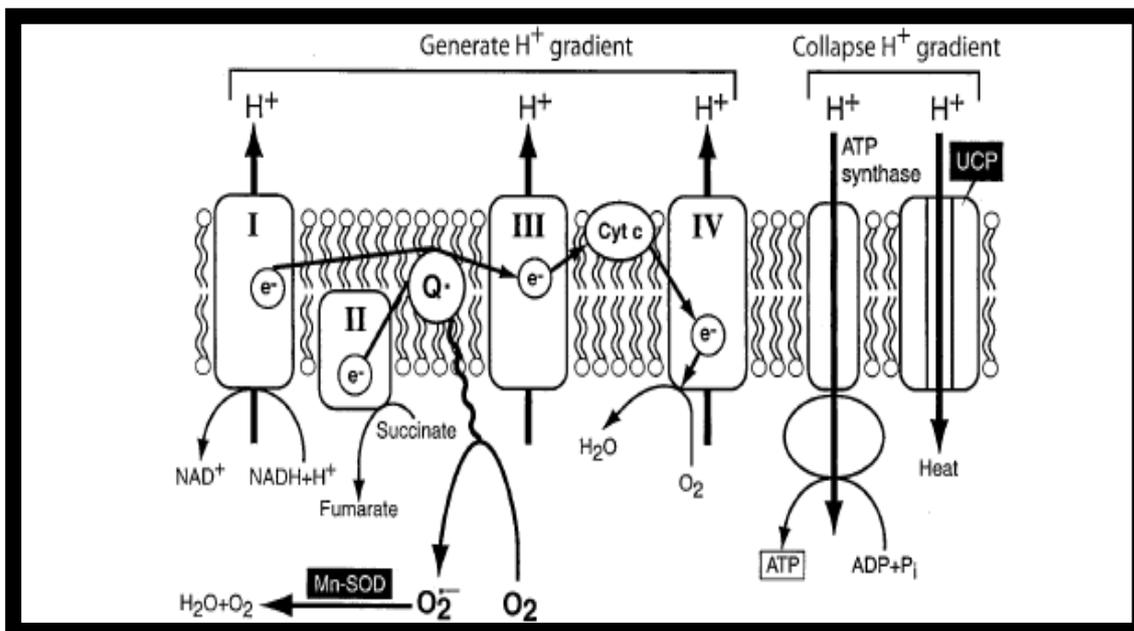
Il a été observé que l'acide urique, qui présente 30-65 % de la défense contre le radical pyroxyde est trouvé avec des concentrations réduite chez les diabétiques de type 1(Moshe et al.2007) .ainsi les patients diabétiques présentent une faible concentration en Q10 par apport aux seins (Ketan et al.2007).

L'élévation de la concentration des métaux de transition comme celle du cuivre ou de fer joue un rôle dans le stress oxydatif liés au diabète car ils catalysent la réaction de formation des radicaux libres. d'autre part,il y a une carence en zinc chez le diabétique ,cet élément joue un rôle principale dans l'activité de la SOD (Janet et al.2005 ).

### 3-5- Oxydation de l'ADN et le dysfonctionnement mitochondriale au cours du diabète :

Le stress Oxydant induit des lésions de l'ADN dans les cellules mononuclées de type 1 et 2 ,il a été noté que chez les patients diabétiques, des niveaux élevés de base purine oxydé ,8-hydroxy-deoxyguanosine, un oxydant reconnu comme biomarqueur des lésions de l'ADN (**Danoda et al,1996**)

La forte concentration intracellulaire du glucose due a l'hyperglycémie provoque une production accrue des donneurs des électrons (NADH<sub>2</sub>,FADH<sub>2</sub>) a partir de cycle de Krebs . Ce phénomène induit un grand gradient de potentiel intermembranaire et par conséquent le transfert des électrons au niveau du complexe III, a ce point le superoxyde d'anion se produit avec des quantités où la SOD ne soit jamais capable de les neutraliser (**Brownlee, M.2005**)



**Fig-10: production de l'anion superoxyde par la mitochondrie suite à l'hyperglycémie (Brownlee, M.2005).**

## **4-Resveratrol :**

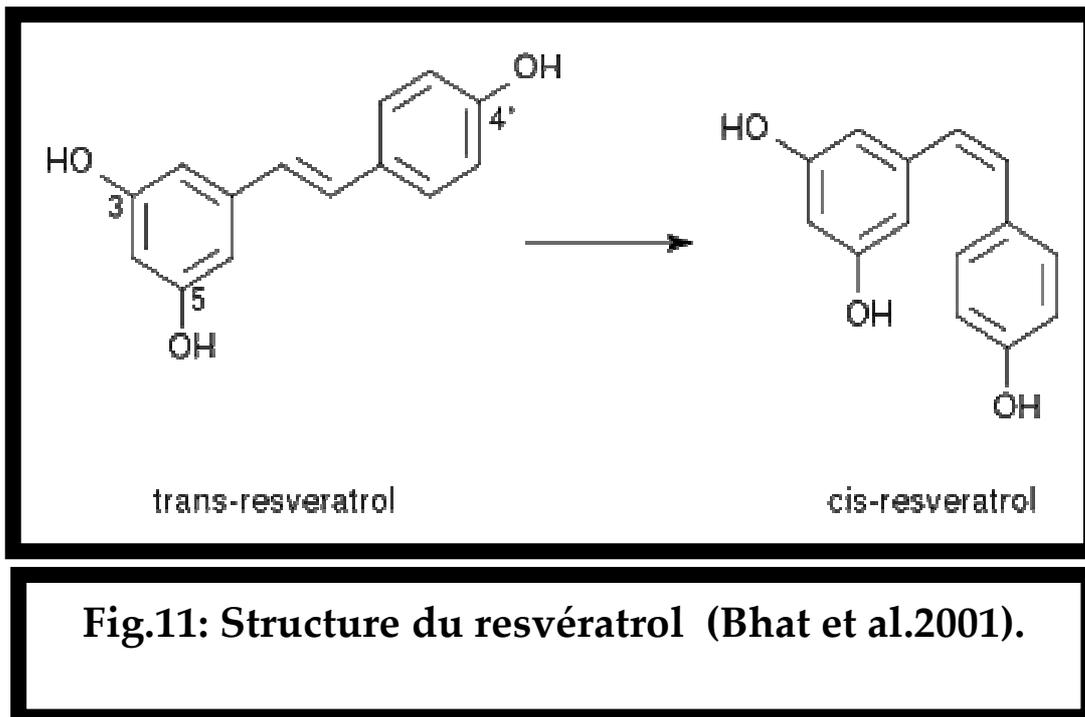
### **4-1-Sources de resvératrol :**

Il s'agit d'une phytoalexine, substance, induite par un stress (environnemental ou pathogène), produite par la vigne et plusieurs plantes (**Aurielson et al.2009**) (**Amie et al.2009**) pour se défendre contre les agresseurs bactériens, fongiques (Mildiou, Oïdium ou Botrytis) ou certains produits phytosanitaires (**Langcake and Pryce.1976**) (**Zhong et al.2009**). Il en résulte une activation de la stilbène synthétase qui favorise la synthèse des viniférines au détriment de la chalcone synthétase qui permet la synthèse des anthocyanes, des flavones et des tanins (**Coulomb et al.1999**).

On le trouve dans au moins 72 espèces de plantes réparties dans 12 familles (**Jang et al.1997**) (**De la Lastra and Villegas, 2005**) (**Fremont,L.2000**) . Ce sont les familles de plantes supérieures suivantes : Vitaceae, Myrtaceae, Dipterocarpaceae, Cyperaceae, Gnetaceae, Fabaceae, Pinaceae, Polygonaceae, Moraceae, Fagaceae, Liliaceae (**Christine et al.2006**) (**Lucie F.2000**) (**Ulrik et al.2007**).

### **4-2-Structure du resvératrol :**

Le resvératrol se présente sous deux formes isomères, *trans*- et *cis*, avec un passage de la forme *trans*- à la forme *cis*- par irradiation UV. Le *trans*-resvératrol est donc une molécule photosensible qu'une simple exposition à la lumière suffit à transformer de manière irréversible dans son isomère *cis*. C'est un composé instable supportant aussi assez mal la chaleur et les milieux oxydants. L'isomère *trans* est la forme bioactive. Il a été montré que l'activité anti-oxydante du *cis*-resvératrol est 7 fois inférieure à celle du *trans*-resvératrol (**Saiko et al.2008**) .



### 4-3-Activités biologiques :

#### 4-3-1-Activités anti-inflammatoires :

Le Resvératrol est capable d'inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines. Suite à une lésion d'une paroi artérielle, les plaquettes viennent s'accrocher aux parties endommagées du vaisseau et produisent de l'ADP et du thromboxane A2. Ces composés déclenchent l'agrégation des plaquettes entre elles et le thromboxane A2 provoque de surcroît une vasoconstriction. L'accumulation d'un grand nombre de plaquettes forme une masse compacte pouvant obstruer le vaisseau (Stef et al.2006)

(Olas et al.2001).

En 1995, Pace-Asciak et ses collaborateurs ont montré que deux polyphénols du raisin rouge, le quercétol et le resvératrol, pouvaient inhiber *in vitro* l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (ou par la thrombine). Ils ont aussi établi que le resvératrol était capable de bloquer la synthèse du thromboxane A2 à partir de l'arachidonate. (Yu-Min et al.2008) .

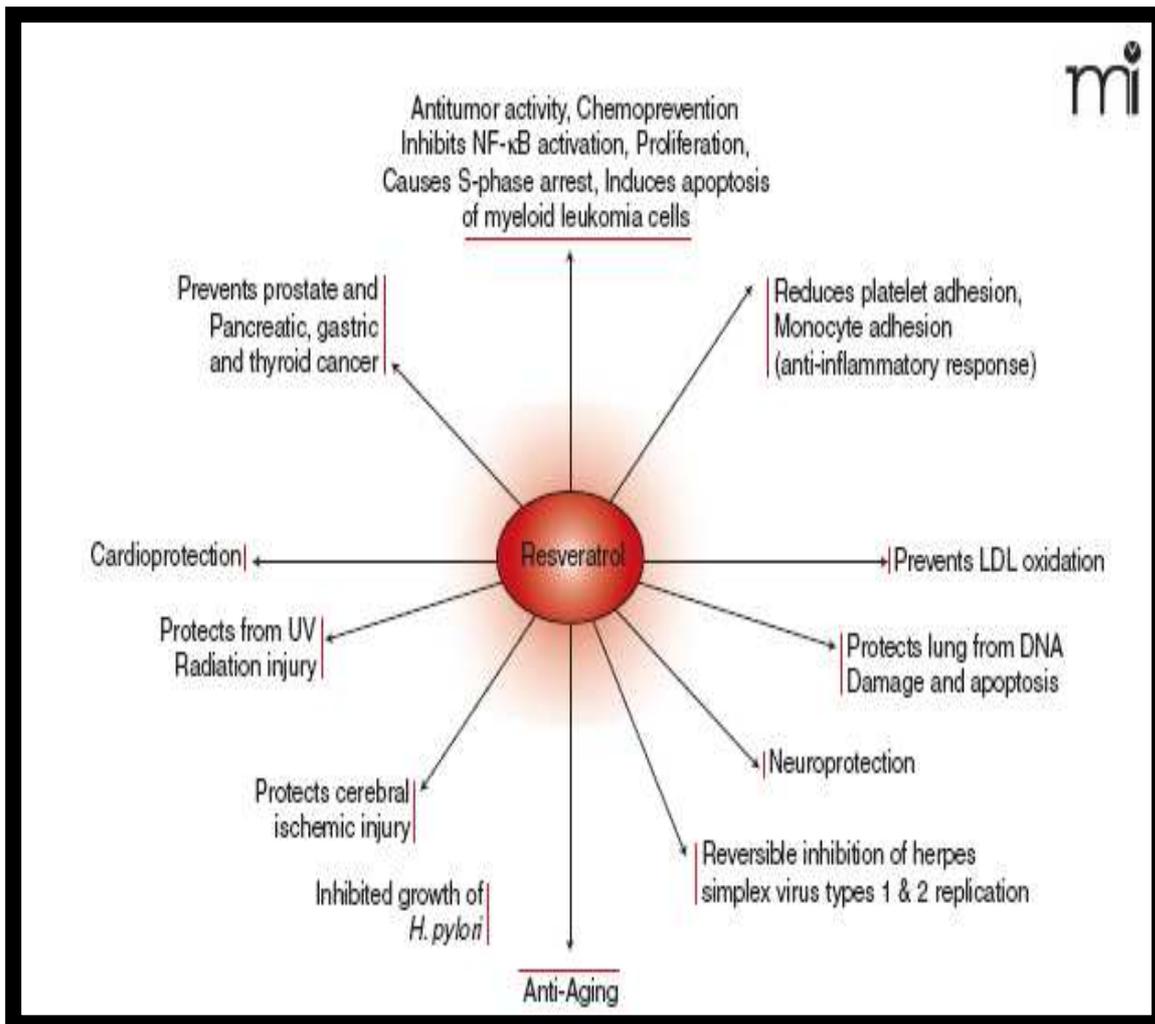
Il pourrait également contribuer à réduire certains troubles du rythme cardiaque et présenter un intérêt chez les personnes ayant subi un infarctus comme le laisse suggérer des études récentes chez le rat. Il convient néanmoins de rester prudent. Ces données doivent encore être prouvées chez l'homme (**Hattori et al. 2002**) (**Dipak and Nilanjana .2006**) (**Chen et al.2008**).

D'autres études, publiées dans des revues médicales aussi prestigieuses que science montrent que le resvératrol aurait des propriétés anticancéreuses (**El Attar et Virji.1999**) (**Athar et al.2007**) (**Jang et al.1997**) et anti-virale (**Docherty et al.2005**) (**Le Corre et al.2005**).

il agirait comme un protecteur des neurones. Des expériences ont montré notamment des améliorations chez des rats ayant subi un accident vasculaire cérébral. Ceci s'expliquerait par son action antioxydante (**Zhuan et al.2003**) (**Marambaud et al.2005**).

Enfin il induit la promotion de la différenciation cellulaire (**Mizutani et al. 1998**), et l'induction de l'apoptose ou la mort cellulaire programmée par le déclenchement de la cascade de signalisation du processus apoptotique d'une part et l'inhibition des mécanismes anti-apoptotique d'autre part (**Fulda and Debatim. 2006**) (**Clement et al. 1998**) (**Huang et al. 1999**) (**Hsieh and Wu. 1999**).

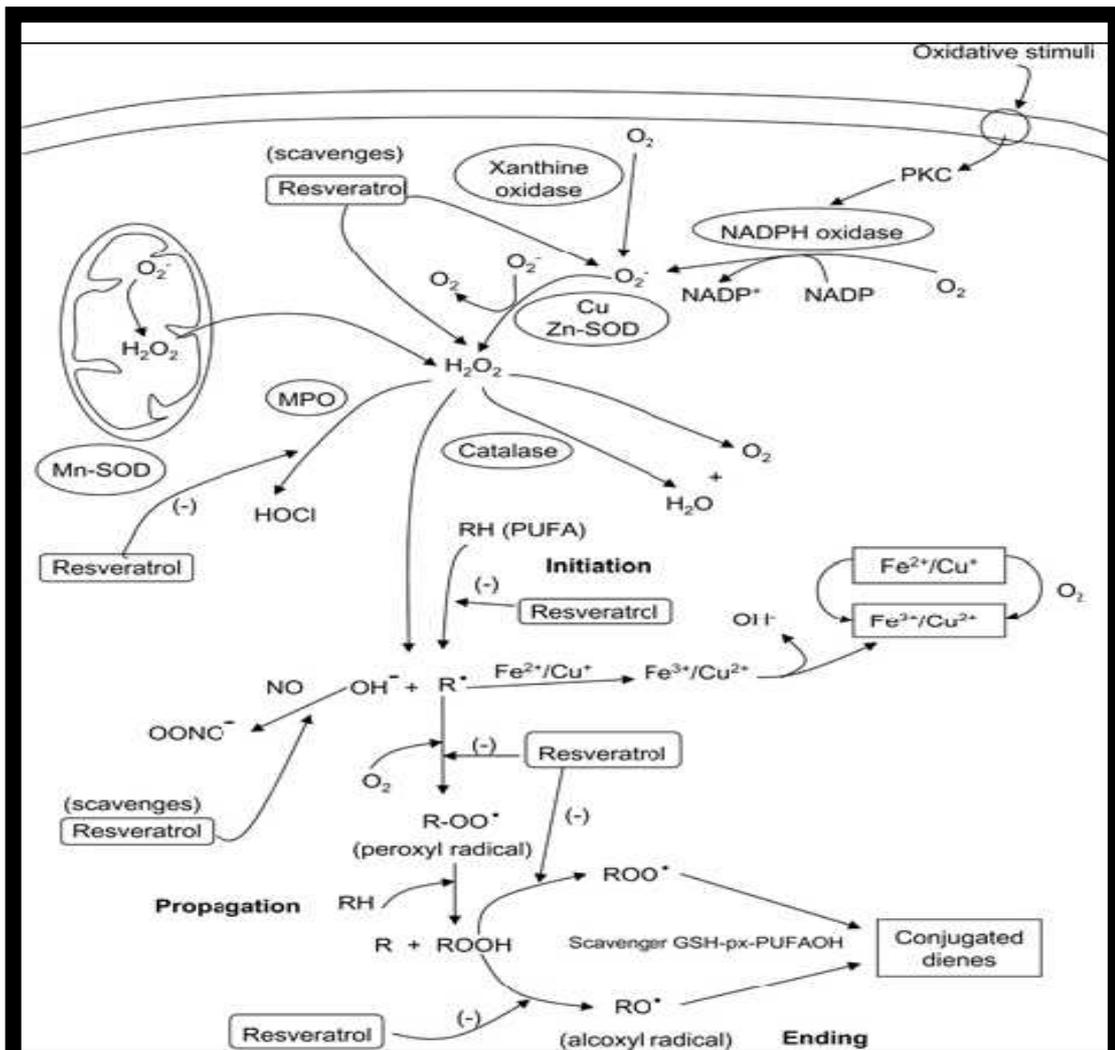
En plus de ces activités le Resvératrol joue un rôle très important dans plusieurs processus et la (**Figure-13**) suivante montre ses propriétés :



**Fig-12:Les différentes activités du resvératrol  
(Fremont, L.2000)**

#### **4-3-2-Activités anti-oxydantes :**

Au cours des dernières années, un certain nombre d'études ont fourni des preuves de l'importance du rôle des ROS (Reactive Oxygen Species) dans le développement du stress oxydatif. L'accumulation Excessive des ROS est capable d'induire la modification des macromolécules cellulaires (lipides, protéines et acides nucléiques) avec délétère potentiel. En fait, les lésions à l'ADN par ROS a été impliqué dans la mutagenèse, l'oncogenèse et le vieillissement (Ahmad et al.2005).



**Fig.13: Potentiel antioxydant du resvératrol  
(De la Lastra and Villegas, 2005).**

La reconnaissance commune de resvératrol comme antioxydant naturel a été clarifiée par Zini et al.1999, qui a suggéré pour lui trois activités antioxydantes :

- La concurrence avec coenzyme Q, et la diminution de génération des ROS par chaîne de respiration .
- la récupération de l'O<sub>2</sub> formé dans les mitochondries.
- l'inhibition de la LP (lipides peroxydation) induite par les produits de réaction de Fenton (**Figure-12**) (**Orallo et al.2002**).

Materiels

Et

Methodes

## **1-Matériels:**

### **1-1-Les Animaux :**

L'étude est réalisée sur des rats mâles de souche Wistar (Nile compagnie, Egypt) pesant 120-190g. Avant l'expérimentation, les rats sont maintenus dans des cages plastiques dans une animalerie à une température ambiante de 24C° et consomment un régime standard et peuvent accéder l'eau librement.

### **1-2-Produits chimiques et ses sources :**

<b>Produits chimiques</b>	<b>Sources</b>
Streptozotocine	Sigma (USA)
Resveratrol	Sigma-Aldrich
Acide citrique	Aldrich (Allemagne)
Citrate de Sodium	Aldrich (Allemagne)
Ethanol	Prolabo (France)
Glucose reagent Kit	Diagsera kit (Egypt)
Cholesterol reagent kit	Diagsera kit (Egypt)
Total protéine kit	Diagsera kit (Egypt)
Lipoprotéine de Faible Densité kit	Diagsera kit (Egypt)
Acide Thiobarbiturique	Sigma (USA)
Acide Orthophosphorique	Prolabo (France)
N-butanol	Prolabo (France)
Acide tri-chloroacétique	Prolabo (France)
Dihydrogène potassium phosphate	Merck (Allemagne)

## Produits chimiques

## Sources

Di-potassium monohydrogen phosphate	Merck (Allemagne)
Réactif d'Ellman	Sigma (USA)
Peroxyde d'hydrogène	El-nacer compagnie (Egypt)
Pyrogallol	Sigma (USA)
Acide Hydrochlorique	Merck (Allemagne)
Catalase	Sigma (USA)
1, chloro 2,4 dinitrobenzene	Sigma (USA)
Glutathion réduit	Sigma (USA)
nadh	Sigma (USA)
Albumine de sérum bovin	Sigma (USA)
Dichlorophenol indophénol	Sigma (USA)

## 2-Méthodes :

### 2-1- Traitement des animaux:

#### 2-1-1-Induction du diabète mellitus Expérimentale:

Le diabète est induit aux rats par injection intrapéritonéale d'une dose unique de Streptozotocine (STZ) diluée dans du tampon citrate (0,1 mol/L, pH 4,5), et à raison de 60 mg/kg de poids corporel (**Karunanayake et al.1975**) (**Akbarzadeh et al.2007**).

Afin de sélectionner les rats diabétiques de ceux qui ne le sont pas; 48 heures après l'injection de STZ, La glycémie est mesurée à l'aide d'un glucomètre utilisant des bandelettes réactives (Accu-Chek active, Roche Diagnostics, Meylan, Allemagne), sur un échantillon sanguin prélevé de la veine caudale. Après la confirmation qu'il y a une induction du diabète expérimentale,

les rats sont divisés en quatre groupes chacun compris au moins six rats.

- **Groupe 1:** groupe contrôle.
- **Group 2 :** rats contrôles traités par 5% d'une solution éthanolique du resvératrol (10mg/kg) pendant cinq jours (**Kumar et al.2007**).
- **Group 3 :** rats diabétique.
- **Group 4 :** rats diabétique traités par 5% d'une solution éthanolique du resvératrol (10mg/kg) pendant cinq jours.

### **2-1-2-préparation de l'homogénat :**

Dix huit heures après la dernière dose de resvératrol, les animaux ont été jeuné une période six heures mais pouvez boire librement, on les pèse et ont tiré des échantillons du sang de la veine rétro-orbital, et chaque échantillon est collecté dans un tube hepariné .Les sérums obtenus sont utilisé pour l'estimation et le calcul des taux du cholestérol, HDL, LDL, Triglycerides et la glycémie.

Puis on soumet les rats à une dislocation et on récupère le foie rapidement et on le pèse après un lavage avec une solution saline de NaCl. Un gramme de chaque foie est utilisé pour la préparation de l'homogénat du tissu hépatique (20%).

L'homogénat est préparé par l'addition du 4ml de tampon TrisHCl (0.1 M, PH 7,4) à un gramme du tissus, la fraction cytosolique est obtenue par l'utilisation de l'ultraturax et la centrifugation (2000 rpm).L'homogénat est utilisé pour l'estimation et le calcul de protéines totales, le malondialdehyde, SOD, CAT, GSH, GST.

### **2-2-Analyse biochimique :**

#### **2-2-1-Estimation des protéines totales :**

Les protéines totales sont estimées par l'utilisation du Kit de la protéine totale acheté auprès de la compagnie DiagSera (**Young. 2001**) (**Young, D.S. 2001**) .

### Composition des réagents :

- Tartarate potassique du sodium.
- Iodide de sodium.
- Iodide de potassium.
- Sulfate du cuivre.

Protéine totales calibrator =Sérum bovine albumine standard 5g/dl.

### Procédure du test :

A 25 µl de surnageant, nous avons ajouté 1ml du reagent. Le mélange est pour 10 min dans la température ambiante (15-25 .la densité optique des échantillons et calibrator par apport au blank est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 540 nm (voir le tableau-1).

**Tableau-1:les quantités utilisées dans le test du dosage**

#### Des protéines totales :

	Blank	Calibrator	Echantillon
R(ml)	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>	1.0
Calibrator(µl)	-	<b>25</b>	-
Echantillon (µl)	-	-	25

### Calcule :

$$\text{Protéines totales (g/dl)} = [(A) \text{ échantillon} / (A) \text{ standard}] * 5$$

A : Absorbance.

5 : concentration du calibrator.

### 3-2-Estimation du Cholestérol :

L'estimation du Cholestérol est possible par l'oxydation et l'hydrolyse enzymatique. L'inducteur colorimétrique est le quinone-imine qui est généré de

4-aminoantipyrine et le phénol par le peroxyde d'hydrogène sous l'action catalytique du peroxydase (Réaction duTrinder) ( **Rifai et al . 1999** ) ( **Artiss et al . 1997**).

Cholesterol ester + H<sub>2</sub>O  $\xrightarrow{\text{CHE}}$  cholesterol + acide gras

Cholesterol + O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{\text{CHO}}$  cholesterol-3-one+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+4amino-antipyrine+phénol  $\xrightarrow{\text{POD}}$  quinone imine

### Reagents:

- |                        |       |            |
|------------------------|-------|------------|
| • Tamopon de Good      | PH6,7 | 50mmol/l   |
| • Phenol               |       | 5 mmol/l   |
| • 4-amino-antipyrine   |       | 0.3 mmol/l |
| • Cholesterol esterase | (CHE) | 200U/l     |
| • Cholesterol oxidase  | (CHO) | 50U/l      |
| • Peroxidase           | (POD) | 3KU/l      |
| • Standard             |       | 200mg/dl   |

### Procédure du test:

A 10 µl de surnageant, nous avons ajouté 1ml du reagent. Le mélange est maintenue 10 min dans la température ambiante 37°C .la densité optique des échantillons et calibrator par apport au blank est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 500 nm (**voir le tableau-2**) .

**Tableau.2:les quantités utilisées dans le test du dosage**

**du Cholestérol:**

	Blank	Echantillon ou standard
Echantillon ou standard	-	10µl
Eau distillé	<b>10µl</b>	-
R(ml)	1000µl	1000µl

**Calcule:**

$$C_{chol} \text{ mg/dl} = (A_{echa}/A_{stand}) * C_{stand}$$

**C chol:** Concentration du cholesterol total.

**Aecha:** Absorbance des echantillon.

**Astand:**Absorbance du standard.

**Cstand:**Concentration du standard.

**3-3-Détermination du HDL cholestérol :**

**Principe :**

Chylomicrons, VLDL, et LDL sont précipités par addition de l'acide phosphotangstique et les ions de magnésium à l'échantillon, la centrifugation laisse seulement les HDL dans le surnageant (**Lopes-virella et al. 1977**) ( **Friedewald et al . 1992** ) .

**Reagents :**

- Acide phosphotangstique 25mmol/l
- Les ions magnésium 0,55mmol/l

### Procédure du test :

A 100 µl de surnageant, nous avons ajouté 1ml du réagent. Le mélange est maintenue 10 min dans la température ambiante 37°C ; puis on centrifuge à 10000 rpm pendant deux minutes; après une heures de la centrifugation on récupère la partie claire de la partie précipitée. la densité optique des échantillons et calibrator par apport au blank est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 500 nm (**voir le tableau-3**) .

**Tableau.3:les quantités utilisées dans le test du dosage  
du HDL-Cholestérol:**

	Blank	échantillon or standard
supernatant	-	100µl
Distilled water	<b>100µl</b>	-
R(ml)	1000µl	1000µl

### Calcule:

$$\text{HDL-cholestérol [mg/dl]} = \Delta A_{\text{ech}} / \Delta A_{\text{stand}} * C_{\text{stand}}$$

**ΔA<sub>éch</sub>**: Différence de l'absorbance de l'échantillon.

**ΔA<sub>stand</sub>**: Différence de l'absorbance du standard.

**C<sub>stand</sub>**: Concentration du standard.

### 3-4-Détermination des triglycérides :

#### Principe :

L'inducteur colorimétrique est le quinone-imine qui est généré de 4-aminoantipyrine et de 4-chlorophenole par le peroxyde d'hydrogène sous l'action catalytique de la peroxydase (Cole et al. 1997) .

Triglyceride  $\xrightarrow{\text{LPL}}$  glycérol + acide gras

Glycerol + ATP  $\xrightarrow{\text{GK}}$  Glycerol-3-phosphate + ADP

Glycerol-3-phosphate + O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{\text{GPO}}$  Dihydroacétone phosphate

2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-amino-antipyrine + 4-chlorophenol  $\xrightarrow{\text{POD}}$  quinoneimine + HCl + 4 H<sub>2</sub>O

#### Réagent :

- Tamopon de Good PH7,2 50mmol/l
- ATP 4 mmol/l
- Mg<sup>+2</sup> 2 mmol/l
- Glycerokinase GK 15mmol/l
- Peroxidase POD 0.4 KU/l
- Lipoproteinlipase LPL 2KU/l
- 4-amino-antipyrine 0.5 mmol/l
- Glycerol-3-phosphate oxidase GPO 0, 5 KU/l
- Standard 200 mmol/l

#### rocédure du test :

A 10 µl de surnageant, nous avons ajouté 1ml du réagent. Le mélange est maintenue 10 min dans la température ambiante 37°C .la densité optique des échantillons et calibrator par apport au blank est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 500 nm (voir le tableau-4).

**Tableau.4:les quantités utilisées dans le test du dosage**

<b>Des triglycérides:</b>		
	Blank	échantillon or standard
supernatant	-	10µl
Distilled water	<b>10µl</b>	-
R(ml)	1000µl	1000µl

**Calcule:**

$$\text{Triglycerides [mg/dl]} = \Delta A \text{ éch} / \Delta A \text{ stand} * C_{\text{stand}}$$

**ΔAéch:** Différence de l'absorbance de l'échantillon.

**ΔAstand:** Différence de l'absorbance du standard.

**Cstand:** Concentration du standard.

**3-5-Estimation de malondialdehyde :**

Le malondialdehyde est un produit métabolique résulté de l'attaque des lipides membranaire par les radicaux libres. La détermination de la concentration du malondialdehyde est réalisée par la réaction de celui-ci avec deux molécules de l'acide Thio-barbiturique à une température de 95 C° pendant 45 minutes.

La couleur rose est récupérée par le n-butanol, l'absorbance est réalisé sur deux longueurs d'onde différentes 535 et 520 nm .la concentration du MDA est estimée par la différence de l'absorbance entre les deux ondes (**Ohkawa et al. 1979**).

## Réagents:

- Acide Thio-barbiturique 0.6%
- Acide Orthophosphorique 1.0 %
- n-butanol 4ml/tube

## Procédure:

- ❖ On met 0.1ml de l'homogénat hépatique dans un tube de 10ml puis on ajoute 3ml de l'acide ortho-phosphorique 1% et 1ml de 0.6% l'acide thio-barbiturique.
- ❖ Les tubes sont incubés dans un bain marie pendant 45 min à 95 C°.
- ❖ Après le refroidissement de ce mélange ,4ml de n-butanol est ajouté à chaque tube.
- ❖ La phase butanolique (la partie supérieure) est récupérée par la centrifugation à 2000rpm pour 10min.
- ❖ La densité optique est mesurée à 535nm et 520nm.
- ❖ La différence de densité optique entre les deux longueurs d'onde est utilisée dans la mesuré de la concentration du MDA.

## Calcule:

$$[\text{MDA}]_{\text{nmol/g poids net}} = \text{Ab}/156 * 4/0.1 * 5 * 1000$$

**Ab:** différence de l'absorbance.

**4:** volume de n-butanol.

**0.1:** volume de l'homogénat.

**5:** 20% de l'homogénat ajouté.

### **2-3-6-Détermination du glutathion réduit (GSH):**

La concentration du glutathion est déterminée par l'utilisation du réactif d'Ellman (Ellman, 1959).

#### **Principe :**

La procédure est basée sur la réduction du réactif d'Ellman (5,5' dithio bis (Acide 2-nitrobenzoïque) DTNB) par le groupement thiol pour former un mole d'acide nitromercaptobenzoïque par mole de glutathion.

Acide nitromercaptobenzoïque a une couleur jaune foncée et peut être déterminé spectrophotométriquement à une longueur d'onde 412nm.

#### **Reagent:**

- TCA 100%
- Potassium phosphate PH8,0.1M
- réactif d'Ellman 0.396g/100ml tampon phosphate.

#### **Procédure :**

- ❖ On met 0.1 ml de TCA et 0.5 ml de l'homogénat dans des micro-tube de centrifugation.
- ❖ Les tubes sont secoués doucement intermittemment pour 10-15 min .Ceci est suivi par une centrifugation de 2000 rpm pendant cinq minute à une température ambiante.
- ❖ 0.1 ml de super-nageant résultat,est ajouté à 1,8ml du tampon phosphate dans des tubes séparés.

- ❖ Cinq minute après, la densité optique est mesuré à une longueur d'onde 412 nm par apport au blank.

**Calcule :**

$$CGSH = (A_{test} / A_{stand}) * 2/1 * C_{stand} * 10$$

**2 :** Volume total de la cuvette par ml.

**0,1 :** Volume ajoute de l'homogénat.

**2:** Facteur de dilution.

**Cstand:** concentration du standard.

**10 :** facteur de dilution.

### **2-3-7-Estimation de l'activité de superoxide dismutase cytosolique du foie :**

La détermination de l'activité du SOD est basée sur l'inhibition de l'auto-oxidation du pyrogallol par la fraction cytosolique que contient de SOD .Ceci se produit sous la présence de la catalase qui totalement éliminé l'interférence par la Peroxidase cytosolique (qui accélère l'auto-oxidation de pyrogallol) et entre en concurrence avec le Peroxidase sur le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( **Marklund et al. 1982**).

### **Réagents:**

- Tampon Tris Hcl PH7.8, 0.1M.
- Catalase
- Hcl
- Pyrogallol
- Tampon Phosphate PH9,0.1M.

### Procedure:

- ❖ 36mg de pyrogallol dans 6ml de Hcl solution (concentration de Hcl 36%=100µl Hcl dans 100ml l'eau distillée) .
- ❖ 10mg de catalase dissou dans un litre de phosphate tampon phosphate PH9.
- ❖ 60mg tris Hcl dissou dans 100ml d'eau distillé. 2.85ml de tampon tris Hcl est ajoute à 25µl de catalase et 100µl de l'échantillon, en fin 25µl of pyrogallol est ajouté à ce mélange.
- ❖ on mélange bien et le changement dans l'absorbance est enregistré à une longueur d'onde 420nm dans un interval d'une minute pendant trois minutes.

### Calcule:

Une unité d'activité de SOD est définie comme la quantité de l'enzyme capable d'inhiber 50% de l'auto-oxidation du pyrogallol. Le pourcentage du pyrogallol est estime par :

$$\%inhibition = 100 - [(\Delta A/min) \text{ test} / (\Delta A/min) B] * 100$$

**(ΔA/min) test** : changement de l'absorbance de l'échantillon pendant min.

**(ΔA/min)B**: changement de l'absorbance du blank pendant une min.

$$SOD \text{ units/g poids net} = \%inhibition / 50\% * \text{poids net}$$

### 2-3-8-Estimation de l'activité du catalase dans la fraction cytosolique :

#### Principe :

On peut estimer l'activité du catalase par la décomposition du  $H_2O_2$ ; en mesurant la différence de la diminution dans l'absorbance à une longueur d'onde de 240nm (Clairborne, 1985) .

#### Réactifs :

- Tampon potassium phosphate PH7.4, 0.1M.
- $H_2O_2$  19mmol/l

#### Procédure:

- ❖ Dans une cuvette de 3 ml, 2.995ml d'une solution de peroxyde d'hydrogène (200µl de  $H_2O_2$  est ajouté à 100ml du tampon phosphate PH7.4 ,0.1M), est ajouté à 5µl de la fraction cytosolique.
- ❖ Le changement dans l'absorbance est enregistré à une longueur d'onde 420nm dans un interval d'une minute pour trois minutes.

#### Calcul :

Une unité de l'activité du catalase est calculée par l'équation suivante:

$$K = (2.303/T) \log (A_1/A_2)$$

K : Constante de vitesse de la réaction d'ordre 1.

T : Intervalle de temps en minute.

$A_1$  : Absorbance à  $t_0$ .

$A_2$  : Absorbance à  $t_1$ .

L'activité enzymatique du catalase =  $K/mg$  de protéine (*U/mg protéine*).

### 2-3-9-Estimation de l'activité du glutathione-S-transférase :

#### Principe :

L'activité du GST est estimée par son action sur le composé 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (1CDNB) en présence de glutathion comme un co-substrat (Habig et al.1974).

#### Réagents:

- Tampon potassium phosphate PH6.5, 0.1M.
- 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (1CDNB) (62mg/10ml ethanol) .
- Glutathion (64mg/8ml de tampon).

#### Procédure:

- ❖ Dans une cuvette de 3ml ; 100µl de 1-CDBN est ajouté à 2,8ml de tampon phosphate et 100µl de solution de glutathion.
- ❖ on entame la réaction par l'addition de 25µl de la fraction cytosolique.
- ❖ Le changement dans l'absorbance est enregistré à une longueur d'onde 340 nm dans un interval d'une minute pendant trois minutes.

#### Calcule:

$$\text{GST activité (nmol/min/mg protéine) = } \frac{\Delta A/\text{min} * \text{Volume total}}{\text{volume utilisé} * 1/9.6 * 1/F}$$

$\Delta A/\text{min}$ : différence de l'absorbance.

**Volume total** : Volume total de cuvette par ml.

**Volume utilisé** : volume de la fraction cytosolique ajoutée par ml.

# Resultats

## Resultats:

### 1-La concentration plasmatique du glucose :

L'administration du **Resvératrol** aux rats contrôle induit une diminution de 1,14 % de la glycémie, alors que, son administration aux rats diabétique induit une diminution de 17 % de la glycémie par rapport aux rats diabétiques contrôle.

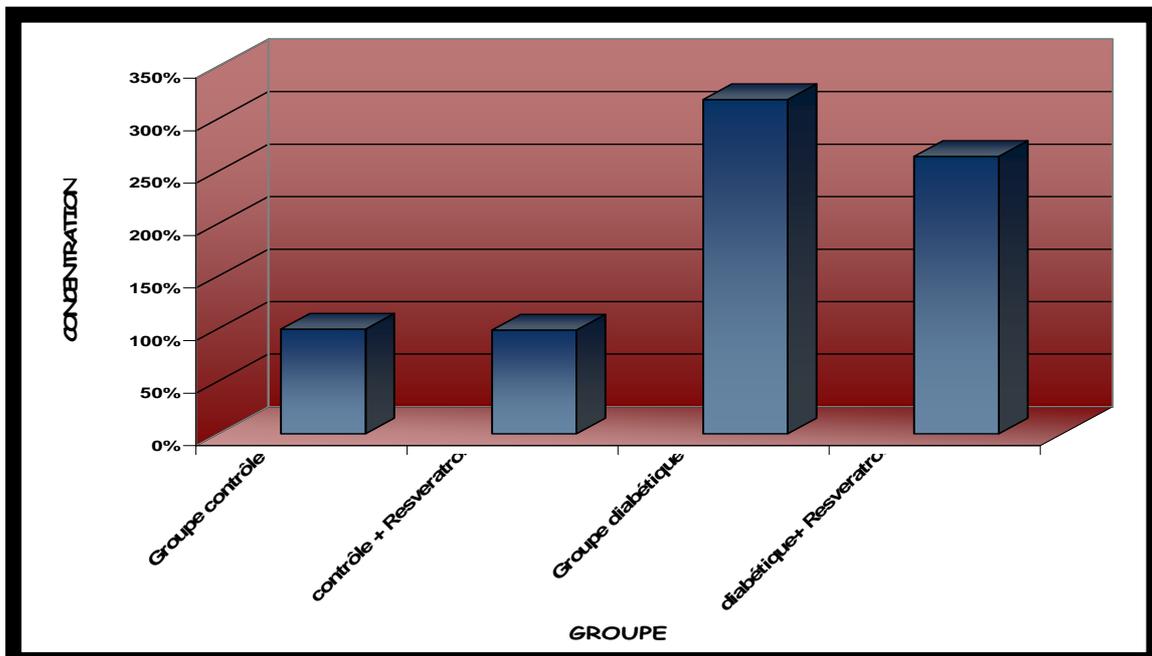
**Tableau.5: La concentration plasmatique du glucose.**

	<i>Groupe contrôle</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique + Resvératrol</i>
<b>Concentration du glucose mg/l</b>	$87 \pm 4,27$	$86,33 \pm 4,177$	<b>A</b> $277,33 \pm 26,831$	<b>A</b> $230 \pm 23,675$

Chaque Valeur Représente La Moyenne  $\pm$  ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par rapport au contrôle.

**B** : représente la différence significative par rapport au diabétique.



**Fig.13: La Variation De La Concentration Du Glucose Au Niveau Du Sang.**

## 2-Teneurs plasmatiques en cholestérol total :

L'administration du **Resvératrol** aux rats contrôle induit une diminution de 30,69 % du cholestérol total, alors que, son administration aux rats diabétique induit une diminution de 20,06 % du cholestérol total par rapport aux rats diabétiques contrôle.

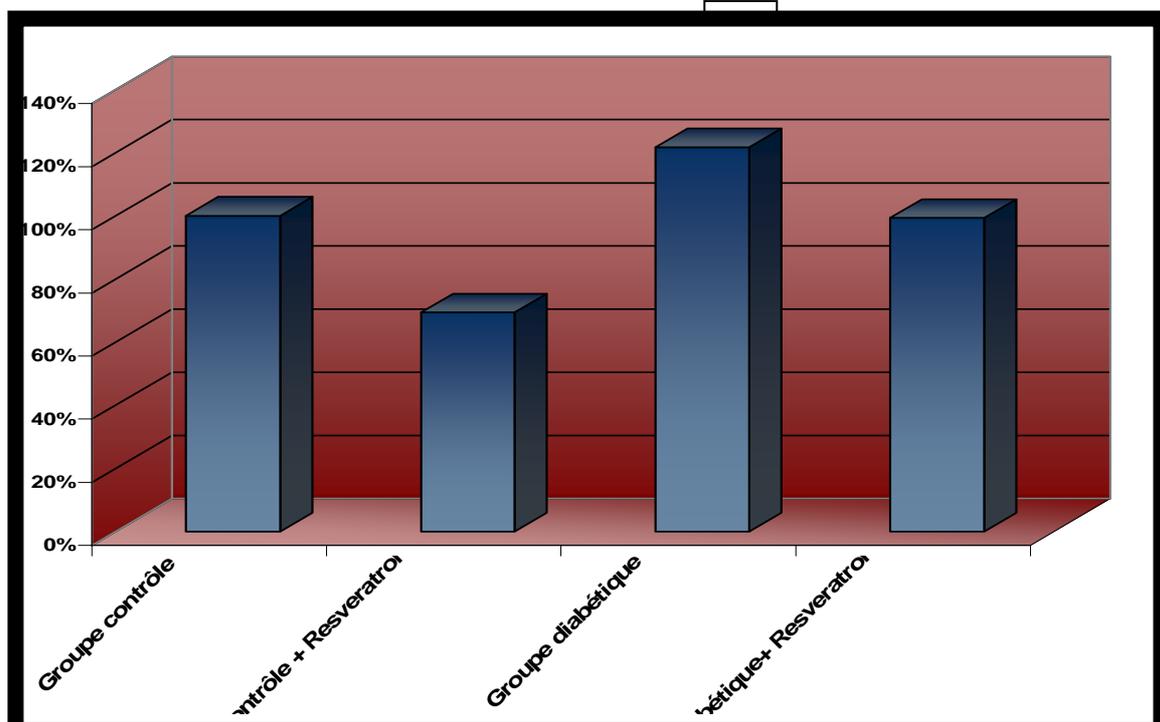
**Tableau.6: Teneurs plasmatiques en cholestérol total (CT).**

	<i>Groupe contrôle</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du cholestérol mg/dl</i>	<i>71,465±8,54</i>	<i>49,535±7,31</i>	<i>86,948±3,60</i>	<i>70,953±10,58</i>
			<b>A</b>	<b>A , B</b>

Chaque Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par rapport au contrôle.

**B** : représente la différence significative par rapport au diabétique.



**Fig.14 : La Variation De La Concentration Du**

### 3-Teneurs plasmatiques en triglycérides plasmatique :

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une diminution de 15 % des triglycérides plasmatique, alors que, son administration aux rats diabétique induit une diminution significative de 59,23 % des triglycérides plasmatique par apport aux rats diabétiques control.

Tableau.7: Teneurs plasmatiques en triglycérides (TG).

	<i>Groupe control</i>	<i>Control + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration des triglycérides mg/dl</i>	<i>119,63±10,93</i>	<i>101,68±10,24</i>	<i>A</i> <i>172,8±15,83</i>	<i>A, B</i> <i>102,7±11,36</i>

Chaqu Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle.

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.

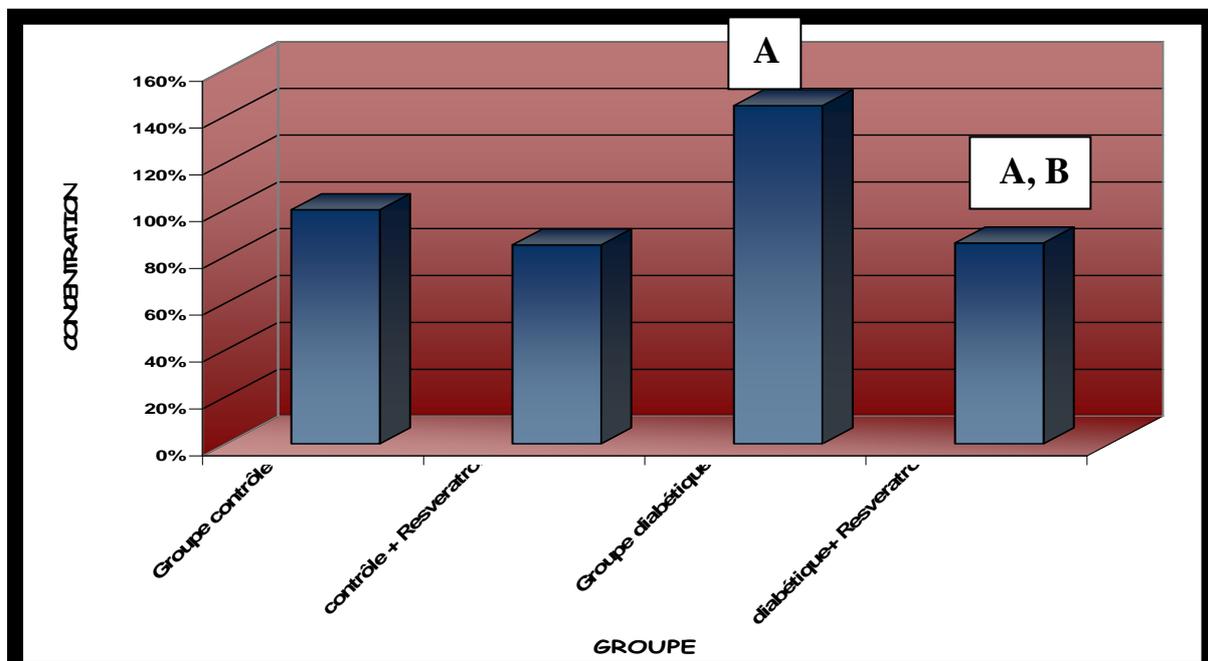


Fig.15 : La Variation Du Pourcentage De La Concentration Des triglycérides Au Niveau Du Sang.

#### 4-Teneurs plasmatiques en lipoprotéine de haute densité :

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une diminution de 6,32 % des lipoprotéines de haute densité, alors que, son administration aux rats diabétique induit une diminution de 42,09 % du Lipoprotéines de haute densité par apport aux rats diabétiques.

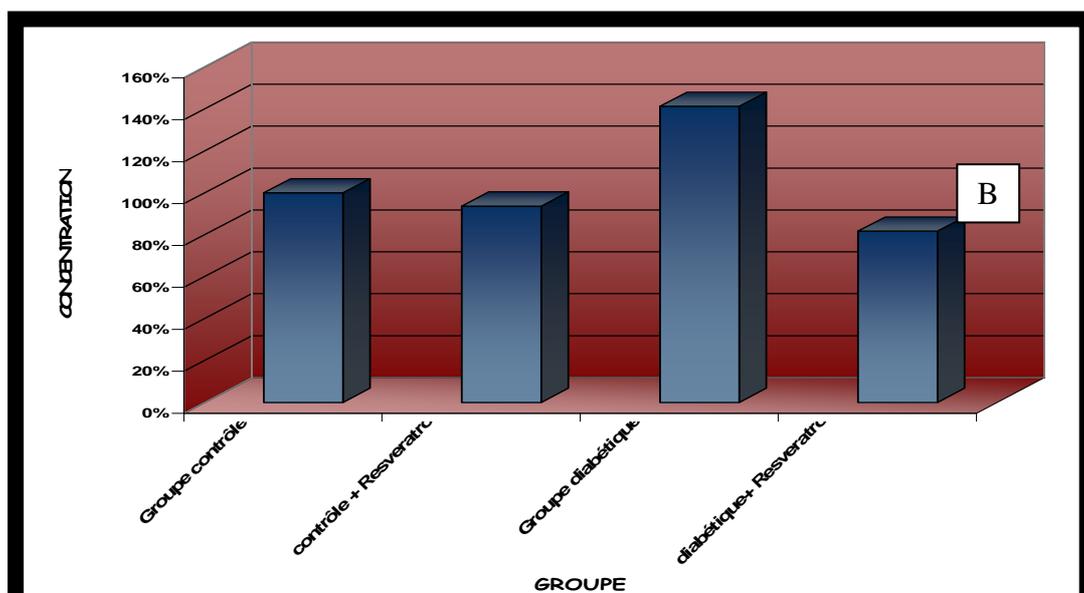
**Tableau.8: Teneurs plasmatiques en lipoprotéine de haute densité (HDL)**

	<i>Groupe control</i>	<i>Control + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration des lipoprotéines de haute densité mg/dl</i>	36,81±1,53	34,485±4,10	52±4,41	<b>B</b> 30,11±2,32

Chaqu Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle.

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.



**Fig.16 : La Variation Du Pourcentage De La Concentration Des lipoprotéines Au Niveau Du Sang.**

## 5-Concentration des protéines totales hépatique :

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une augmentation non significative de 14,04 % des protéines totales, aussi que, son administration aux rats diabétique induit une augmentation non significative de 8,10 % des protéines totales par apport aux rats diabétiques control.

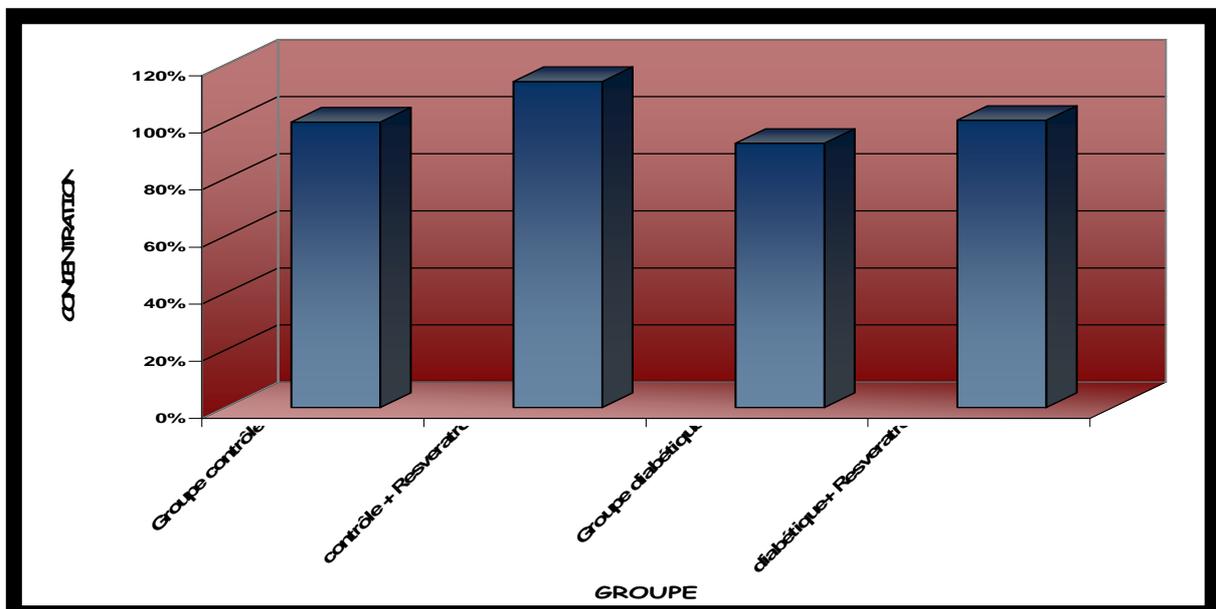
**Tableau.9: Concentration des protéines totales hépatique.**

	<i>Groupe control</i>	<i>Control + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration des protéines totales mg/dl</i>	162,5±12,55	185,3±11,76	150±1	163,1±5,46

Chaque Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.



**Fig.17 : La Variation Du Pourcentage De La Concentration Des protéines totales Au Niveau Du foie.**

## 6-Concentration du glutathion réduit :

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une augmentation non significative de à 0,97 % du glutathion réduit, alors que, son administration aux rats diabétique induit une augmentation significative de 116 % du glutathion réduit par apport aux rats diabétiques control.

Tableau.10. Concentration du glutathion réduit.

	<i>Groupe contrôle</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du glutathion réduit <math>\mu\text{mol/g}</math> tissue</i>	2,573 $\pm$ 0,068	2,598 $\pm$ 0,504	A 0,831 $\pm$ 0,130	A,B 1,88 $\pm$ 0,352

Chaque Valeur Représente La Moyenne  $\pm$  ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.

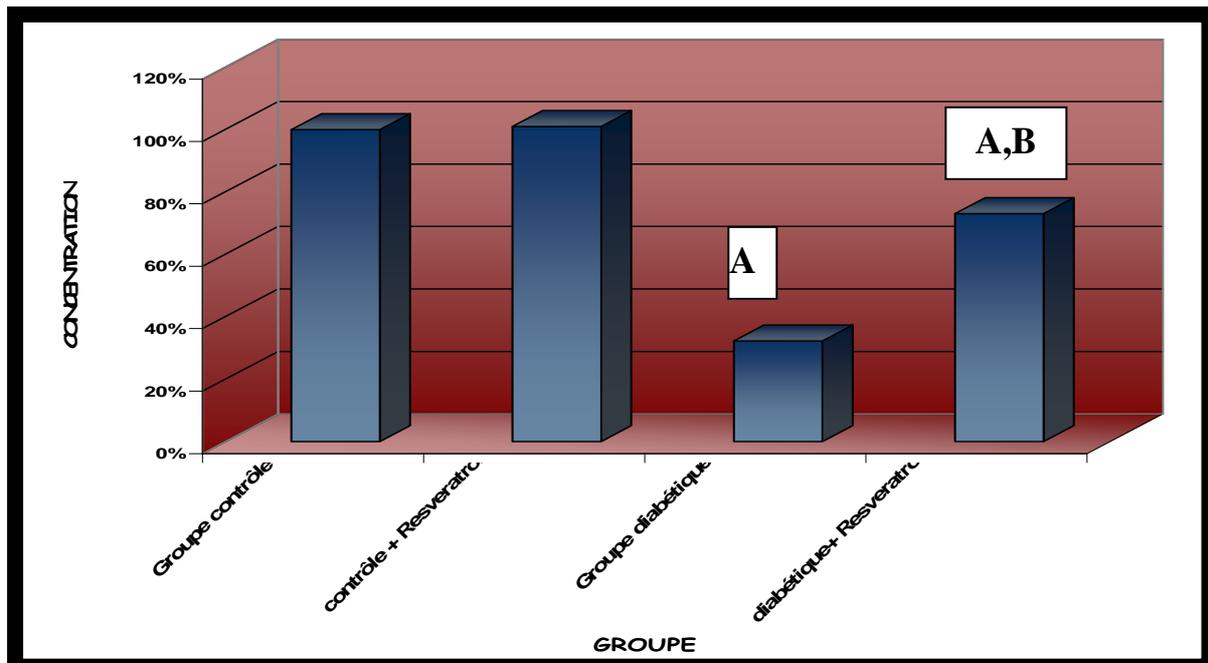


Fig.18 : La Variation Du Pourcentage De La Concentration du glutathion réduit Au Niveau Du foie.

### 7-Concentration du superoxide dismutase cytosolique du foie:

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une augmentation non significative de à 12,26 % superoxide dismutase, aussi que, son administration aux rats diabétique induit une augmentation significative de 27,29 % du superoxide dismutase par apport aux rats diabétiques control.

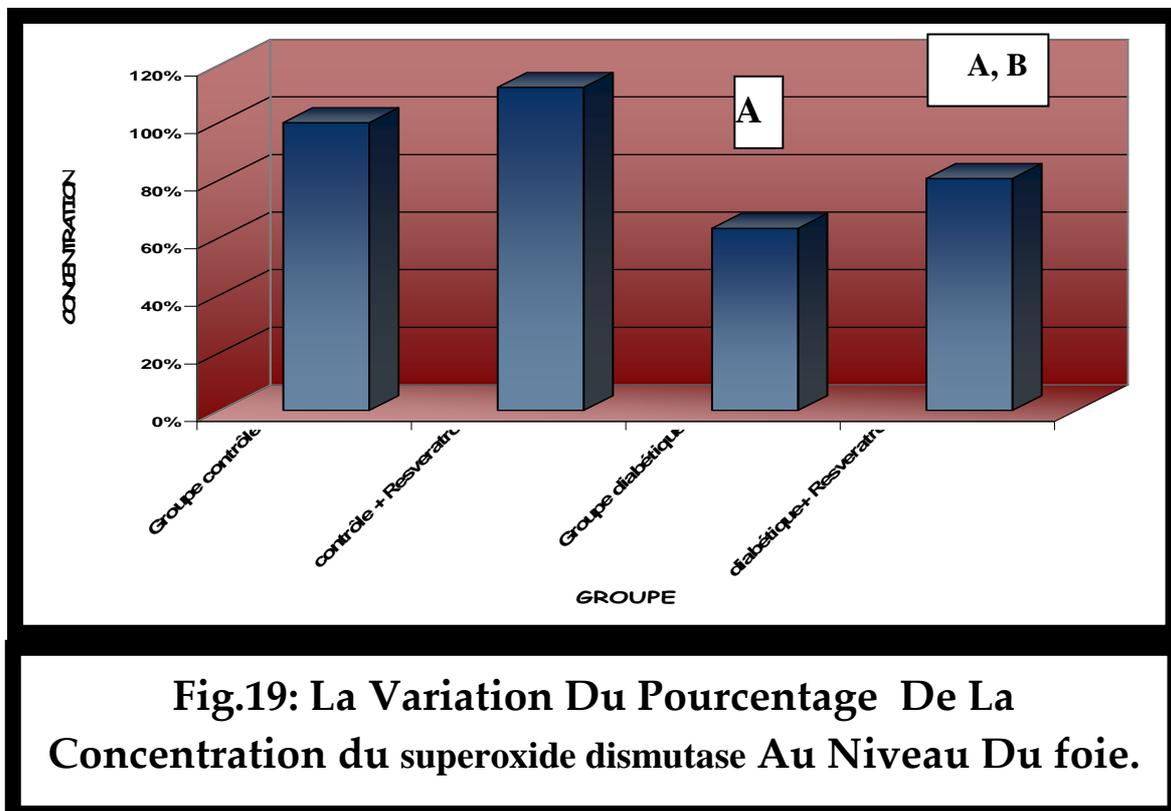
**Tableau.11: Concentration du superoxide dismutase cytosolique du foie**

	<i>Groupe control</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du superoxide dismutase U/mg protéine</i>	<i>16,41±0,66</i>	<i>18,423±1,54</i>	<i>A 10,39±0,78</i>	<i>B 13,227±1.95</i>

Chaque Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.



**Fig.19: La Variation Du Pourcentage De La Concentration du superoxide dismutase Au Niveau Du foie.**

## 8-Concentration du catalase cytosolique du foie:

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une augmentation significative de 55,22 % du catalase, alors que, son administration aux rats diabétique induit une augmentation significative de 41,77 % du catalase par apport aux rats diabétiques control.

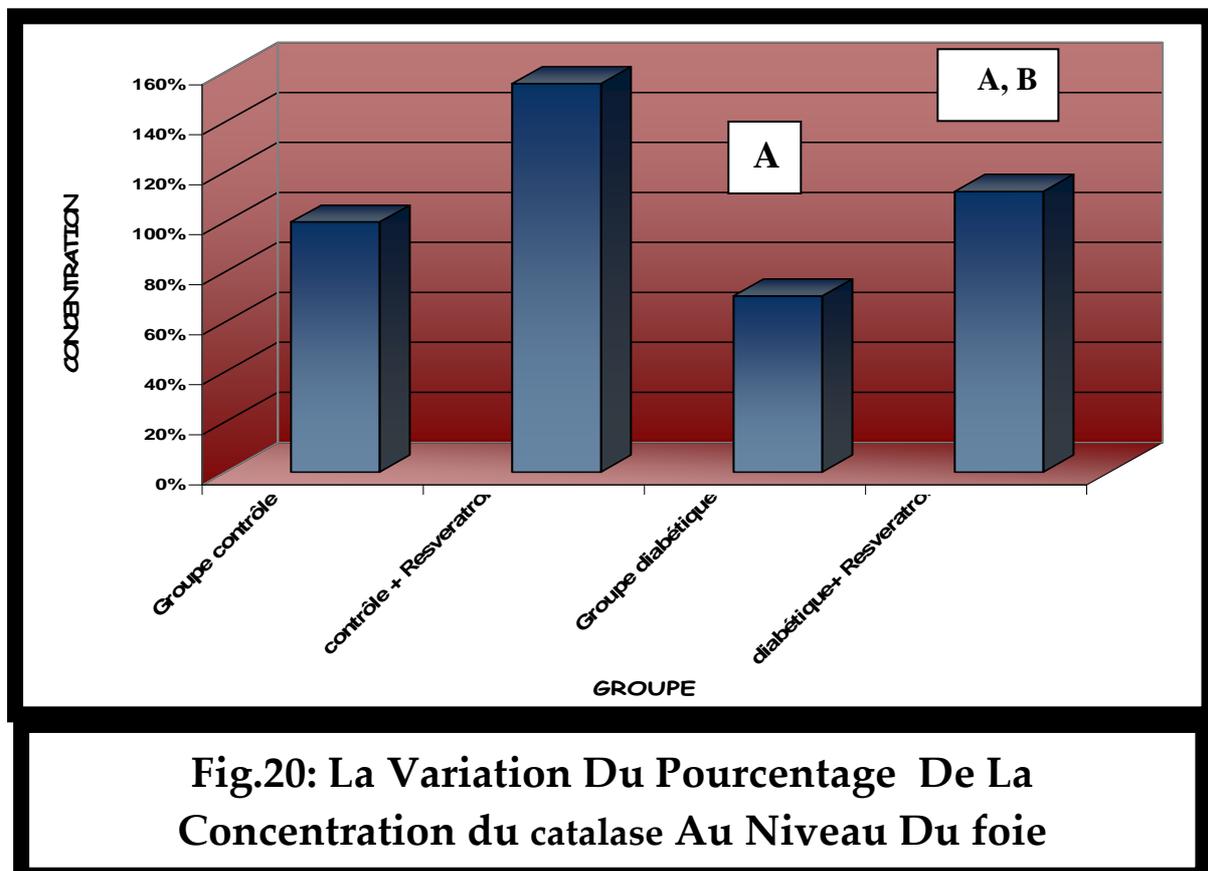
**Tableau.12: Concentration du catalase cytosolique du foie.**

	<i>Groupe control</i>	<i>Control + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du catalase U/mg protéine</i>	22,06±3,484	34,26±6,499	A 15,55±1,903	B 22,76±3,809

Chaque Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.



**Fig.20: La Variation Du Pourcentage De La Concentration du catalase Au Niveau Du foie**

## 9-Concentration du glutathion-S-transférase du foie:

L'administration du **Resvératrol** aux rats contrôle induit une augmentation de 9,17 % du glutathion-S-transférase, alors que, son administration aux rats diabétique induit une augmentation significative de 31 % du glutathion-S-transférase par rapport aux rats diabétiques contrôle.

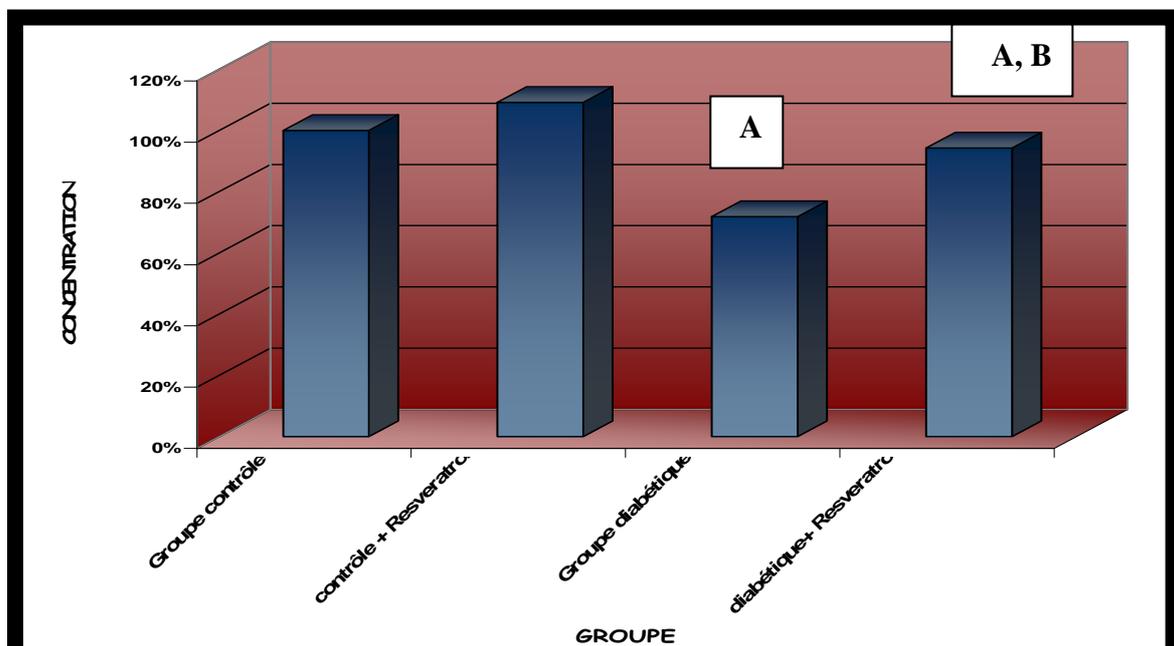
**Tableau.13: Concentration du glutathion-S-transférase du foie:**

	<i>Groupe contrôle</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du glutathion-S-transférase <math>\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}</math> protéine</i>	<i>1,41<math>\pm</math>0,031</i>	<i>1,54<math>\pm</math>0,082</i>	<i>A 1,013<math>\pm</math>0,07</i>	<i>A,B 1,33<math>\pm</math>0,06</i>

Chaque Valeur Représente La Moyenne  $\pm$  ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par rapport au contrôle

**B** : représente la différence significative par rapport au diabétique.



**Fig.21: La Variation Du Pourcentage De La Concentration du glutathion-S-transférase Au Niveau Du**

## 10-Concentration De MDA du foie:

L'administration du **Resvératrol** aux rats control induit une diminution de 16 % du **MDA**, alors que, son administration aux rats diabétique induit une diminution significative de 60 % du **MDA** par apport aux rats diabétiques control.

Tableau.14: Concentration De MDA du foie:

	<i>Groupe contrôle</i>	<i>Contrôle + Resvératrol</i>	<i>Groupe diabétique</i>	<i>diabétique+ Resvératrol</i>
<i>Concentration du MDA nmol/g</i>	13,78±1,56	11,46±3,83	A 21,62±1,67	A,B 12,99±2,83

Chaque Valeur Représente La Moyenne ± ES De 6 Rats Par Groupe .P<0,05

**A** : représente la différence significative par apport au contrôle

**B** : représente la différence significative par apport au diabétique.

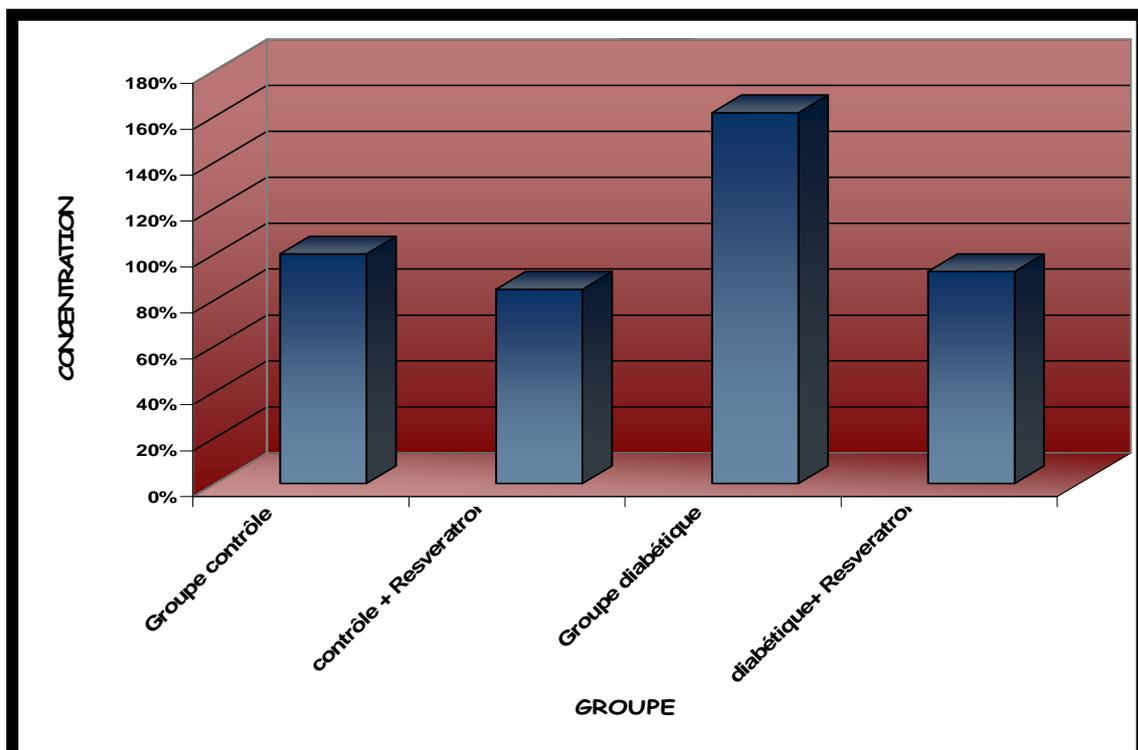


Fig.22: La Variation Du Pourcentage De La Concentration du MDA Au Niveau Du foie

# Discussion

## **Discussion:**

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'impact du Resveratrol sur la glycémie et les teneurs de certains paramètres lipidique d'une part, et d'autre part sur le statut antioxydant, chez les rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine.

La streptozotocine est un agent chimique capable d'induire un diabète insulino-dépendant de type 1 chez le rat wistar par destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas (**Szkudelski,T.2001**).

La présente étude a montré que les résultats du groupe contrôle sont en harmonie avec quelques rapports concernant les taux du glucose ; cholestérol, des triglycérides, et HDL dans le sang et des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase , la catalase, la glutathion S transférase, et le glutathion réduit, le malondialdéhyde au niveau du foie.

Dans cette étude les rats rendus diabétique par l'injection d'une dose de 60 mg/kg de Streptozotocine ont montré une augmentation significative du taux du glucose dans le sang par rapport aux rats contrôle .Ceci est consistant avec les résultats des autres études antérieures (**Ozansoy et al . 2001**) (**Kilic et al.1998**) (**Nakura et al. 1997**).

Cet effet est expliqué par la cytotoxicité de la STZ aux cellules  $\beta$  de Langerhans pancréatique soit par une injection intraveineuse ou intrapéritonéale (**Nakura et al. 1997**) ,l'action cytotoxique du STZ est due à une fraction de sa structure similaire au glucose qui lui permet de se fixer sur les récepteurs du glucose les GLUT-4 et pénétrer dans ces cellules et provoques la régénération des dérivés réactifs de l'oxygène et la formation des adduits au niveau d'ADN,ce qui va conduire au déclenchement de la mort programmé des cellules pancréatiques (**Junod et al.1967**) ; une autre explication de cet effet est que la

Streptozotocine tue ces cellules par le processus nécrotique (**Szkudelski, T.2001**) (**Gilman et al. 1990**) (**Uchigata et al . 1982**).

Le traitement des rats diabétiques par le Resveratrol induit une diminution non significative de la glycémie par rapport aux rats diabétique non traités , ce résultat est en coïncidence avec ceux de **Palsamy, et Subramanian, (2008)** une explication de cet effet est que le Resveratrol est capable d'activer l'enzyme SIRT 1 ,une enzyme stimulatrice de la chaine de signalisation de la sécrétion de l'insuline ,ainsi cette enzyme joue un rôle très important dans la sensibilité des cellules périphérique vis a vis à l'insuline ( **Kilic et al.1998** ) (**Hui-Chen et al.2006**).

L'activité hypoglycémiant du Resveratrol est probablement due à sa propriété antioxydante intracellulaire qui assure le bon fonctionnement de la machinerie enzymatique intracellulaire responsable du captage du glucose extracellulaire et son stockage sous forme de glycogène ou son conversion en acides gras au niveau hépatique **Palsamy, ET Subramanian, (2008)** ( **Kilic et al.1998** ) .

Dans cette étude le taux des triglycérides plasmatiques chez les rats diabétiques est augmenté suite à l'injection de la Streptozotocine avec une façon significative par rapport aux rats non diabétique (**Uchida et al.1994**) (**Srinivasan et al.1997**) . Il a été confirmé que le diabète est un facteur hyperlipémiant (**Garber et al. 2002**) (**Garcia et al. 1974**);l'augmentation de la concentration des triglycérides dans les conditions diabétique est associée à la surproduction hépatique des triglycérides (**Dunn et al. 1984**) et la mauvaise clairance des lipoprotéines riches en triglycérides ,celle-ci aussi se traduit par la diminution de la concentration de l'enzyme *la lipoprotéine lipase* avec un pourcentage de 36% par rapport aux rats non diabétique (**Taskinen. 1987**) (**Quaschnig et al. 1999**).

Le traitement des rats diabétique par le Resveratrol à une dose de 10mg/kg provoque une diminution significative des triglycérides au niveau des rats diabétiques par apports au rats non diabétiques ;ceci est consistant avec des études précédente. Cet effet est explique probablement par l'influence du Resveratrol sur l'excrétion des TG par les voies biliaires et l'action direct sur les enzymes impliquées dans l'anabolisme des triglycérides d'une parts et l'activation des enzymes impliquées dans le stockage des graisse au niveau des adipocytes sous forme de lipides simples **(Daiki et al ;2003 )**

Dans la présente étude le taux hépatique de MDA chez les rats diabétiques est significativement augmenté par apport au rats non diabétiques **(Uma and Ishwarlal.2008)**.

La concentration élevée de MDA est un indice qui suggère qu'il y a une forte lipide peroxidation au niveau hépatique suite a l'injection du STZ ,cette augmentation de la concentration du MDA ;peut être due à la diminution des antioxydants enzymatique et non enzymatique **(Ramesh and Pugalendi.2006)** comme l'acide ascorbique et le tocophérol qui jouent un rôle coopératif très importants dans l'inhibition du phénomène de la lipide peroxydation et la formation de ses produits dangereux au niveau cellulaire **(Vertuani et al., 2004)**,l'augmentation de MDA joue un rôle très important dans l'altération de la  $\gamma$ -GCS ,l'enzyme responsable de la synthèse du glutathion.

On note après l'administration intraperetoniale du Resveratrol pour cinq jours conduit à une diminution significative de MDA par apport au rats diabétiques .ceci est en coïncidence avec d'autres études **(Cai et al.2003)**.

L'effet inhibiteur de la lipide peroxidation par le Resveratrol se traduit par sa possession de trois hydroxyle qui jouent un rôle très important dans la neutralisation des radicaux libres formé lors de la lipide peroxydation ,donc le Resveratrol joue son rôle au niveau de la phase de propagation .

Une autre explication de l'effet inhibiteur du resveratrol est la grande capacité qu'il a pour la chélation des oligo-éléments tel que le fer, un élément très actif dans l'induction de la lipide peroxidation .

Il est possible, pour évaluer le statut antioxydant de doser le glutathion réduit ainsi que l'activité de certaines enzymes antioxydantes. En effet dans la présente investigation , nous avons noté une diminution significative de la concentration du glutathion réduit au niveau hépatique chez les rats diabétique par rapport au rats non diabétique (**kinalski et al.2000**) (**Altan et al.1994a**) (**Augusti et al.1996**) (**Ozkan et al.2007**) , le mécanisme moléculaire de la déplétion de la concentration du GSH est médiée par la diminution de l'activité de l'enzyme clé de la synthèse du GSH;  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase ( $\gamma$ -GCS) ou par la dégradation importante du glutathion au cours du diabète (**Altan et al.1994b**) ; une autre explication est que cette déplétion due à l'augmentation de la concentration des intermédiaires de la lipide peroxidation observées dans ces conditions qui joue probablement un rôle très important dans la promotion des altérations du gène codant de cette enzyme ou la protéine elle-même (**Wolff et al.1991**) (**Tian et al.1997**) .

Le traitement des rats diabétique par le Resveratrol induit une augmentation significative dans la concentration du glutathion, ceci est en concordance avec d'autres études précédentes (**Fremont, 2000**) (**Gusman et al., 2001**) (**Wallerath et al.,2002**) (**Dong, 2003**).

L'augmentation du taux du glutathion ; l'antioxydant le plus abondant dans les cellules et qui joue un rôle très importants dans la maintenance du potentiel redox au niveau de la cellule ; est se traduit par la capacité du Resveratrol d'induire l'activation d'un facteur cytosolique de transcription le Nrf2 , lui-même chargé d'activer la transcription du  $\gamma$ -GCS , l'enzyme clé de la synthèse du glutathion mentionnée précédemment (**Kensler et al.2007**) (**Kwak et al. 2004**) (**Harju et al.2002**) (**Kwak et al .2001**).

Notre étude montre une augmentation significative du taux de cholestérol chez les rats diabétique par rapport aux rats contrôle ;ces résultats sont en coïncidence avec d'autres études (**Uchigata et al.1982**) (**Nakura et al. 1997**) (**Ozansoy,et al 2001**).

Dans les conditions diabétiques la concentration élevée du cholestérol au niveau du sang est due à l'altération de son métabolisme à cause de la glycation de la lipoprotéine B riche en cholestérol (**Hiramatsu et al 1985 .** ) et la diminution de l'activité des récepteurs des LDL au niveau des hépatocytes .

La diminution de la concentration du cholestérol après le traitement des rats diabétique par le Resveratrol par rapport au rats diabetiques controles est en concordance avec d'autres études (**Ozansoy et al . 2001**) (**Kilic et al.1998** ).

L'explication moléculaire de la réduction ou la diminution de la concentration du cholestérol total suite au traitement par le Resveratrol est que celui ci capable d'inhibe ACAT ,l'enzyme cle responsable de la synthèse de la forme active de l'exportation du cholesteryl acyl depuis les hepatocytes vers le tissus adipeux et les cellules qui ont besoin de l'énergie (**Einarsson et al., 1989; Miller, 1996**)..une autre enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol ,la squalene monooxygénase est inhibée par le resveratol (**Brian et al., 2001**).

Il y a une différence significative dans l'activité des antioxydants entre les patients diabétiques et non diabétiques (**Jandric-Balen et al.2003**). nous avons prendre la catalase et la superoxyde dismutase et la glutathion –s-transférase comme des marqueurs antioxydants dans cette investigation.

Une déplétion dans l'activité de la GST a été marquée chez les rats diabétiques suite a l'injection du STZ ce ci est en harmonie avec d'autres investigation (**Saito-Yamanaka et al.1993**) le traitement de ces rats par le resvératrol provoque une amélioration de l'activité de GST(**Ghanshyam et al.2008**).

La catalase, l'enzyme spécialisée dans la détoxification de l'hydrogène peroxydase et son transformation en oxygène et une molécule d'eau (**Subat et al.2007**) se trouve avec des quantités réduites au niveau du foie des rats rendus diabétiques par l'injection d'une seule dose de streptozotocine par rapport aux rats contrôle non diabétiques, cette observation est en accord avec d'autres études (**Elena Ju et al.2007**).

(**Durdi and Timur.2007**) ,alors que il y a une augmentation de son activité au niveau des reins des rats diabétiques (**Kedziora-Kornatowska et al.2000**), on peut explique cette contradiction dans les résultats par la différence des méthodes standard utilisés dans le dosage des enzymes antioxydants. Concernant l'interprétation de la diminution de l'activité de la catalase dans notre étude; ceci est due au est que dans les conditions diabétiques ou la glycémie est anormale se qui favorise la formation des produits Amadori:des produits de la réaction du glucose avec des fonction amine des acides amines (**Finot,P.A.2005**) plusieurs études ont montré que la catalase est l'une des cibles de cette glycation se qui va conduire a son inhibition et par la suite la diminution de sa concentration chez les rendus diabétique par une injection du Streptozotocine (**Wiernsperger,N.F. 2003**).

Dans notre étude le traitement par le resvératrol avec une dose de 10mg/kg pendant cinq jours provoque une amélioration de l'activité de la catalase chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques; ceci est consistant avec des études précédentes (**Sun et al.1999**) (**Kasdallah-rissa et al.2007**) .

La diminution de la concentration du superoxyde dismutase, le chef de fil des défenses antioxydantes au niveau cellulaire qui est capable d'inhiber ou de neutraliser l'anion superoxyde est en accord avec les études de (**Panneerselvam et al.2004**) (**Andallu et al.2003**) au niveau du foie ; et (**Genet et al.2002**) au niveau des reins et celle de (**Gumieniczek et al.2001**) au niveau du muscle chez les rats diabétiques et des érythrocytes des patients diabétique

**(Bhatia et al.2003)**. Alors que, une augmentation de sa concentration au niveau des reins chez les rats diabétique q été rapporter par **(Kakkar et al .1997)** ; ainsi aucun changement a été enregistré au niveau du cœur **(Genet et al.2002)** et des glandes salivaires **(Nogueiraa et al.2005)**.L'interprétation de cette déplétion de la SOD chez les rats diabétiques est que **Arali et al.1987** ont trouvé presque 50% de cette enzyme sous forme glyqué se qui contribue a son inhibition d'une part et la diminution de sa concentration d'autre part **(Shweta et al.2003)**.

L'administration du resvératrol provoque une augmentation significative dans l'activité de la SOD chez les rats diabétiques traités par apports aux rats diabétique contrôles ce ci est en harmonie avec des études antérieures **(Ashutosh et al.2007)** ;cette amélioration dans la concentration de la SOD peut être interprété par sa capacité d'induire la migration de la FOXO, un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression du gène codant de la SOD **(Ellen et al.2008)**.

## **Conclusion :**

Le diabète est associé à une incidence élevée de maladies hépatique. L'hyperglycémie chronique peut causer un état de stress oxydatif qui est, en partie, impliqué dans la pathogenèse des complications diabétiques.

Ce mémoire de magister est essentiellement consacré à l'étude de l'impact de la consommation du Resveratrol sur les altérations du profil lipidique et lipoprotéiques et sur les modifications du stress oxydant induites par la streptozotocine chez les rats.

Cette étude a mis en évidence l'influence du Resveratrol sur la glycémie, le métabolisme des lipides et la lipide peroxidation d'une part, et le statut antioxydant d'autre part, chez des rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine.

Le Resveratrol a un effet hypoglycémiantes puisqu'elles entraînent une diminution de la glycémie, parallèle à une réduction de la valeur de lipide peroxidation, indiquant ainsi une amélioration du métabolisme anormal du glucose et donc la réduction de sa toxicité. C'est l'un des moyens de contrôle des facteurs de risque hépatique et l'évolution du diabète vers les complications.

Dans notre étude, les concentrations plasmatiques du cholestérol total (CT) et des triglycérides (TG) sont diminuées chez le groupe diabétique traité comparé au groupe diabétique non traité. Ces résultats montrent que l'extrait le Resveratrol a un effet hypolipémiant.

L'évaluation du statut redox par la détermination de la peroxydation lipidique montre une réduction au niveau du foie. Inversement, les concentrations en glutathion réduit (GSH) sont augmentées au niveau du du foie.

En ce qui concerne l'activité de certaines enzymes antioxydantes au niveau hépatique ; il apparaît que le Resveratrol augmente l'activité de la CAT, SOD de la G-S-T.

## Résumé

le diabète Mellitus, est un syndrome caractérisé par des troubles dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, «le paramètre d'or» de diagnostique est l'hyperglycémie. Le stress oxydative, est un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la capacité de défense antioxydante. Ce stress est caractérisé par une augmentation de l'indice de peroxydation lipidique et la baisse de l'activité des enzymes antioxydante dans les conditions d'hyperglycémie.

Resveratrol (trans-3, 4',5-trihydroxystilbene), produit naturel, présente dans la peau des raisins et autres fruits est connu pour avoir de puissants effets antioxydants, anti-inflammatoire, et un pouvoir anticancéreux. Plusieurs études ont montré une augmentation de l'activité des enzymes antioxydante et une diminution de la peroxydation lipidique suite à un traitement par le Resveratrol

Cette étude expérimentale a enquêté sur les défenses antioxydante au niveau du foie des rats diabétique traités par l'administration de 10 mg / kg de Resveratrol pendant 5 jours. Une augmentation significative des niveaux de GSH, SOD, GST, CAT et une baisse des niveaux de malondialdehyde, les triglycérides, le cholestérol ont été observées dans cette étude.

Mots clé: Resveratrol, diabetes mellitus, SOD, CAT, GST, GSH.

## References bibliographiques:

**Abulafia-Lapid,R.Elias,D.Raz,I.Keren-ur,Y.Atlan,H.Cohen,I.R.1999.** T cell proliferative responses of type 1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides. *Journal of Autoimmunity* .Vol 12, 121–129.

**Ahmad,A.Syed,F.A.Singh,S.Hadi,S.M.2005.**Prooxidant activity of resveratrol in the presence of copper ions: mutagenicity in plasmid DNA. *Toxicol Lett.* Vol 159: 1–12.

**Akbarzadeh, A.Norouzian, A.Mehrabi, M.R.Jamshidi, Sh.Farhangi, A.Allah Verdi, A.Mofidian1 S.M.A.Lame Rad, B.2007.** Induction of diabetes by streptozotocin in rats.*Indian Journal of Clinical Biochemistry.*Vol 22:60-64.

**Akihiko,H. Yuichiro,K. Teruko,I. Masaki,O. Hiroshi,M. 1993.**Conj- uation of copper-zinc superoxide dismutase with succinylated gelatin: Pharmacological activity and cell-lubricating function. *Bioconjugate Chem.* Vol 4 : 490–498.

**Akkus,I. Kalak,S. Vural,H. Caglayan,O.Meneke,E.Can,G.Durmus,B. 1996.** Leukocyte lipid peroxidation, su-peroxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.*Vol 244: 221–227.

**Altan,N.Ongun,C.O.Hasanoglu,E .Engin,A .Tuncer,C. Sindel,S. 1994.** Effect of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase activity in alloxan–induced diabetic rat hepatocytes. *Diabetes Res Clin Pract,* 22: 95–98.

**Altan,N.Ongun,C.O.Elmali,E.Kilic,N.Yavuz,O. Cayci,B. 1994 b.** Effect of the sulfonylurea glyburide on glutathione and glutathione peroxidase activity in alloxan– induced diabetic rat hepatocytes. *Gen Pharmacol.*Vol 25: 875–878.

**Amie,J.Dirks,N.2009.** Cellular effects of resveratrol in skeletal muscle. *Life Sciences.*Vol 84 637–640.

**Andallu,B.Varadacharyulu,N.Ch.2003.**Antioxidant role of mulberry (Morus Indica L.) leaves in streptozotocin diabetic rats. *Clinica Chimica Acta.*Vol 338: 3–10.

**Andrejv,F. David,S.Ralf,H.2005 .** Site-specific synthesis of Amadori-modified peptides on solid phase . *Journal of Peptide Science.*Vol 12: 389 – 395.

**Abner,L.N.2002.** Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *The journal of biological chemistry*. Vol. 277: 43545–43548.

**Andersen,H.R. Nielsen,J.B. Nielsen,F. Grandjean,P.1997.** Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*,.Vol 43: 562-568

**Angelos,M.G.Kutala,V.K.Torres,C.A.He,G.Stoner,J.D.Mohammed,M,Oerannan,K.2005.**Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.Vol 290: 341-347.

**Arali,K.Lizuka,S.Tada,Y.1987.**Increase in glycosylated form of erythrocyte superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glycosylation with the enzyme activity.*Biochim Biophys Acta*.Vol 924:292–296.

**Artiss,J.D.Zak,B.1997.** Measurement of cholesterol concentration.in rifai N,warnick GR,Dominiczack MH.Hand book of lipoprotein testing ,*Washington :AACC Press* :99-114.

**Ashmore, J.Baird Hastings, A.Frances, B.N.1954.** The effect of the effect of diabetes and fasting on liver glucose-6-phosphatase. *Proc Natl Acad Sci*.Vol 40: 673–678.

**Ashok,B.Ali,R.1999.**The aging paradox: free radical theory of aging. *Exp Gerontol*. Vol 34:293–303.

**Ashutosh,K,Ravinder,K.Kaundal,S.Iyer,S.Sharma, S.2007.**Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy.*Life Sciences* .Vol 80 1236–1244.

**Athanasius, F.M. Mitsuhir, K. Cheryl, D. Marek.L.E, Diane, T.F. Leah,E.2005.** Quantifying macrophage defects in type 1 diabetes. *Journal of Theoretical Biology*.Vol 233: 533–551.

**Athar,A.Back,J.H.Tang,X.Kim,K.H.Kopelovich,I.Bickers,D.R.Kim,A.L.2007.** Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology* .Vol 224:274–283

**Aurielson,N. Queiroz, Bruno,A.Q.Gomes,W.M.Moraes,Rosivaldo,S. B.2009.** A theoretical antioxidant pharmacophore for resveratrol. *E J of Medicinal Chemistry*.Vol 44 : 1644–1649

**Augusti,K.T. Sheela,C .G. 1996 a.**Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue in diabetic rats. *Experientia*, Vol 52: 115-120

**Bartling, D.R.Radzio, U.Steiner, E.W.1993.**A glutathione S-transferase with glutathione peroxidase activity from *Arabidopsis thaliana*. *Eur. J.Biochem.* Vol 216: 579-586.

**Baeuerle, P.Baltimore,D.1996.** NF-kB: ten years after.*Cell*.vol 87:13-20.

**Barouki R, Morel Y.2001.** Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress : mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol*.Vol 61 : 511-516.

**Barouki,R.2006.**Stress oxydant et vieillissement *Med Scie*.Vol 22:266-272

**Beaudeux,J.L.Vasson,M.P.2001.** Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. *Biochem Pharmacol*.Vol 61: 511-516.

**Bhat, K.P. Kosmeder, J.W. Pezzuto, II. Biological, J.M. 2001.** effects of resveratrol. *Antiox. Redox Signal* . Vol 3 :1041–1064.

**Bhatia,S.Shukla,R.Madhu,S.V.Ganbhir,K.J.Prabhu,K.M.2003.**Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy.*Clinical Biochemistry*.Vol 36:557–562.

**Blicklé, J.F. Sapin, R. Andrès, E. 2000** .Contribution of total and intact proinsulins to hyperinsulinism in subjects with obesity, impaired glucose tolerance or type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. Vol 26: 274-280.

**Brownlee,M.2005.**The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. *Diabetes*, Vol. 54:1615-1625.

**Buchnan,T.A.Catalano,P.M.1995.**The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. *Diabetes Reviews* .Vol 3:584-601.

**Cai,Y.J.Fang,J.G.Yang,L.2003.**Inhibition of free radical induced peroxidation of rat liver microsomes by resveratrol and its analogues. *Biochimica et Biophysica Acta* Vol 1637: 31–38.

**Chen,Y.R.Yi,F.F.Li,X.Y.Wang,C.Y.Chen,L.Yang,X.C.Su,P.X.Cai,J. 2008.** Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term

survival in rats with myocardial infraction. *Cardiovasc Drugs Ther.* Vol 22:479-85.

**Christine, C. Delphine, C. Sonia, C.** 2006. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid . *Food Chemistry*, Vol. 98: 649-657.

**Clement,M.V.Hirpara,J.L.Chawdhury,S.H.Pervaiz,S.**1998.Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood* .Vol 92: 996–1002.

**Claiborne, A.,** 1985. Catalase activity. In CRC, Handbook of Methods for Oxygen Radical Research (Ed. RA Greenwald) *CRC Press, Boca Raton, FL.*, pp: 283-284.

**Comhair,S.A.Erzurum,S.C.**2000.Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physio.*Vol 283:246-255.

**Coulomb,C.Lizzi,Y.Coulomb,P.J.Roggero,J.P.Coulomb,P.O.Agulhon,O.**1999. La Défense des Végétaux. *Phytoma.* Vol 512: 41-46

**Cole,T.G.Klotzsch,S.G.McNamara,J.**1997.Measurement of triglyceride concentration .In Rifai N,Warnick GR,Dominiczak MH,eds.Handbook of lipoprotein testing .*Washington :AACC Press.* p.115-126.

**Cox,N.J.Wapelhorst,B.Morrison,V.A.Johnson,L.Pinchuk,L.Spielman, R.S.** 2001 . Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet.* Vol 69: 820-30.

**Dagogo-Jack.S.Santiago, J.V.**1997.Phsiopathology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch intern med* .Vol 157:1802-1817.

**Daiki,M.Yutaka,M.Kazumi,Y.**2003.Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes , in hepatoma-bearing rats. *Life Sci.*Vol 73:1393-1400.

**Dandona, P., Thusu, K., Cook, S. et al.**1996 .Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet.*Vol 347:444–445.

**Devendra D, Eisenbarth GS.** 2003. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* .Vol 111:624-636.

**De la Lastra,A.Villegas,A.2007.** Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions*.Vol 35:1156–1160.

**De la Lastra,C.A.Villegas,L.2005.** Resveratrol as an anti-inflammatory and antiaging agent: Mechanism and clinical implications. *Molecular Nutrition and Food Research*.Vol 49: 405–430.

**Dipak,K.D.Nilanjana,M.2006.**Resveratrol in Cardioprotection: A Therapeutic Promise of Alternative Medicine.*Mol Interventions*.Vol 6:36-47,

**Docherty JJ, Fu MM, Hah JM, Sweet TJ, Faith SA, Booth T.2005.** Effect of resveratrol on herpes simplex virus vaginal infection in the mouse. *Antiviral Res*.Vol 67:155-162.

**Donath,M.Y.Ehse,A.J.2006.** Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci U S A.*.Vol 103 :12217–12218.

**Droge, K.S.2002.** Free radicals in physiological control of cell function.*Physiol.Rev*.Vol 82 :47-95.

**Dong, Z., 2003.** Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. *Mutat. Res*.Vol 523:145–150.

**Dunn,F.L.Raskin,P.Bilheimer,D.W.Grundy,S.M.1984.**The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. *Metabolism*.Vol 33: 117-123.

**Dulhunty,A.Gage,P.Curtis,S.bChelvanayagam,G. Board,P. 2001.** The glutathione structural family includes a nuclear chloride channel and a ryanodine receptor calcium release channel modulator. *J Biol Chem*.Vol 276:3319-3323.

**Durdi,Q.Timur,R.2007.** Catalase (antioxidant enzyme) activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Diabetes & Metabolism* 15: 22-24

**Ellman, G.L. 1959.** Tissue sulfhydryl groups *Arch Bioch Biophys*. Vol 74:214-226.

**El attar TM, Virji AS.1999.** Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation. *Anticancer Drugs*.Vol 10 :187-193.

**Elena Ju,S.Yuri,Z.M.Svetlana,V.Z.Valeri,L.K.Elena,A.L.Maria, B. Russel,J.R.Ilya,B.Z.2007.** Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *E J P*.Vol 569:180–187.

**Ellen,L. Robb,M.M. Page,B.E. Wiens,J. Stuart,A. 2008.**Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Bioche BiophyRes Commu*.Vol 367:406–412.

**Esterbauer,H.Gebicki,J.Puhl,H.Jurgens,G.1992.** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*,Vol 13: 341-390.

**Evans,J.L. Goldfine,I.D. Maddux,B. Grodsky,G.M. 2003.**Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*.Vol 52:1–8.

**Favier,A.2003.** Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*.Vol 5: 108-115.

**Fang,Y.Z.Yang,S.Wu,G. 2002.** Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. Vol 18:872–879.

**Fernandez-Canon,J.M.Penalva,M.A.1998.**Characterization of a fungal maleylacetoacetate isomerase gene and identification of its human homologue. *J Biol Chem* .Vol 273: 329-337

**Finot,P.A.2005.** Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann N Y Acad Sci*.Vol 1043: 1–8.

**Fremont,L.2000.**Biological effects of resveratrol. *Life Science*.Vol 66, 663–673.

**Frances,A.and Patrik,R.2004.** Type 2 diabetes mellitus: not quite exciting enough?. *Human Molecular Genetics*. Vol 13:21–31.

**Friedewald,W,T.Levy,R.I.Fredrickson,D.S.1992.**Estimation of the concentration of Low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.*cli chem*.Vol 28 :499-502.

**Fridovich,B.L. 1995.** A superoxide dismutase mimic protects sodA sodB Escherichia coli against aerobic heating and stationary-phase death. *Arch.Biochem.Biophys.* Vol 322:291-294.

**Fremont, L.2000.**Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* Vol 66: 663–673.

**Frank M. Faraci; Sean P. Didion.2004.** Vascular Protection Superoxide Dismutase Isoforms in the Vessel Wall. *Thrombosis and Vascular Biology.* Vol 24:1367

**Fridovich,B.L. 1995.** A superoxide dismutase mimic protects sodA sodB Escherichia coli against aerobic heating and stationary-phase death. *Arch.Biochem.Biophys.* Vol 322:291-294.

**Fulda, S., Debatim, K.M., 2006.** Resveratrol modulation of signal transduction inapoptosis and cell survival: a mini-review. *Cancer Detect.* Vol 30, 217–223.

**Garber,A.J.Attenuating,C.V. 2002** .Risk factors in patients with diabetes: clinical evidence to clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* Vol 1:5-12.

**Gabby,K.H.1975.**Hyperglycemia,Polyol Metabolism, and Complications of Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine.* Vol 26: 521-536

**Gattas,G.J.Kato,M.Soaes-Vieira,J.A.Siraque,M.S.Kohler,P.Gomes, L.Rego,M.A.Bydlowski,S.P.2004.**Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* Vol 337:451-458.

**Garcia,M.G.McNamara,P.M.Gordon,T.Kennel,W.B.1974.**Morbidity in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow –up. *Diabetes.* Vol 23: 105-111 .

**Genet,S.Kale,R.K.Baquer,N.Z.2002.** Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: effect of vanadate and fenugreek.*Mol Cell Biochem.* Vol 236:7– 12.

**Getzoff, E.D. Tainer, I.A. Stempien, M.M. Bell, G. in Hallewell, R.A. 1989.** Evolution of Cu,Zn superoxide dismutaseand the Greek key beta-barrel structural motif. *Proteins.* Vol 5 : 33-36.

**Gerard-Monnier,D.Chaudiere,J.1996.**Metabolism and antioxidant function of glutathione. *Pathol Biol.* Vol 44: 77-85.

**Ghanshyam,U.Anand,K.S.Abhai,K.Om,P.Mahendra,P.S.2008.**Resveratrol modulates pyrogallol-induced changes in hepatic toxicity markers, xenobiotic metabolizing enzymes and oxidative stress. *European Journal of Pharmacology*. *EJPh*.Vol 596:146–152.

**Giuseppina,B.Ann,M.S.Raffaele,De.C.2004.** Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research* .Vol 63: 582– 592.

**Gilman,A.G.Rall,T.W.Nies,A.S.Tayer,P.1990.** *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed.). **New York: Pergamon**, , pp. 1317–1322,1463–1495.

**Gumieniczek,A.Hopkala,H.Wo´jtowicz,Z.Nieradkop,M.2001.**Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diabetes. *Clin Chim Acta*.Vol 314:39–45.

**Gusman,J.Malonne,H.Atassi,G.A.2001.**Reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis*.Vol 22:1111 – 1117.

**Harju,T. Kaarteenaho-Wiik,R. Soini,Y. Sormunen,R. Kinnula,V.L. 2002.** Diminished immunoreactivity of  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase in the airways of smokers' lung. *Am J Respir Crit Care Med*.Vol 166: 754–759.

**Halliwell,B.Gutteridge,J.M.1984.**Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease.*Biochem. J*.Vol 219:1–14.

**Harman,D.2000.** Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci*..Vol 928:1–21

**Halliwell,B.1997.**Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev* .Vol 55:44–49.

**Hattori,R.Otani,H.Maulik,N.Das,D.K.2002.**Pharmacological preconditioning with resveratrol: Role of nitric oxide. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. Vol 282:1988–1995.

**Hagopian,W.A.Michelsen,B.Karlsen,A.E.Larsen,F.Moddy,A.Grubin, C.E.1993.**Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65,000-M(r) isoform of glutamic acid than the 67,000M(r) isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes*.Vol 42: 631-636.

**Habig,W.H.Pabst,M.J.Jakoby,W.B.1974.**Glutathione-S-transferase :the first enzymatic step in mercapturic acid formation.*J Biol Chem*.Vol 249:7130-7139.

**Halliwell,B.1996.** Uric acid: an example of antioxidant evaluation. In: **Cadenas E, Packer L.** editors. *Handbook of antioxidants*. New York: Marcel Dekker. p 243–256

**Hiramatsu,K.Bierman,E.L.Chait,A.1985.**Metabolism of low-density lipoprotein from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human skin fibroblasts. *Diabetes*.Vol 34 : 8-14 .

**Hotamisligil, G.S. Shargill, N.S. Spiegelman, B.M. 1993.**Adipose expression of tumour necrosis factor alpha: direct role in obesity linked insulin resistance. *Science*.Vol 259:87–91.

**Hsieh,T.C.Wu,J.M.1999.**Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. *Exp. Cell Res*. Vol 249 :109–115.

**Huang,C.Ma,W.Y.Goranson,A. Dong, Z., 1999.** Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway.*Carcinogenesis*.Vol 20: 237–242.

**Hui-Chen,S,1.Li-Man,H.Jan-Kan,C.2006.** Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* .Vol 290:1339–1346.

**Janet,Y.UriuAdamsa,T.Robert,B.Ruckera,J.F.Commissoa,C.L.K.2005.** Diabetes and dietary copper alter 67Cu metabolism and oxidant defense in the rat. *Journal of Nutritional Biochemistry* .Vol 16: 312– 320

**Jang,M. Cai,L. Udeani,G.O. Slowing,K.V. Thomas,C.F.Beecher,C.W. Fong,H.H. Farnsworth,N.R. Kinghorn,A.D. Mehta,R.G. Moon,R.C. Pezzuto,J.M.1997.** Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. Vol 275 :218-220.

**Jang, M. Cai, L. Udeani, G.O. Slowing, K.V. Thomas, C.F. Beecher, C.W.1997.** Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*.Vol 275: 218-220.

**Jandric-Balen M, Bozikov V, Bistrovic D. 2003.** Antioxidant enzymes activity in patients with peripheral vascular disease, with and without presence of diabetes mellitus. *Coll Antropol*.Vol 27: 735-743.

**Jeong,K.Yongzhong,W.James, R.S.2008.** Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *CircRes*.Vol:102; 401-414.

**Joseph,L.Evans,I.D.Goldfine,B.A.Maddu ,G.Grodsky,M.2002.**Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews* .Vol 23: 599-622.

**Jiwa F.1997.** Diabetes in the 1990s-an overview. *Diabetes Care*.Vol :20:1183-1197.

**Ji,l.l.1998.**exercice at old age:does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci*.Vol 928.236-247.

**Joner,G.Patrick,S.1991.**The mortality of children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. *Diabetologia*.Vol 34:29-32.

**Ju`rgen,M. Bohlender,S.F. Gu`nter,S. Gunter,W. 2005.** Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*.Vol 289: 645–659.

**Junod,A.Lambert,A.E.Orci,L.Pictet,R.Gonet,A.E.Renold,A.E. 1967 .** Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc Soc Exp Biol Med*.Vol 126: 201-205.

**Kakkar,R.Mantha,S.V.Radhi,J.Prasad,K.Kalra,J.1997.** Antioxidant defense system in diabetic kidney: a time course study. *Life Sci*.Vol 60:667– 79.

**Karunanayake, E.H. Hearse, D.J. Mellows, G. 1975.** The metabolic fate and elimination of streptozocin. *Biochemical Society Transactions*. 3: 410-14.

**Kasdallah-rissa,A. Mornagui,E. Aouani,E. Hammami,M. ElMay,M. Gharbi,N. Kamoun,A.El-Fazaâ,S.2007.**Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver.*Life Sciences*.Vol 80:1033–1039.

**Kathleen. G.2006.** Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. Vol 175:165-170.

**Kahn, S.E.2001.** The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*.Vol 86:4047-4058.

**Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Paszkowski. 2000.** Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: effect of treatment with angiotensin convertase inhibitors. *UBMB Life*. Vol 49:303–307.

**Ketan,P.M.Santosh,L.V.Ramesh,K.G.Parloop,A.B.2007.** Effects of Coenzyme Q10 On Lipid Levels And Antioxidant Defenses In Rats With Fructose Induced Hyperlipidemia And Hyperinsulinaemia. *The Internet Journal of Pharmacogy*. Vol 5: 1531-2976.

**Kensler,T.W.Wakabayashi,N.Biswal,S.2007.** Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Vol 47: 89–116.

**Kirkman,H.N.Rolfo,M.Ferraris,A.M.Gaetani,G.F.1999.** Mechanisms of protection of catalase by NADPH .Kinetics and stoichiometry.*J Biol Chem*. Vol 274:13908-13914.

**Kilic,N.Malhatun,E.Elmali,E.Altan,N.1998** .An investigation into the effect of sulfonylurea glyburide on glutathione Peroxidase activity in streptozotocin-induced diabetic rat muscle tissue. *Gen Pharmacol*.. Vol 30: 399-401.

**kinalska,M.Sledziwski,A.Telejko,B.Zarzycki,W.Kinalska,I.2000.**Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetol*.. Vol 37: 179 – 183.

**Knight,T.R. Kurtz,A.Bajt,M.L.Hinson,J.A.Jaeschke,H.2001.**Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen-induced liver injury:role of mitochondrial oxidant stress. *Toxicol Sci*. Vol 62:212–220.

**Korshunov,S.S.Skulachev,V.P.Starkov,A.A.1997.** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS letters*. Vol 416: 15-18.

**Kumar,A.Kaundal,R.K.Iyer,S.Sharma,S.S. 2007.** Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. *Life Sci*. Vol 80:1236-1244.

**Kwak,M.K. Wakabayashi,N. Kensler,T.W.20004.** Chemoprevention through the Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers. *Mutat Res*. Vol 555: 133–148.

**Kwak,M.K.Itoh,K.Yamamoto,M.Sutter,T.R.Kensler,T.W.2001.** Role of transcription factor Nrf2 in the induction of hepatic phase 2 and antioxidative enzymes in vivo by the cancer chemoprotective agent, 3 H-1,2-dimethiole-3-thione. *Mol Med*.Vol 7: 135–145.

**Laight,D.W.Carrier,M.J.Anggards,E.E.2000.**Antioxidants,diabetes and endothelial function. *Cardiovasc Res*. Vol 47: 457-464.

**Langcake,P.Pryce,R.J.1976.** The production of resveratrol by *Vitis vinifera* .  
*Physi Plant Pathol*.Vol 9: 77-86.

**Levine,R.L.Garland,D.Oliver,C.N.Amici,A.Climent,I.Lenz,A.G.Ahn ,B.W, Shaltiel S,Mc Cord JM 2000.** The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*.Vol 108: 652-659.

**LeCorre,L.Chalabi,N.Delort,L.Bignon,Y.J.Bernard-Gallon,D.J.2005.** Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms.*Mol Nutr Food Res*.Vol 49: 462–471.

**Lee,A.Y.Chung,S.S.1999.** Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB Journal*.Vol 13: 23–30.

**Lopes-virella,M.F.Stone,P.Ellis,S.C.J.A.1977.**cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin chem*. .Vol :23.882-884.

**Lucie F.2000** .Biological Effects Of Resveratrol.*Life Sciences*, vol. 66: 663-673.

**May,J.M. Mendiratta,S. Hill,K.E. Burk,R.F. 1997.** Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzyme thioredoxin reductase. *J Bio Chem*. Vol 272: 22607-22610.

**Marambaud,P.Zhao,H.Davies,P.2005.** Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides.*J Biol Chem*. 280 : 37377–37382.

**Mandrup-Poulsen,T.2003.**Recent advances :Diabetes. *BMJ*. Vol 316:1221-1225.

**Marklund,S.L.1982.**Human copper containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Scien*. Vol 79:7634-7638.

**Mates, J.M. Perez-Gomez, C. Nunez de Castro,I.1999.**Antioxidant enzymes and human diseases.*Clin Biochem*.Vol 32:595-603.

**Maritim,A.C.Sanders,R.A.Watkins,J.B.2003.**Diabetes, oxidative stress and antioxidants. *J Biochem Mol Toxicol*.Vol 17: 24-38.

**Meyer,C. Stumvoll,M. Nadkarni,V. Dostou,J. Mitrakou,A. Gerich,J. 1998.** Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*.Vol 102: 619–624.

**McCarthy, M.I.2004.** Progress in defining the molecular basis of type 2 diabetes mellitus through susceptibility-gene identification. *Human Molecular Genetics*.Vol 13:33-41.

**Mizutani,K.Ikeda,K.Kawai,Y.Yamori,Y.1998.** Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3–E1 cells. *Biochem.Biophys. Res. Commun.* Vol 253, 859–863.

**Michel Rodier. 2001.** Le diabète de type 1. *Médecine Nucléaire*. Vol 25 :95-101.

**Morel,Y.Barouki,R.1999.** Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J*:Vol 342 : 481-496.

**Monnier,V.M.Taneda,S.1989.**ELISA of pentosidine, an advanced glycation end product, in biological specimens.*Clinical chemistry* .Vol 40: 1797-1861.

**Moshe,Z.Abraham,Z.Reznick,R.Obeid,Z.Rafael,M.N.2007.** Relationship of Flow Rate, Uric Acid, Peroxidase, and Superoxide Dismutase Activity Levels with Complications in Diabetic Patients: Can Saliva Be Used to Diagnose Diabetes? . *Antioxidants and Redox Signaling*.vol 9: 765-773.

**Nogueiraa, F.N. Carvalhob, A.M. Yamagutia,P.M. Nicolaua,J. 2005.** Antioxidant parameters and lipid peroxidation in salivary glands of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinica Chimica Acta*.Vol 353:133–139.

**Nakura,H.TanaKa,M.Tateishi,T.Watanabe,M.Kumia,T.kobayashi,S. 1997** .The effects of streptozotocin-induced hypoinsulinemia on serum lipid levels in spontaneously hyperlipidemic rats. *Horm Metab*.Vol 29: 454-475 .

**Nancy,J.Linford,S.I. chriner, E. Peter,S.Rabinovitch1.2006.** Oxidative Damage and Aging: Spotlight on Mitochondria .*Cancer Res*; 66: 2497-2499.

**Nienke, V, D.W. Frans, G.M. Kroese, J.R. Jan-Luuk H. 2006.** Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. Vol 23 :169 – 183.

**Niki ,L. Reynaert, S.W. Aesif, T. McGovern, Amy Brown, Emiel, F.M. Wouters, Charles, G. Irvin Yvonne, M.W. Janssen-Heininger . 2007.** Catalase Overexpression Fails to Attenuate Allergic Airways Disease in the Mouse. *The Journal of Immunology*. Vol 178: 3814-3821.

**Njoroge, F.G. Fernandes, A.A. Monnier, V.M. 1988.** Mechanism of formation of the putative advanced glycosylation end product and protein cross-link 2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole. *The Journal of biological chemistry*. Vol 263, 10646-10652.

**Ohkawa, H. Ohnishi, N. Yagi, K. 1979.** Assay for lipid peroxides in animal tissue by barbituric acid reaction. *Anal Bioch.* Vol 95:351-358.

**Olas, B. Wachowicz, B. Szewczuk, J. Saluk-Juszczak, J. Kaca, W. 2001.** The effect of resveratrol on the platelet secretory process induced by endotoxin and thrombin. *Microbios*. Vol 105:7–13.

**Orallo, F. Álvarez, E. Camiña, M. Leiro, J.M. Gómez, E. Fernández, P. 2002.** The possible implication of *trans*-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption, *Mol. Pharmacol.* Vol 61 :294–302.

**Ozkan, A. Suleyman, R. Cayli, N. Yucel, E. Altinoz, A. Kocak, M. Akif, D. Yusuf, T. Saim, Y. 2007.** Central nervous system protection by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Neurosc.* Vol 14 256–260

**Ozansoy, G. Akin, B. Aktan, F. Karasu, C. 2001.** Short-term gemfibrozil treatment reverses lipid profile and peroxidation but does not alter blood glucose and tissue antioxidant enzymes in chronically diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* Vol 216:59-66.

**Palsamy, P. Subramanian, S. 2008.** Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed and pharmacothe.* Vol 62: 598-605

**Panneerselvam, S.R. Govindasamy, S. 2004.** Effect of sodium molybdate on the status of lipids, lipid peroxidation and antioxidant systems in alloxan-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta.* Vol 345:93– 8.

**Paquot,N.Tappy,I.2005.** Adipocytolines: Link between obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis. *Rev Med Liege*. Vol. 60 369-373 .

**Peynet,J.Beaudeau,J.L.Legrand,A.2005.**Stress oxydant et athérosclérose. In : Delattre J,Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*.Vol 21: 312-351.

**Pratley, R.E.Weyer, C.2001.** The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. Vol 44:929-945.

**Purdue, P.E. Lazarow, P.B.1996.**Targeting of human catalase to peroxisomes is dependent upon a novel COOH-terminal peroxisomal targeting sequence. *The Journal of Cell Biology*. Vol 134: 849-862.

**Pugliese, A.Eisenbarth, G.S.2004.** Type 1 diabetes mellitus of man: genetic susceptibility and resistance. *Adv Exp Med Biol*.Vol 552: 170-203.

**Quaschnig,T.Schomig,M.Keller,M.Thiery,J.Nauck,M.Schollmeyer,P.Wanner,C.Kramer-guth,A. 1999.** Non-insulin-dependent diabetes mellitus in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. Vol 10: 332-341.

**Rifai,N.Bachorik,P.S.Albers,J.J.**Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. in burtis, C.A. ashwood, E.R. 1999. Tietz text book of clinical chemistry .3<sup>rd</sup> edition .philadelphia :W.B sounder company.p:809-861.

**Rajpad,W. Sumit ,R. M. Jeff,A. Johnson,J .V. Finlay,A. M. 2005.** A Systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Vol 28:736-744.

**Radi, R. Turrens, J.F. Chang, L.Y. Bush, K.M. Crapo, J.D. Freeman, B.A. 1991.** Detection of catalase in rat heart mitochondria.*J Biol Chem*.. Vol. 266: 22028-22034.

**Recep,O, Sera,S. Zerrin,O,Fahri,K.Meltem,C.2008.** The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J*.Vol 49:357 – 365.

**Ramesh,B.Pugalendi,K.V.2006.**Antioxidant role of Umbelliferone in STZ-diabetic rats. *Life Sciences* .Vol 79 :306–310.

**Renuka B. Rajurkar,Z.H.Govind,T.G.2003.** Studies on levels of glutathione S-transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science*.Vol. 85: 1355-1360.

**Roep,B.O. Duinkerken,G. Schreuder,G.M. Kolb,H.De Vries,R.R. Martin S.** HLA-associated inverse correlation between T cell and antibody responsiveness to islet autoantigen in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol*.Vol 26: 1285-1299.

**Saiko,P.Szakmary,A.Jaeger,W.Szekeres,T.2008.** Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutation Research*. Vol 658 : 68–94

**Saito-Yamanaka N, Yamanaka H, Nagasawa S.1993.** Glutathione-related detoxification functions in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Vet Med Sci*.Vol 55:991–994.

**Serafini,M.Laranjinha,J.A.Almeida,L.M.Maiani,G.2000.** Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich and their impact on plasma total antioxidant capacity in humans. *J Nutr Biochem*.Vol 11:585-590.

**Schäfer, S. Kardinahl. 2003.** Iron superoxide dismutases: structure and function of an archaic enzyme.*Biochemical Society Transactions*.Vol 31:1330–1334.

**Schreyer,S.A.Chua,S.C.Leboeuf,R.C.1998.** Obesity and diabetes in TNF-alpha receptor- deficient mice. *J Clin Invest*. Vol 15 : 402–411.

**Schmidt,A.M.Hori,O.Cao,R.Yan,S.D.Brett,J.Wautier,J.L.Ogawa,S. Kuwabara,K.Matsumoto,M.Stern,D.1996.** RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products.*Diabets*.Vol 3:77-80.

**She, J.X.Marron, M.P.1998.** Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* .Vol 10: 682-699.

**Shweta,B.Rimi,S.Sri,V.Madhub,J.K.Gambhira,K.M.2003.**Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry*.Vol 36:557–562.

**Srinivasan,P.S.Hakim,Z.S.Santani,D.D.Goyal,R.K.1997.**Effects of chronic treatment with amlodipine in streptozotocin – diabetic and spontaneously hypertensive rats *Pharmacol Res*., Vol 35: 423-428 .

**Stief,T.W.2003.**The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypoth* .Vol 60:567–572.

**Stief,T.W.2000.**The blood fibrinolysis/deep-sea analogy: a hypothesis on the cell signals singlet oxygen/photons as natural antithrombotics.*Thromb Res*.Vol 99:1–20.

**Steinman, H. M. 1985.** Bacteriocuprein superoxide dismutases in *Pseudomonads*. *J Bacteriol*.Vol 162, 1255-1 260.

**Steinman, H. M. (1992).** Construction of an *Escherichia coli* K-12 strain deleted for manganese and iron superoxide dismutase genes and its use in cloning the iron superoxide dismutase gene of *Legionella pneumophila*. *Mol & Gen Genet*.Vol 232, 427-430.

**Stef,G. Csiszar,A. Lerea,K. Ungvari,Z. Veress,G.2006.** Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol*.Vol 48: 1–5.

**Stefani,M.Markus, A.Lin, R.C.Y.Pinese, M.Dawes, I.W.Morris, B.J. 2007.**The effect of resveratrol on a cell model of human aging, *Annals NY Acad Sci*. Vol 1114:407–418.

**Subat, T.Qun, L.Faye, L.Lopez, J.R.2007.** Catalase alleviates cardiomyocyte dysfunction in diabetes: role of Akt, Forkhead transcriptional factor and silent information regulator 2. *Life Sciences* 81 895–905.

**Sun, G., Xia, J., Xu, J., Allenbrand, B., Simonyl, A., Rudeen, P.K., Sun, A.Y., 1999.** Dietary supplementation of grape polyphenols to rats ameliorates chronic ethanol-induced changes in hepatic morphology without altering changes in hepatic lipids. *JNutr*.Vol 129: 1814–1819.

**Szkudelski,T.2001.**The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*.Vol 50, 536–546

**Taskinen,M.R. 1987.**Lipoprotein lipase in diabetes . *Diabetes Metab Rev*.Vol 3: 551-570.

**Tanaka,N.Yonekura,H.Yamagishi,S.Fujimori,S.Fujimori,H.Yamamoto,Y.Y amamoto,H.** The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor through nuclear

factor-B, and by 17-estradiol through Sp1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. Vol 275: 25781–25790.

**Tian,L.Shi,M.M.Forman,H.J.1997.**Increased transcription of the regulatory subunit of gamma – glutamylcysteine synthetase in rat lung epithelial L2 cells exposed to oxidative stress or glutathione depletion. *Arch Biochem Biophys*, Vol 342: 126–133 .

**Uchigata,Y.Yamamoto,H.Kawamura,A.Okamoto,H.1982.** Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin–induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J Biol CH*. Vol 257: 6084-6088.

**Uchida,K.Takase,H.Nomura,Y.Nakamura,Y.Igimi,H.Takasu,N.Kurihara,H . Takeuchi,N. 1994.** Development of atherosclerosis in alloxan diabetic rats. *J Atheroscler Throm*. Vol 1: 118-128 .

**Ulrik,S.Ole,V.Christine,B.2007.** A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry*. Vol: 449-457.

**Uma,S.Ishwarlal,J.2008.**Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. Vol 66: 646–657.

**Uribarri,J.TuttleK.R.2006.** Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clin J Am Soc Nephrol* .Vol 1: 1293–1299.

**Vainshtein, et al. 1986.** Three-dimensional structure of catalase from *Penicillium vitale* at 2.0 Å resolution. *J Mol Biol*. Vol 18: 49-61.

**Vergely, C.Goirand, F.Ecarnot-Laubriet, A.Renard, C. Moreau, J.-C. Guillard, D. 2003.**NF- $\kappa$ B activation in hydrogen peroxide-treated human endothelial cells. *Experi Biol and Med*. Vol 228: 855 - 865.

**Vertuani,S.Angusti,A.Manfredini,S.2004.** The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*. Vol 10: 1677-1694.

**Wassmann, S.Wassmann, K.Nickenig, G.2004.**Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten*. Vol 44: 381-386.

**Wallerath,T.Deckert,G.Ternes,T.Anderson,H.Li,H.Witte,K.Forstermann,U .2002.** Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* .Vol 106, 1652–1658.

**Wiernsperger,N.F. 2003.** Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes:revisiting the controversy. *Diabetes Metab.*Vol 29,579-85.

**Wolin,M.S.1996.**Reactive oxygen species and vacular signal transduction mechanisms.*Microcirculation.*Vol 3 :1-17.

**Wolin,M.S.Ahmed,M.Gupte,S.A.2005.**Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms : basic concepts ,current conteroversies ,and potential importance of cytosolic NADPH.*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*Vol 289 159-173.

**Wolff S P.1993.** Diabetes mellitus and free radicals: Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *British Medical Bulletin*.Vol 49:642-652.

**Wolff,S.P.Jiang,Z.Y.Hunt,J.V.1991.** Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Biol Med.*Vol 10: 339–352 .

**Wuerges,J.Lee,J.W.Yim,Y.Yim,H.S.Kang,S.Djinovic,K.C.2004.**Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Biochemistry.*Vol 101: 8569 – 8574.

**Yan,S.D.Stern, D.Schmidt,A.M.1997.** What's the RAGE? The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the dark side of glucose.*European Journal Of Clinical Investigation.* Vol 27:179-181.

**Ye-Shih,Ho. Ye,Xiong,Wanchao.Ma, Abraham. Spector,Dorothy,S.**

**Ho.2004.** Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury.*J of biological chemistry.*Vol 279: 32804 – 32812.

**Young, D.S.1995.** Effects of drugs on clinical laboratory tests .*4<sup>th</sup> edition.*

**Young, D.S. 2001.**Effects of disease on clinical laboratory tests .*4<sup>th</sup> edition .*

**Yu-Min,Y.Jun-Zhu,C.Xing-Xiang,W.Shi-Jun,W.Hu,H.Hong-Qiang, W.2008.**Resveratrol attenuates thromboxane A2 receptor agonist-induced

platelet activation by reducing phospholipase C activity. *European Journal of Pharmacology*. Vol 583 148–155

**Zhande,R.Mitchell,J.J.Wu,J.Sun,X.J. 2002.** Molecular mechanism of insulin induced degradation of insulin receptor substrate 1. *Mol Cell Biol*. Vol 22:1016 – 1026.

**Zhijia,J. Elias,S.J.A. Ying,M. Linda,J. Jinming,S. Siqu,Z. Shujun,L. Ruiying,W.Tianzhu,Z.Ganglin,Y.Junqiu,L.Jiacong,S.Guimin,L.2004.** Expression of selenocysteine-containing glutathione S-transferase in Escherichia coli. *Biochem and Bioph Res Commun*. Vol 321:94–101

**Zhong,L.Bo,C.Yeli,H.Youhong,Z.Guolin,Z.2009.** Complexation of resveratrol with cyclodextrins: Solubility and antioxidant activity. *Food Chemistry* .Vol 113:17–20

**Zhuang,H.Kim,Y.S.Koehler,R.C.Doré,S.2003.** Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. *Ann N Y Acad Sci*. Vol 993 : 276-286.

*Nom: Hamadi*

*Prenom: Nacereddine*

*Date de soutenance:*

*Thème: Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par la Streptozotocine*

*Thèse en vue de l'obtention du diplôme de magistère en biologie cellulaire et moléculaire  
Option : Toxicologie cellulaire*

### *Résumé*

*le diabète Mellitus, est un syndrome caractérisé par des troubles dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, «le paramètre d'or» de diagnostique est l'hyperglycémie. Le stress oxydative, est un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la capacité de défense antioxydante. Ce stress est caractérisé par une augmentation de l'indice de peroxydation lipidique et la baisse de l'activité des enzymes antioxydante dans les conditions d'hyperglycémie.*

*Resveratrol (trans-3, 4',5-trihydroxystilbene), produit naturel, présente dans la peau des raisins et autres fruits est connu pour avoir de puissants effets anti-oxydants, anti-inflammatoire, et un pouvoir anticancéreux. Plusieurs études ont montré une augmentation de l'activité des enzymes antioxydante et une diminution de la peroxydation lipidique suite à un traitement par le Resveratrol*

*Cette étude expérimentale a enquêté sur les défenses antioxydante au niveau du foie des rats diabétique traités par l'administration de 10 mg / kg de Resveratrol pendant 5 jours. Une augmentation significative des niveaux de GSH, SOD, GST, CAT et une baisse des niveaux de malondialdehyde, les triglycérides, le cholestérol ont été observées dans cette étude.*

*Mots clé: Resveratrol, diabetes mellitus, SOD, CAT, GST, GSH.*

*Devant le jury:*

*Dr Abidli .N*

*Dr. Khelifi Touhami .f*

*Dr Lahwel .M*

*Dr Boulebda. N*

*Président*

*Rapporteur*

*Examineur*

*Examineur*

*Université Constantine*

*Université Constantine*

*Université Jijel*

*Université Constantine*