

N° d'ordre :.....

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE
SIDI BEL ABBES

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

Présentée par : Mr KEBIR Nasr-Eddine

Spécialité : Biologie

Option : Nutrition et Santé

Intitulé

Propriétés du Lait de chamelle cru sur les profils
glucidique et lipidique des rats Wistar rendus
diabétiques par l'alloxane

Soutenue le :

Devant le jury composé de :

Président : Pr HARIR Noria Présidente	(Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)
Examineurs : Pr BOUALGA Ahmed	(Université Oran 1)
Pr BOUANANE Samira	(Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen)
Dr MENADI Nour-Eddine	(M.C.A, Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)
Directeur de thèse: Pr AICHOUNI Ahmed	(Université Hassiba Ben Bouali Chlef)
Co -Directeur de thèse: Pr ZAHZEH Touria	(Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)

Année universitaire 2017:2018

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE
SIDI BEL ABBES

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

Présentée par : Mr KEBIR Nasr-Eddine

Spécialité : Biologie

Option : Nutrition et Santé

Intitulé

Propriétés du Lait de chamelle cru sur les profils
glucidique et lipidique des rats Wistar rendus
diabétiques par l'alloxane

Soutenue le :

Devant le jury composé de :

Président : Pr HARIR Noria Présidente	(Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)
Examineurs : Pr BOUALGA Ahmed	(Université Oran 1)
Pr BOUANANE Samira	(Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen)
Dr MENADI Nour-Eddine	(M.C.A, Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)
Directeur de thèse: Pr AICHOUNI Ahmed	(Université Hassiba Ben Bouali Chlef)
Co -Directeur de thèse: Pr ZAHZEH Touria	(Université Djillali Liabès, Sidi Bel Abbès)

Année universitaire 2017:2018

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
1. Le diabète sucré.....	5
1.1 Définition et classification.....	5
1.2 Diabète de type 1	8
1.3 Diabète de type 2	13
1.4 Diabète gestationnel	16
1.5 Le diabète insipide.....	19
1.6 Diabète de type 3	20
1.7 Diagnostic du diabète	21
2. Prévalence du diabète.....	24
3. Physiopathologie du diabète.....	32
3.1 Physiopathologie du diabète de type 1 ou (IDDM)	32
3.1.1 Effets sur le métabolisme du glucose	33
3.1.2 Effets sur les protéines.....	33
3.2 Physiopathologie du diabète de type 2	34
3.2.1. Sécrétion d'insuline altérée par un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques. 34	
3.2.2. Insuffisance d'action d'insuline par l'insulinorésistance.....	34
3.2.3. Anomalies lipidiques dans le diabète de type 2.....	35
4. Facteur associés au diabète	36
4.1. Dysfonctionnement mitochondrial et diabète de type 2	36
4.2. Le stress oxydatif et le diabète	38
4.3. L'inflammation et le diabète	40
5. L'alloxane.....	41
6. Aperçu sur le dromadaire	43
6.1. Origine des camélidés.....	43
6.2. Taxonomie des camélidés.....	43
7. Définition du lait	45
7.1. Lait de chamelle.....	46
7.2. Composition du lait de chamelle	46
7.3. Vertus du lait de chamelle	49

I Protocole expérimental	57
I.1 Animaux	57
I.2 Répartition des lots de rats	57
I.3 Induction expérimentale du diabète	60
I.4 Déroulement de l'expérimentation	60
I.5 .Dosage des paramètres biochimiques	61
I.5.1. Cholestérol total	61
1.5.2. Dosage du cholestérol-HDL:	61
1.5.3. Dosage des Triglycérides.....	62
1.5. 4. Dosage du cholestérol-LDL:	63
I.6 Détermination des VLDL.	64
I.7 Détermination de l'indice athérogène	64
I.8 Analyse statistique	64
1. Résultats et Discussion	65
1.1Effet du lait de chamelle sur la glycémie	65
1.2Effet du lait de chamelle sur le profil lipidique	69
1.3Effet du lait de chamelle sur l'indice athérogène	74
1.4 Effet du lait de chamelle sur le poids corporel.	76
Discussion	78
Conclusion.....	81
Conflit d'intérêts et financement	84
References Bibliographiques.....	85
Annexes.....	103

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Contributions physiologiques aux processus pathogènes du diabète de type 1.....	10
Figure 2 : Caractéristiques pathologiques du pancréas dans le diabète de type 1	11
Figure 3 : Insulite. Un îlot pancréatique (insuline en rouge) envahi par les lymphocytes T ...	12
Figure 4 : Diabète de type 2 - étiologie multifactorielle	14
Figure 5 : Pathophysiologie, obésité et diabète de type 2	15
Figure 6 : Physiopathologie du diabète sucré gestationnel	18
Figure 7 : Diabète, prévalence et mortalité	25
Figure 8 : Estimations mondiales de la prévalence du diabète pour 2015 et 2040	26
Figure 9: Cadre conceptuel du fardeau économique du diabète	30
Figure 10: L'impact global de la charge d'hyperglycémie dans le diabète sur le fonctionnement des mitochondries	37
Figure 11 : Relations entre l'hyperglycémie, les dommages mitochondriaux, l'explosion oxydative et complications diabétiques	39
Figure 12 : Systématique des Camélidés	44
Figure 13 : Les propriétés des protéines de type insuline du lait de chamelle.	56
Figure 14 : Prise d'eau par un rat diabétique.....	106
Figure 15 : Prise du lait de chamelle par des rats diabétiques.....	107
Figure 16 : Contention de la chamelle pour la traite	108
Figure 17 : La traite d'une chamelle	108
Figure 18: Glycémie mg/dL chez les différents lots de rats.....	65
Figure 19 : Variation des paramètres lipidiques chez les différents lots de rats.	69
Figure 20 : Poids corporels chez les différents lots de rats.	76
Figure 21 : Rats diabétiques déshydratés présentant un pelage terne rêche et ébouriffé	109
Figure 22 : Les changements histopathologiques dans le pancréas de contrôle (Co.), diabétique (D) et rats traités au lait de chamelle (Ca)	110
Figure 23 : Les changements histopathologiques dans le pancréas de contrôle (Co.), diabétique (D) et rats traités au lait de chamelle (Ca)	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères de diagnostic OMS du diabète et de l'hyperglycémie intermédiaire	23
Tableau 2: Estimation du cout des médicaments utilisées pour traiter les patients diabétiques dans la région Africaine	29
Tableau 3: Composition du lait de différentes espèces	47
Tableau 4: Composition des laits de chamelle et de vache	48
Tableau 5: Concentrations moyennes de lactoferrine, de lysozyme et d'immunoglobulines G dans le lait de différentes espèces (mg / l)	53
Tableau 6: Composition du régime alimentaire en % pondéraux	59
Tableau 7: Niveaux de la glycémie (mg / dL) chez les rats sains, diabétiques et diabétiques traités avec du lait de chamelle.	103
Tableau 8: Effet de la supplémentation du lait de chamelle sur les paramètres du profil lipidique.	104
Tableau 9: Effet du lait de chamelle sur AI, LDL-C / HDL-C et HTR.	74
Tableau 10: Evolution pondérale des rats témoins, diabétiques et diabétiques traités avec du lait de chamelle.	105
Tableau 11: Effet antihyperglycémique du lait de chamelle <i>in vivo</i> sur des modèles animaux.	112
Tableau 12 : Effet antihyperglycémiant du lait de chamelle chez les patients diabétiques de type 1.	114
Tableau 13 : Effet antihyperlipidémique du lait de chamelle sur des modèles animaux <i>in vivo</i>	115
Tableau 14 : Effet antihyperlipidémique du lait de chamelle chez les patients diabétiques de type 1	117

LISTE DES ABREVIATIONS

μg : 10^{-6} gramme

AD : Maladie d'Alzheimer (Alzheimer Disease)

ADA : American Diabetes Association

ADH : Hormone antidiurétique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénosine diphosphate

AGL : Acide Gras Libre

AI: Atherogenic Index

AIP: Indice Athérogène du plasma

APC = Complexe favorisant l'anaphase

Apo A : Apolipoprotéine A

Apo B : Apolipoprotéine B

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébrale

AVP : Arginine vasopressine

CAT : Catalase

CD3 :Cluster de différenciation 3 'antigène commun utilisé pour identifier les lymphocytes

DG : Diabète gestationnel

DM2 : Diabetes mellitus de type 2

DNI : Diabète néphrogène insipide

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DT2 : Diabète de type 2.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

ERO : Espèces réactives d'oxygène

FBG : Fasting blood Glucose

FFA: Free fatty Acid

FID : [Fédération internationale du diabète](#)

FPG : Fasting plasma glucose, glycémie à jeun

GDM : Gestationnel Diabetes Mellitus

GLUT2 : Glucose Transporter 2

GLUT4 : Glucose Transporter 4

GPx (GSHPx): Glutathion peroxydase

GSH : Glutathione

HCl : Acide chlorhydrique

HDL: Heavy Density Lipoprotein

HTR: Rapport de l'HDL sur total cholesterol The ratio of HDL to total cholesterol

i.p : Intrapéritonéale

i.v : Intraveineuse

IBM :International Business Machines

IDDM : Diabète insulino-dépendant

IR : Insulin resistance

Kit : keep in touch

LCAT : lécithine-cholestérol-acyltransférase

LDL: Light Density Lipoprotein

LF : Lactoferrine

LPL: Lipoprotein lipase

MicroRNAs (miRs) : sont une famille de courts (nucléotides 21-25) d'ARN, qui régulent généralement négativement la traduction des protéines

mmol: 10^{-3} mole.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

nm = 10^{-9} mol

OGTT : Oral glucose tolerance test, test de tolérance au glucose par voie orale

p : Valeur est la probabilité pour un modèle statistique

p.c : Poids corporel

PC2 : Prohormone convertase

PEG : Polyéthylène glycol

ROS : Espèces réactives oxygénées (Reactive Oxygen Species : ROS)

ROS : Réactive oxygène species

Sc : sous-cutanée

sdLDL-C: Small, dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C)

SNC : Système nerveux central

SOD : Superoxyde dismutase

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STZ : Streptozotocine

T1D: Ttype 1 diabetes

TC: Total cholesterol

Teff = cellule T effectrice.

TG: Triglycéride

Treg = cellule T régulatrice

VIH / SIDA

VLDL: Very Light Density Lipoprotein

REMERCIEMENTS

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance à notre Dieu tout puissant, de m'avoir donné le courage, la force, la santé, la persistance, et de m'avoir permis de faire cette recherche, car sans lui rien n'est possible.

Je remercie le Pr Ahmed Aichouni pour son acharnement, sa persévérance et ses conseils, tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je remercie le Pr Touria Zahzeh pour sa modestie, son assistance, sa disponibilité, sa source intarissable de sagesse, et ses conseils précis et fructueux.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux :

Pr Benyahia Mohammed

Pr Khaled Meghit Boumediene

Pr Benkabou Khadidja

Dr Diaf Mustapha.

Dr Menadi Nour-Eddine

Dr Kebir Djamel

Dr Kebir Naima

Dr Sahnoune Nasr-Eddine

Dr Baahmed Djelloul

Dr Khaldi Nacera

Je remercie par ailleurs l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions : Je tiens à exprimer mes sentiments de reconnaissance à toutes les personnes qui par leurs aides et leurs encouragements de près ou de loin, par leur collaboration, ou leur soutien moral et leur amitié, m'ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

DEDICACES

Je dédie cette Thèse à

À mes parents

A ma femme pour son soutien moral, sa compréhension, source de joie et de bonheur, celle qui s'est toujours sacrifiée pour me voir réussir.

For my honey bee Amina Ines

A mes enfants

A toute ma famille, frères et sœurs

La famille Bousetta et Boukhira

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{Ne considèrent-ils pas les chameaux, comment ils sont créés?}

Al-Ghashiyah (17).

“The doctors of the future will no longer treat the human frame with drugs, but rather will cure and prevent disease with nutrition.” – Thomas Edison

"Les médecins du futur ne traiteront plus les humains avec des médicaments, mais vont guérir et prévenir les maladies avec la nutrition." - Thomas Edison

Quelque part dans le désert de l'Algérie (région de Mechria) à l'extérieur d'une Khaima, au moment du petit-déjeuner composé de thé, de beurre de brebis et de confiture de datte, mon grand-père a dit à mon père alors âgé de six ans «Oh mon fils quand tu vois une chamelle tu sens de l'espoir»

Introduction

A l'inverse des plantes, les hommes et plus généralement les métazoaires tirent leur énergie de leur alimentation. Les glucides sont des sucres qui représentent la principale source d'énergie de l'organisme. Les différents sucres (galactose, fructose, ribose) vont être décomposés en glucose afin d'être utilisés par les cellules. Pour permettre un apport constant et stable d'énergie aux cellules de l'organisme, les métazoaires ont développé la caractéristique de pouvoir stocker le glucose. Ainsi, le glucose pourra être stocké à court terme sous forme de glycogène (dans le foie et les muscles) et à long terme sous forme de lipides (dans le tissu adipeux). Ce mécanisme de stockage/libération du glucose fait intervenir deux hormones clé : le glucagon et l'insuline (Simoni., 2013).

À travers l'histoire, l'homme n'a cessé de manifester un vif intérêt à comprendre les mécanismes qui soutiennent notre existence et les tentatives tenaces et sans répit des pathologies qui entravent notre survie et notre bien-être. L'une de ces pathologies rampantes et dévastatrices reste sans équivoque le diabète. Ce fléau planétaire moderne à certains égards est assez surprenant, étant donné que le diabète est l'une des maladies les plus anciennes du monde, décrit dans les dossiers historiques des civilisations telles que celles trouvées dans l'Égypte ancienne, la Perse et l'Inde (Forbes et Cooper ., 2013).

Le diabète est devenu une pandémie mondiale générant des coûts médicaux directs et indirects massifs et croissants, et représente un fardeau énorme pour les patients, réduisant ainsi leur qualité de vie et augmente le stress des diabétiques au quotidien, ainsi que ceux qui leur fournissent les soins. Le nombre de diabétiques dans le monde a atteint une proportion alarmante, il a doublé au cours des trois dernières décennies. Bien que 70% de l'augmentation observée soit attribuée à la croissance de la population et au vieillissement, le nombre reflète également le changement global malheureux vers un mode de vie occidental, de la mauvaise alimentation et l'inactivité physique, avec l'obésité comme résultat (Lancet., 2011).

Le diabète exerce un lourd fardeau économique sur la société. Cette charge est liée aux coûts du système de santé engagés par la société pour gérer la maladie, aux coûts indirects résultant des pertes de productivité dues au handicap et à la mortalité prématurée, au temps passé par les membres de la famille accompagnant les patients et les êtres chers et aux coûts intangibles (Valdmanis et al ., 2001).

Cette maladie systémique affecte la plupart des organes du corps, en particulier le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux, les nerfs et les dents. Dans les pays à revenu élevé, le diabète est la principale cause de cardiopathies chroniques, d'insuffisance rénale, de cécité et d'amputation non traumatique des membres inférieurs (Negrato et Tarzia., 2010).

Le diabète de type 1 ne peut être évité avec les connaissances actuelles. Des approches efficaces sont disponibles pour prévenir le diabète de type 2 et prévenir les complications et les décès prématurés pouvant résulter de tous les types de diabète. Ceux-ci comprennent des politiques et des pratiques pour des populations entières et dans des contextes spécifiques (école, foyer, lieu de travail) qui contribuent à la santé de tous, qu'ils soient diabétiques ou non (OMS., 2016).

Le point de départ pour bien vivre avec le diabète est un diagnostic précoce. Plus une personne vit avec un diabète non diagnostiqué et non traité, plus ses résultats de santé risquent d'être mauvais. Un accès facile aux diagnostics de base, tels que les tests de glycémie, devrait donc être disponible dans les établissements de soins de santé primaires. Des systèmes établis pour l'aiguillage et le renvoi sont nécessaires, car les patients auront besoin d'une évaluation périodique ou d'un traitement pour les complications (Kirkman et al 2012).

De nombreux pays en développement connaissent une évolution économique et sociale rapide avec des changements concomitants dans les habitudes de vie et la structure alimentaire. Ces changements favorisent la suralimentation et l'équilibre énergétique positif. En Asie, les habitudes alimentaires traditionnelles sont perdues à mesure que la population s'adapte à des zones plus industrialisées et urbaines où coexistent la profusion et l'abondance alimentaires. Dans le même temps, les environnements de vie construits sont devenus de plus en plus sédentaires.

Ces changements ont un impact significatif sur le diabète de type 2 risque en augmentant le poids corporel et l'adiposité centrale, et en diminuant l'activité physique. Avec le rythme rapide de la transition nutritionnelle, de nombreux pays sont confrontés à des problèmes de surnutrition et de sous-nutrition qui entraînent le double fardeau des maladies infectieuses et chroniques (Hu., 2011, Lagerros et Rössner, 2013).

Les études sur le développement, l'évolution et la physiopathologie du diabète sont non seulement intéressantes d'un point de vue fondamental mais également d'un point de vue thérapeutique étant donné qu'elles sont à la base de l'élaboration de traitements par thérapie cellulaire ou par médecine régénérative. Actuellement, bien que le diabète de type I et le diabète de type 2 puissent être contrôlés par des injections régulières d'insuline, ou par la

prise des médicaments par voie orale, ces traitements sont loin d'être optimaux et le défi auquel les chercheurs doivent maintenant faire face est de développer des stratégies permettant d'incorporer en plus de la thérapie déjà existante, l'option de la nutrition comme moyen *sine qua non* dans le contrôle du diabète et pourquoi pas une autre alternative vers la guérison (Ryan et Swift.,2014).

Le lait de chamelle cru représente l'un des moyens diététiques de choix pour étudier l'effet qu'il peut apporter et accompagner les diabétiques de type 1 et de type 2.

De nos jours, on prête de plus en plus plus d'attentions scientifiques concernant l'utilisation de lait de chamelle dans le traitement du diabète et ses altérations associées. Le lait de chamelle contient des particules actives vitales avec de l'insuline comme une action qui guérit le diabète et ses complications, mais la façon dont ces effets se produisent, mérite beaucoup plus d'études (Mansour et *al.*, 2017).

Il existe une tendance mondiale croissante à ce que la consommation du lait de chamelle contribue à la prévention et au contrôle du diabète (Malik et *al.*, 2012). La présence de peptides dans le lait de chamelle présente des activités biologiques qui ont un effet précieux sur la digestion, l'absorption, la croissance et l'immunité (Korhonen et Pihlanto., 2001) et l'effet antitoxique contre certains métaux lourds et les médicaments (Al-Hashem., 2009; Afifi., 2010; Khan et Alzohairy., 2011).

Le lait de chamelle a une activité analogue à l'insuline, des fonctions régulatrices et immuno-modulatrices sur les cellules β et présente un effet hypoglycémique lorsqu'il est administré en thérapie adjuvante, qui peut être dû à la présence d'une protéine insuline / insuline et possède un effet bénéfique dans le traitement des patients diabétiques (A-Moneim et *al.*., 2016).

On attribue au lait de chamelle l'amélioration des fonctions des cellules β . L'explication peut être dû à: la régulation de la glycémie et éventuellement réduire le travail des cellules β , conduisant à leur repos et à la préservation de leur fonction; à l'induction de tolérance dans le corps en raison de la concentration élevée d'insuline en circulation; et à la présence de la demi-cystine, lactoferrine ou facteur d'insuline dans le lait de chamelle (Agrawal et *al.* 2007 ; El-Sharbini et *al.*., 2010).

Le lait de chamelle possède de hauts niveaux de lactoferrine, une protéine avec des caractéristiques anti-inflammatoires et antioxydantes remarquables, par rapport aux autres types de lait. Un anti-oxydant majeur dont l'activité est de piéger du fer libre, qui s'accumule dans les tissus enflammés et catalyse la production de radicaux hydroxyles toxiques pour les tissus (Arab et *al.*, 2014)

Le lait de chamelle est bénéfique pour réduire la dose d'insuline nécessaire pour induire un contrôle glycémique et améliore la glycémie à jeun, l'hémoglobine glycosylée, les anticorps anti-insuline sériques, l'excrétion d'albumine urinaire et l'indice de masse corporelle (Agrawal et *al.*, 2009, Mohamad et *al.*, 2009).

La consommation régulière du lait de chamelle pendant quelques mois améliore l'état des patients diabétiques et des modèles animaux expérimentaux (Sboui et *al.* 2010, Mohamad et *al.* 2009, Agrawal et *al.*, 2005 et 2011).

La plupart des données publiées sur la façon, dont tout traitement peut affecter la réponse des patients diabétiques et des modèles animaux expérimentaux ne sont pas complètement expliquées. Par conséquent, certaines études ont porté sur l'examen des changements dans les altérations biochimiques pendant le diabète, les changements dans l'expression génique des lipides et le métabolisme des glucides et comment prévenir ou moduler l'incidence du diabète par la supplémentation en lait de chamelle.

De plus, les changements histopathologiques utilisant des techniques immunohistochimiques pour le pancréas ont été utilisés pour clarifier l'importance médicale de la supplémentation en lait de chamelle dans le traitement du diabète. (Mima et *al.* 2008; WHO 2011; Hesham et *al.*, 2012).

Le transporteur de glucose sensible à l'insuline, GLUT4, se trouve dans le coeur, le muscle squelettique et le tissu adipeux, où il est responsable de la réduction de l'élévation postprandiale des taux de glucose plasmatique; on le trouve aussi dans le cerveau .Le lait de chamelle augmente de façon significative l'expression de GLUT4 dans le tissu pancréatique, (A-Moneim et *al.*, 2016, Mansour et *al.*, 2017).

Le but de ce travail de doctorat s'inscrit dans cette démarche, qui consiste à examiner les effets du lait de chamelle cru sur certains paramètres biochimiques et anthropométriques chez des rats de souche Wistar rendus diabétiques par injection d'alloxane à savoir:

- * la glycémie;
- *le profil lipidique (cholestérol HDL, LDL et VLDL, indice athérogène);
- *les poids corporels au debut et à la fin de l'expérimentation.

1. Le diabète sucré

1.1 Définition et classification

Le diabète sucré (diabète = débordement, mellitus = miel) (Shankar et al., 2014).

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique qui suit un défaut de la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux à la fois. On répertorie plusieurs types de diabète : le diabète auto-immune (diabète de type 1) ou celui résultant d'une combinaison de carence en insuline et insulino-résistance (diabète de type 2) (Ozougwu et al., 2013).

Plusieurs processus pathologiques sont impliqués dans l'apparition et le développement du diabète, ceux-ci vont de la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas avec une déficience consécutive en insuline à des anomalies qui entraînent une résistance à l'insuline (American Diabetes Association ADA., 2013), des anomalies génétiques qui empêchent la sécrétion régulée de l'hormone insuline (Cantley et Ashcroft., 2015), de même que l'apport calorique chronique excessif, l'obésité et l'inactivité y sont souvent associés (Turner et al., 2013).

Toutes les formes de diabète se caractérisent par des signes plus ou moins absolus ou relatifs du déficit de la sécrétion d'insuline, ou de la résistance à l'insuline associée à une hyperglycémie chronique (Ozder., 2014), avec des anomalies observées dans le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines dues soit à l'action déficiente de l'insuline sur les tissus cibles (Ayaz, et al., 2015), soit à la résistance à l'insuline qui se caractérise par une diminution de la sensibilité à l'insuline du corps entier, des muscles, du foie et du tissu adipeux (Utzschneider et Kahn., 2006). D'où une diminution des réponses tissulaires à l'insuline en un ou plusieurs points des voies complexes de l'action hormonale (Kingsley et al., 2015).

La résistance à l'insuline fait suite à plusieurs anomalies qui se produisent plus fréquemment chez les individus résistants à l'insuline. Il s'agit de l'intolérance au glucose, de la dyslipidémie, du dysfonctionnement endothélial et des marqueurs inflammatoires élevés, et un métabolisme anormal de l'acide urique (Kaur., 2014).

Généralement, les effets nuisibles de l'hyperglycémie chronique du diabète sont associée à un excès d'acides gras libres induisant une lipotoxicité des cellules β , la perte d'oxyde nitrique produit par l'endothélium, la résistance à l'insuline, l'état pro thrombotique, la dysfonction endothéliale, la libération anormale de vasoactivateurs endothéliaux, le dysfonctionnement des muscles lisses vasculaires, le stress oxydatif et la régulation négative des miRs qui participent à la production et à la récupération des vaisseaux ainsi qu'à l'équilibre des endothéliocytes (Xu ., 2015, Tangvarasittichai.,2015)

Ces perturbations métaboliques produisent ainsi des dommages à long terme, une défaillance et des dysfonctionnements de différents organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Tiwari et *al.* ., 2013), qui font suite à des complications macrovasculaires (coronaropathie, artériopathie périphérique et accident vasculaire cérébral) et des complications microvasculaires (néphropathie diabétique, neuropathie et rétinopathie), conséquences des changements dans la structure microvasculaire, provoquant des modifications structurales et fonctionnelles de la matrice extracellulaire qui sont à l'origine de complications vasculaires et nerveuses de première importance, provoquant la synthèse de la protéine de la matrice extracellulaire et l'épaississement capillaire de la membrane basale qui sont les caractéristiques pathognomiques de la microangiopathie diabétique (To et *al.*, 2013)

On pense qu'il y a une intersection entre les complications micro et macrovasculaires, mais les deux troubles semblent être fortement interconnectés, les pathologies vasculaires favorisant l'athérosclérose à travers des processus tels que l'hypoxie et les changements du vasa vasorum. Il est donc impératif de comprendre si les complications microvasculaires précèdent nettement les complications macrovasculaires ou si les deux progressent simultanément en continu. Cela permettra de se recentrer sur les questions cliniques avec une perspective unificatrice qui peut améliorer les résultats du traitement du diabète de type 2 (Chawla et *al.* ., 2016)

Dans le diabète, la maladie macrovasculaire est la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité et est responsable de l'incidence élevée de maladies vasculaires telles que l'AVC, l'infarctus du myocarde et les maladies vasculaires périphériques. Traditionnellement, on pense que les complications macrovasculaires sont dues à la maladie athérosclérotique obstructive sous-jacente affectant les artères principales. Les changements pathologiques des principaux vaisseaux sanguins conduisant à des anomalies fonctionnelles et structurelles dans

les vaisseaux diabétiques comprennent la dysfonction endothéliale, la compliance vasculaire réduite et l'athérosclérose (Rahman et al ., 2007).

Comme l'hyperinsulinémie chronique inhibe à la fois la sécrétion et l'action de l'insuline, l'hyperglycémie peut nuire à la fois à la réponse sécrétoire de l'insuline au glucose ainsi qu'à la sensibilité cellulaire à l'insuline (Mahler et Adler ., 1999)

De plus, il existe de plus en plus de preuves du rôle de l'hyperglycémie, de l'hyperinsulinémie et de la dyslipidémie chez les patients diabétiques, qui ont tous été impliqués dans le développement des macroangiopathies qui peuvent agir sur leur capacité à induire un stress oxydatif menant au dysfonctionnement endothélial et à l'athérosclérose. De nombreuses études ont suggéré que le stress oxydatif est un facteur pathogène fréquent pour le dysfonctionnement des cellules bêta et endothéliales suite à une exposition prolongée à des taux élevés de glucose, d'acides gras libres (AGL) ou d'une combinaison des deux. (Matough et al ., 2012).

Le diabète peut être classé en plusieurs catégories cliniques :

- Le diabète de type 1 (en raison de la destruction des cellules β , entraînant habituellement une carence en insuline absolue);
- Diabète de type 2 (en raison d'un défaut sécrétoire d'insuline progressif sur le fond de la résistance à l'insuline) ;
- Diabète de Type 3:

Le diabète sucré de type 3 correspond à une insulino-résistance chronique associée à un déficit en insuline largement confiné au cerveau mais, il peut chevaucher le DT2. Les scientifiques proposent que DT3 représente un mécanisme pathogène majeur de neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer (De la Monte et Wands; 2008)

- D'autres types spécifiques de diabète due à d'autres causes, par exemple, des défauts génétiques dans la fonction des cellules β , des défauts génétiques dans l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique) et induites par des médicaments ou des produits chimiques (comme dans le traitement du VIH / SIDA ou après la transplantation d'organe) (ADA., 2016).

Certains patients ne peuvent pas être clairement classés comme diabétiques de type 1 ou de type 2. La présentation clinique et la progression de la maladie varient considérablement dans les deux types de diabète (Diabetes Care ., 2016).

- Le diabète sucré gestationnel (GDM) (diabète diagnostiqué pendant la grossesse qui n'est pas clairement le diabète évident) (Gupta et *al* ., 2015)

- Diabète insipide: c'est un désordre de la balance hydrique; il se définit comme une anomalie de la concentration urinaire. Cette diminution de la capacité de concentration urinaire résulte:
 - * soit d'un défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique (HAD). Ce déficit est dû à des troubles transitoires ou chroniques du système neurohypophysaire. Il s'agit alors d'un diabète insipide central. Il peut t être temporaire ou définitif, suivant le degré d'atteinte du système neurohypophysaire, il peut aussi être total ou partiel.

- * soit d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique. Il s'agit d'un diabète insipide néphrogénique (Wang et *al* 1994, Lefebvre et Vantighem., 2000)

1.2 Diabète de type1

Le diabète de type 1 (DT1) est un trouble qui survient après la destruction auto-immune progressive et irréversible des cellules β pancréatiques productrices d'insuline, une hormone qui permet d'obtenir de l'énergie à partir de la nourriture. Une fois diagnostiqués, les patients ont besoin d'un traitement d'insuline à vie et peuvent rencontrer de nombreuses complications pathologiques associées à la maladie (Bluestone et *al* ., 2010).

Le diabète de type 1 est l'une des maladies les plus courantes chez les enfants d'âge scolaire (Linder et Imperatore. 2013).

En effet selon les estimations de la FID, 497000 enfants seraient diabétiques (DT1) dans le monde et environ 79000 enfants de moins de 15 ans développent le diabète de type1chaque année. Ces estimations soulignent que l'Algérie compte entre 8500 à 14000 enfants diabétiques âgés de moins de 15 ans (FID., 2013).

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

Initialement, le déclin de la capacité de sécrétion d'insuline se produit sans aucun symptôme notable. Le développement de la maladie implique à la fois des facteurs génétiques et environnementaux (Abel et Krokowski ., 2001, Hakonarson et Grant., 2011) (figures 1, 2 et 3).

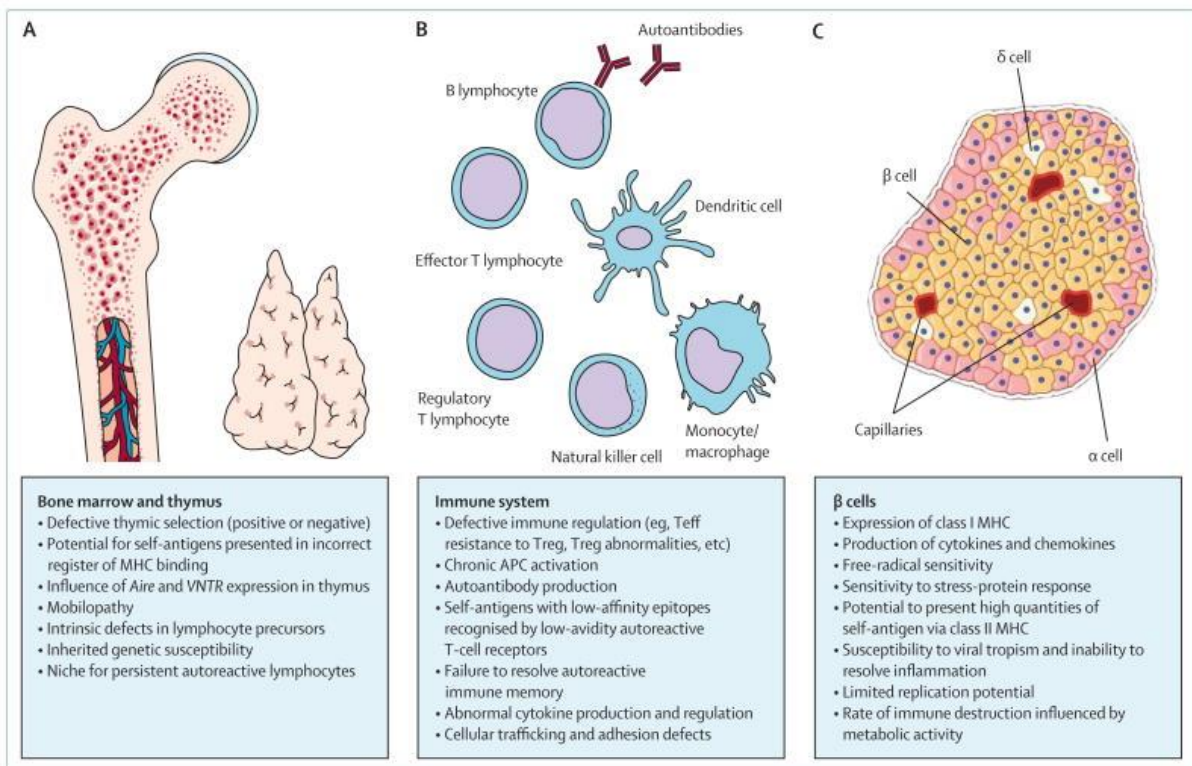


Figure 1. Contributions physiologiques aux processus pathogènes du diabète de type 1 (Atkinson et al., 2014).

Une série de défauts émanant de (A) la moelle osseuse et le thymus, (B) le système immunitaire et (C) les cellules β entraînent collectivement la perte de production d'insuline par des mécanismes auto-immuns. Ces actions sont continues tout au long de l'histoire naturelle du diabète de type 1. Teff = cellule T effectrice. Treg = cellule T régulatrice. APC = complexe favorisant l'anaphase.

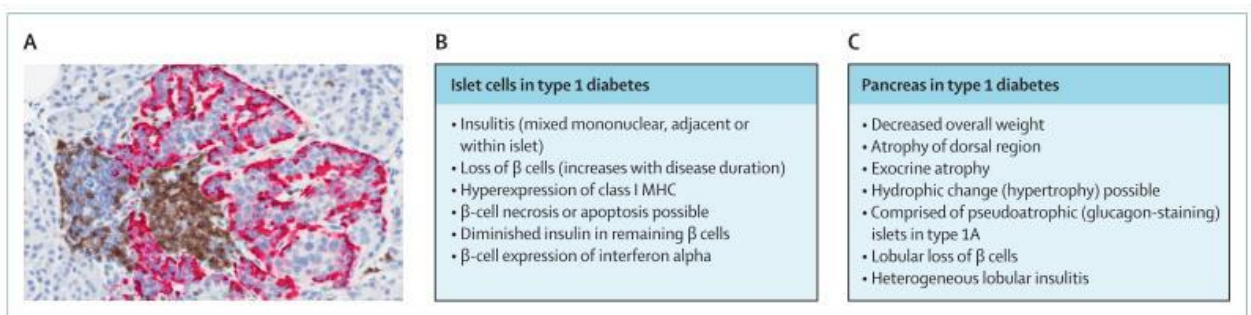


Figure 2. Caractéristiques pathologiques du pancréas dans le diabète de type 1 (Atkinson et al 2014).

A) L'infiltration d'îlots (c'est-à-dire l'insulite) chez un patient ayant un diabète de type 1 à déclenchement récent. L'immunohistochimie montre la présence intra-islet de cellules positives CD3 (brun) et de cellules alpha produisant du glucagon (rose). (B) Caractéristiques histologiques des îlots et (C) caractéristiques pathologiques du pancréas associées à l'histoire naturelle du diabète de type 1 (c'est à dire :Pré-contact, début, post)(Atkinson et al ., 2014)

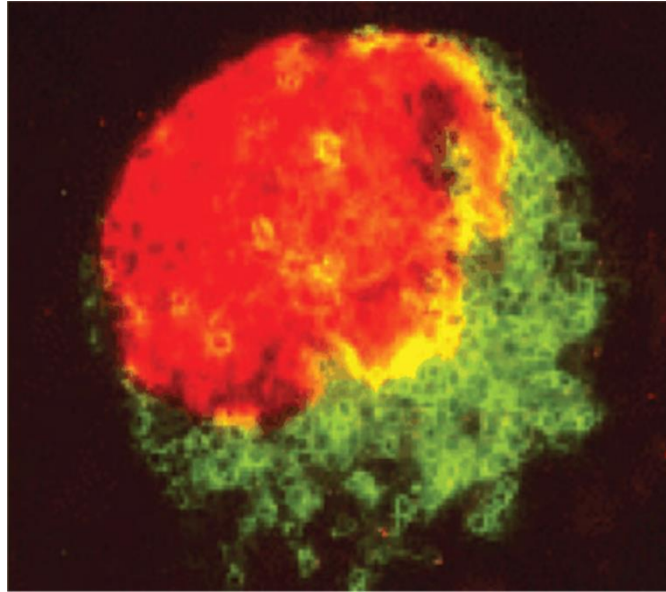


Figure 3. Insulite. Un îlot pancréatique (insuline en rouge) envahi par les lymphocytes T (Vert) Narendran et *al.* 2005).

1.3 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est causé par une combinaison de facteurs génétiques liés à une insuffisance de sécrétion de l'insuline, à la résistance à l'insuline et aux facteurs environnementaux tels que l'obésité, le manque d'exercice et le stress, ainsi que le vieillissement (Kaku ., 2010). Ce trouble hétérogène est caractérisé par une résistance à l'insuline périphérique, une réduction de la régulation de la production de glucose hépatique et une diminution de la fonction des cellules β , conduisant éventuellement à une défaillance des cellules β . Un déclin progressif de la fonction des cellules bêta conduisant à l'épuisement des cellules bêta précédant la disparition des cellules bêta. La perte de masse et de fonction des cellules bêta est essentielle au développement des diabètes de type 1 et 2 (Ferrannini ., 2010 ; Talchai et *al.* ., 2012).

La résistance à l'insuline et à la sécrétion défectueuse d'insuline apparaissent très prématurément chez les patients obèses et les deux s'aggravent de manière similaire au diabète. L'accumulation de lipides intramyocellulaires peut être due à une réduction de la capacité d'oxydation des lipides. La capacité à perdre du poids est liée à la capacité d'oxyder les graisses. Ainsi, un défaut relatif de la capacité d'oxydation des graisses est responsable de l'économie d'énergie et entrave la perte de poids. Le surpoids et l'obésité, en particulier en cas d'accumulation de graisse abdominale, sont associés à une inflammation systémique de faible teneur.

Cette inflammation de qualité inférieure se caractérise, entre autres, par des niveaux plus élevés de cytokines pro inflammatoires circulantes et d'acides gras. Ceux-ci peuvent interférer avec la fonction normale de l'insuline et induire ainsi une résistance à l'insuline et ont également été impliqués dans le dysfonctionnement des cellules β (Golay et Ybarra .,2005) (Figures 4 et 5).

L'obésité conduit à une inflammation chronique dans le tissu adipeux, le foie, l'hypothalamus et les îlots pancréatiques. Cela fournit un mécanisme qui déclenche une résistance systémique à l'insuline et pourrait également contribuer au dysfonctionnement des cellules β . Les incréтины, qui sont libérées du tractus gastro-intestinal en réponse à l'ingestion de nutriments contribuent au maintien global de l'homéostasie du glucose en ralentissant la vidange gastrique, l'inhibition de la sécrétion de glucagon et le contrôle du poids corporel (Wajchenberg., 2007, Hardy et *al.*, 2012, Al-Goblan et *al.*, 2014)

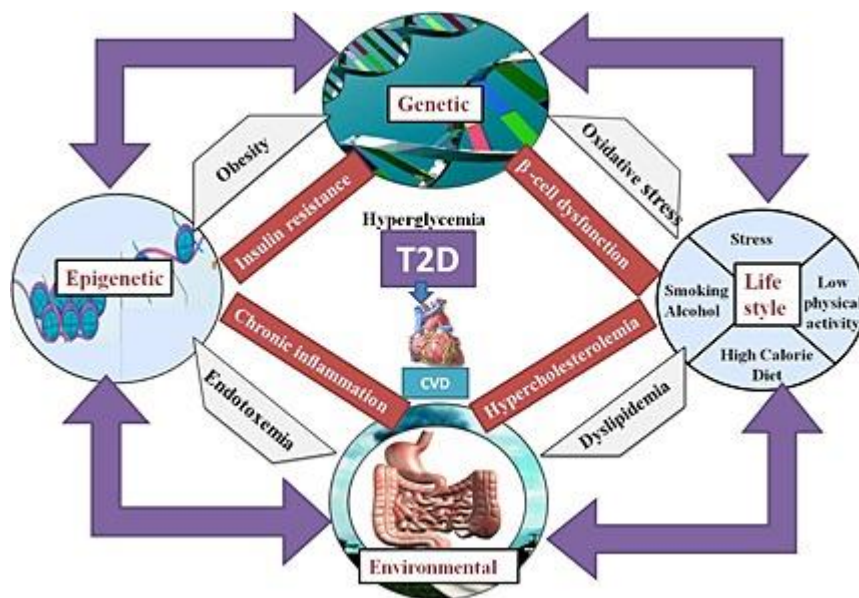


Figure 4. Diabète de type 2 - étiologie multifactorielle (Panwar et al .,2013).

Ce schéma illustre l'équilibre fin de la régulation immunitaire par rapport à la pathogenèse du diabète de type 2, mettant en évidence un certain nombre de facteurs susceptibles d'influencer l'équilibre par des effets sur la tolérance centrale et périphérique et le fait environnemental.

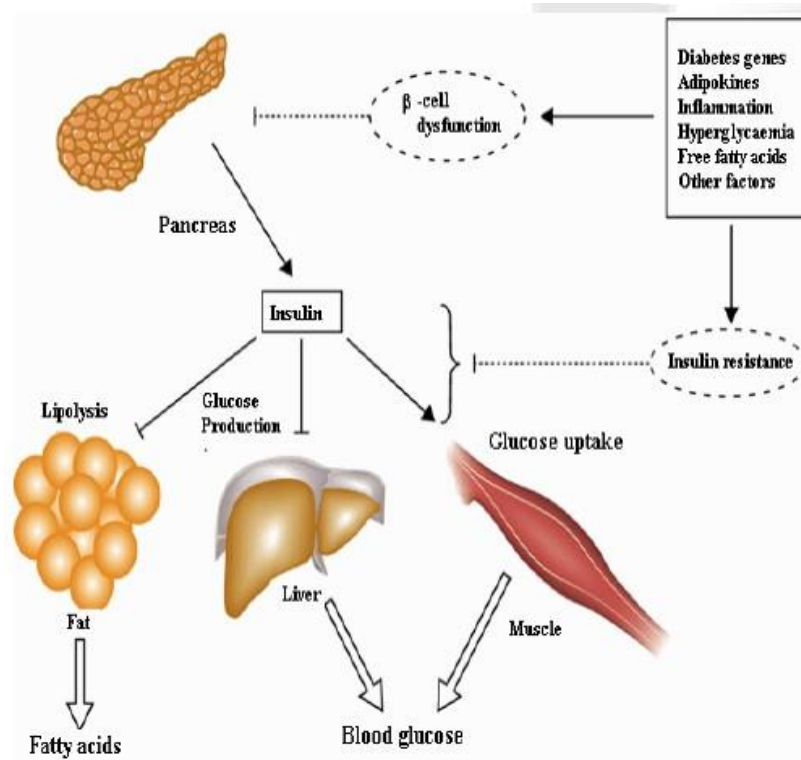


Figure 5 : Pathophysiologie, obésité et diabète de type 2 (Baynest ., 2015)

1.4 Diabète gestationnel

Le diabète sucré gestationnel (GDM) est défini comme toute intolérance anormale aux glucides qui commence, ou est reconnu pour la première fois pendant la grossesse. Cela n'exclut pas la possibilité que l'intolérance non identifiée au glucose ait précédé l'état de grossesse (Siddiqui et al., 2013).

Le diabète sucré gestationnel (GDM) est un état prévalent et potentiellement grave qui peut entraîner des effets néfastes chez les mères et les nouveau-nés. Il est associé à la prééclampsie, à l'augmentation des taux de césarienne et la macrosomie. La détection précoce et le traitement du diabète gestationnel réduisent les risques aussi bien pour les mères que pour les bébés (Renz et al., 2015).

Le risque du développement du diabète sucré gestationnel (GDM) a été estimé à environ deux, quatre et huit fois plus élevé chez les femmes en surpoids, obèses et sévèrement obèses, respectivement par rapport aux femmes enceintes de poids normal (Farah et al., 2012).

La résistance à l'insuline se développe au cours du deuxième trimestre de la grossesse et progresse au cours du troisième trimestre. Cette résistance à l'insuline dépend de plusieurs facteurs. Le placenta sécrète des hormones et des adipokines, y compris des facteurs de nécrose tumorale, lactogène, placentaire et hormone de croissance placentaire, qui ont tous été impliqués comme médiateurs de la résistance à l'insuline pendant la grossesse. En outre, l'augmentation des œstrogènes, de la progestérone et du cortisol pendant la grossesse contribue à une perturbation de l'équilibre de l'insuline du glucose. Pour compenser l'IR périphérique pendant la grossesse, la sécrétion d'insuline augmente. Le développement du diabète gestationnel se produit lorsque le pancréas d'une femme ne sécrète pas suffisamment d'insuline pour suivre le stress métabolique de l'insulino-résistance. De plus, le surpoids, l'obésité, l'augmentation du dépôt adipeux maternel, de la diminution de l'exercice et de l'augmentation de l'apport calorique contribuent à cet état d'intolérance relative au glucose et à la résistance à l'insuline (Alfadhli.,2015, Berry et al., 2015) figure 6.

Les études physiopathologiques du diabète gestationnel (DG) révèlent au moins trois causes sous-jacentes distinctes du dysfonctionnement des cellules β . Tout d'abord, certaines femmes ont des marqueurs immunitaires circulants (par exemple, des anticorps anti-îlots ou des anticorps contre la décarboxylase de glutamate qui sont diagnostiquées dans le diabète de type 1 évolutif (DT1). Deuxièmement, certaines femmes ont des variantes génétiques qui sont diagnostiques des formes monogènes de diabète. Celle-ci incluent des gènes pour les sous-types de diabète de début de maturité du jeune (MODY) et le diabète héréditaire de la mère.

Le troisième paramètre général dans lequel se produisent les défauts de cellules β dans le diabète gestationnel (DG) est celui de l'obésité et de la résistance à l'insuline chronique. Ce groupe représente la majorité des cas de diabète gestationnel (DG), ce qui conduit de nombreux cliniciens à voir le diabète gestationnel (DG) comme une forme de diabète de type 2 évolutif (Buchanan et al ., 2012).figure 6.

Les femmes atteintes de diabète gestationnel (DG) ont un risque multiplié par sept de développer éventuellement le diabète de type 2 par rapport aux femmes qui n'ont pas eu de diabète pendant la grossesse. Les femmes atteintes de diabète gestationnel (DG) courent un risque élevé de récurrence dans les futures grossesses (Landon et Gabbe ., 2011).

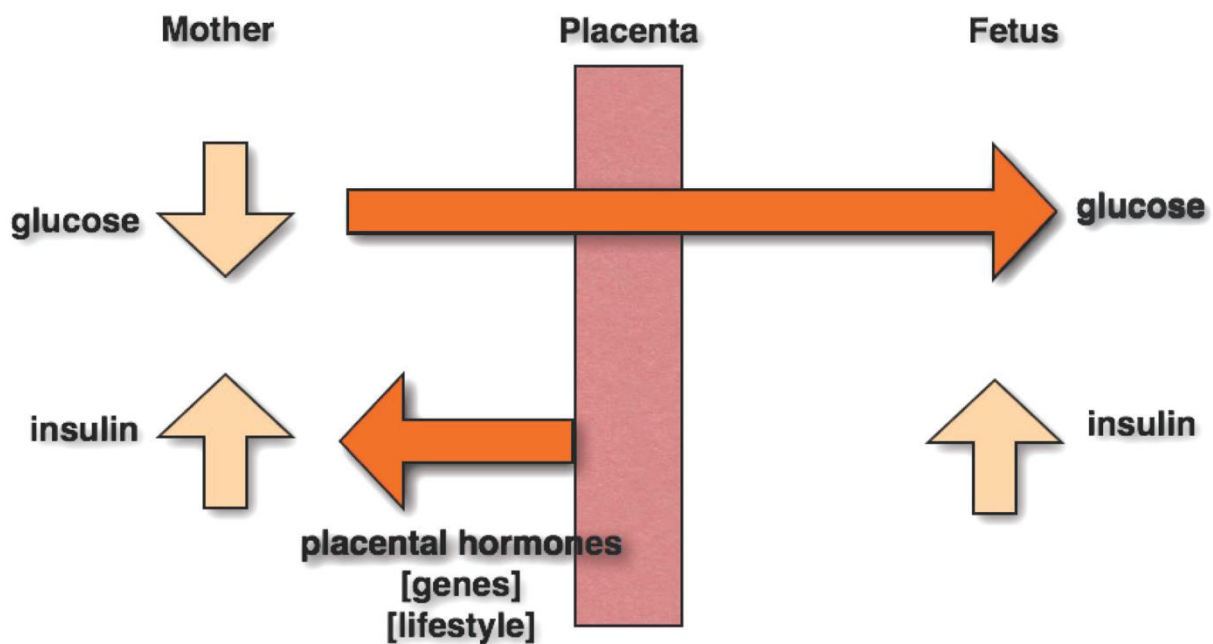


Figure 6. Physiopathologie du diabète sucré gestationnel (Poulakos et al., 2015).

Pendant la grossesse, la résistance à l'insuline est accrue en raison de la production d'hormones placentaires qui antagonisent l'action de l'insuline. Cette augmentation est ajoutée à la résistance à l'insuline due à la susceptibilité génétique et / ou au mode de vie sous-optimal. En cas de libération adéquate d'insuline par le pancréas maternel, l'euglycémie est préservée et l'embryon n'est pas affecté. Cependant, lorsque la libération d'insuline est inadéquate, une hyperglycémie se produit (diabète sucré gestationnel) et une quantité excessive de glucose est transférée via le placenta à l'embryon. Ni l'insuline maternelle ni l'insuline embryonnaire ne traversent le placenta (Poulakos., *et al.* 2015).

1.5 Le diabète insipide

Le diabète insipide est une condition dans laquelle les patients produisent de grandes quantités d'urine diluée. Central ou neurogène, le diabète insipide résulte de l'échec de l'hypophyse postérieure à fabriquer ou sécréter de la vasopressine (également appelée hormone antidiurétique ADH). C'est un diabète néphrogène insipide (DNI), qui peut être congénital ou acquis, et qui résulte de l'échec du rein à répondre à la vasopressine (Sands et Bichet., 2006).

Les diabètes insipides sont caractérisés par l'excrétion de grandes quantités (supérieures à 30ml/Kg de poids corporel) d'urine diluée (dont l'osmolarité est inférieure à 250mmol/Kg H₂O). Cette définition exclut la diurèse osmotique observée lors de la glycosurie du diabète sucré ou au cours d'une perfusion de mannitol (Chanson *et al.* , 2008) .

Quatre causes sont responsables des diabètes insipides :

- insuffisance post-hypophysaire : défaut de production de l'hormone antidiurétique, l'arginine vasopressine (AVP) : il s'agit du défaut physiopathologique le plus souvent observé. Cette entité est aussi appelée diabète insipide central, neurogène ou hypothalamique aussi appelé diabète insipide neurohypophysaire;
- Diabète insipide néphrogénique : il s'agit d'une insensibilité totale partielle aux effets antidiurétique de l'AVP;
- Polydipsie primaire : le diabète insipide est secondaire à une prise d'eau excessive qui est normalement éliminée par les reins;
- Diabète insipide dû à l'augmentation du catabolisme de la vasopressine pendant la fin de grossesse ou diabète gestationnel (Bouvenot et Caulin ., 2011).

Les diabètes insipides centraux et néphrogéniques peuvent être héréditaires ou acquis. Les diabètes insipides héréditaires représentent au moins 10% des diabètes insipides vus en clinique endocrinologique de tous les jours. Les diabètes insipides congénitaux (présents à la naissance) sont en général héréditaires et peuvent s'accompagner de déshydratation sévère. Les nouvelles connaissances physiopathologiques et moléculaires ont permis le démembrement des diabètes insipides (Kalra *et al.*,2016).

1.6 Diabète de type 3

Au cours des dernières années, la maladie d'Alzheimer (AD) a été considérée, en partie, comme un trouble neuroendocrinien, même mentionné par certains comme le diabète de type 3 (Kroner ., 2009) ,qui est une forme de progression du diabète de type 2 à la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence marquées par des déficits de mémoire et un déclin dramatique de la fonction cognitive et qui représente une forme de diabète qui implique sélectivement le cerveau et des caractéristiques moléculaires et biochimiques qui se chevauchent avec le diabète sucré de type 1 et le diabète de type2 (De la Monte et Wands.,2008)

Les personnes atteintes de diabète ont une incidence plus élevée de démence, de maladie d'Alzheimer et de troubles vasculaires que les personnes ayant une tolérance normale au glucose (ADA. , 2017).

Le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) a montré la preuve d'une réduction de l'expression de l'insuline et des récepteurs d'insuline neuronaux (Morris., 2012).

La résistance à l'insuline cérébrale peut donc causer ou contribuer à l'éventail complet de la pathologie AD et des symptômes. Pour cette raison, la vitesse à laquelle la résistance à l'insuline se développe dans le cerveau peut jouer un rôle important dans la détermination du taux auquel AD progresse (Talbot.,2014).

De plus, l'insuline dans le cerveau contribue au contrôle de l'homéostasie, de la reproduction, de la cognition et de la mémoire des nutriments, ainsi que des effets neurotrophiques, neuromodulateurs et neuroprotecteurs. Les modifications de ces activités fonctionnelles peuvent contribuer à la manifestation de plusieurs entités cliniques, telles que la résistance à l'insuline centrale, le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer. Une association étroite entre le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer a été rapportée, dans la mesure où la maladie d'Alzheimer est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques, et certains auteurs ont proposé le nom de «diabète de type 3» pour cette association (Blázquez et al .,2014).

Il existe des liens entre le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer par des modifications mitochondriales et un stress oxydatif, une modification de l'énergie et du métabolisme du glucose, des modifications du cholestérol, la formation de plaques amyloïdes qui peuvent conduire à un métabolisme énergétique déficient d'où les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer (Csajbók et Tamás., 2016)

Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et du DT2, et représentent un lien possible . Il existe un stress oxydatif accru dans le DT2, avec une capacité antioxydante réduite, ce qui peut entraîner une lésion neuronale avec les mitochondries comme cibles spécifiques (Akter et al ., 2011).

1.7 Diagnostic du diabète

Le diagnostic de diabète sucré est facilement établi lorsqu'un patient présente les symptômes classiques de l'hyperglycémie avec une glycémie aléatoire de 200 mg / dL (11,1 mmol /L) ou plus, confirmée à une autre occasion. Les tests suivants sont utilisés pour le diagnostic de base: Un test de glycémie à jeun (FPG) mesure la glycémie chez une personne qui n'a rien mangé depuis au moins 8 heures. Ce test est utilisé pour détecter le diabète et le prédiabète.

Un test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT) mesure la glycémie après qu'une personne a fait un jeûne au moins 8 heures et 2 heures après que la personne ait bu une boisson contenant du glucose. Ce test peut être utilisé pour diagnostiquer le diabète et le prédiabète. Le test FPG est le test préféré pour diagnostiquer le diabète en raison de sa commodité et de son faible coût. Cependant, il peut manquer certains diabètes ou prédiabète qui peuvent être trouvés avec l'OGTT. Le test de FPG est le plus fiable lorsqu'il est effectué le matin. La recherche a montré que l'OGTT est plus sensible que le test FPG pour le diagnostic du prédiabète, mais qu'il est moins pratique à administrer (Gillett., 2009).

Un test de glycémie aléatoire, également appelé test de glucose plasmatique occasionnel, mesure la glycémie sans tenir compte du moment où la personne testée a mangé. Ce test, associé à une évaluation des symptômes, est utilisé pour diagnostiquer le diabète mais pas le prédiabète. Les résultats des tests indiquant qu'une personne est atteinte de diabète devraient être confirmés par un second test un autre jour. Les critères diagnostiques actuels de l'OMS pour le diabète doivent être maintenus - glucose plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol / l (126 mg / dl) ou glucose plasmatique 2 h $\geq 11,1$ mmol / l (200 mg / dl) (OMS, 2006). (Tableau 1)

Tableau 1 : Critères de diagnostic du diabète et de l'hyperglycémie intermédiaire actuellement recommandé par L'OMS (OMS, 2006).

<p>Diabète</p> <p>Glycémie à jeun ou 2 heures après une charge en glucose*</p> <p>HbA1c</p>	<p>$\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) ou $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ou $\geq 6,5$ %</p>
<p>Intolérance au glucose (ITG)</p> <p>Glycémie à jeun ou 2 heures après une charge en glucose*</p>	<p>$< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) et $\geq 7,8$ et $< 11,1$ mmol/l (140 mg/dl et 200 mg/dl)</p>
<p>Intolérance au glucose à jeun (IFG)</p> <p>Glycémie à jeun ou 2 heures après une charge en glucose*</p>	<p>de 6,1 à 6,9 mmol/l (de 110 mg/dl à 125 mg/dl) et (si mesurée) $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl)</p>
<p>Diabète gestationnel</p> <p>L'une au moins des mesures suivantes :</p> <p>Glycémie à jeun ou 1 heure après une charge en glucose**</p> <p>2 heures après une charge en glucose</p>	<p>de 5,1 à 6,9 mmol/l (92-125 mg/dl) $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl) 8,5-11,0 mmol/l (153-199 mg/dl)</p>

* Glycémie sur plasma de sang veineux mesurée 2 heures après ingestion de 75 g de charge en glucose

** Glycémie sur plasma de sang veineux mesurée 1 heure après ingestion de 75 g de charge en glucose

Chez les personnes asymptomatiques, un test positif pour le diabète sera répété un autre jour.

2. Prévalence du diabète

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

L'OMS projette que le diabète sera la septième cause de décès en 2030 (OMS ., 2016), pour atteindre 592 millions en 2035, soit une augmentation nette de 55%. La forme prédominante est le diabète de type 2 (DT2), qui représente près de 90% de tous les cas de diabète (Hameed et *al.*, 2015). La prévalence du diabète dans le monde peut atteindre d'ici 2040, 642 millions (FID; 2015). (Figures 7 et 8).

La prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais il y a plus de femmes diabétiques que les hommes. Le changement démographique le plus important de la prévalence du diabète dans le monde semble être l'augmentation de la proportion de personnes d'âge supérieur à 65 ans (Wild et *al.*, 2004).

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

Des études basées sur la population de 75 communautés dans 32 pays montrent que le diabète est rare dans les communautés des pays en voie de développement où un mode de vie traditionnel a été préservé. En revanche, celles qui ont subi l'occidentalisation et l'urbanisation sont les plus exposées au risque de développer le diabète dans ces populations, la prévalence du diabète se situe entre 14 et 20%. De plus, la majeure partie de la croissance de la population dans le monde en voie de développement se déroule dans les zones urbaines (FID ., 2013).

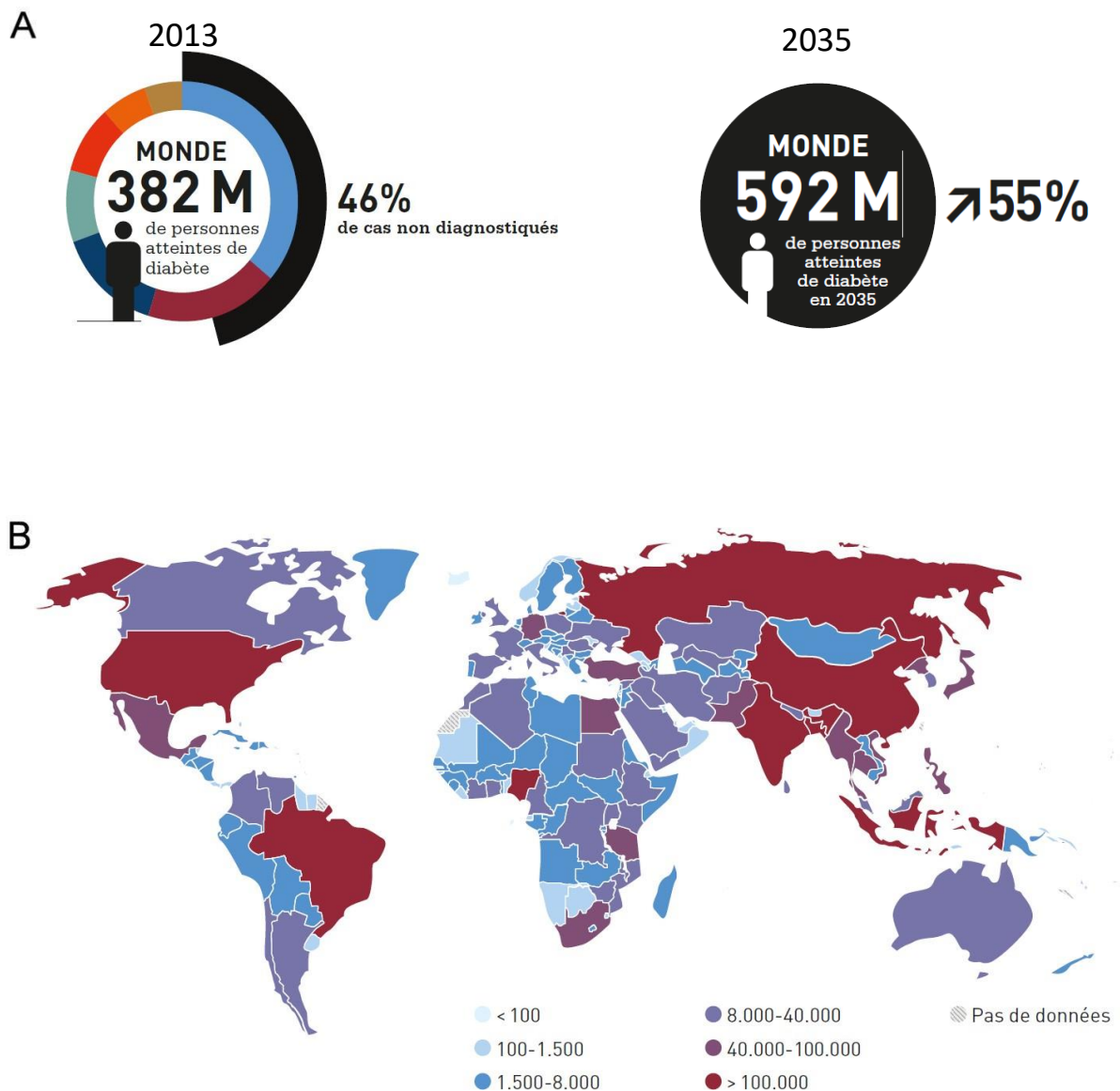


Figure 7 : Diabète, prévalence et mortalité (l'Atlas du Diabète de la FID, 2013).

A : Prévalence mondiale du diabète en 2013 et estimations pour 2035.

B : Cartographie du nombre de décès imputables au diabète dans le monde.

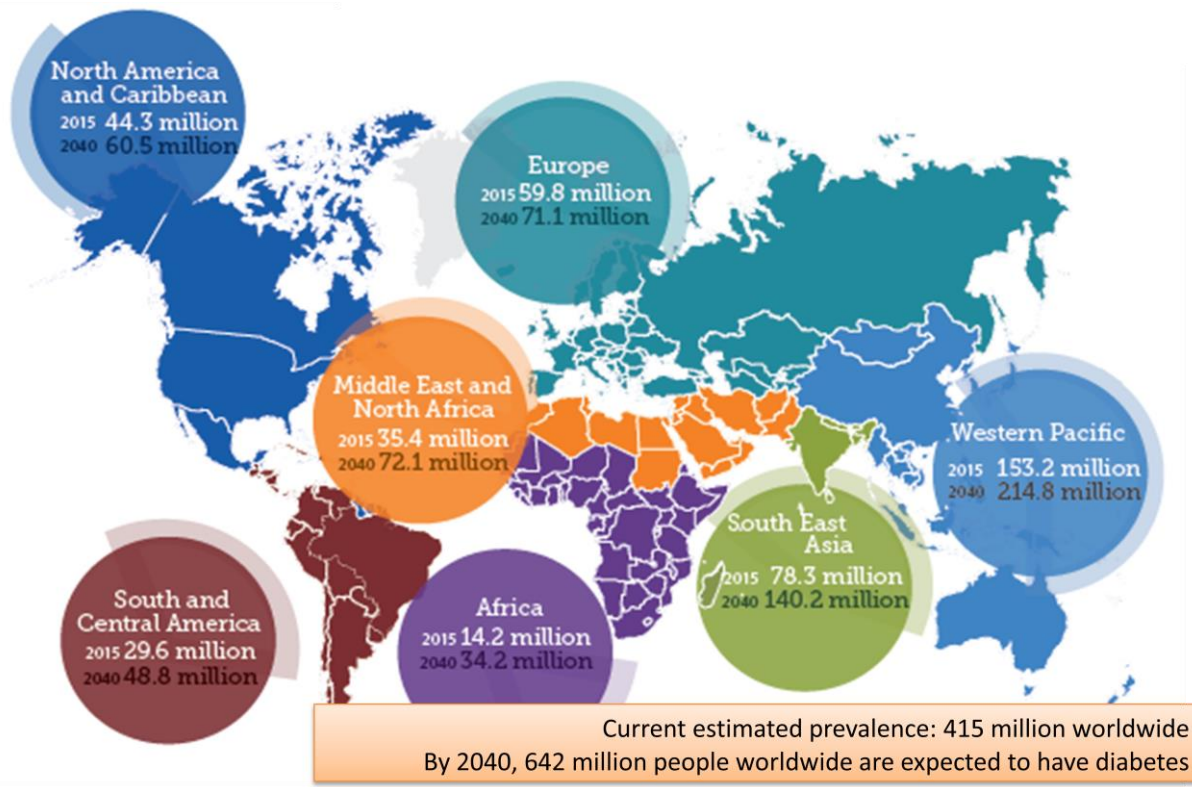


Figure 8 . Estimations mondiales de la prévalence du diabète pour 2015 et 2040 (FID ., 2015).

Au cours de la seconde moitié du 20^{ème} siècle, il est devenu évident qu'une augmentation implacable du diabète sucré de type 2 (DT2), affectant les pays économiquement prospères, a affecté peu à peu le monde en voie de développement (Ginter et Simko ., 2012)

La dynamique de l'épidémie de diabète évolue rapidement. Autrefois une maladie de l'Ouest, le diabète de type 2 s'est maintenant répandu dans tous les pays du monde. Une fois «une maladie de la richesse», il est maintenant de plus en plus commun parmi les pauvres. Autrefois une maladie à l'âge adulte presque inconnue chez les enfants, les taux croissants d'obésité infantile l'ont rendu plus commun dans la population pédiatrique, en particulier dans certains groupes ethniques. (Hu ., 2011).

Dans le monde entier, le DT1 représente un fardeau mondial croissant pour la santé publique et l'incidence de DT1 chez les humains a augmenté (Bjornstad et *al.*, 2015). Au cours des dernières décennies, il y a eu une augmentation globale de l'incidence de DT1 de 3% à 5%, en outre, le nombre de personnes atteintes de diabète atteindra 500 millions au cours des 20 prochaines années (Malik et *al* 2012).

L'Afrique connaîtra une augmentation majeure de la prochaine génération pour l'incidence du diabète. Mais jusqu'à présent, le Moyen-Orient se caractérise par une forte incidence de diabète, mais l'Afrique est encore le plus affectée (Al-Baghli et *al.* ., 2011).

Le diabète exerce un lourd fardeau économique pour la société. Ce fardeau est lié aux coûts du système de santé encourus par la société dans la gestion de la maladie, les coûts indirects résultant des pertes de productivité en raison de l'invalidité du patient et de la mortalité prématurée, du temps passé par les membres de la famille qui accompagnent les patients lorsqu'ils recherchent des soins et coûts intangibles (souffrance psychologique pour la famille et les proches) (Kirigia., et *al.*, 2009). Tableau2 et figure 9.

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

Malgré une compréhension incomplète des mécanismes biologiques complexes de l'action de l'insuline et de la résistance à l'insuline dans le diabète, on a besoin de prendre en compte les changements sociaux dramatiques du siècle dernier en ce qui concerne l'activité physique, l'alimentation, le travail, la socialisation, le stress avec altération et perturbation de nos habitudes du sommeil.

La mondialisation rapide, l'urbanisation et l'industrialisation ont engendré des épidémies d'obésité, de diabète et co-morbidités, car l'inactivité physique et le déséquilibre alimentaire démasquent les caractères génétiques prédisposant latents (Wilcox ., 2005).

Tableau 2: Estimation du cout des médicaments utilisées pour traiter les patients diabétiques dans la région Africaine (Kirigia et *al.*, 2009).

Coût annuel total de l'insulin & dispositifs pour la livraison	36,339,358,536 US\$
Coût total des médicaments oraux	152,606,025 US\$
Coût des consultations externes	147,186,000 US\$
Coût total de l'hospitalisation	223,887,329 US\$
Coût total des tests liés au diabète	524,828,571 US\$
Frais des déplacements liés aux soins du diabète	151,632,000 US\$
Coût de la mortalité prématurée liée au diabète	493,137,489 US\$
Coût de l'invalidité permanente liée au diabète	3,626,594,698 US\$
Coût de l'invalidité temporaire liée au diabète	46,651,669 US\$
Total	1779,895,036,234
Pays :Botswana, Guinée équatoriale, Gabon, Maurice, Seychelles, Afrique du Sud, Algérie, Angola, Cap-Vert, Congo, Namibie, Swaziland, Bénin, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, République centrafricaine, Tchad, Comores, République démocratique du Congo, Côte d'Ivoire, Érythrée, Éthiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Kenya, Lesotho, Libéria, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritanie, Mozambique, Niger, Nigéria, Rwanda, Sao Tomé-et-Principe, Sénégal, Sierra Leone, Tanzanie, Togo,	

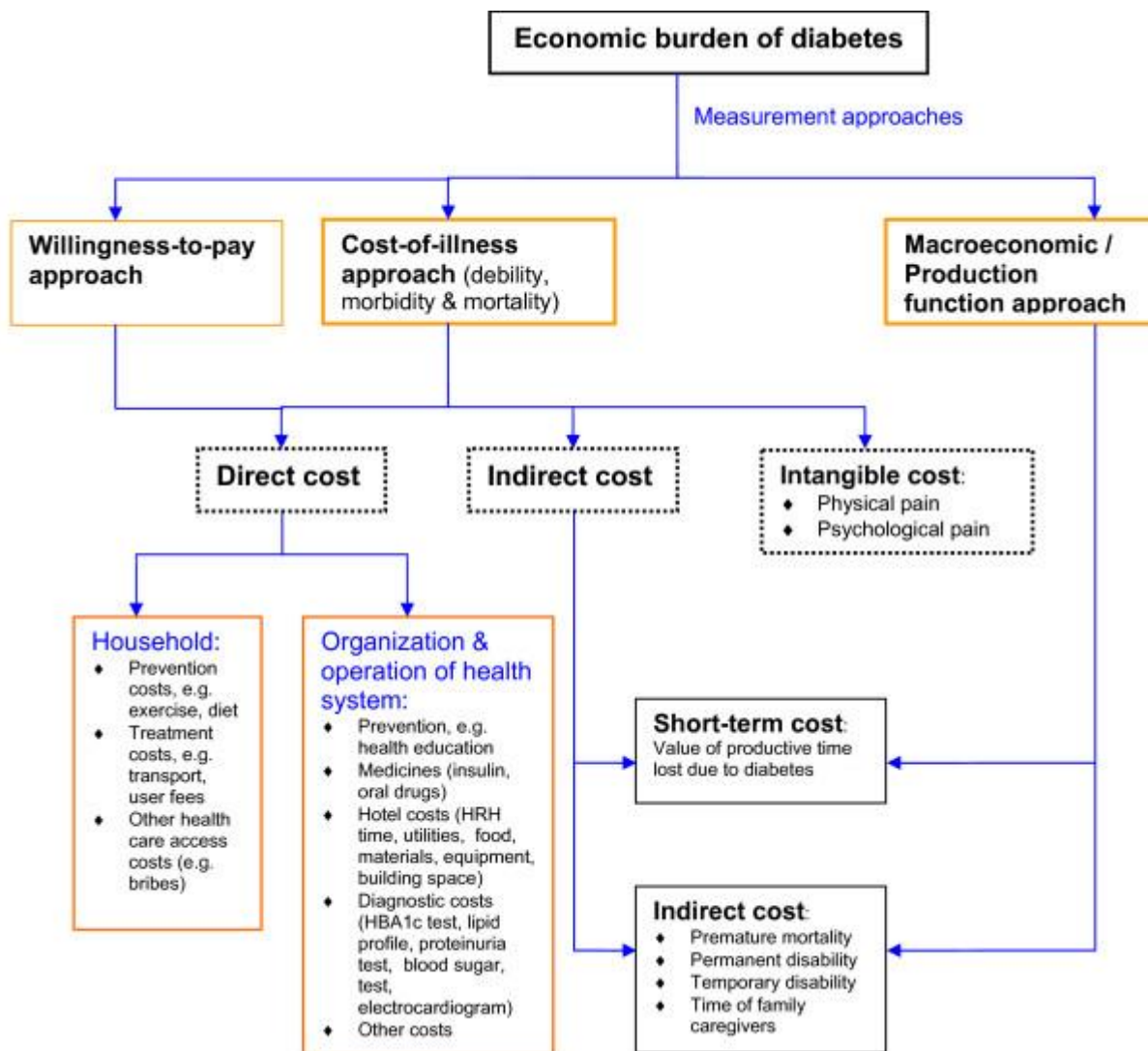


Figure 9: Cadre conceptuel du fardeau économique du diabète (Kirigia et al., 2009).

Selon la fédération internationale du diabète (FID), pas moins de 382 millions de personnes sont atteints de diabète dans le monde, un chiffre alarmant avec des progressions spectaculaires dans les pays aux quatre coins du globe (FID, 2013).

De même et durant la même année, la FID a enregistré 1639000 d'adultes diabétiques en Algérie et une prévalence de 6.63% (FID, 2013). Ce chiffre pourrait atteindre 2850000 en 2030 avec une augmentation de 61000 nouveaux cas recensés par an (FID, 2013). Des observations similaires concernant la prévalence et la distribution du diabète ont été soulignées dans des études régionales (Lamri et al., 2014).

Par exemple pour la wilaya de Tlemcen, Zaoui et al ont objectivé une prévalence du diabète de 14.2% en 2007(Zaoui et al., 2007).

Ces nouvelles estimations montrent une tendance croissante au développement du diabète à un âge de plus en plus jeune et une évolution très grave pour les futures générations. Une étude menée à Sétif en 2001 a mis en évidence des prévalences de diabète de type2 de 8.2% et de l'intolérance au glucose de 7.1% (Malek et al., 2001).

Selon trois registres nationaux, et selon les données d'Oran et de Constantine, l'indice du DT1 en 2000 était de 12 cas pour 100000 personnes, soit environ 1146 nouveaux cas recensés par an pour l'ensemble du pays sur la base des chiffres du recensement de 2008 (office national des statistiques). Le registre concernant Alger (région centre) a objectivé une prévalence DT1 de 13% en 2010 (Lamri., et al 2014).

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

3. Physiopathologie du diabète

La compréhension de la physiopathologie du diabète repose sur la connaissance des bases du métabolisme des glucides et de l'action de l'insuline. Suite à la consommation de nourriture, les glucides sont décomposés en molécules de glucose dans l'intestin. Le glucose est absorbé dans le sang en élevant les niveaux de glucose dans le sang. Cette augmentation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. L'insuline est nécessaire à la plupart des cellules pour permettre l'entrée du glucose. L'insuline se lie à des récepteurs cellulaires spécifiques et facilite l'entrée du glucose dans la cellule, qui utilise le glucose comme source d'énergie (Burket et al., 2003).

L'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas et l'utilisation cellulaire subséquente du glucose entraînent une diminution des taux de glucose dans le sang. Des niveaux de glucose inférieurs entraînent alors une diminution de la sécrétion d'insuline (Schuit., 2001).

De multiples hormones peuvent affecter la glycémie. L'insuline est la seule hormone qui abaisse les niveaux de glucose dans le sang. Les hormones contre-régulatrices telles que le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance, l'hormone thyroïdienne et les glucocorticoïdes agissent tous pour augmenter les niveaux de glucose sanguin, en plus de leurs autres effets (Ranabir et Reetu ., 2011).

3.1 Physiopathologie du diabète de type 1 ou (IDDM)

La destruction auto-immune des cellules β pancréatiques conduit à une déficience de la sécrétion d'insuline qui entraîne des perturbations métaboliques associées à l'IDDM Diabète insulino-dépendant. En plus de la perte de sécrétion d'insuline, la fonction des cellules pancréatiques α est également anormale et il y a une sécrétion excessive de glucagon chez les patients IDDM. Normalement, l'hyperglycémie entraîne une diminution de la sécrétion de glucagon, cependant, chez les patients atteints d'IDDM, la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée par l'hyperglycémie. Les taux de glucagon élevés et inappropriés qui en résultent exacerbent les défauts métaboliques dus à la déficience en insuline. L'exemple le plus frappant de cette perturbation métabolique est que les patients atteints d'IDDM développent rapidement une acidocétose diabétique en l'absence d'administration d'insuline (Ozougwu et al., 2013)

3.1.1 Effets sur le métabolisme du glucose

L'IDDM non contrôlé conduit à une augmentation de la production de glucose hépatique. Tout d'abord, les réserves de glycogène hépatique sont mobilisées, puis la gluconéogenèse hépatique est utilisée pour produire du glucose. La carence en insuline altère également l'utilisation du glucose par les tissus non hépatiques. En particulier dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, l'insuline stimule l'absorption du glucose. Ceci est accompli par le déplacement à médiation par l'insuline des protéines des transporteurs du glucose vers la membrane plasmique de ces tissus. La réduction de l'absorption du glucose par les tissus périphériques entraîne à son tour un taux réduit de métabolisme du glucose. En outre, le taux de glucokinase hépatique est régulé par l'insuline. Par conséquent, un taux réduit de phosphorylation du glucose dans les hépatocytes conduit à une augmentation de sa circulation dans le sang. D'autres enzymes impliquées dans le métabolisme métabolique anabolique du glucose sont affectées par l'insuline (Ford., 2006, Chhabra et Chhabra., 2012).

La combinaison de l'augmentation de la production de glucose hépatique et de la réduction du métabolisme des tissus périphériques entraîne une élévation des niveaux de glucose dans le plasma. Lorsque la capacité des reins à absorber le glucose est réduite, il s'ensuit une glucosurie. Le glucose est un diurétique osmotique et une augmentation de la perte rénale de glucose s'accompagne d'une perte d'eau et d'électrolyte. Le résultat de la perte d'eau (et du volume global) conduit à l'activation du mécanisme de la soif (polydipsie). L'équilibre calorique négatif, qui résulte de la glucosurie et du catabolisme tissulaire conduit à une augmentation de l'appétit et de la prise alimentaire qui est une polyphagie (Gerich ., 2010).

3.1.2 Effets sur les protéines

L'insuline régule la synthèse de nombreux gènes, positivement ou négativement, qui affectent le métabolisme global. L'insuline a un effet global sur le métabolisme des protéines, augmentant le taux de synthèse des protéines et diminuant le taux de dégradation des protéines. Ainsi, la carence en insuline conduira à un catabolisme accru des protéines. Le taux accru de protéolyse conduit à une concentration élevée d'acides aminés dans le plasma. Les acides aminés glucogènes servent de précurseurs pour la glycogénèse hépatique et rénale, ce qui contribue également à l'hyperglycémie observée dans les cas de IDDM (Olokoba et al ., 2012).

3.2 Physiopathologie du diabète de type 2

Dans des conditions physiologiques normales, les concentrations plasmatiques de glucose sont maintenues dans une plage étroite, malgré de larges fluctuations de l'offre et de la demande, grâce à une interaction étroitement régulée et dynamique entre la sensibilité tissulaire à l'insuline (en particulier dans le foie) et la sécrétion d'insuline (Mohammed et *al.* 2015). Dans le diabète de type 2, ces mécanismes se dégradent avec la conséquence de deux défauts pathologiques principaux.

3.2.1. Sécrétion d'insuline altérée par un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques.

C'est une défaillance des cellules pancréatiques β , ceci peut être dû à:

- * Une réduction modérée de la masse totale de tissu des îlots pancréatiques, donc baisse de la concentration d'insuline;
- * Un dépôt d'amyloïde accompagné d'une atrophie du tissu normal [cellules épithéliales des îlots] ceci n'est pas la cause mais reflète plutôt un processus pathologique;
- * le nombre de cellules β est réduit à 20 à 30% dans le DT2, la sécrétion de glucagon est augmentée par conséquent l'hyperglycémie s'installe. La résistance à l'insuline tend à augmenter la glycémie, ce qui stimule la sécrétion d'insuline, mais lorsque la capacité maximale de sécrétion d'insuline a été dépassée, elle entraîne une baisse de la production d'insuline. Donc, la décompensation des cellules β possible donne :
 - Une glucotoxicité;
 - Une défaillance intrinsèque de la production d'insuline;
 - Un passage à un traitement anormal des voies produisant des produits inactifs et une dégranulation chronique des cellules β .

En outre, l'élévation d'acide gras libre ("lipotoxicité") et les graisses alimentaires peuvent aggraver également la fonction des cellules β . (Banoo et *al.*, 2015).

3.2.2. Insuffisance d'action d'insuline par l'insulinorésistance

Le dysfonctionnement des cellules β est une caractéristique clé et requise du diabète de type 2. Au stade précoce de la maladie, la production d'insuline est normale ou augmentée en termes absolus, mais de façon disproportionnellement faible pour le degré de sensibilité à l'insuline, qui est généralement réduit. Cependant, la cinétique de l'insuline, telle que la capacité de la cellule β pancréatique à libérer une hormone adéquate en phase avec une glycémie croissante, est profondément compromise. Cette incompétence fonctionnelle des îlots est le principal déterminant quantitatif de l'hyperglycémie et progresse avec le temps.

En outre, dans le diabète de type 2, les cellules α pancréatiques hypersécrétiqes glucagon, favorisent davantage la production de glucose hépatique (Inzucchi et *al.*, 2012)

Chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2, en particulier les obèses, la résistance à l'insuline dans les tissus cibles (foie, muscle, tissu adipeux, myocarde) est une caractéristique importante. Cela entraîne à la fois une surproduction et une sous-utilisation du glucose. De plus, une augmentation de l'apport d'acides gras au foie favorise leur oxydation, ce qui contribue à l'augmentation de la gluconéogenèse, alors que la surabondance absolue des lipides favorise la stéatose hépatique (Savage et *al.*, 2007)..

3.2.3. Anomalies lipidiques dans le diabète de type 2

La dyslipidémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 est très fréquente, avec une prévalence de 72 à 85%. Ce phénomène est associé à un risque significativement accru de maladie coronarienne par rapport aux personnes non diabétiques (Mohamed et *al.*, 2004).

Les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de diabète de type 2 jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose. Ces anomalies lipidiques sont non seulement quantitatives, mais aussi qualitatives et cinétiques. L'augmentation des triacylglycérols et la réduction du cholestérol HDL sont les principales anomalies lipidiques quantitatives de la dyslipidémie diabétique (Jani et *al.*, 2017)

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

L'hyperglycémie se développe dans le diabète de type 2 lorsqu'il existe un déséquilibre de la production de glucose (production de glucose hépatique pendant le jeûne) et l'apport en glucose (ingestion de nourriture) par opposition à la fixation du glucose stimulé par l'insuline dans les tissus cibles, principalement le muscle squelettique (Lee et Halter ., 2017).

Les personnes ayant une intolérance au glucose présentent une hyperglycémie malgré les niveaux les plus élevés d'insuline plasmatique, ce qui indique qu'elles sont résistantes à l'action de l'insuline. Dans la progression de cette intolérance au glucose lors diabète sucré, le niveau d'insuline diminue, ce qui indique que les patients atteints de DNID ont une sécrétion réduite d'insuline. La résistance à l'insuline et la carence en insuline sont fréquentes chez les patients atteints de DNID (Ozougwu et *al.*, 2013)

4. Facteur associés au diabète

4.1. Dysfonctionnement mitochondrial et diabète de type 2

Parmi les différentes causes qui conduisent au diabète, le rôle des mitochondries est considéré comme important. Les troubles de la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux, la surproduction d'espèces réactives oxygénées (ROS) et les lipoperoxydes ou les déficiences des défenses antioxydantes sont rencontrés dans le diabète de type 2.

Les niveaux accrus de ROS entraînent des dommages oxydatifs généralisés à tous les composants mitochondriaux. De plus, il est bien établi que la fonction mitochondriale est nécessaire pour la sécrétion normale d'insuline stimulée par le glucose à partir de cellules pancréatiques. Cependant, les études chez l'homme suggèrent que des défauts plus subtils de la fonction mitochondriale peuvent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2 (Labieniec-Watala ., 2012) (figure 10).

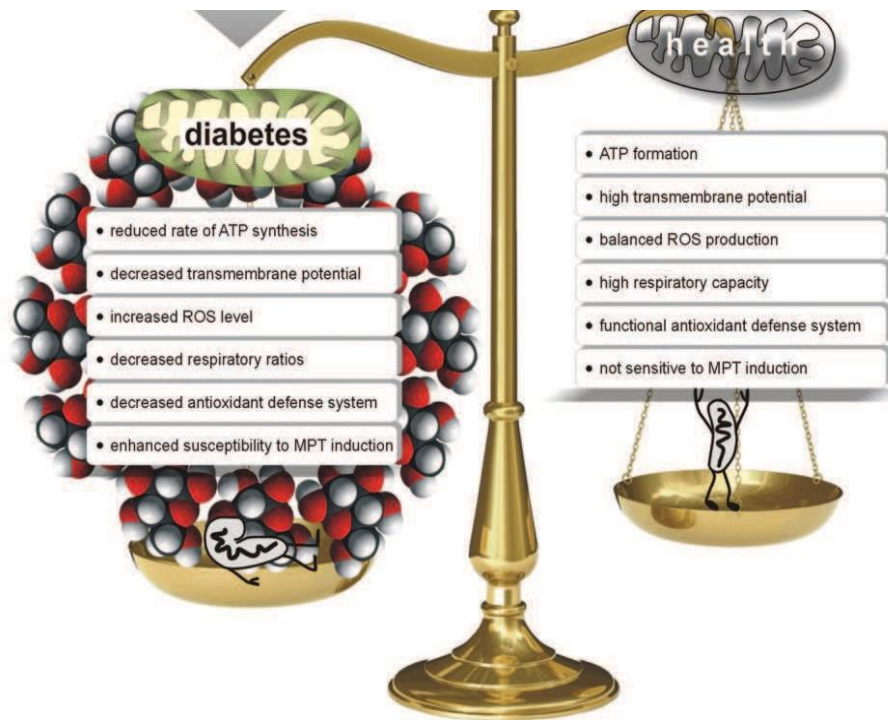


Figure 10. L'impact global de la charge d'hyperglycémie dans le diabète sur le fonctionnement des mitochondries (Labieniec-Watala et al 2012).

4.2. Le stress oxydatif et le diabète

Le stress oxydatif peut également jouer un rôle important dans les lésions cellulaires causées par l'hyperglycémie. Des niveaux élevés de glucose peuvent stimuler la production d'espèces réactives d'oxygène (ERO)(Fowler ., 2008) (figure 11).

Le stress oxydatif est l'une des causes les plus importantes de la mort des cellules pancréatiques, et de nombreuses études ont montré des relations entre la perte de cellules β et l'apoptose (Kikumoto et *al.* ., 2010).

Il a été proposé que des complications diabétiques comme la rétinopathie, les cataractes, la neuropathie, l'athérosclérose, la néphropathie, l'embryopathie et la cicatrisation tardive des plaies soient initiées ou activées par un mécanisme commun de génération de radicaux libres, ce qui entraîne la génération d'une variété d'espèces réactives d'oxygène , des espèces réactives d'azote et un stress oxydatif accru. En outre, le stress provoque une résistance à l'insuline et une modification de l'expression des gènes. L'hyperglycémie induit un stress oxydatif par différents itinéraires (Jung et *al.* ., 2014).

Les cellules bêta sont particulièrement sensibles aux ROS car elles sont faibles en antioxydant piègeur des radicaux libres, enzymes telles que la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la superoxyde dismutase (SOD) . Par conséquent, la capacité du stress oxydatif à endommager les mitochondries et la sécrétion d'insuline fortement émoussée n'est pas surprenante (Matough et *al.* .,2012.)

Les symptômes de l'hyperglycémie marquée comprennent la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, parfois une polyphagie, des troubles visuels (vision floue), une déficience de la croissance et une susceptibilité à certaines infections peuvent également s'accompagner d'une hyperglycémie chronique (Rajeswari ., 2013).

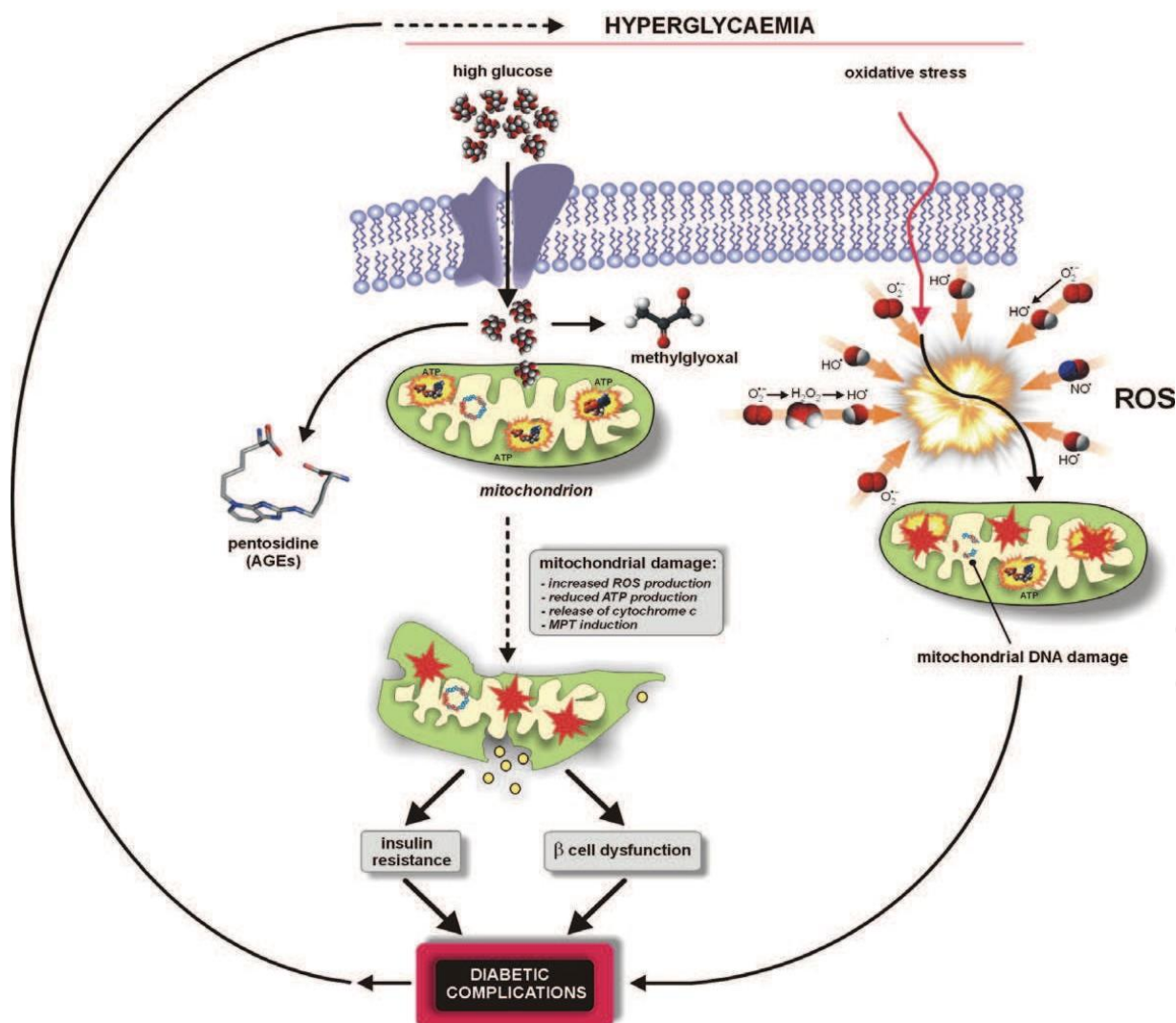


Figure 11. Relations entre l'hyperglycémie, les dommages mitochondriaux, l'explosion oxydative et complications diabétiques ((Labieniec-Watala ., 2012).

Dysfonction mitochondriale et diabète de type 2. Le diabète de type 2 est la maladie métabolique la plus répandue dans le monde et sa prévalence dépasse de beaucoup la prévalence du diabète de type 1. Parmi les différentes causes conduisant au diabète, le rôle des mitochondries est considéré comme important. Des désordres de la chaîne de transport des électrons mitochondriale, une surproduction de ROS et de lipoperoxydes ou des déficiences en défenses antioxydantes sont rencontrés dans le diabète de type 2. Des niveaux accrus de ROS conduisent à des dommages oxydatifs généralisés à tous les composants mitochondriaux. De plus, il est bien établi que la fonction mitochondriale est requise pour la sécrétion normale d'insuline stimulée par le glucose à partir des cellules panc du pancréas. Cependant, les études chez l'homme suggèrent que des défauts plus subtils dans la fonction mitochondriale peuvent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

4.3. L'inflammation et le diabète

Le rôle de l'inflammation dans la pathogenèse du diabète de type 2 et des complications vasculaires a été confirmé par des études d'investigation (Zozulinska et Wysocka ., 2006).

En outre on a postulé que le diabète est une inflammation chronique de faible intensité continue. L'inflammation est définie comme une cascade de phénomènes induits en réponse à différents stimuli pathologiques et aux lésions tissulaires. L'inflammation subclinique chronique est associée à la résistance à l'insuline, une situation de risque accru de développer un diabète. Les processus inflammatoires semblent jouer un rôle important dans le développement du diabète et ses complications tardives (Xie ., 2011).

L'inflammation a été impliquée comme un facteur étiologique important dans le développement à la fois de la résistance à l'insuline et le DT2, qui provient principalement d'études démontrant des associations entre des niveaux élevés (mais «normaux») des marqueurs inflammatoires circulant, des indices de l'insulinorésistance et le développement de DT2. De même, l'inflammation et le stress sont responsables de la pathogenèse de la DM, ce qui suggère l'importance potentielle des antioxydants et des anti-inflammatoires (Jung et *al* ., 2014).

Des scientifiques du Danemark ont constaté que chez les souris, les macrophages, un type spécifique de cellules immunitaires, envahissent le tissu pancréatique diabétique au début de la maladie. Ensuite, ces cellules inflammatoires produisent une grande quantité de protéines pro-inflammatoires, appelées cytokines, qui contribuent directement à l'élimination des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas, ce qui entraîne un diabète (Xie ., 2014).

Ainsi, cette étude fournit des informations importantes qui améliorent notre compréhension du rôle de l'inflammation dans le DT2, et qui sera importante pour mieux interpréter, concevoir et comprendre de nouvelles thérapies anti-inflammatoires. Le ciblage de l'inflammation dans le diabète ouvre plusieurs possibilités thérapeutiques avec des régimes tels que les vaccins et les antagonistes des chimiokines (Cucak *et al.* , 2017).

5. L'alloxane

L'une des méthodes les plus efficaces pour induire le diabète expérimental est l'induction chimique par l'Alloxane (Rohilla *et al.* , 2012). Il est utilisé chez les lapins, les rats, les souris et les chiens en provoquant une nécrose sélective des cellules β des îlots pancréatiques avec différents degrés de gravité de la maladie en faisant varier la dose d'alloxane utilisée. Il s'accumule de manière préférentielle dans les cellules bêta par absorption via le transporteur de glucose GLUT2. Cela provoque un diabète sucré insulino-dépendant (appelé «Alloxan Diabetes») chez ces animaux, avec des caractéristiques similaires au diabète de type 1 chez l'homme. L'alloxane, en présence de thiols intracellulaires, génère des espèces réactives d'oxygène (ROS) dans une réaction cyclique avec son produit de réduction, l'acide dialurique.(McLetchie ., 2002, ,Sharma *et al.*, 2013).

Du point de vue physiopathologiques l'alloxane a deux effets distincts: il inhibe sélectivement la sécrétion d'insuline induite par le glucose et l'inhibition spécifique de la glucokinase, le capteur de glucose de la cellule bêta, et il provoque un état de dépendance insulino-dépendant par sa capacité à induire la formation de ROS, aboutissant à la nécrose sélective des cellules bêta. Ces deux effets peuvent être attribués aux propriétés chimiques spécifiques de l'alloxane, le dénominateur commun étant l'absorption cellulaire sélective et l'accumulation d'alloxane par la cellule bêta (Lenzen ., 2007), créant ainsi la toxicité sélective des cellules β pancréatiques (Negreş *et al.* , 2013) . Le diabète ainsi produit par l'alloxane entraîne une glycémie équivalente à presque une pancréatectomie totale (Etuk, ., 2010).

L'alloxane exerce son effet diabétogène lorsqu'il est administrée par voie parentérale, c'est-à-dire intraveineuse, intrapéritonéale ou par voie sous-cutanée . En outre, la dose d'alloxane nécessaire pour induire le diabète dépend de l'espèce animale, la voie d'administration et l'état nutritionnel. De plus, L'alloxane a été démontré être non toxique pour les cellules bêta humaines, même à des doses très élevées, dont la raison peut être attribuée aux différents mécanismes d'absorption du glucose chez les humains et les rongeurs (Ghosh *et al.* , 2014). .

L'alloxane provoque une réponse tri-phasique chez les animaux :

A. Phase I - hyperglycémie précoce de courte durée (environ 1-4 heures) due à une diminution soudaine ou à la fin de la libération d'insuline et des effets glycolytiques directs sur le foie ;

B. Phase II - phase hyperglycémique pouvant durer jusqu'à 48 heures et entraînant souvent une convulsion ;

C. Phase III-diabète chronique consécutif au manque d'insuline, Seulement quelques cellules β sinon aucune n'est détectable chez les animaux ayant pleinement développé un diabète suite à l'alloxane. (Rodrigues ., 2016).

6. Aperçu sur le dromadaire

6.1. Origine des camélidés

Le nom « dromadaire » dérive du terme grecque « dromados » qui veut dire course. Il est donné à l'espèce de dromadaire à une seule bosse, appartenant au genre *Camelus* de la famille des *Camelidae* et dont le nom scientifique est *Camelus dromedarius* et l'autre espèce « bactriens » (*Camelus bactrianus*) qui sont des chameaux à deux bosses peuplant les régions froides de l'Asie. Ce nom leur a été donné, par référence à la région de "Bactriane", située au nord de l'Afghanistan, où cette espèce était initialement implantée (Siboukeur .,2007)

6.2. Taxonomie des camélidés

Le dromadaire appartient au genre *Camelus* et à la famille des Camélidés. Les camélidés d'Asie, confrontés au froid et à l'aridité comme dans le désert de Gobi, évoluèrent en chameau à deux bosses : le chameau de Bactriane. Ceux qui se déplacèrent dans les régions chaudes et arides, Afrique et Moyen-Orient, évoluèrent en dromadaire à une bosse : le dromadaire. La famille des camélidés ne comprend que deux genres: *Camelus* et *Lama*. Le genre *Camelus* occupe les régions désertiques de l'Ancien Monde (Afrique, Asie et Europe) alors que le genre *Lama* est spécifique des déserts d'altitude du Nouveau Monde (les Amériques) où il a donné naissance à quatre espèces distinctes (Les espèces de ce genre sont toutes sans bosse). (Mukasa-Mugerwa 1981, Yagil., 1982). (figure 12)

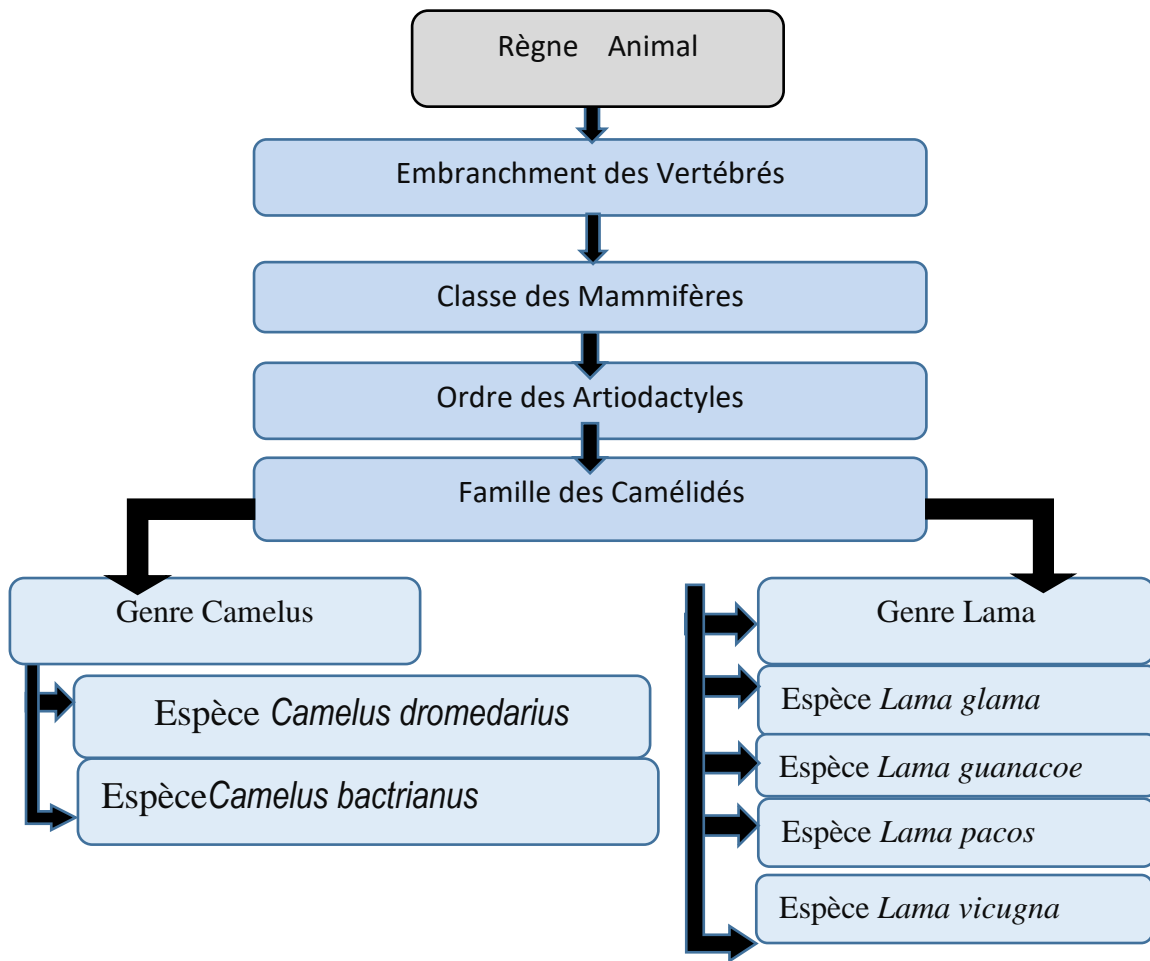


Figure 12. Systématique des Camélidés (Mukasa-Mugerwa., 1981).

7. Définition du lait

Selon le congrès international des répressions des fraudes en 1909, le lait est le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée. Il doit être recueilli proprement et ne pas contenir de colostrum (Freund ., 1996).

Le décret de 25 Mars 1924 précise : la définition lait sans indication de l'espèce animale de provenance est réservé au lait de vache, tout lait provenant d'une femelle laitière autre que la vache, doit être désigné par la dénomination « lait » suivi de l'indication de l'espèce animale dont il provient : lait de chèvre, lait de brebis....

Ne peut pas être considéré comme propre à la consommation humaine article 2 du décret du 25 Mars 1924 modifié et complété par le décret N° 71-6 du 4 janvier 1971)

- 1- le lait provenant d'animaux atteint de maladies bien définies ;
- 2- le lait coloré, malpropre ou malodorant;
- 3- le lait provenant d'une traite opérée moins de sept jours après le part et d'une manière générale le lait contenant du colostrum;
- 4- le lait provenant d'animaux mal nourris et manifestement surmenés;
- 5- le lait contenant des antibiotiques ou des antiseptiques;
- 6- le lait coagulant à l'ébullition.

Le code FAO/OMS donne comme définition du lait « la dénomination lait » est réservée exclusivement au produit de la sécrétion mammaire normale obtenu par une ou plusieurs traites sans aucune addition ou soustraction »

Le lait est un liquide physiologique extrêmement fragile à l'état naturel « lait cru » car il renferme des germes dont le nombre et la nature dépendent :

- de l'hygiène des animaux et des personnes qui le recueillent;
- de la propreté de la traite et des ustensiles machine à traire, seaux, tanks;
- de la température ambiante;
- du délai de livraison à l'usine.

Les traitements industriels ont pour but l'assainissement du lait et sa meilleure conservation (Boudier et Luquet., 1981).

7.1. Lait de chamelle

L'histoire du lait commence à l'âge néolithique, un temps où l'homme a commencé la transition de la chasse et de la cueillette à la sédentarité. Ceci, à son tour, a permis de nouvelles possibilités d'adaptations pour les ressources afin d'acquérir de la nourriture. L'une des plus importantes, dans le développement agricole, était la domestication des animaux, ce qui signifiait un accès constant à leur viande, à leur fourrure, leur cuir et bien sûr à leur lait (Bałowska et al., 2011).

7.2. Composition du lait de chamelle

Le lait de chamelle est composé en moyenne de 11,7% de solides totaux, 3,5% de protéines, 4,5% de matières grasses, 0,8% de cendre, 4,4% de lactose, 0,13% d'acidité et a un pH de 6,5 (Nikkhah., 2011) (Tableaux 3 et4).

Tableau 3: Composition du lait de différentes espèces (Abrhaley et Leta., 2017).

Espèce	Eau%	Protéines %	M.Grasse %	Cendres%	Lactose %
Chamelle	86-88	3.0-3.9	2.9-5.4	0.6-0.9	3.3
Vache	85-87	3.2-3.8	3.7-4.4	0.7-0.8	4.8-4.9
Buffle	82-84	3.3-3.6	7.0-11.5	0.8-0.9	4.5-5.0
Mouton	79-82	5.6-6.7	6.9-8.6	0.9-0.1	4.3-4.8
Chèvre	87-88	2.9-3.7	4.0-4.5	0.8-0.9	3.6-4.2
Humain	88-89	1.1-1.3	3.3-4.7	0.2-0.3	6.8-7.0

Tableau 4. Composition des laits de chamelle et de vache (El-Agamy.,2006)

Constituants %	Chamelle	Vache
Solides totaux	109	108
Protéines de lactosérum	74	58
Lactose	72	74
Cendres	293	281
Minéraux (mg)		
Ca	446	424
Mg	303	300
P	624	679
K	249	243
Na	433	446
Zn	98	140
Fe	380	100
Cu	390	75
Ca	446	424
Vitamines (U. I.)		
Vitamine C	149	77
Thiamine	322	421
Riboflavine	169	888
Niacine	260	37
Acide Pantothénique	40	168
Vitamine B6	473	455
Folacine	80	100
Vitamine B12	400	1000
Vitamine A	54	48
Vitamine E	13	26
Acides aminés essentiels (µg)		
Arginine	127	111
Histidine	99	107
Lysine	70	82
Thréonine	67	87
Valine	78	93
Phénylalanine	122	108
Méthionine	178	144
Leucine	100	98
Isoleucine	126	132
Tryptophane	240	280

7.3. Vertus du lait de chamelle

De nos jours, les consommateurs s'intéressent de plus en plus aux aliments qui ont à la fois un avantage de sécurité, de qualité et de santé, au-delà des bases nutritionnelles (Cencic et Chingwaru ., 2010). Le lait de chamelle est connu pour ses indications thérapeutiques et médicales, qui sont souvent exploitées pour la santé humaine (Yoganandi et al ., 2014)

De nombreux résultats de recherche ont prouvé que le lait de la chamelle est plus proche du lait humain que tout autre lait (Yadav et al ., 2015 ; Zibae et al ., 2015).

L'importance fondamentale du lait de chamelle est son accessibilité en périodes de sécheresse pendant les périodes difficiles lorsque le lait d'autres animaux se fait rare. Le potentiel laitier de la chamelle est plus important que celui de vache dans les mêmes conditions alimentaires et climatiques (Sakandar, et al ., 2015).

Il a été démontré que les chameaux peuvent fournir 15 à 20 litres de lait par jour pour une période de lactation allant jusqu'à 18 mois. La chamelle produit dans des conditions difficiles et hostiles où d'autres animaux peuvent ne pas survivre (Raziq et Kakar ., 2008).

La plupart du lait de chamelle est bu frais. Il est également consommé lorsqu'il est légèrement aigre ou fortement acide. Le lait de chamelle est généralement blanc opaque et mousseux. Normalement, il a un goût sucré et pointu, mais parfois il est salé (Sisay et Awoke., 2015). Le changement de goût est causé par le type de fourrage et la disponibilité de l'eau potable et de la variété de certains arbustes et herbes dont il se nourrit dans les régions arides (El – Agamy., 2009).

En outre le lait de chamelle peut être conservé à température ambiante plus longtemps que le lait d'autres animaux, et peut être maintenu intact pour environ sept jours (Seifu ., 2007. Kula ., 2016).

Ainsi, les livres et les documents de médecine traditionnels fournissent de nombreuses citations sur les avantages et les valeurs nutritionnelles du lait de chamelle (Zibae et al ., 2015).

Les caractéristiques uniques du lait de chamelle le font couramment utiliser dans le domaine de la thérapie pour ses propriétés antimicrobiennes, antidiabétiques et hépato protecteur (Althnaian et al., 2013). Il peut être utilisé dans les maladies métaboliques et auto-immunes, l'hépatite, la diarrhée virale à Rota virus, la tuberculose, le cancer, le diabète, la cirrhose du foie, le rachitisme, la maladie de Crohn, contre les maladies infantiles, y compris l'autisme, les allergies alimentaires, allergie au lait, l'intolérance au lactose. (Zibae et al., 2015). De plus il a été reconnu depuis longtemps pour fournir un traitement potentiel pour une série de maladies telles que l'hydropisie, la jaunisse (l'ictère), l'hypertension, l'asthme, la leishmaniose, la tuberculose ou le kala-azar et l'arthrite, le paludisme, les troubles gastro-intestinaux et les toux fortes (pneumonie) (Yadav et al., 2015, Ejtahed et al., 2015, Kula., 2016 ; Kumar., 2016).

Mélanges de lait de chamelle et d'urine sont préconisés dans le traitement de patients souffrant d'une variété de cancers, y compris celui du sein, du nasopharynx, du poumon et d'autres. À ce jour, la nature exacte des constituants anticancéreux dans le lait de chamelle ou l'urine n'a pas été identifiée, bien que la protéine de liaison de fer, multitâche et multifonctionnelle lactoferrine (LF) soit un candidat possible (Gader et Alhaider., 2016).

Le lait de chamelle est toujours considéré comme une bonne source de protéines, de calcium, de phosphore, de vitamine C et de niacine et peut satisfaire une partie des besoins quotidiens des humains à partir de ces nutriments (Shamsia., 2009)

Le lait de chamelle contient une quantité suffisante d'acides aminés essentiels semblables à ceux du lait de vache (El-Agamy et al., 2000), De plus, comme le lait maternel, le lait de chamelle ne contient pas de β -lactoglobuline, la protéine présente dans le lait de vache, de chèvre et de jument qui est la principale cause d'allergie au lait de vache. Il contient en outre une quantité élevée d'acides gras polyinsaturés (C18:1-C18:3), (Ehlaye et al., 2011).

L'implication de cette richesse sur les propriétés nutritionnelles du lait de chamelle devrait être soulignée. Il pourrait être une nouvelle source prometteuse de protéines pour les enfants allergiques au lait de vache, des préparations pour nourrissons où le lait de chamelle peut être prises en compte (El-Agamy et al., 2009). Il est également riche en vitamines telles que B12, E, B1, B2, C et A, et a une teneur élevée en minéraux tels que le calcium, le fer, le magnésium, le cuivre, le manganèse, le sodium, le phosphore, le zinc et le potassium (Abdalla., 2014).

Le lait de chamelle renferme aussi une quantité importante de vitamine D qui fluctue au cours de la lactation entre 692 à 640 IU/L (El-Agamy *et al.*, 2009) , sachant bien que l'hypovitaminose D est associée à la perturbation de l'homéostasie du glucose, à la résistance à l'insuline, l'hypertension et la dyslipidémie athérogène (Strange *et al.*, 2015).

La carence en vitamine D semble avoir des influences négatives sur l'homéostasie énergétique, la minéralisation de l'os, et a également été liée à la résistance à l'insuline, au syndrome métabolique, aux maladies coronariennes et à l'inflammation (Cheng *et al.*, 2010, Alaklabi et Alsharairi., 2018).

La vitamine D peut améliorer le contrôle du diabète et il est recommandé d'inclure une supplémentation en vitamine D dans le traitement du diabète de type 2 (Talaie *et al.*, 2013, O'Connell 2001).

La vitamine C a été jugée jouer un rôle important dans la diminution des niveaux élevés d'hydroperoxyde dans le sang, du glucose, du cholestérol, les triglycérides et les lipoprotéines de basse densité (LDL) chez les rats diabétiques ((Diab *et al.* , 2012; Badr *et al.* , 2012).

Le lait de chamelle a un contenu plus élevé de zinc qui est essentiel pour la synthèse, le stockage, la sécrétion et l'action de l'insuline dans les cellules bêta β et aussi pour la sécrétion du glucagon (Kelleher *et al.* , 2011) , de même qu'il augmente le taux total de glutathion GSH, qui est l'un des plus importants antioxydants intracellulaires, responsable de maintenir des voies indispensables des homéostases de l'environnement intracellulaire essentiel à la fonction normale de la cellule et à sa viabilité. Il exerce également des propriétés neuroprotectrices, réduit la neuropathie et diminue donc le stress oxydatif. Alors que le zinc augmente le taux total de glutathion et superoxyde dismutases, GSHPx et SOD. En fait, le Zn est un composant essentiel du système de défense contre les oxydants (Al-Hashem., 2009).

En outre, la vitamine E a été suggérée pour améliorer les taux de glutathion. Ensemble, des niveaux élevés de Mg et de Zn et de vitamine E dans le lait de chamelle peuvent contribuer à augmenter la production de glutathion et la production d'enzymes donc à diminuer le stress oxydatif, et empêcher ou retarder la progression de la maladie et le développement de complications diabétiques tardives. , en plus de sa richesse en constituants

nutritifs antioxydants, il contient du magnésium qui réduit le stress oxydatif, améliore l'absorption des vitamines E et C. (AL-Ayadhi et Elamin ., 2014 ; Briggs ., 2013).

Le magnésium protège les cellules des métaux lourds tels que l'aluminium, le mercure, le plomb, le cadmium et le nickel, ce qui explique pourquoi la reminéralisation est si essentielle pour la détoxification et la chélation des métaux lourds. En outre, la carence en magnésium a été associée à la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le magnésium protège la cellule contre les dommages causés par les radicaux libres et aide à l'absorption et au métabolisme des vitamines B, C et E, qui jouent un grand rôle dans la protection cellulaire contre les radicaux libres en agissant comme antioxydants. De plus, des données scientifiques suggèrent que la vitamine E augmente les niveaux de GSH et pourrait jouer un rôle protecteur dans les lésions cardiaques induites par une carence en magnésium (Al-Hashem., 2009)

De plus, le magnésium est essentiel pour la biosynthèse du glutathion, car la glutathion synthétase nécessite des ions magnésium, avec de la γ -glutamyl cystéine, de la glycine et de l'ATP, pour former du GSH (Al-Hashem., 2009).

En résumé, le lait de chamelle diffère du lait des autres ruminants, car il est faible en cholestérol, en sucre mais riche en minéraux (sodium, potassium, fer, cuivre, zinc et magnésium), en vitamines A, B2, C et E et contient une forte concentration d'insuline et d'immunoglobulines. Il n'a pas de propriétés allergiques pour les personnes déficientes en lactase et ceux avec un système immunitaire affaibli (Diab et *al.* ., 2012).

Certaines particularités de l'immunoglobuline des chameaux, telles que leur petite taille et leur poids, qui offrent des particularités et un énorme potentiel thérapeutique. En outre, l'immunoglobuline du lait de chamelle, de taille et de poids relativement faibles, pourrait offrir une interaction avec la protéine de la cellule hôte conduisant à une induction des cellules régulatrices et finalement conduisant à une régulation du système immunitaire et la récupération des cellules β (Sboui et *al.* ., 2012) (Tableau 5).

Tableau 5. Concentrations moyennes de lactoferrine, de lysozyme et d'immunoglobulines G dans le lait de différentes espèces (mg / l) (Abrahaley et Leta., 2017)

Espèce	Lactoferrine	Lysozyme	Immunoglobulines G
Humain	700–2000	100–890	40–54
Vache	80–500	0.37–0.60	100–800
Buffle	50–320	0.13–0.15	460–1300
Chamelle	200–728	0.73–5.00	2000
Chèvre	98–150	0.25	100–400
Brebis	140	1–4	500
Jument	820	400–890	390

Les immunoglobulines du lait de chamelle sont également très importantes sur le plan thérapeutique en raison de leur propriété unique de ne contenir que deux chaînes lourdes, car les chaînes légères sont absentes. Pour cette raison, la plupart de ces immunoglobulines peuvent circuler dans le lait; par conséquent, ces immunoglobulines restent disponibles dans le lait de chamelle. De plus, les chaînes lourdes d'immunoglobulines sont utilisées actuellement dans la thérapie immunitaire pour les patients atteints de divers troubles tels que le cancer, la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer (Rasheed ., 2017)..

Le lait de chamelle contient des protéines de type insuline, qui sont supposées exercer une activité antidiabétique analogue à l'insuline, des fonctions régulatrices et immuno-modulatrices sur les cellules β et présente un effet hypoglycémique lorsqu'il est administré en thérapie adjuvante, qui peut être dû à la présence d'une protéine insuline / insuline et possède un effet bénéfique dans le traitement des patients diabétiques (Moneim et *al.* ., 2016,)

Cette protéine qui a une propriété unique d'encapsulation à l'intérieur des nanoparticules telles que les vésicules lipidiques qui la protègent des enzymes digestives dans l'estomac pour atteindre la cible. En raison de cette encapsulation de lipides, le lait de chamelle n'a pas été coagulé dans un environnement acide de l'estomac et, plus intéressant, il a une meilleure capacité tampon que le lait d'autres espèces telles que les vaches, les buffles et les chèvres (Rasheed ., 2017).

L'insuline dans le lait de chamelle possède des propriétés spéciales qui rendent son absorption en circulation plus facile que l'insuline provenant d'autres sources ou possède une résistance à la protéolyse :

- l'insuline du lait de chamelle est encapsulée dans des nanoparticules (vésicules lipidiques) qui permettent de passer par l'estomac et l'entrée en circulation;
- certains autres éléments du lait de chamelle le rendent antidiabétique.

Cependant, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que l'insuline dans le lait de chamelle soit présente dans des nanoparticules capables de transporter cette hormone dans la circulation sanguine. Bien que, beaucoup plus probable est que le lait de chamelle contient des substances de petite molécule «insuline-like» qui imitent l'interaction de l'insuline avec son récepteur (Malik et *al.* ., 2012).(figure 13).

La consommation de lait de chamelle peut donc être considérée comme un complément utile à l'administration d'insuline parentérale dans la prise en charge du diabète de type 1, les études ont démontré qu'il possédait des activités similaires à l'insuline, ce qui diminue l'exigence d'insuline exogène chez les patients souffrant de diabète de type 1, les patients traités au lait de chamelle nécessitaient moins d'insuline (Agrawal et *al.* , 2007)

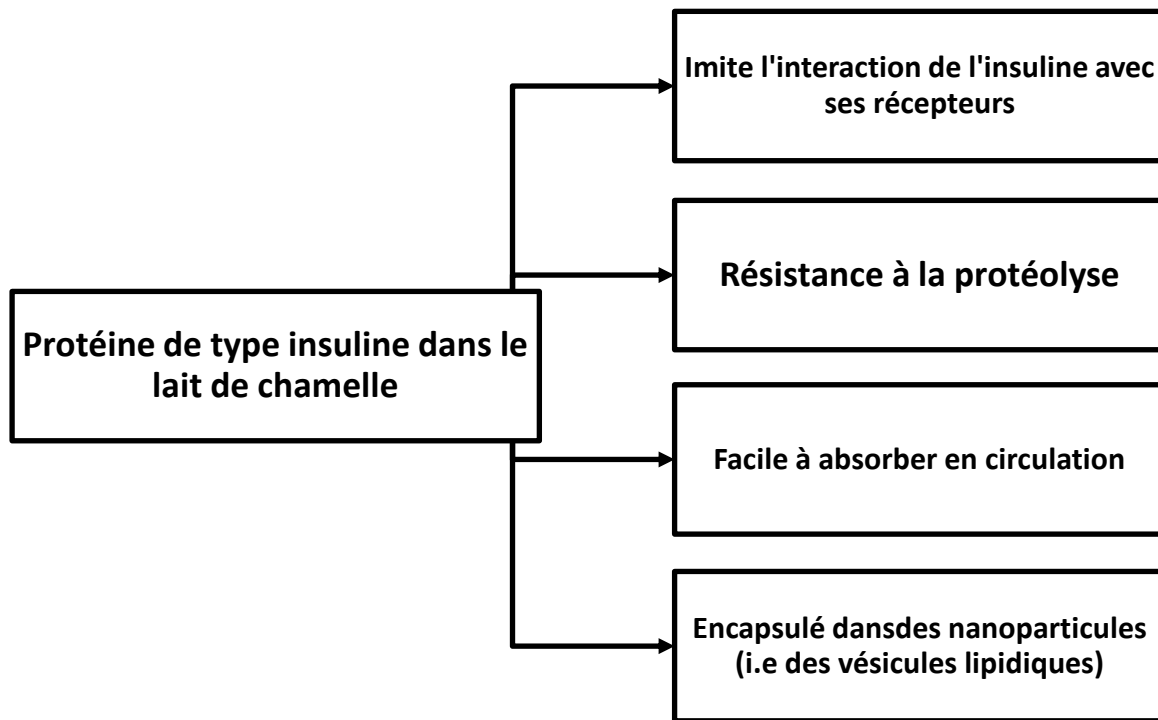


Figure 13. Les propriétés des protéines de type insuline du lait de chamelle. (Malik et al., 2012)

I Protocole expérimental

I.1 Animaux

Trente rats de souche Wistar sains des deux sexes âgés de 2 à 3 mois et pesant entre 180 et 230g ont été utilisés pour l'étude. Ils provenaient de l'Institut Pasteur et étaient élevés individuellement dans de grandes cages spacieuses et hygiéniques en acier inoxydable pendant toute la période expérimentale sous conditions standards (la pièce était bien ventilée et les animaux avaient un rythme circadien de 12h jour/12h nuit), à température ambiante (24 ° C) et une hygrométrie de 40-60%.

Le protocole expérimental était effectué conformément aux réglementations accordées par l'EEC (European Communities Council, 1987).

Les animaux étaient nourris avec un régime standard de granulés (ONAB) et d'eau fournis ad libitum pendant la période expérimentale.

I.2 Répartition des lots de rats

Les rats ont été répartis au hasard en trois groupes, chacun composé de dix animaux ($n=10$)

*Groupe (G1) ou rats témoins sains (groupe témoin négatif) recevant de l'eau du robinet et un aliment sous forme de granulés fourni par l'ONAB ou office National du Bétail dont la composition est illustrée dans le tableau 6;

*Groupe (G2) ou rats rendus diabétiques nourris avec le même régime (groupe de contrôle positif) et recevant de l'eau du robinet figure14 en annexe ;

Groupe (G3) ou rats rendus diabétiques nourris avec le même régime que les 2 lots précédents mais supplémenté en lait de chamelle cru (à la place de l'eau) donné dans un biberon à raison de 50 ml / rat / jour pendant quatre semaines figure15 en annexe.

Les animaux ont été pesés au début et à la fin de l'expérimentation.

Les échantillons de lait de chamelle ont été collectés un jour sur deux et prélevés tôt le matin, d'un troupeau de chamelle pâturant à (El Khaïter) Wilaya d'EL Bayadh au sud de l'Algérie. Les échantillons sont été stockés dans des bouteilles à vis stériles et conservés dans une glacière jusqu'à ce qu'ils soient transportés au laboratoire.(figures 16 et 17 en annexe).

Tableau 6. Composition du régime alimentaire en % pondéraux

Composants	Pourcentages
Protéines totales	19
Glucides totaux	56
Lipides totaux	8.5
Fibres	4
Humidité	7.5
Minéraux	4
Vitamines	1
Acides gras:	
Acides gras saturés	27
Acides gras mono insaturés	24
C18: 2n-6	45
C18: 3n-3	3
C20:4n-6	1

I.3 Induction expérimentale du diabète

Le diabète a été induit chez les rats Wistar à jeun pendant toute une nuit à la dose de 120 mg / kg poids corporel par une injection intra péritonéale unique d'alloxane monohydrate dilué dans une solution saline normale stérile.

Quatre jours après l'injection de l'alloxane, le diabète a été confirmé par la mesure de la glycémie du sang prélevé de la veine caudale des rats à l'aide d'un glucomètre. Les rats ayant une glycémie à jeun supérieure à 180 mg/dl étaient considérés diabétiques et sélectionnés pour l'expérience (El Baky et *al.* , 2016).

I.4 Déroulement de l'expérimentation

A J1 (t = 0) des échantillons de sang ont été prélevés pour mesurer la glycémie à jeun avant l'injection intra péritonéale d'alloxane (afin de confirmer que les rats n'étaient pas diabétiques).

Des échantillons issus de ponction de sang ont été prélevés de la veine caudale de chaque rat et la lecture de la glycémie à jeun a été effectuée aux jours : 0, 1, 7, 14, 21 et 30 en utilisant un glucomètre.

Au 30^{ème} jour, les rats ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de pentobarbital sodique à raison de 60 mg /kg de poids corporel puis sacrifiés.

Le sang a été recueilli par ponction cardiaque sur tube hépariné, Il est ensuite centrifugé à 3000 tr/min pendant 15 minutes pour le dosage du cholestérol total (TC), des triglycérides (TG), des lipoprotéines de haute et basse densité (HDL et LDL) en utilisant des kits commerciaux (Roche Diagnostics GmbH Laboratories, Allemagne, 2015).

La concentration de lipoprotéines à très faible densité (VLDL-C) a été calculée selon Friedewald et *al.* (1972) par l'équation suivante: $VLDL-C \text{ sérique (mg / dl)} = TC - HDLc - \text{triglycérides} / 5$, et l'indice athérogène (AI) a été déterminé selon l'équation: $AI = (TC - HDL - C) / HDL - C$. En outre, le taux de LDL / HDL ainsi que le rapport HTR, ($HTR \text{ ratio} = HDL - C / TC \times 100$) ont été calculés.

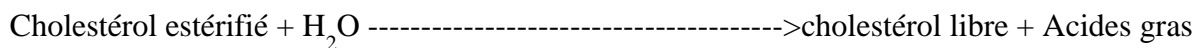
I.5 .Dosage des paramètres biochimiques

I.5.1. Cholestérol total

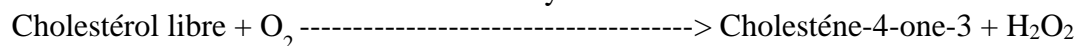
Le cholestérol est déterminé par la méthode enzymatique dans le plasma dans une série de réactions couplées qui hydrolysent les esters de cholestérol et oxydent le groupe 3-OH du cholestérol (kit Roche Diagnostic GmbH).

L'un des sous-produits de réaction, H₂O₂, est mesuré quantitativement dans une réaction catalysée par la peroxydase qui produit une couleur. L'absorbance est mesurée à 500 nm. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de cholestérol. La séquence de réaction est la suivante:

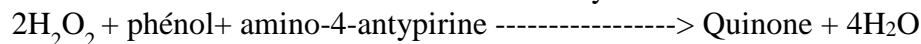
Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Peroxydase



1.5.2. Dosage du cholestérol-HDL:

Le cholestérol-HDL est une lipoprotéine qui est considérée comme étant du bon cholestérol, il est véhiculé vers le foie pour être métabolisé et excréte sous forme de sels biliaires, il n'est pas athérogène par opposition au reste du cholestérol lié à la fraction VLDL-LDL.

En présence d'ions magnésium, le sulfate de dextran forme de manière sélective des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par le Polyéthylène glycol. La concentration en cholestérol des HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du Polyéthylène glycol (40 %). Des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du Polyéthylène glycol. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras (Kit Roche Diagnostic GmbH).

La méthode utilise de l'alpha-cyclodextrine sulfatée en présence de Mg⁺², qui forme des complexes avec des lipoprotéines contenant de l'ApoB et de la cholestérol-estérase

couplée au polyéthylène glycol et du cholestérol oxydase pour la mesure du cholestérol HDL.

Les réactions sont les suivantes:

(1) ApoB contenant des lipoprotéines + α -cyclodextrine + Mg^{+2} + dextrane SO4 ---> complexes solubles non réactifs avec des lipoprotéines contenant de l'ApoB

PEG-cholestérol estérase

(2) HDL-cholestérol esters -----> HDL- Cholestérol non estérifié + acides gras

PEG-cholestérol oxydase

(3) Cholestérol non estérifié + O_2 -----> cholesténone + H_2O_2

(4) H_2O_2 + 5-aminophénazone + N-ethyl-N-(3-méthylphényl)-N'-succinyl éthylène diamine +

Peroxydase

$H_2O + H^+$ -----> quinonimine + H_2O

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de HDL présente dans l'échantillon testé. L'absorbance est mesurée à 600 nm.

1.5.3. Dosage des Triglycérides

Le dosage des triglycérides sériques se fait entièrement par voie enzymatique par l'action d'une lipase selon la méthode colorimétrique enzymatique (Kit Roche Diagnostic GmbH). Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases. Une suite de réaction aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène qui en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré, la quinonéimine. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon.

La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde $\lambda=500$ nm.

La séquence de réactions est la suivante:

Lipase

Triglycérides + $3H_2O$ -----> glycérol + acides gras

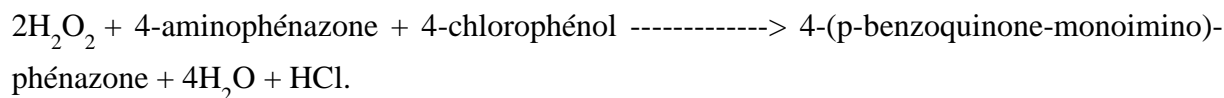
Glycérokinase

Glycérol + ATP -----> glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérophosphate oxydase

Glycérol-3-phosphate + O_2 -----> dihydroxyacétone phosphate + H_2O_2

Péroxydase



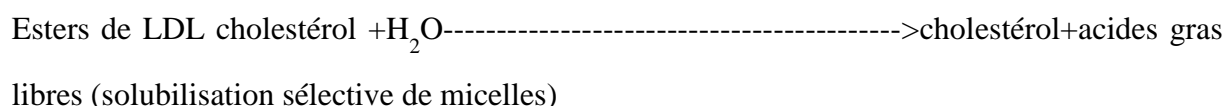
1.5. 4. Dosage du cholestérol-LDL:

Fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de type LDL, celui-ci correspond à l'essentiel du cholestérol transporté dans le sang. La formule de Friedewald permet de calculer la valeur du cholestérol -LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol -HDL et des triglycérides.

Principe du test: test colorimétrique enzymatique en phase homogène (Kit Roche Diagnostic GmbH).

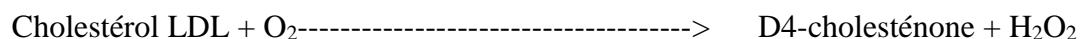
Les esters de cholestérol et le cholestérol libre contenus dans les LDL sont mesurés sur la base d'une méthode enzymatique de mesure du cholestérol reposant sur l'utilisation d'estérase de cholestérol et de cholestérol oxydase en présence de surfactants entraînant une solubilisation sélective des seuls LDL. Les réactions enzymatiques aux lipoprotéines autres que les LDL sont inhibées par des surfactants et un composé de sucre.

Détergent, estérase de cholestérol



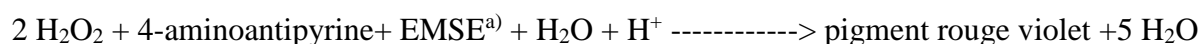
(Les esters de cholestérol sont décomposés quantitativement en cholestérol et en acides gras libres par l'estérase de cholestérol).

Cholestérol oxydase



En présence d'oxygène, le cholestérol est oxydé par le cholestérol oxydase et forme de la D4-cholesténone ainsi que du peroxyde d'hydrogène.

Péroxydase



- a) N-éthyl-N-(3-méthylphényl)-N-succinyléthylènediamine En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène généré réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'ESME pour former une coloration rouge pourpre. L'intensité de coloration de ce colorant est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol et est mesurée par photométrie.

1.6 Détermination des VLDL.

La concentration sérique de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (VLDL-C) a été calculée selon Friedewald et al. (1972) par l'équation suivante:

Sérum VLDL-C (mg / dl) = TC - HDLc - Triglycérides / 5.

1.7 Détermination de l'indice athérogène

L'indice athérogène (AI) a été déterminé selon l'équation: $AI = (TC - HDL - C) / HDL - C$ Indice d'athérogénicité (AI) et rapport HTR calculés par un développement d'équations par Friedewald et al., 1972). L'index athérogène (AI) = $AI = (TC - HDL - C) / HDL - C$.

Rapport HTR = $HDL - c / TC \times 100$.

En outre, le taux de LDL / HDL a été calculé selon Friedewald et al., 1972, Suanarunsawat et al., 2011).

1.8 Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel **SPSS** version 20.0 (IBM). Les tests statistiques effectués étaient le test t jumelé de Student pour la comparaison entre les variables numériques. Les résultats sont présentés en moyenne et écart-type (SD) et ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur p était inférieure à 0,05.

1. Résultats et Discussion

1.1 Effet du lait de chamelle sur la glycémie

Il est illustré par la figure suivante.

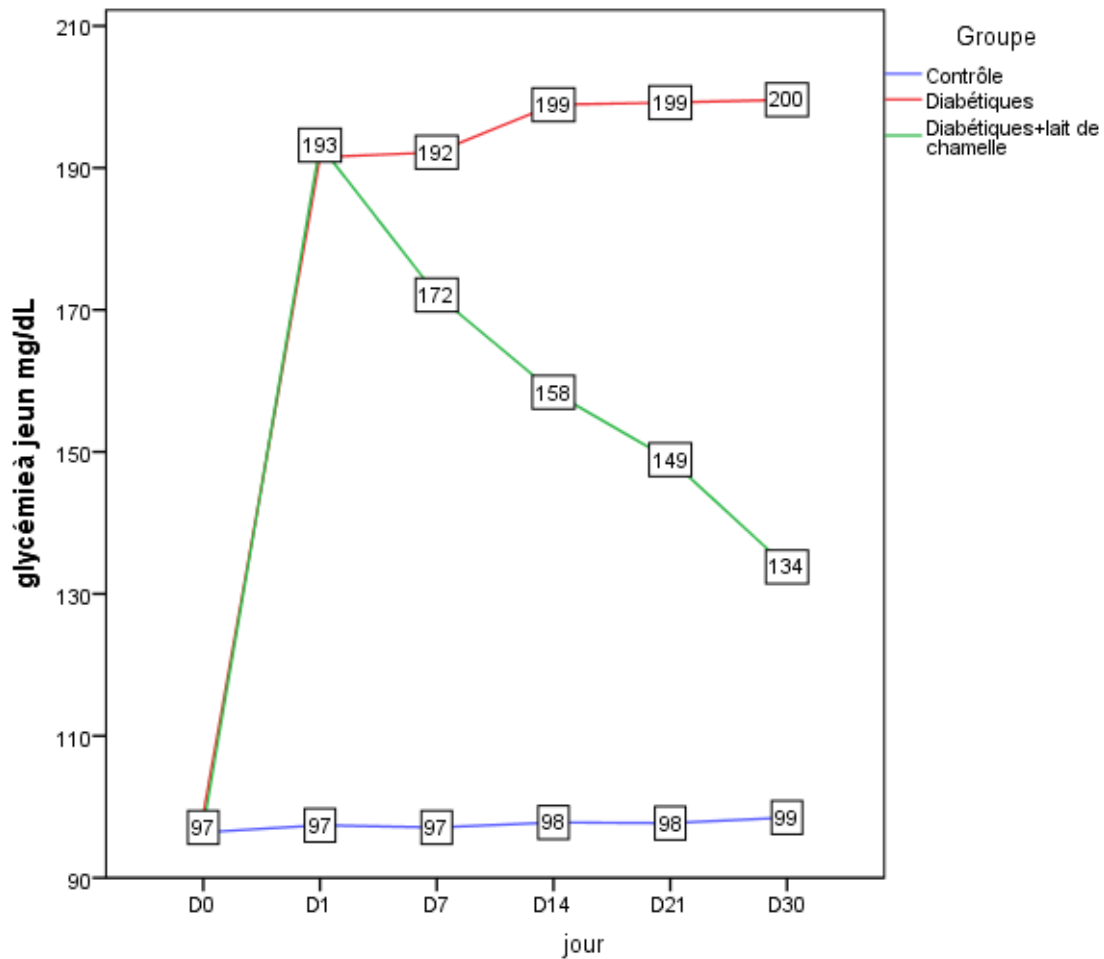


Figure 18: glycémie mg/dL chez les différents lots de rats

Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm ET; $p < 0,05$ G2 par rapport à G1; $p < 0,05$ G3 par rapport à G2.

Au début de l'expérimentation la glycémie était similaire dans les trois groupes. Les rats des groupes G2 et G3 sont devenus diabétiques le 4^{ème} jour après injection

intrapéritonéale de l'alloxane. Le diabète a été identifié chez les rats par une polydypsie modérée et une polyurie marquée. Les rats du groupe G1 ont montré une glycémie variant entre 0,97 et 0,99 mg /dL. Le groupe G3 a montré une diminution considérée comme significative de la glycémie par rapport au groupe G2, * p <0,05

Les rats diabétiques objectivent une augmentation significative de la glycémie par rapport aux témoins p <0,05 et aux diabétiques recevant le lait de chamelle cru (p <0,05) , cela pourrait être dû à la destruction des cellules bêta pancréatiques par l'alloxane, ce qui renforce le fait que l'alloxane induit le diabète, probablement suite à la génération de radicaux libres (Tiwari et Patel., 2010).

L'efficacité du lait de chamelle cru sur la glycémie chez les rats rendus diabétiques est confirmée dans nos résultats qui concordent avec ceux de (Mohamad et al ., 2009 ; Khan et al ., 2012, Sboui et al ., 2010, Abdel Moneim et al., 2016).

De manière surprenante et comme caractéristique unique du lait de chamelle, est qu'il contient une protéine de type insuline qui a la capacité de résister à la digestion protéolytique et ainsi résister à la coagulation, ce qui lui permet de passer rapidement dans l'estomac, sous forme protégée, avec une capacité de tampon plus élevée que le lait d'autres ruminants assurant ainsi sa disponibilité pour l'absorption dans les intestins. Cette propriété unique du lait de chamelle lui donne l'avantage d'être un support et un protecteur, ce qui facilite l'absorption de l'insuline sous forme intacte à travers l'intestin grêle (Agrawal ., 2004 ; El-Agamy ., 2009)

Ou bien cette l'insuline dans le lait de chamelle pourrait être protégée dans l'estomac par des nanoparticules (par exemple, des vésicules lipidiques) pour atteindre la cible (Mirmiran et al ., 2017).

L'action antidiabétique du lait de chamelle et l'amélioration de l'activité des cellule β peuvent être dues aussi à son rôle dans la régulation du système immunitaire et la préservation de la cellule β (Sboui et al ., 2012). La fragmentation de l'ADN nucléaire des cellules β pancréatiques semble être importante pour le développement du diabète et supposée résulter de l'accumulation de superoxyde ou de radicaux hydroxyle dans les cellules β . L'utilisation du lait de chamelle améliore grandement les changements histopathologiques dans le pancréas chez des rats diabétiques.

En outre, la petite taille et le poids des immunoglobulines passent du lait de chamelle au flux sanguin peuvent offrir un potentiel énorme grâce à une interaction avec la protéine de la cellule hôte, où elles exercent une lutte contre les maladies auto-immunes en réhabilitant le système immunitaire plutôt que sa dépression, et la récupération des cellules β du pancréas (Yadav et al., 2015 ; Attia et al., 2016).

On attribue au lait de chamelle l'amélioration des fonctions des cellules β . L'explication peut être due à: la régulation de la glycémie et éventuellement réduction du travail des cellules β , conduisant à leur repos et à la préservation de leur fonction; à l'induction de tolérance dans le corps en raison de la concentration élevée d'insuline en circulation; et à la présence de la demi-cystine, lactoferrine ou facteur d'insuline dans le lait de chamelle (Agrawal et al. 2007 ; El-Sharbini et al., 2010).

Selon Shehata et Moussa., 2014, le lait de chamelle cru a la capacité de réduire la glycémie et d'induire une amélioration significative du taux d'insuline chez les rats diabétiques. (La glycémie, l'insulinémie et l' HbA1C sont passées respectivement de 243.35 ± 2.21 (mg/dl), 5.51 ± 2.69 (μ U/ml), 11.83 ± 2.31 (%), à, 122.16 ± 1.82 (mg/dl), 10.00 ± 2.61 (μ U/ml) et 7.78 ± 2.18 (%).

Agrawal et al., 2005 ont réalisé une étude sur l'activité hypoglycémique du lait de chamelle cru et pasteurisé chez les rats diabétiques. Ils ont démontré une diminution des valeurs de la glycémie chez les rats traités au lait de chamelle cru de $169,68 \pm 28,7$ à $81,54 \pm 11,4$ mg / dL $p < 0,02$ après 4 semaines de traitement, alors que les rats diabétiques traités au lait de chamelle pasteurisé ont enregistré une légère diminution de $135,45 \pm 20,91$ mg / dL à $113 \pm 29,09$ mg / dL $p < 0.5$.

Chez des chiens rendus diabétiques par l'alloxane, l'administration du lait de chamelle pendant 5 semaines a révélée une réduction significative du taux de glucose sanguin de $10,88 \pm 0,55$ mmol / L à $5,77 \pm 0,44$ mmol / L (Sboui et al., 2010).

En 2005, une étude menée par Agrawal et al., a prouvé l'efficacité et la sécurité à long terme du lait de chamelle comme adjuvant à l'insulinothérapie chez des patients atteints de diabète de type 1 après 1 an. Le taux moyen de glucose dans le sang est passé de 119 ± 19 mg / dL à $95,42 \pm 15,70$ mg / dL ($p < 0,001$) et les doses moyennes d'insuline ont diminué de manière significative tout au long de l'étude (32 ± 12 à $17,88 \pm 12,40$; $p < 0,005$).

Selon ce même auteur, la prise du lait frais de chamelle chez 50 patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués, et répartis en deux groupes de 25 l'un témoin recevant un traitement conventionnel et l'autre supplémenté en lait frais de chamelle (500 ml) pendant 12 mois, a objectivé une amélioration de la glycémie chez le deuxième lot ($115,16 \pm 14,50$ mg / dL à $100,20 \pm 17,40$ mg / dL, par rapport au groupe témoin $114,40 \pm 17,70$ mg / dL à $104,00 \pm 15,87$ mg / dL) et une réduction de la dose moyenne quotidienne d'insuline requise ($30,40 \pm 11,97$ unités / j à $19,12 \pm 13,39$ unités / j, $p < 0,002$).

En revanche, chez le groupe témoin aucune différence significative n'a été notée après 1 an (Agrawal et al., 2007).

Une autre étude menée par Agrawal et al, dans la communauté Raica consommant du lait de chamelle au nord-ouest du Rajasthan, en Inde a révélée une prévalence nulle du diabète (0,4%) par rapport aux personnes qui n'en consommaient pas (5,5%) (Agrawal et al., 2007).

1.2 Effet du lait de chamelle sur le profil lipidique

Il est illustré par la figure ci-dessous

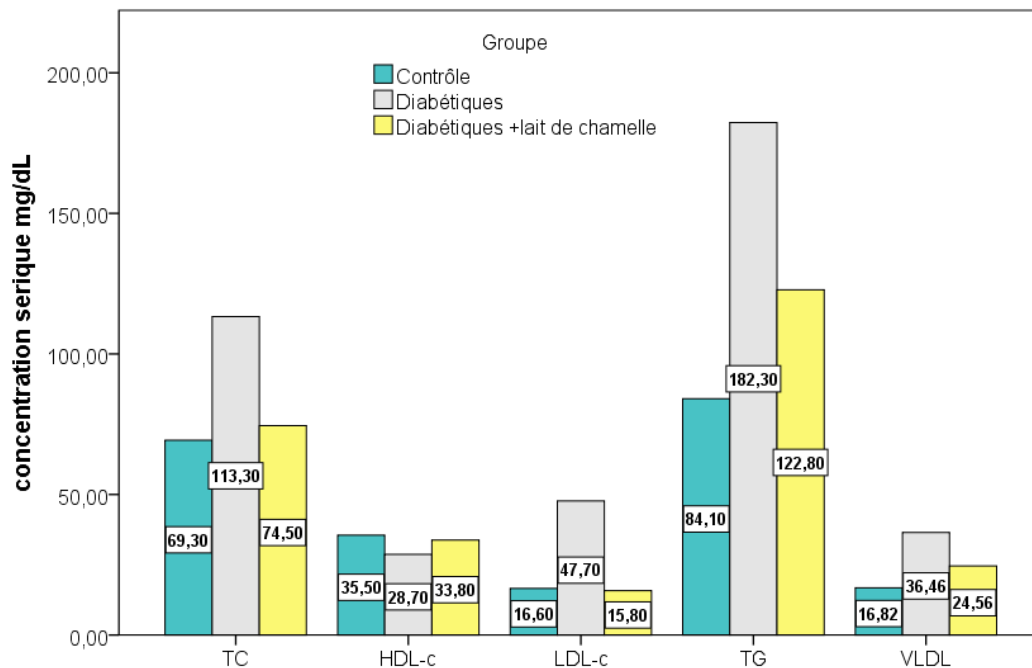


Figure 19. Variation des paramètres lipidiques chez les différents lots de rats.

Une augmentation significative ($p < 0,05$) du cholestérol total (TC), des triglycérides (TG), des lipoprotéines de basse densité (LDL), et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) est notée chez le groupe diabétique alors que le HDL-C a diminué de manière significative ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin.

Chez le groupe nourri au lait de chamelle cru, une diminution significative ($p < 0,05$) des niveaux de (TC), (TG), (LDL-c) et (VLDL-c) par rapport au groupe diabétique ($p < 0,05$) est notée. Les TG dans ce groupe ($122.80 \pm 3.52 \text{ mg / dl}$) étaient significativement plus faibles ($p < 0,05$) en comparaison avec le groupe diabétique (182.30 ± 1.82).

Ces résultats sont soutenus par ceux de (Harini et Pugalendi., 2010, Khan et al ., 2012) qui ont rapporté que le traitement du diabète par l'insuline servait à réduire les taux de triglycérides plasmatiques en renvoyant l'activité lipoprotéique de la lipase à la normale. Ainsi, la diminution du taux de triglycérides après traitement au lait de chamelle pourrait être due à l'augmentation de la sécrétion d'insuline, qui à son tour augmente l'activité de la lipoprotéine lipase (Harini et Pugalendi., 2010).

Par conséquent, il est probable que le lait cru de chamelle induit des changements favorables dans le profil lipidique de rats diabétiques non seulement grâce à un meilleur contrôle de la glycémie, mais aussi par son action directe sur les voies métaboliques des lipides. Ainsi, le lait de chamelle cru pourrait alléger le risque des maladies cardiovasculaires (Al-Numair ., 2010).

Dans le métabolisme lipidique l'insuline diminue le taux de lipolyse dans le tissu adipeux et abaisse ainsi le taux d'acide gras plasmatique ; • elle stimule la synthèse des acides gras et du triacylglycérol dans les tissus ; • Elle augmente le taux de formation de lipoprotéines de très faible densité dans le foie ; • Elle augmente l'absorption de triglycérides du sang dans le tissu adipeux et le muscle • Elle diminue le taux d'oxydation des acides gras dans les muscles et le foie • Elle augmente le taux de synthèse du cholestérol dans le foie (Dimitriadis a et al ., 2001).

La lipoprotéine lipase (LPL) est un membre de la superfamille des lipases qui comprend la lipase hépatique, la lipase pancréatique et LPL elle-même. la LPL a son site physiologique d'action à la surface des cellules endothéliales capillaires où l'enzyme catalyse la lipolyse des triglycérides (TG) pour fournir des acides gras libres et 2-monoacylglycérol pour leur utilisation par les tissus . Par conséquent, LPL joue un rôle central dans le métabolisme lipidique et est largement distribué dans différents tissus. En plus de son effet sur le métabolisme lipidique, LPL est également directement ou indirectement impliquée dans certaines affections physiopathologiques telles que la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

La réduction de LPL est observée chez les patients atteints de DT2 et les personnes atteintes d'IR. La faible activité de la LPL accompagnée d'un taux élevé de TG a été observée dans la dyslipidémie diabétique (Huang et al ., 2013).

En effet, la dyslipidémie diabétique semble être très spéciale, y compris une synthèse accrue de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et une réduction des lipoprotéines HDL-C circulantes, en présence d'une faible augmentation du cholestérol total. La production élevée de particules de VLDL induit une synthèse ultérieure de le LDL de faible densité (sdLDL-C) qui représente une fraction de LDL avec des propriétés athérogènes plus élevées et des risques de coronaropathie.

Cette anomalie lipidique a été appelé «triade lipidique» et se caractérise par la circulation de niveaux élevés de particules riches en triglycérides, une synthèse réduite des

lipoprotéines HDL et une production accrue de particules de LDL athérogènes (Krauss ., 2004 ; Bardini et *al.* ., 2012)

Le diabète est associé à des variations profondes dans les lipides plasmatiques, les triglycérides et le profil des lipoprotéines, et est responsable des complications vasculaires et d'un risque accru de maladie cardiaque (Krauss. , 2004).

La dyslipidémie diabétique comprend non seulement des anomalies quantitatives des lipoprotéines, mais aussi des anomalies qualitatives et cinétiques qui, ensemble, entraînent une perturbation vers un profil lipidique plus athérogène. Les principales anomalies lipoprotéiques quantitatives sont les niveaux accrus de triglycérides et la diminution des taux de cholestérol HDL (Vergès ., 2015).

Ainsi, l'abaissement du taux de cholestérol par voie alimentaire ou médicamenteuse semble être associé à une réduction du risque de maladie cardiovasculaire (Grundy et *al.*, 1999).

Chez les humains, l'élévation des taux de LDL dans le plasma des patients diabétiques peut être le résultat d'un défaut dans le récepteur LDL-C (c'est-à-dire, un échec dans la production ou la fonction). La lipoprotéine-C de haute densité (HDL-C) est protectrice en inversant le transport du cholestérol, en inhibant l'oxydation du LDL-C, et en neutralisant les effets athérogènes du LDL-C oxydé. Il existe une corrélation entre le taux de lipoprotéines C de très basse densité (VLDL-C) et le HDL-C).

Une augmentation significative des taux de LDL-C et de VLDL-C peut entraîner une diminution significative des taux de HDL-C. En outre, des niveaux inférieurs de HDL-C peuvent également se produire en raison de la réduction de l'activité de la lécithine-cholestérol-acyltransférase (LCAT) (Welty., 2013).

La lipoprotéine de basse densité-C (LDL-C) dans la circulation du corps humain subit une recapture dans le foie à travers des récepteurs particuliers et est ainsi délogée de la circulation (Hillebrant., 1997). L'élévation des taux de LDL dans le plasma des patients diabétiques peut être le résultat d'un défaut du récepteur LDL-C (c'est-à-dire de l'échec de la production ou de la fonction) (Pejic. , 2014).

Il existe une corrélation entre le taux de lipoprotéines de très faible densité-C (VLDL-C) et HDL-C. Une augmentation significative des taux de LDL-C et de VLDL-C peut entraîner une diminution significative des taux de HDL-C (Bitzur et *al.*, 2009).

En fait, le syndrome du HDL faible" ou "hypo alpha" qui est une anomalie des lipoprotéines les plus fréquentes chez les patients sujets aux maladies coronariennes. Les études d'échographie intravasculaires démontrent que les patients présentant un HDL faible et de TG élevés ont des athéromes coronariens plus étendus que ceux ayant une élévation isolée de cholestérol LDL, les triglycérides et le cholestérol HDL (Bitzur et al., 2009).

En outre, des niveaux inférieurs de HDL-C peuvent également se produire en raison de l'activité réduite dans la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) (Ossoli et al., 2016).

El-Sayed et al ont étudié l'effet de l'insuline fournie par le lait de chamelle sur le profil lipidique des diabétiques de type 1 par rapport à l'injection d'insuline seule ou au lait de chamelle seul. Après 3 mois, le profil lipidique chez les patients diabétiques de type 1 injectés avec de l'insuline (c'est-à-dire le groupe témoin) a diminué de 9% le taux de TG et de TC et de LDL-C de 7% . Le profil lipidique a diminué de manière significative ($p < 0,001$) par trois fois pour TG et deux fois pour TC et LDL-C chez des patients diabétiques traités au lait de chamelle. Le groupe de patients diabétiques traités avec un mélange de lait d'insuline et de chamelle a montré une réduction significative ($p < 0,001$) chez TG et TC (environ 45%) et LDL-C (environ 30%) par rapport au témoin. En outre, le taux de HDL-C a augmenté de manière significative ($p < 0,001$) de 41 mg / dL à 49 mg / dL chez les patients traités par le mélange (El-Sayed et al., 2011).

Pour évaluer le rôle protecteur du lait de chamelle contre la dyslipidémie, les changements dans les niveaux de profil lipidique ont été analysés chez des rats diabétiques induits par STZ. Les résultats ont indiqué que les niveaux de TC, de TG et de LDL-C étaient significativement plus élevés ($p < 0,05$) dans le groupe témoin de rats diabétiques et ces niveaux étaient significativement réduits dans le groupe de rats nourris au lait de chamelle (Khan., 2012).

D'autres chercheurs ont étudié l'effet hypocholestérolémique de Gariss (lait de chamelle fermenté) sur le profil lipidique des rats. Ils ont observé que TG, TC, et VLDL, LDL étaient considérablement réduits respectivement de 52%, 35,3%, et 53%, avec augmentation de 61% en HDL, chez un groupe de rats nourris avec un régime enrichi en cholestérol complété par Gariss pendant 6 semaines, par rapport au groupe de contrôle alimenté uniquement avec un régime enrichi en cholestérol (Ali et al., 2013).

Diab et *al* ont constaté dans une étude effectuée sur trente rats albinos mâles adultes, une amélioration du profil lipidique chez les rats nourris au lait de chamelle pendant quatre semaines avec augmentation du taux de l'HDL-C, réduction du cholestérol total, des triglycérides, des LDL, des VLDL par rapport au groupe témoin (Diab et *al*., 2012).

Ainsi, l'abaissement du taux de cholestérol par la thérapie diététique ou médicamenteuse semble être associé à un risque réduit de maladie cardiaque (Rosenthal., 2000)

Al-Numair a rapporté que l'administration de lait de chamelle est capable de réduire l'hyperlipidémie qui est associée au risque de diabète. Cette étude a révélé que les taux de TC, de triglycérides (TG), d'acides gras libres, de phospholipides (PL), de LDL-C et de VLDL-C ont diminué de manière significative ($p < 0,05$) par rapport aux niveaux normaux du plasma et des tissus (par exemple, le rein et le cœur), alors que le plasma HDL-C s'est considérablement amélioré chez les rats diabétiques après traitement par le lait de chamelle pendant 45 jours (Al-Numair ., 2010).

Chez les chiens rendus diabétiques par l'alloxane et traités avec du lait de chamelle, une diminution statistiquement significative ($p < 0,05$) dans le taux de cholestérol total (TC) de $6,17 \pm 0,15$ mmol / L à $4,35 \pm 0,61$ mmol / L (une amélioration de 30%) après 5 semaines a été notée. Dans cette même période, les chiens diabétiques traités au lait de vache ont montré une augmentation du taux de TC de $5,99 \pm 0,58$ mmol / L à $7,13 \pm 1,25$ mmol / L.

En outre, ces mêmes chiens diabétiques ont montré une amélioration du profil lipidique 5 semaines après avoir arrêté de boire du lait de chamelle.(Sboui et *al* ., 2010).

Une autre étude menée pour évaluer l'effet du lait de chamelle sur le profil lipidique chez les lapins diabétiques a révélé une réduction significative ($p < 0,05$) du taux de TG de $603,4 \pm 9,6$ mg / dL à $524,8 \pm 14,2$ mg / dL après 1 mois (El-Said et *al* ., 2010).

1.3 Effet du lait de chamelle sur l'indice athérogène

Il est résumé dans le tableau suivant

Tableau 9. Effet du lait de chamelle sur AI, LDL-C / HDL-C et HTR.

Rat	AI	LDL/HDL	HTR Ratio
(G1) Control (negative control group)	0.95±0.05	0.46± 0.03	51.22±1.37
(G2) Diabetic (positive control group)	2.95±0.15	1.66± 0.09	25.31±1.01
(G3) Diabetic + raw camel milk	1.20±0.08	0.46± 0.03	45.34±1.77

Tous les résultats sont exprimés en moyenne ± ET; P <0,05; Rapport HTR = (HDL-C / TC) x 10.

Atherogenic index= (TC- HDL-C) /HDL-C

HTR ratio = HDL-C / TC x 100

Les rats du lot 3 présentent des valeurs de l'indice d'athérogénicité (AI) et du rapport LDL / HDL significativement inférieures p <0,05 , et un rapport significativement plus élevé du ratio HTR (p <0,05) par rapport au groupe diabétique.

L'indice athérogène est un marqueur fort pour prédire le risque d'athérosclérose, les maladies cardiaques et de maladie coronarienne, et plus les valeurs sont élevées, plus le risque est de développer une maladie cardiovasculaire et vice versa. (Niroumand, et al ., 2015). L'indice athérogène inférieur protège contre les maladies coronariennes (Okafor ., 2015 ; Al-Qaicy ., 2015).

La dyslipidémie athérogène comprend une triade de concentrations sanguines accrues de petites particules de lipoprotéines denses à faible densité (LDL), de particules de lipoprotéines à haute densité (HDL) diminuées et de triglycérides accrues. Une caractéristique typique de l'obésité, du syndrome métabolique, de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2, la dyslipidémie athérogène est apparue comme un important facteur de risque d'infarctus du myocarde et de maladie cardiovasculaire (Musunuru., 2010)

Le HDL-cholestérol est considéré comme un marqueur antiathérogène; maintenir le taux élevé de HDL est un objectif régulièrement mentionné dans les recommandations thérapeutiques (Kabamba et al .,2014).

Le taux élevé de LDL-C / HDL-C combiné à l'hypertriglycéridémie est associé au risque de CHD le plus élevé. Cet état dyslipidémique (triade lipidique) a été décrit comme une dyslipidémie athérogénique (Lemieux et *al.*, 2001)

Le taux élevé du rapport LDL / HDL présente un risque cardiovasculaire plus élevé en raison du déséquilibre entre le cholestérol porté par les lipoprotéines athérogènes et protectrices (Millán et *al.* , 2009).

La lipoprotéine-C à haute densité (HDL-C) est protectrice en inversant le transport du cholestérol, en inhibant l'oxydation du LDL-C et en neutralisant les effets athérogènes du LDL-C oxydé (Ahn et Kim., 2016).

Le HDL est connu pour ces nombreuses fonctions athéroprotectrices importantes, telles que ses fonctions antioxydantes, anti-inflammatoires, les fonctions de maintien des cellules endothéliales et son activité dans la médiation du transport du cholestérol (Riesen et Hug ., 2008 ; Fisher et *al.* , 2012).

Ces résultats sont en accord avec ceux d'Isa et *al.* , 2014. et Barakat et *al.* , 2011). qui ont montré que l'augmentation du taux de HDL-C ou HTR est l'un des critères les plus importants d'un agent antihypercholestérolémique.

1.4 Effet du lait de chamelle sur le poids corporel.

Voir figure ci-dessous.

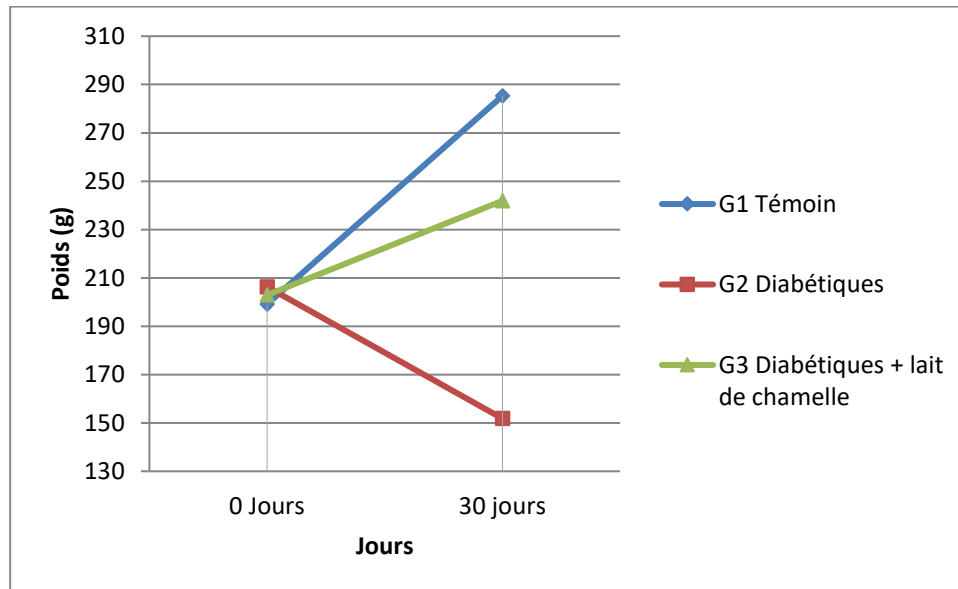


Figure 20. Poids corporels chez les différents lots de rats.

A j0 le groupe de rats témoin pesait 199.1 ± 10.43 gr celui de rats diabétiques 206.3 ± 17.55 gr et celui supplémenté en lait de chamelle 202.9 ± 14.63 gr

A j30 une réduction significative des poids corporels est notée chez le deuxième groupe qui est passé de 206.3 ± 17.55 à 151.8 ± 6.97 gr soit une perte de l'ordre de 26.41% malgré des consommations alimentaire et hydrique accrues, alors que le groupe de diabétiques recevant le lait de chamelle a enregistré un gain de poids passant de 202.9 ± 14.63 à 241.9 ± 3.31 gr soit un gain de poids de l'ordre de 19.22%.

Une polyurie et un pelage terne, rêche et ébouriffé caractérisent ce lot. La déshydratation et la perte de poids corporel ont été associés au diabète sucré selon Pupim et al 2005, Liamis et al., 2014). Figure 21.

Cet état de polyphagie, polydipsie et la perte de poids corporel dans le diabète est due à une lipolyse accrue et à une augmentation de la fonte musculaire et de la perte de protéines tissulaires (due à la déshydratation et au catabolisme des protéines et des graisses) suite à une déficience en insuline (Kamalakkannan et Prince., 2006, Sarma et Das., 2008).

L'insuline augmente le taux de transport de certains acides aminés dans les tissus ;

- Elle augmente le taux de synthèse des protéines dans les tissus musculaires, adipeux, hépatiques et autres ;
- Elle diminue le taux de dégradation des protéines dans les muscles (et peut-être d'autres tissus) ;
- Elle diminue le taux de formation d'urée;
- Augmentation l'absorption des acides aminés ;
- Augmentation de la synthèse des protéines dans le ribosome ;
- Diminution du catabolisme des protéines ;
- Diminuer la libération d'acides aminés par gluconéogenèse (Negi ., 2009).

Ces effets d'insuline servent à favoriser la synthèse des glucides, des graisses et des protéines; Par conséquent, l'insuline est considérée comme une hormone anabolisante (Dimitriadis et *al.* , 2011)

L'administration orale de lait de chamelle pendant 4 semaines aux rats diabétiques a diminué la consommation alimentaire et l'amélioration du poids corporel, de même que le pelage a repris son aspect normal et soyeux ce qui pourrait être dû à un meilleur contrôle de l'état hyperglycémique et une amélioration du poids corporel chez les rats diabétiques.

Le lait de chamelle en raison de l'action de l'insuline de ses composants, a probablement empêché cette lipolyse et la protéolyse en améliorant l'ampleur de la carence en insuline et provoquant ainsi une augmentation du poids corporel chez les rats diabétiques par rapport aux rats diabétiques qui n'ont pas reçu du lait de chamelle.

Discussion Générale

La prévalence du diabète augmente rapidement dans le monde entier à un rythme alarmant. Au cours des trois dernières décennies, le statut du diabète a été modifié, auparavant il a été considéré comme un trouble léger des personnes âgées (Crimmins et Beltrán-Sánchez ., 2011, Chentli ., 2015), maintenant, il devient une cause majeure de morbidité et de mortalité qui affecte les jeunes et les personnes d'âge mûr.

En conséquence, il devient rapidement une épidémie dans certains pays du monde, le nombre de personnes affectées devant doubler au cours de la prochaine décennie en raison du vieillissement de la population, ce qui alourdit le fardeau déjà existant pour les prestataires de soins, surtout dans les pays pauvres (Olokoba et al ., 2012).

La principale force de l'épidémie de diabète est la transition épidémiologique rapide associée aux changements dans les habitudes alimentaires et à la diminution de l'activité physique, comme le montre la plus grande prévalence du diabète dans la population urbaine (Cecchini et al ., 2010).

Cette tendance inquiétante du changement d'apparition du diabète à un âge plus jeune au cours des dernières années pourrait avoir des effets néfastes durables sur la santé et l'économie de toute nation. Par conséquent, il est nécessaire d'identifier les patients diabétiques au plus tôt et de fournir une intervention de style de vie appropriée dans le but de la prévention. (Siddiqui et al., 2013).

L'utilisation de la médecine alternative est en croissance en raison de ses coûts modérés et de la confiance croissante des gens dans la médecine à base de plantes. La médecine allopathique peut guérir un large éventail de maladies, cependant, ses prix élevés et ses effets secondaires font que beaucoup de gens retournent aux plantes médicinales qui ont moins d'effets secondaires (Beyene et al., 2016)

L'insuline orale est connue depuis de nombreuses années, mais son inefficacité et son retrait réside dans sa formation de coagulum dans les milieux acides de l'estomac, ce qui neutralise sa puissance (Al-Numair et al ., 2011) et c'est pourquoi le développement d'une «insuline orale» reste un défi pour contrôler le diabète (Hassan et Bayoumi., 2010).

Les tests radio-immunologiques ont révélé une concentration d'insuline plus faible dans le lait de vache ($16,32 \pm 5,98$ micro unités / ml), alors qu'elle est plus forte de l'ordre de 52 unités micro / ml dans le lait de chamelle (Shehadeh et *al.*, 2001).

L'effet hypoglycémique du lait de chamelle peut être dû à:

- (a) la présence de insuline / insuline analogue avec Zn ;
- (b) à la lactoferrine et les immunoglobulines avec relativement de petites taille et de faible poids, qui pourrait offrir une interaction avec la cellule hôte conduisant à une induction de cellules régulatrices et conduisant finalement à une régulation à la baisse de l'immunité système et la récupération de cellules β ;
- (c) la graisse dispersée comme petite micelles dans le lait de chamelle au lieu d'une couche de graisse contrairement à d'autres lait, avec un effet anti-coagulum (non-réaction à l'acide) et l'effet anti-pepsine possible agissant comme transporteur, véhicule et agent de protection insuline / insuline exogène / ou des protéines analogues à l'insuline favorisant ainsi le passage dans l'intestin grêle et ensuite absorbé (El-Sayed et *al.* , 2011).

En fait, le lait de chamelle peut être inclus dans la préparation de l'insuline orale pour éviter la coagulation dans l'estomac qui se produit dans le lait provenant d'autres sources de mammifères. (El-Sayed et *al.* , 2011)

Ainsi, le lait de chamelle par sa composition particulière et son ph légèrement acide par rapport à celui de la vache, lui offre un milieu favorable comme excipient et véhicule de l'insuline tout au long du tractus digestif sans porter atteinte à l'intégrité de ces constituants et de lui permettre de mener à bien son pouvoir thérapeutique en plus d'être efficacement absorbé (Rasheed.,2017)

L'effet protecteur du lait de chamelle contre le stress oxydatif du diabète chez les rats est dû à ses propriétés antioxydantes et aux effets de chélateur possibles sur les radicaux libres. On a constaté que le lait de chamelle contenait des concentrations élevées de vitamines A, B2, C et E et est très riche en magnésium en zinc et autres oligo-éléments. Ces vitamines et ces minéraux agissent comme des antioxydants et ont été utiles pour prévenir les lésions tissulaires induites par les toxines et préviennent les dommages causés par l'oxydation en activant le système antioxydant et en éliminant les radicaux libres des tissus, y compris des cellules β du pancréas (Moneim et *al.* , 2016) .

Comme la production élevée de facteurs de stress oxydatif dans le diabète peut entraîner des effets délétères, notamment des dommages aux acides gras polyinsaturés dans les lipides membranaires, les protéines, l'ADN et la mort cellulaire, un des rôles positifs du lait de chamelle dans le diabète est élevé en antioxydants qui ont des effets anti-inflammatoires et des fonctions immunomodulatrices sur les cellules du pancréas. Les protéines du lait de chamelle sont facilement disponibles et sont censées réduire les effets des radicaux d'oxygène en augmentant le glutathion; en plus de restaurer la masse des cellules β normales et de supprimer les cytokines inflammatoires qui conduisent à l'apoptose des cellules β dans le diabète de type 1 (Mirmiran et al., 2017)

La qualité du lait de chamelle qui est considéré par le monde scientifique comme véritable alicament réside dans le fait qu'il provient d'un environnement sain sans pollution, des plantes naturelles préservées des pesticides, d'une alimentation sans OGM, en plus ces animaux sont épargnés du stress subi par leurs congénères les autres mammifères au service de l'industrie laitière.

Dans un environnement idéal, la chamelle peut produire entre 15 à 20 litres. En plus le lait est bu sans stress contrairement à la pique, et le seul inconvénient réside dans le fait qu'il reste hors de la bourse du citoyen moyen du fait de son prix qui varie entre 350 à 450 Dinars Algériens (Raziq et Kakar., 2008).

Cela suggère que le lait de chamelle pourrait être utilisé dans le traitement du diabète chez l'homme et pourrait être utile pour le contrôler. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer sa sécurité, ainsi que son mécanisme d'action et pour isoler les peptides bioactifs réels dans le lait de chamelle qui sont similaires dans la production de l'effet de l'insuline et responsables de la réduction de la glycémie dans le diabète.

Conclusion

Le diabète est l'une des maladies chroniques et parmi les 10 principales causes de décès dans le monde. La maladie est un lourd fardeau pour les patients et la société. S'il n'est pas traité, il est associé à de nombreuses complications et à une mortalité accrue. Un diagnostic précoce et un traitement adéquat et personnalisé retardent les complications et prolongent la vie. Il est important de dépister, de diagnostiquer, de surveiller et de prodiguer des soins appropriés aux personnes atteintes de diabète.

Des chiffres alarmants présentés par la FID et l'OMS montrent que le diabète connaît une croissance rapide à l'échelle mondiale, touchant tous les pays, tous les groupes d'âge et toutes les économies du monde.

Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, avec une augmentation de deux à quatre fois du risque de maladies cardiovasculaires par rapport aux individus non diabétiques. Les anomalies du métabolisme lipidique observées dans le diabète de type 2 sont parmi les principaux facteurs contribuant à un risque cardiovasculaire accru.

Notre étude a indiqué l'effet positif du lait de chamelle sur la glycémie et le profil lipidique chez les rats Wistar diabétiques induits par l'alloxane.

Les rats diabétiques nourris au lait de chamelle cru ont objectivé une diminution significative de la glycémie par rapport aux rats diabétiques.

Alors que le profil lipidique chez le groupe 3 a enregistré une amélioration significativement marquée avec augmentation de l'HDL-C par rapport aux sujet diabétiques avec une teneur inférieure, et une diminution respectivement des taux des triglycérides, du cholestérol total, des lipoprotéines de faible densité et des lipoprotéines de hautes densité.

Quant à l'indice athérogène, le rapport LDL/HDL et le HTR Ratio ils sont améliorés en regard du G2. Ces résultats sont en faveur du rôle bénéfique du lait de chamelle cru dans la gestion de l'indice athérogène.

L'amélioration du poids du G3 était significative avec un gain de poids par rapport aux rats diabétiques.

Le diabète est une maladie qui dure toute la vie et la continuité des soins est la clé de l'amélioration des résultats. Les établissements de soins de santé primaires doivent être équipés pour fournir une éducation et des conseils sur l'alimentation saine, l'activité physique et les soins personnels. Des mesures sont prises pour administrer les médicaments et surveiller le contrôle de la glycémie, de la tension artérielle et des lipides sanguins.

Les directives de l’OMS, et les protocoles de gestion sont un outil utile pour atteindre une approche standardisée. Ils devraient inclure des conseils sur l’éducation du patient et les soins personnels, des médicaments pour le glucose sanguin, des médicaments pour le risque de maladies cardiovasculaires, des examens périodiques pour la détection précoce des complications vasculaires et neuropathiques et des critères de référence pour les soins de santé.

Cet ensemble d’interventions dépend de structures appropriées pour la prestation des soins de santé. La gestion du diabète peut être améliorée même dans les milieux à faibles ressources grâce à la mise en œuvre du paquet OMS d’interventions essentielles contre les maladies non transmissibles dans les soins de santé primaires. L’accès aux médicaments essentiels, en particulier ceux qui sauvent des vies tels que l’insuline, est encore insuffisant dans de nombreux pays.

Un système de réglementation national devrait promouvoir l’utilisation des médicaments génériques et assurer leur qualité, améliorer l’approvisionnement, améliorer l’accessibilité financière par la réglementation des majorations et l’exonération fiscale.

Les pays à faible revenu tendent généralement à payer plus cher pour l’insuline que les pays à revenu élevé et moyen. Les décisions concernant les achats d’insuline, le choix des produits et des dispositifs de livraison, le choix du fournisseur, les pratiques d’appel d’offres peuvent avoir des répercussions importantes sur les budgets et les coûts pour les patients

Comme pour bon nombre de maladies chroniques, le fait que les complications peuvent être plus graves, le diabète est une maladie coûteuse pour les malades et leurs familles, pour les systèmes de santé et pour les sociétés dans leur ensemble. En effet, des coûts de différente nature s’ajoutent pour finalement peser de plus en plus sur les sociétés. Les moins quantifiables, mais néanmoins importants, sont les coûts intangibles tels que l’anxiété, le stress, la douleur, la discrimination face à l’emploi ou à l’investissement, la qualité de vie souvent réduite des malades et de leurs familles.

Ces coûts sont essentiellement supportés par les malades et leur entourage. S'ajoutent les coûts directs et indirects qui sont plus ou moins mutualisés selon la nature et la générosité des systèmes de protection sociale. Les coûts directs recouvrent l'ensemble des coûts des soins et prestations, qu'il s'agisse des soins ambulatoires ou hospitaliers. Les coûts indirects sont liés à la moindre capacité des malades à poursuivre une activité professionnelle à long terme (absence au travail, incapacité, etc.). Tous ces coûts se cumulent et rendent d'autant plus pertinentes les mesures de prévention susceptibles de réduire la prévalence du diabète.

Malgré la panoplie d'outils à notre disposition pour lutter contre la maladie, la bataille pour protéger les personnes contre le diabète et ses complications incapacitantes et potentiellement mortelles est en train de se perdre.

Les pouvoirs publics ont pris la mesure des enjeux à la fois économiques et de santé publique. La prévention et le dépistage ont été nettement améliorés même s'il apparaît que les populations les plus vulnérables restent insuffisamment ciblées par les dispositifs. Du point de vue de l'offre, une réorganisation des soins de premier recours pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des maladies chroniques et particulièrement du diabète (principalement pris en charge par les médecins généralistes) tout en réduisant les coûts.

Tout le monde peut jouer un rôle dans la réduction de l'impact de toutes les formes de diabète. Les gouvernements, les fournisseurs de soins de santé, les personnes atteintes de diabète, la société civile, les producteurs et les fabricants de produits alimentaires et les fournisseurs de médicaments et de technologie sont tous des parties prenantes. Collectivement, ils peuvent apporter une contribution significative pour stopper l'augmentation du diabète et améliorer la vie des personnes vivant avec la maladie.

Le lait de chamelle est sûr et efficace, et peut améliorer le contrôle de la glycémie à long terme et permettre une réduction significative de la dose d'insuline requise par les patients diabétiques de type 1.

Cela suggère que le lait de chamelle pourrait être utilisé dans le traitement du diabète chez l'homme et pourrait être utile pour contrôler le diabète. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer sa sécurité, ainsi que son mécanisme d'action.

Conflit d'intérêts et financement

Les auteurs n'ont reçu aucun financement ou bénéfices de l'industrie ou d'autres sources pour mener cette étude.

References Bibliographiques

Abdalla KO.(2014). An Overview of the Therapeutic Effects of Camel Milk in the Treatment of Type1 Diabetes Mellitus. *Biomolecular Research & Therapeutics Biomol Res Ther*, 3:3.

Abdel Moneim A , Helmy H, Eman S. Abdel-Reheim E S, Addaleel W W. (2016). Camel Milk Ameliorates Hyperglycemia-Mediated Hyperlipidemia and Oxidative Stress on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Diabetes Research* International Journal of Diabetes Research, 5(4): 63-69.

Abdulrahman A.O, Ismael M.A, Al-Hosaini K, Rame C, Al- Senaidy A.M, Dupont J and Ayoub M.A.(2016). Differential Effects of Camel Milk on Insulin Receptor Signaling – Toward Understanding the Insulin-Like Properties of Camel Milk. *Frontiers in endocrinology*. 7:4.

Abel M, Krokowski M. (2001).Pathophysiology of immune-mediated (type 1) diabetes mellitus: potential for immunotherapy.*BioDrugs*. 15(5):291-301

Abrahaley A & Samson L. (2017). Medicinal value of camel milk and meat, *Journal of Applied Animal Research* p 1-7.

Affi M.E.M. (2010). Effect of camel's milk on cisplatin-induced nephrotoxicity in swiss albino mice. *Am J Biochem Biotechnol* 6: 141-147.

Agrawal R.P, Swami S.C, Beniwal R, Kochar D.K, Sahani M.S, Tuteja F.C, Ghouri S.K. (2003). Effect of camel milk on glycemic control, lipid profile and diabetes quality of life in type 1 diabetes: a randomised prospective controlled cross over study. *Indian J Animal Sci*;73:1105-1110.

Agrawal R.P, Kochar D.K, Sahani M.S, Tuteja F.C, Ghouri S.K.(2004). Hypoglycemic activity of camel milk in streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Diab Dev Count* 2004;24:9-47.

Agrawal R. P , R. Beniwal, S. Sharma, D.K. Kochar, F.C. Tuteja, S.K.Ghorui And M.S. Sahani. (2005) . Effect Of Raw Camel Milk In Type 1 Diabetic Patients: 1 Year Randomised Study. *Journal Of Camel Practice And Research* 12(1), P. 27-35.

Agrawal, R.P., Beniwal, R., Kochar, D.K., Tuteja, F.C., Ghorui, S.K., Sahani, M.S and Sharma, S. (2005). Camel milk as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic control and reduction in doses of insulin in patients with type-1 diabetes A 1 year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 68: 176-7.

Agrawal R. P, Saran S, Sharma P, Gupta R P ,Kochar D. K .(2007). Effect of camel milk on residual b-cell function in recent onset type 1 diabetes *Diabetes Research and Clinical Practice* 77, 494–495.

Agrawal R.P, Budania S, Sharma P, Gupta R, Kochar D.K. (2007) Zero prevalence of diabetes in camel milk consuming Raica community of north-west Rajasthan, India. *Indian Diabetes Research and Clinical Practice* 76 , 290–296.

Agrawal R.P, Saran S, Sharma P, Gupta R.P, Kochar D.K, Sahani M.S. (2007). Effect of camel milk on residual β -cell function in recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 494–495.

Agrawal R.P, Dogra R, Mohta N, Tiwari R, Singhal S, Sultania S (2009). Beneficial effect of camel milk in diabetic nephropathy. *Acta Biomed* ; 80: 131-134.

Agrawal RP, Jain S, Shah S, Chopra A, Agarwal V. (2011). Effect of camel milk on glycemic control and insulin requirement in patients with type 1 diabetes: 2-years randomized controlled trial .*European Journal of Clinical Nutrition* 65, 1048–1052;

Ahmad A, Pandurangan A, Kou SI And Sharma B.M.(2012). Antidiabetic Potential Of Berberis Aristata Bark In Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*. Vol. 3(11): 1000-1003.

Ahn, N., & Kim, K. (2016). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integrative Medicine Research*, 5(3), 212–215.

Akter, K., Lanza, E. A., Martin, S. A., Myronyuk, N., Rua, M., & Raffa, R. B. (2011). Diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: shared pathology and treatment? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 365–376.

Alaklabi A. M. et Alsharairi N A. (2018).Current Evidence on Vitamin D Deficiency and Metabolic Syndrome in Obese Children: What Does the Evidence from Saudi Arabia Tell Us?. *Children* , 5, 11.

AL-Ayadhi L Y. and Elamin N E. (2013).Camel Milk as a Potential Therapy as an Antioxidant in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 8 pages.

Al-Baghli N.A, Al-Ghamdi A.J., Al-Turki K.A, Al Elq A.H, El-Zubaier A.G and Bahnassy A. (2011). Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose levels in the Eastern Province of Saudi Arabia: results of a screening campaign. *Singapore Med. J.*, 51: 923-930.

Alfadhli, E. M. (2015). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 399–406.

Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., & Khan, M. Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7, 587–591.

Al-Hashem F H.(2009). Camel’s Milk Alleviates Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Induced by Chronic Aluminum Chloride Exposure in Rat’s Testes *American Journal of Applied Sciences* 6 (11): 1868-1875.

Al-Hashem, F. (2009). Camel milk protects against aluminum chloride-induced toxicity in the liver and kidney of white albino rats. *Am J Biochem Biotechnol* 5: 98–108.

Al-Hashem, F. (2009). Camel milk protects against aluminum chloride-induced toxicity in the liver and kidney of white albino rats. *Am J Biochem Biotechnol* 5: 98–108.

Ali A.A, Alyan A.A, Bahobail A.S. (2013). Effect of fermented camel milk and cow milk containing (bifidobacteria) enriched diet in rats fed on cholesterol level. *Agric Sci Res J* ;3:342-346.

Al-Numair K. S., Chandramohan G and Alsaif A. A .(2011).Effect of camel milk on collagen abnormalities in streptozotocin-diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 5(2), pp. 238-243.

Al-Numair K.S (2010). Type II diabetic rats and the hypolipidemic effect of camel milk. *Journal of Food, Agriculture & Environment* Vol.8 (2) : 77 - 81 8: 77-81.

Al-Qaic A. G. S. (2015). Lipid Profile Alteration and Atherogenic Indices in Patients with DMII. *International Journal of Multidisciplinary and Current Research* Vol.3,p 1003-1006.

Althnaian T, Albokhadaim I, El-Bahr S.M. (2013). Biochemical and histopathological study in rats intoxicated with carbontetrachloride and treated with camel milk. *Springerplus* 2: 57.

American Diabetes Association (ADA).(2013). Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S67–S74, 2013.

American Diabetes Association (ADA).(2016). Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S13–S22.

Atkinson MA .(2012). The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes.*Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*,1;2(11).;2(11).

Atkinson M.A, Eisenbarth G.S, Michels A.W.(2014). Type 1 diabetes. *Lancet*. ;383(9911):69-82.

Attia, K. A. A., Yahya Sharahili, H., Abd Al-ellah Al Harbi, S., Mohammad M. L., Ali Somaly, M., Abdu Qahar, E. (2016). Anti-diabetic Effects of Extract of *Momordica charantia* (Karela) Fruits and Camel Milk Compared to Dibenol on Induced Diabetic Rats *international Journal of Current Research in Biosciences and Plant Biology*, 3(11): 1-8.

Ayaz, M., Yanardag, S. and Ugurlutan, R. (2015). Experimental Diabetic Neuropathy: Electrophysiological Changes & Antioxidant Supplementations. *Journal of Advanced Neuroscience Research*, 2(1), pp.23-27.

Badr G, Bashandy S, Ebaid H, Mohany M, Sayed D. (2012).Vitamin C supplementation reconstitutes polyfunctional T cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Nutr* 51: 623–633.

Banoo H, Nusrat N, Nasir N.(2015). Type2 Diabetes Mellitus: A Reviewof Current Trends. *Rama Univ. J. Med Sci* ;1(2):50-57.

Barakat L.A.A, Mahmoud R.H. (2011).The antiatherogenic, renal protective and immunomodulatory effects of purslane, pumpkin and flax seeds on hypercholesterolemic rats. *N Am J Med Sci* 3: 411-417. .

Bardini, G., Rotella, C. M., & Giannini, S. (2012). Dyslipidemia and Diabetes: Reciprocal Impact of Impaired Lipid Metabolism and Beta-Cell Dysfunction on Micro- and Macrovascular Complications. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 9(2-3), 82–93.

Barłowska J., M. Sz wajkowska, Z. Litwinczuk, and J. Krol .(2011). Nutritional Value and Technological Suitability of Milk from Various Animal Species Used for Dairy Production *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Vol.10 p 291-302.

Baynest H. W.(2015) . Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus *J Diabetes Metab*, 6:541. *Diabetes & Metabolism*

Belay Beyene, Belachew Beyene, Habitamu Deribe.(2016). Review on Application and Management of Medicinal Plants for the Livelihood of the Local Community. *Journal of Resources Development and Management* Vol.22, 2016.

Belinda S. O’Connell. (2001). Select Vitamins and Minerals in the Management of Diabetes *Diabetes Spectrum* ; 14(3): 133-148.

Berry D. C, Johnson Q. B, Stuebe A. M. (2015).Monitoring and managing mothers with Monitoring and managing mothers with gestational diabetes mellitus: a nursing perspective *Nursing: Research and Reviews* :5 91–97.

Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y., Shaish, A., & Harats, D. (2009). Triglycerides and HDL Cholesterol: Stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care*, 32(Suppl 2), S373–S377.
Bjornstad, P., Snell-Bergeon, J. K., Nadeau, K. J., & Maahs, D. M. (2015). Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World Journal of Diabetes*, 6(1), 8–16.

Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., & Ruiz-Albusac, J. M. (2014). Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 161.

Bluestone J.A, Herold K, Eisenbarth G.(2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes *Nature.*; 464(7293):1293-300.

Boudier J.F & Luquet F-M.(1981). *Dictionnaire laitier deuxième édition augmentée* p 76. *Technique et Documentation Lavoisier*.

Bouvenot G et Caulin C.(2011). *Guide du bon usage du médicament* p 341 *Medecine Science Publication Lavoisier* 2^{Eme} Edition.

Briggs O. N , Brown H , Elechi-amadi K, Ezeiruaku F , Nduka N . (2013). Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Levels in Patients with Long Standing Type 2 Diabetes in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *International Journal of Science and Research (IJSR)* p 1282-1288.

Buchanan T.A, Xiang A.H, Page K.A. (2012). Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy. *Nature reviews Endocrinology*;8(11):639-649.

Burket Lester W , Martin S. G, Michael G. (2003). *Oral Medicine Diagnosis & Treatment*. tenth edition : p 555..BC Decker Inc.

Cantley, J., & Ashcroft, F. M.(2015). Q&A: insulin secretion and type 2 diabetes: why do β -cells fail? *BMC Biology*, 13, 33.

Cecchini, M., Sassi, F., Lauer, J.A., Lee, Y.Y., Guajardo-Barron, V. and Chisholm, D. (2010) Tackling of Unhealthy Diets, Physical Inactivity, and Obesity: Health Effects and Cost-Effectiveness. *The Lancet*, 376, 1775-1784.

Cencic, A, Chingwaru, W. (2010). The Role of Functional Foods, Nutraceuticals, and Food Supplements in Intestinal Health. *Nutrients*, 2(6), 611–625.

Cerf, M. E. (2013). Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 37.

Chanson P , Julie R, Sylvie S. (2008). revue de médecine clinique et endocrinologie (27eme journée d'endocrinologie clinique nutrition et métabolisme).

Chawla A, Chawla R, Jaggi S.(2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.*;20(4):546-551.

Cheng, S., Massaro, J. M., Fox, C. S., Larson, M. G., Keyes, M. J., McCabe, E. L., Wang, T. J. (2010). Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*, 59(1), 242–248.

Chentli, F., Azzoug, S., & Mahgoun, S. (2015). Diabetes mellitus in elderly. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(6), 744–752.

Chentli, F., Azzoug, S., Amani, M. E. A., & Elgradechi, A. (2013). Diabetes mellitus and Ramadan in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(Suppl1), S295–S298.

Chhabra N , Chhabra S . (2012).A Case Oriented Approach Towards Biochemistry JP Medical Ltd, 30 déc. 2012 p 402.

Crimmins, E. M., & Beltrán-Sánchez, H. (2011). Mortality and Morbidity Trends: Is There Compression of Morbidity? *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66B(1), 75–86.

Csajbók É A, Tamás G.(2016).Cerebral cortex: a target and source of insulin?. *Diabetologia* (2016) 59:1609–1615

Cucak H, Grunnet L.G, Rosendahl A. (2014). M1 macrophages in type 2 diabetic islets Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization *Journal of Leukocyte Biology*Vol.95, No.1 , pp:149-160.

Cunha A .R, Umbelino B, Correia M. L, and Neves M .F. (2012).Magnesium and Vascular Changes in Hypertension,” *International Journal of Hypertension*, vol. 2012, Article ID 754250, 7 pages

De la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer’s Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology (Online)*, 2(6), 1101–1113.

Diab A E A, Asala A K, Hendawy A A, Zahra M H, Shaban M M.(2012). A Study on the effect of female camel (*Camelus Dromedarius*) milk on glyceimic control of streptozotocin (STZ) induced diabetes mellitus in rats. *Journal of American Science* 8: 459-465.

Diabetes Care . (2015).Classification and Diagnosis of Diabetes;38(Suppl. 1):S8–S16

Dimitriadis G, Newsholme E.A .(2001).Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolismE. A. Newsholme¹ , G. Dimitriadis²*Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S122-S134

Ejtahed, H. S., Niasari Naslaji, A., Mirmiran, P., Zraif Y, M., Hedayati, M., Azizi, F., & Moosavi Movahedi, A. (2015). Effect of Camel Milk on Blood Sugar and Lipid Profile of Patients With Type 2 Diabetes: A Pilot Clinical Trial. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 13(1), e21160.

El Baky H.H.A, EL Rahman A.A.A, Mekawia E.M, Ibrahema E.A, Shalapy N.M. (2016). The anti-diabetic and anti-lipidemic effects of *peganum harmala* seeds in diabetic rats. *Der Pharmacia Lettre* 8: 1-10.

El-Agamy E. I, Nawar M, Shamsia S. M, Awad S, Haenlein G .F.W. (2009). Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children?. *Small Ruminant Research* 82 ; 1–6

El-Agamy E.I. (2009).Overview of Bioactive Components in Milk and Dairy Products. Young W. Park Wiley-Blackwell ;p 159-194.

El-Agamy E.I.(2000) . Effect of heat treatment on camel milk proteins with respect to antimicrobial factors: a comparison with cows' and buffalo milk *Food Chemistry* 68 ,227±232.

El-Agamy E.I.(2009). Bioactive components in camel milk. In: Bioactive components in milk and dairy products. Park YW (Ed), Wiley-Blackwell, pp. 173, 2009.

Elamin, B. A., Al-Maleki, A., Ismael, M. A., & Ayoub, M. A. (2014). Purification and functional characterization of pancreatic insulin from camel (*Camelus dromedarius*). *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(6), 574–581.

El-Said E.E, El-Sayed G.R, Tantawy E. (2010).Effect of camel milk on oxidative stresses in experimentally induced diabetic rabbits. *Vet Res Forum*;1:30e43. *Veterinary Research Forum* Vol:1, No:1,30-43.

El-Said El-Sherbini E, Gehad Ramadan E, Esraa T. (2010). Effect of Camel Milk on Oxidative Stresses in Experimentally Induced Diabetic Rabbits. *Veterinary Research Forum* Vol:1, No:1, p 30-43.

El-Sayed M.K, Al-Shoeibi Z.Y, Abd El-Ghany A.A, Atef Z.A.(2011). Effects of camel's milk as a vehicle for insulin on glycaemic control and lipid profile in type 1 diabetics. *Am J Biochem Biotechnol*;7:179-189. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 7 (4): 179-189.

Etuk E.U. (2010).Animals models for studying diabetes mellitus. *Animals models for studying diabetes mellitus. Agriculture and Biology Journal of North America.*, 1(2): 130-134.

Eyassu S (2007).Handling, preservation and utilization of camel milk and camel milk products in Shinile and Jijiga Zones, eastern Ethiopia*Livestock Research for Rural Development. Volume 19, Article 86.*

Farah N, McGoldrick A, Fattah C, O'Connor N, Kennelly M.M, Turner M.J. (2012). Body Mass Index (BMI) and Glucose Intolerance During Pregnancy in White European Women. *J Reprod Infertil.*;13(2):95-99.

Ferrannini E. (2010).The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab.* 11(5), 349-352PubMed.

FID DIABETES ATLAS Seventh Edition. (2015).

FID, 6ème édition. (2013) .Prévalence mondiale du diabète en 2013 et estimations pour 2035.

Fisher, E. A., Feig, J. E., Hewing, B., Hazen, S. L., & Smith, J. D. (2012). HDL Function, Dysfunction, and Reverse Cholesterol Transport. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(12), 2813–2820.

Forbes J.M, Cooper M.E. (2013).Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* 93:137–188. *Journal of Scientific and Innovative Research ; 2 (3): 555-574.*

Ford Ashley M. (2006).Trends in Diabetes Research. Nova Publishers, 2006 p173-174.

Fowler M. J. (2008).Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes *Clinical Diabetes • Volume 26, Number 2, Clinical Diabetes ; 26(2): 77-82.*

Freund G (1996). Intérêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre.INRA, Les colloques n° 81 page 102.

Gader A and Alhaider A.A .(2016). The unique medicinal properties of camel products: A review of the scientific evidence. *Journal of Taibah University Medical Sciences . 11(2), 98-103.*

Gerich, J. E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 27(2), 136–142.

Ghosh T, Chakraborty T, Ganguly M.(2014). Model Test for Oral Hypoglycemic Activity Of Parthenium Weed In Albino Mice. *International journal of Pharmacy and Engineering (IJPE) 2(2) 333-342.*

Gillett M. J. (2009).International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327–1334. *The Clinical Biochemist Reviews*, 30(4), 197–200.

Ginter E , Simko V. .(2012) .Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Adv Exp Med Biol.*);771: 42-50.

Golay A, Ybarra J. (2005). Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* ;19(4):649-63.

Grundy S.M, Benjamin I.J, Burke G.L, Chait A, Eckel R.H, Howard B.V, Mitch W, Smith Jr SC, Sowers J.R. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*;100:1134-46.

Gupta, Y., Kalra, B., Baruah, M. P., Singla, R., & Kalra, S. (2015). Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *International Journal of Women's Health*, 7, 539–550.

Hakonarson, H. and Grant, S.F. (2011). Genome-wide association studies (GWAS): impact on elucidating the aetiology of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 27(7):685-96.

Hamad E.M, Abdel-Rahim EA, Romeih EA. Beneficial effect of camel milk on liver and kidneys function in diabetic Sprague-Dawley rats. *Int J Dairy Sci* 2011;6:190-197

Hameed I, Masoodi S.R, Mir S.A, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai B.A.(2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World Journal of Diabetes*;6(4):598-612.

Arab HH, Salama SA, Eid AH, Omar HA, Arafa el-SA, Maghrabi IA. (2014). Camel's milk ameliorates TNBS-induced colitis in rats via downregulation of inflammatory cytokines and oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology* 69 ,294–302.

Hardy, O. T., Czech, M. P., & Corvera, S. (2012). What causes the insulin resistance underlying obesity? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 19(2), 81–87.

Harini R, Pugalendi KV.(2010) Antioxidant and antihyperlipidaemic activity of protocatechuic acid on streptozotocindiabetic rats, *Redox Report*, 15:2, 71-80.

Ranganathan H et Kodukkur V.P. (2010) Antioxidant and antihyperlipidaemic activity of protocatechuic acid on streptozotocindiabetic rats, *Redox Report*, 15:2, 71-80.

Hassan A. I. and Bayoumi, M.M. (2010). Efficiency of Camel Milk and Honey Bee in Alleviation of Diabetes in Rats *Nature and Science* ;8(10).

Hassan N. S and Emam M .A. (2012).Protective Effect of Camel Milk and Ginkgo biloba Extract Against Alloxan-Induced Diabetes in Rats.*J Diabetes Metab* , 3: 231.

Helal E .G. E., Abd-Elwahab S .M, and Mohammad A. A.(2012). Effect Of Camel Milk On Alloxan-Induced Diabetic Rats .*The Egyptian Journal of Hospital Medicine* . Vol., 49: 539– 554.

Hesham M.K, Mohamed A.M.E, Abdulqader A.A, Ayman O.E. (2012). Camel milk modulates the expression of aryl hydrocarbon receptor-regulated genes, Cyp1a1, Nqo1, and Gsta1, in murine hepatomahepa 1c1c7 cells. *J Biomed Biotech*, Article ID 782642. 2012:10.

Hillebrant, C., Nyberg, B., Einarsson, K., & Eriksson, M. (1997). The effect of plasma low density lipoprotein apheresis on the hepatic secretion of biliary lipids in humans. *Gut*, 41(5), 700–704.

HU F. B.. (2011). Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, 34(6), 1249–1257. .

Huang, Y., Li, X., Wang, M., Ning, H., A, L., Li, Y., & Sun, C. (2013). Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 17.

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Matthews, D. R. (2012). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35(6), 1364–1379.

Isa S, Ibrahim K, Abubakar I. (2014).Effect of camel milk’s supplementation on serum glucose levels, lipid profile and body weight of alloxan-induced diabetic rats. *Nig J Basic Appl Sci* 21: 187-192.

Jani Y, Xhunga S, Serani A, Pocesta B, Ferati F, Lala D, Zeqiri A, Mirto A, A Rexhepi, A Kamberi .(2017).Control of Diabetic Dyslipidemia among Type-II Diabetics in Western Region of the Republic of Macedonia. *Advances in Diabetes and Metabolism* 5(2): 31-38, 2017.

Jung H.A, Karki S, Ehom N-Y, Yoon M-H, Kim EJ, Choi JS.(2014). Anti-Diabetic and Anti-Inflammatory Effects of Green and Red Kohlrabi Cultivars (*Brassica oleracea* var. gongylodes). *Nutr. Food Sci* ;19(4):281-290.

Jung, U. J., & Choi, M.S. (2014). Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184–6223.

Kabamba, A. T., Bakari, S. A., Longanga, A. O., & Lukumwena, Z. K. (2014). Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. *The Pan African Medical Journal*, 19, 140.

Kaku K . (2010).Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *japan Medical Association Journal*53(1): 41–46.

Kalra S, Zargar A.H, Jain S.M, Sethi B, Chowdhury S, Singh A.K, et al. (2016).Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocr Metab*;20:9-21.

Kamalakkannan N, Prince P.S.M. (2006). Antihyperglycaemic and Antioxidant Effect of Rutin, a Polyphenolic Flavonoid, in Streptozotocin-Induced DiabeticWistar Rats *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* , 98, 97–103.

Kaur J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome . Cardiology Research and Practice, 21 pages Hindawi

Kelleher S L., Nicholas H. McCormick, Velasquez V, and Lopez V. (2011).Zinc in Specialized Secretary Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 2: 101–111.

Khan A.A, Alzohairy M.A, Mohieldein A.H.(2012). Antidiabetic effects of camel milk in Streptozotocin-induced diabetic rats. American Journal of Biochemistry and Molecular Biology 3: 151–158.

Khan, A.A and Alzohairy, M. (2011). Hepatoprotective effects of camel milk against CCl₄-induced hepatotoxicity in Rats. Asian J Biochem 6: 171–180.

Kikumoto Y, Sugiyama H, Inoue T, Morinaga H, Takiue K, Kitagawa M, and al.(2010). Sensitization to alloxan-induced diabetes and pancreatic cell apoptosis in acatalasemic mice. Biochim Biophys Acta. 1802(2):240-246.

Kingsley R. B, Brindha P, Subramoniam A. (2015). Pharmacological Action Of The Active Fraction-Stereospermum Tetragonum Dc International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences Vol 7, Issue 10, 312-315 .

Kirigia J.M, Sambo, H.B, Sambo, L.G, & Barry, S.P. (2009). The Economic Burden of Diabetes Mellitus in the WHO African Region. BMC santé internationale et droits de l'homme , 9 , 6. BMC Int Health Hum Rights. 2009; 9: 6.

Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., Swift, C. S. (2012). Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*, 35(12), 2650–2664.

Korhonen, H and Pihlanto, A. (2001). Food-derived bioactive peptides opportunities for designing future foods. Curr Pharm 9: 1297–1308.

Korish A.A and Arafah M.M (2013). Camel milk ameliorates steatohepatitis, insulin resistance and lipid peroxidation in experimental non-alcoholic fatty liver disease. BMC Complement Altern Med 13: 264.

Krauss R. M. (2004).Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes , Diabetes Care 27:1496–1504.

Kroner Z . (2009). The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes?Volume 14, Number 4 , 373- 379.

Kula J. T and Tegeng D.(2016). Chemical Composition and Medicinal Values of Camel Milk. Advances in Life Science and Technology Vol.43, p 1-11.

Kula J. (2016). Camel Milk and its Therapeutic Effects: A Review . Global Veterinaria 16 (4): 378-388.

Kumar D. (2016).Camel milk: alternative milk for human consumption and its health benefits. Nutrition & Food Science Vol. 46 No. 2, pp. 217-227.

Labieniec-Watala M, Karolina S, Slawomir G and Cezary W (2012). Mitochondria Function in Diabetes – From Health to Pathology – New Perspectives for Treatment of Diabetes-Driven Disorders, Biomedical Science, Engineering and Technology p 123-150.

Lagerros, Y. T., and Rössner, S. (2013). Obesity management: what brings success? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 77–88.

Lamri L, Gripiotis E and Ferrario A. (2014). Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Globalization and Health* 2-14

Landon M.B And Gabbe S.G. (2011). Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*; Vol. 118, No. 6, 1379- 1393.

Lee P.G. and Halter J.B.(2017). The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care* Volume ,40:444–452.

Lefebvre J., Vantigham M-C. (2000). Le syndrome polyuro-polydipsique. *La Revue du Praticien*, 50 (7), pp 791-797.

Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, Dagenais GR, Després JP. (2001). Total Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio vs LDL Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio as Indices of Ischemic Heart Disease Risk in Men The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2685-2692.

Lenzen,S. (2007). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), pp.216-226.

Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas, F., & Elisaf, M. (2014). Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*, 2(10), 488–496.

Linder, B., & Imperatore, G. (2013). Research Updates on Type 2 Diabetes in Children. *NASN School Nurse (Print)*, 28(3), 138–140.

Mahler R J., M.L Adler.(1999). Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* ; 84 (4): 1165-1171.

Malek R , R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib W, Nechadi A, Mekideche F.Z, Hanat S. (2001) . Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes & Metabolism*, Vol 27, N° 2 p. 164.

Malik A, Al-Senaidy A, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J.(2012). A study of the anti-diabetic agents of camel milk. *Int J Mol Med* 30: 585-592.

Mansour, A. A., Nassan, M. A., Saleh, O. M., & Soliman, M. M. (2017). Protective Effect Of Camel Milk As Anti-Diabetic Supplement: Biochemical, Molecular And Immunohistochemical Study. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 14(4), 108–119.

Matough F.A, Budin S.B, Hamid Z.A, Alwahaibi N, Mohamed J.(2012). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *Medical Journal.Sultan Qaboos University* ;12(1):5-18.

McLetchie NG. (2002).Alloxan diabetes: a discovery, albeit a minor one. *J R Coll Physicians Edinb.* ;32(2):134-142.

Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., Pedro-Botet, J. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757–765.

Mima A, Arai H, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Araki M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. (2008).Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Diabetes* ;57:1712–1722.

Mirmiran P, Ejtahed H.S, Angoorani P, Eslami F, and Azizi F.(2017). Camel Milk Has Beneficial Effects on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Endocrinol Metab*; 15(2):e42150.

Mohamad R.H, Zekry Z.K, Al-Mehdar H.A, Salama O, El-Shaieb S.E, El-Basmy A.A, Al-said M.G, Sharawy S.M.(2009). Camel milk as an adjuvant therapy for the treatment of type 1 diabetes: verification of a traditional ethnomedical practice. *Journal of Medicinal Food*. Vol. 12, No. 2: 461-465

Mohamed, E., Mohamed, M., & Rashid, F. A. (2004). Dyslipidaemic Pattern of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 11(1), 44–51.

Mohammed H.F, M. Elbadri , Hamed I N et al (2015).Identification Of Novel Targets Of New Insulin Sensitizers- Studies Of Related Mechanism With Other Glucose-Lowering Agents. *World Journal Of Pharmaceutical Research*. Volume 4, Issue 6, 228-247.

Morris, J. K., & Burns, J. M. (2012). Insulin: An Emerging Treatment for Alzheimer’s Disease Dementia? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(5), 520–527.

Mukasa-Mugerwa. E. (1981).The Camel (*Camelus Dromedarius*): A Bibliographical Review page 1- 2a publication of the International Livestock Center for Africa Addis Ababa, Ethiopia, p1.

Musunuru, K. (2010). Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids*, 45(10), 907–914. <http://doi.org/10.1007/s11745-010-3408-1>

Narendran P.E. Estella, S. Furlanos. (2005). Immunology of type 1 diabetes, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 98, Issue 8, Pages 547–556.

Negrato, C. A., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2, 3.

Negreş S, Chiriță C, Moroşan E , Arsene R.L. (2013).Experimental Pharmacological Model Of Diabetes Induction With Aloxan In Rat *Farmacia*, 2013, Vol. 61, 313-322.

- Nikkhah A.** (2011) .Equidae, Camel, and Yak Milks as Functional Foods: A Review. *J Nutr Food Sci Journal of Nutrition & Food Sciences*, 1-7. Volume 1 • Issue 5
- Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaiyan, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M.** (2015). Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 240.
- Okafor O. E, Ezeanyika L. U. S, Nkwonta C. G, Okonkwo C. J.** (2015). Plasma Lipid Profiles and Atherogenic Indices of Rats Fed Raw and Processed Jack Fruit (*Artocarpusheterophyllus*) Seeds Diets at Different Concentrations. *International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering* Vol:9, No:8.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B.** (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273.
- Ossoli, A., Pavanello, C., & Calabresi, L.** (2016). High-Density Lipoprotein, Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, and Atherosclerosis. *Endocrinology and Metabolism*, 31(2), 223–229.
- Ozder A.**(2014). Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, 13:183.
- Ozougwu J.C, Obimba K.C, Belonwu C.D, Unakalamba C.B.**(2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 4: 46-57.
- Panwar Harsh H, Rashmi H.M ,Batish V.K,Grover S.** (2013).Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes – prospects and perspectives . *Diabetes/Metabolism Research And Reviews* ; 29: 103–112.
- Pejic, R. N.** (2014). Familial Hypercholesterolemia. *The Ochsner Journal*, 14(4), 669–672.
- Poulakos P, Mintziori G, Tsirou E, Taousani E, Savvaki D, Harizopoulou V, Goulis DG.**(2015). Comments on gestational diabetes mellitus:from pathophysiology to clinical practice. *Hormones*.
- Pupim L.B, Heimbürger O, Qureshi A.R, Ikizler T.A, Stenvinkel P.**(2005).Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus . *Kidney International*, Vol. 68, pp. 2368–2374.
- Rahman S, Rahman T, Ismail A.A, Rashid A.R.** (2007). Diabetes, Obesity and Metabolism. (6):767-80.Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis.
- Rajeswari G , Rajagopalan V.** (2013). Evaluation of Anti-Diabetic Effects of Chrysopogon zizanioides Linn Root Extracts in Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Rats.
- Ranabir S, & Reetu K.** (2011) . Stress and hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(1), 18–22.

Rasheed Z. (2017). Medicinal values of bioactive constituents of camel milk: A concise report. *International Journal of Health Sciences*, 11(5), 1–2.

Raziq A, Younas M. And Kakar. M.A. (2008). Camel-A Potential Dairy Animal In Difficult Environments .Pak. J. Agri. Sci., Vol. 45(2), P 263-267.

Renz P.B, Cavagnoli G, Weinert L.S, Silveiro S.P, Camargo J.L. (2015).HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. PLoS ONE 10(8).Report, 15:2, 71-80

Riesen W.F , Hug M. (2008). HDL bas – haut risque, HDL haut –faible risque?. *Forum Med Suisse* ;8(14):246–252.

Rodrigues R. A comprehensive review: The use of animal models in diabetes research. *J Anal Pharm Res* 3(5): 00071, 2016.

Rohilla A and Ali S. (2012).Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences e* Vol. 3 (2); p 819-823).

Rosenthal R. L. (2000). Effectiveness of altering serum cholesterol levels without drugs. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 13(4), 351–355.

Ryan, D. B., & Swift, C. S. (2014). The Mealtime Challenge: Nutrition and Glycemic Control in the Hospital. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*, 27(3), 163–168.

Sakandar H. A., Ahmad S, Perveen R, Aslam H. K. W., A. Shakeel A, et al. (2015).Camel Milk and its Allied Health Claims: A review. *Progress in Nutrition*; Vol. 17 p 1-15.

Sands J M., and. Bichet D. (2006). Nephrogenic Diabetes Insipidus Sands et Bichet, 2006 *Annals of Internal Medicine* Volume 144 • Number 3 186-194.

Sarma G and Das S. (2008). Hypoglycemic Action of Seed Kernel of *Caesalpinia bonducella* Fleming In Normal and Alloxan- Induced Diabetic Albino Rats. *The Internet Journal of Pharmacology*. Volume 6 Number 2.

Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 87(2), 507–520.

Sboui A, Djegham M, Khorchani T, Hammadi M, Barhoumi K, Belhadj O.(2010). Effect of camel milk on blood glucose, cholesterol and total proteins variations in alloxan-induced diabetic dogs. *Int J Diab Metabol*18:5-11.

Sboui A, Khorchani T, Djegham M, Agrebi A, Dalleli A, et al. (2012) .Camel Milk as Adjuvant to Treat Alloxan Diabetes: Effect of Heat Treatment on this Property. *Journal of Diabetes Metabolism* 3:190.

Sboui, A., Khorchani, T., Djegham, M., Agrebi, A., Elhatmi, H and Belhadj, O. (2010). Antidiabetic effect of camel milk in alloxan-induced diabetic dogs: a dose-response experiment. *J Anim Physiol Anim Nutr* 94: 540–546.

Schuit Frans C., Peter Huypens, Harry Heimberg and Daniel G. Pipeleers . (2001). Glucose Sensing in Pancreatic β -Cells .A Model for the Study of Other Glucose-Regulated Cells in Gut, Pancreas, and Hypothalamus.. *Diabetes*, Vol. 50,P 1-11.

Shamsia S. M. (2009). Nutritional and therapeutic properties of camel and human milks. *International Journal of Genetics and Molecular Biology* Vol. 1 (2), pp. 052-058.

Shankar K.R, Srividya B.Y and Kiranmayi G.V.N. (2014). Pharmacological Investigation of Antidiabetic and Antihyperlipidemic activity of Ethanolic fruit extract of *Calotropis procera*. *Advances in BioResearch*, Vol 5 (2):30-37.

Sharma R ,Dave V, , Sharma S, Jain P, Yadav S (2013). Experimental Models on Diabetes: A Comprehensive Review *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences* 4 (1) 01-08.

Shaw J.E, Sicree R.A, Zimmet P.Z.(2010.). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4–14.

Shehadeh N, Gelertner L, Blazer S, Perlman R, Solovachik L, Etzioni A. (2001). Importance of insulin content in infant diet: suggestion for a new infant formula N. *Acta Paediatr.* ;90(1):93-95.

Shehata M.E.M, and Moussa E.A.(2014). Evaluation of therapeutic efficiency of camel milk on alloxan-induced diabetic rats. *Journal of American Science* 10: 53-60.

Siboukeur Oumelkheir.(2007). Etude du lait camelin collecté localement : caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques ; aptitudes à la coagulation. Thèse de Doctorat p 1.

Siddiqui A A, Siddiqui S A, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I , Sahu K. (2013) .Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management-A Review. *International Journal of Drug Development & Research .*, 5(2): 1-23.

Simoni Y. (2013). L'immunité innée dans le diabète sucré. *Médecine humaine et pathologie.* Université René Descartes - Paris V, 2013.

Sisay F, Awoke K. (2015). Review on Production, Quality and Use of Camel Milk in Ethiopia. *J Fisheries Livest Prod* 3:145.

Strange R. C., Shipman, K. E., & Ramachandran, S. (2015). Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World Journal of Diabetes*, 6(7), 896–911.

Talaei A., Mohamadi, M., & Adgi, Z. (2013). The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5, 8.

Talbot K. (2014). Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and its potential treatment with GLP-1 analogs. *Neurodegenerative Disease Management*, 4(1), 31–40.

Talchai C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L., & Accili, D. (2012). Pancreatic β -Cell Dedifferentiation As Mechanism Of Diabetic β -Cell Failure. *Cell*, 150(6), 1223–1234.

Tangvarasittichai S.(2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus *World J Diabetes* 15; 6(3): 456-480

The Lancet. (2011). The diabetes pandemic, For the worldwide diabetes estimates for 2030 see www.diabetesatlas.org Volume 378 : 31–40.

Thurner S., Klimek, P., Szell, M., Duftschmid, G., Endel, G., Kautzky-Willer, A., & Kasper, D. C. (2013). Reply to Klitz and Niklasson: Can viral infections explain the cross-sectional Austrian diabetes data? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(30), E2751.

Tiwari B.K, Kanti Bhooshan Pandey K.B, Abidi A. B., and Rizvi S.I. (2013). Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomarkers*, vol. 2013, 8 pages.

Tiwari P and Patel R.K. (2010). Chances of Reduction In Cardiovascular Risk By Draksharishta In Induced Diabetic Condition. *Pharmacologyonline* 2: 583-590.

To M , Goz A , Camenzind L , Oertle P et al.(2013). Diabetes-induced morphological, biomechanical, and compositional changes in ocular basement membranes. *ELSEVIER Experimental Eye Research* 116 , 298-307.

Utzschneider K.M, Kahn S.E.(2006). The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4753–4761.

Valdmanis V., Smith, D. W., & Page, M.R. (2001). Productivity and economic burden associated with diabetes. *American Journal of Public Health*, 91(1), 129–130.

Vergès B. (2005). New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 31(5):429-39.

Vergès B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia*, 58:886–899.

Wang L-C., Cohen M. E., Duffner P. K.(1994). Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr. Neurol.*, 11, pp 273-277.

Welty, F. K. (2013). How Do Elevated Triglycerides and Low HDL-Cholesterol Affect Inflammation and Atherothrombosis? *Current Cardiology Reports*, 15(9), 400. <http://doi.org/10.1007/s11886-013-0400-4>

Werney U.B. Johnson and Abraham A .The effect of short-term heat treatment on vitamin C concentration in camel milk. *Milchwissenschaft* 60 (3).

WHO (2005). Prevention of blindness due to diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005

WHO (World Health Organization) report. (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus

- WHO/IDF** (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006
- Wilcox G.** (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews*. 2005;26(2):19-39
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.**(2004). Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*27(5): 1047-53.
- World Health Organization.**(2016). The mysteries of type 2 diabetes in developing countries. *Bull World Health Organ* 94: 241–242.
- Xie Pang G, J, Chen Q, Hu Z.** (2014).Energy intake, metabolic homeostasis, and human health *Food Science and Human Wellness* 3 (2014) 89–103
- Xie W , Du L.** (2014). More evidence suggests type 2 diabetes is inflammatory disease. *Federation of American Societies for Experimental Biology*.
- Xie W, Du L.**(2011).Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese Medecin. *Diabetes, obesity and metabolism* 13: 289-301.
- Xu R-S.**(2015). Pathogenesis of diabetic cerebral vascular disease complication. *World Journal of Diabetes*. ;6(1):54-66.
- Yadav A.K, Kumar R, Priyadarshini L and Singh J .**(2015.Composition and medicinal properties of camel milk: A Review. *Asian J. Dairy & Food Res.*, 34(2): 83-91.
- Yagil R.** (1982).camels and camel milk table of contents *FAO animal production and health paper* 26.
- Yoganandi J, Mehta B.M, Wadhvani K.N, Darji V.B, Aparnathi K.D.**(2014). Evaluation and comparison of camel milk with cow milk and buffalo milk for gross composition. *Journal of Camel Practice and Research Vol* 21: 259-265.
- Zaoui S, Biémont C, Meguenni K.** (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers Santé*. 17(1) :15-21.
- Zibaee, S., Hosseini, S. M. al-reza, Yousefi, M., Taghipour, A., Kiani, M. A., & Noras, M. R.** (2015). Nutritional and Therapeutic Characteristics of Camel Milk in Children: A Systematic Review. *Electronic Physician*, 7(7), 1523–1528.
- Zozulinska D and Wierusz-Wysocka B.** (2006). Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease *Diabetes Research and Clinical Practice*Volume 74, Issue 2, Supplement, Pages S12–S16.

Tableau 7. Niveaux de la glycémie (mg / dL) chez les rats sains, diabétiques et diabétiques traités avec du lait de chamelle.

jour	G1 (contrôle)	G2 (Diabetiques)	G3 (Diabetiques+lait de chamelle)
J0	96,40 ± 6.63	98.90± 12.11	97.10± 6.54
J 1(D1)	97,40 ± 8.44	191.50± 5.40*	193.20± 10.50*
J 2(D7)	97.10± 5.60	192.20± 3.49*	172.10± 4.70*
J 3(D14)	97.80± 5.20	198.90 ±9.19*	158.40± 8.75*
J 4(D21)	97.70 ± 7.80	199.20± 9.02*	148.90± 5.84*
J 5(D30)	98.50 ± 4.74	199.60± 7.33*	133.80± 3.22*

Tous les résultats sont exprimés en moyenne ± ET; * P <0,05; J1D1 était le 1^{er} jour après confirmation du diabète chez les rats (4^{ème} jour) après l'administration de l'alloxane.

Tableau 8: Effet de la supplémentation du lait de chamelle sur les paramètres du profil lipidique.

Rat	TG [#]	TC	HDL-C	LDL-C	VLDL-C
G1 Contrôle (groupe témoin négatif) (mg / dL)	84.10±2.60	69.30±1.49	35.50±1.69	16.60 ±0.84	16.82±0.52
G2 Diabétique (groupe témoin positif) (mg / dL)	182.30±1.82*	113.30±1.41*	28.70± 1.49*	47.70 ±0.48*	36.46±0.36*
G3 Diabétique + lait de chamelle cru (mg / dL)	122.80±3.52**	74.50±1.50**	33.80±1.81**	15.80±0.78**	24.56±0.70**

Tous les résultats sont exprimés en moyenne ± ET; * P <0,05 G2 par rapport à G1; * p <0,05 G3 par rapport à G2.

Tableau 10. Evolution pondérale des rats témoins, diabétiques et diabétiques traités avec du lait de chamelle.

Groupe de Rats	Poids en gramme				
	Poids initial j0	Poids final j30	changement	% d'augmentation	% de réduction
G1(Contrôle groupe témoin négatif)	199.1 ±10.43	285.3±5.88	86.2	43.29%	
G2 (groupe Diabétique témoin positif)	206.3±17.55	151.8±6.97	54.5		26.41%
G3 (Diabétique + lait de chamelle cru)	202.9 ±14.63	241.9±3.31	39	19.22%	



Figure14. Prise d'eau par un rat diabétique



Figure 15. Prise du lait de chamelle par des rats diabétiques



Figure 16. Contention de la chamelle pour la traite



Figure 17. La traite d'une chamelle



Figure 21. Rats diabétiques déshydratés présentant un pelage terne rêche et ébouriffé

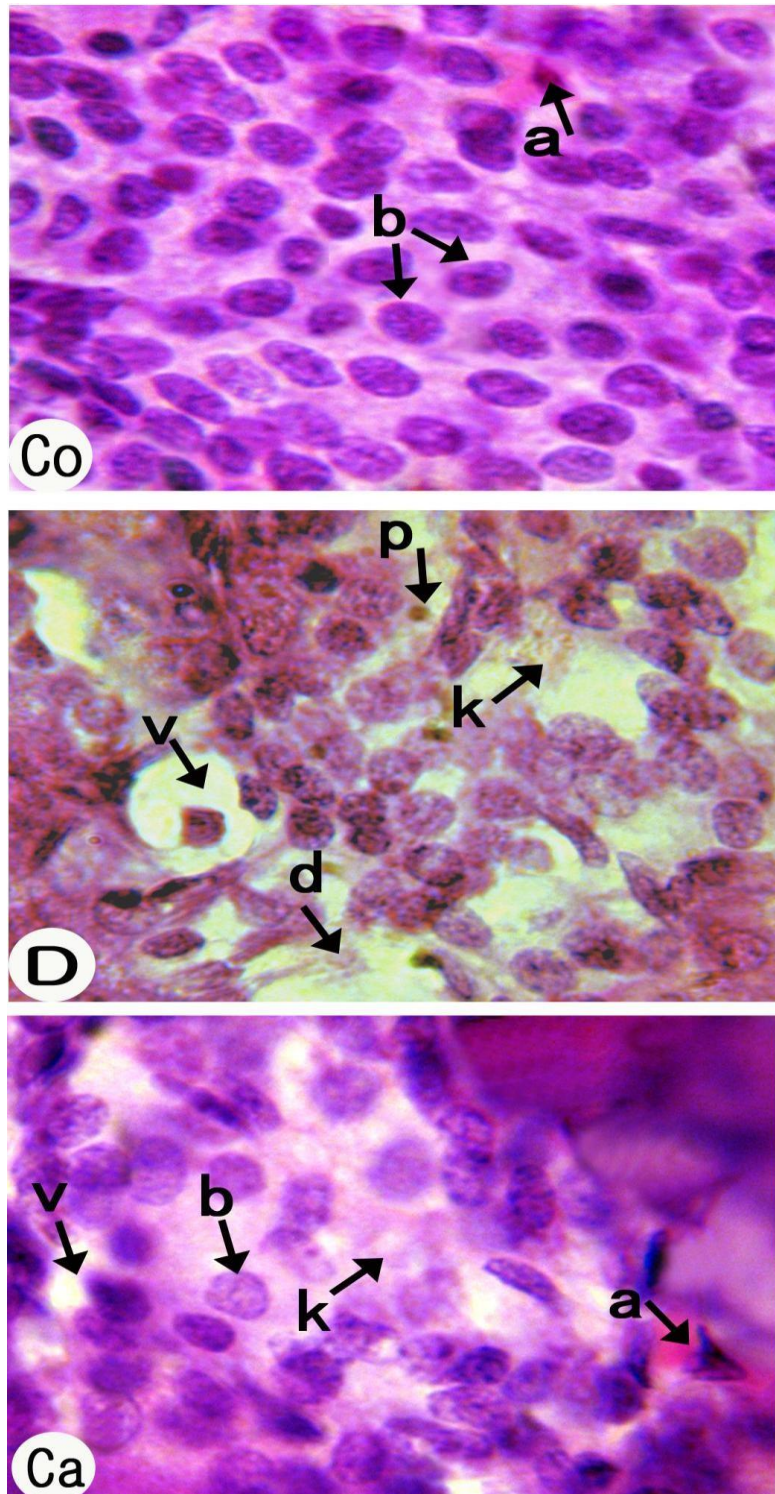


Figure 22. Les changements histopathologiques dans le pancréas de contrôle (Co.), diabétique (D) et rats traités au lait de chamelle (Ca) (Helal et al ., 2012).

- | | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| a; Cellules alpha normales | d; Cellules bêta dégénérées |
| b; Cellule bêta normale | P; Cellules bêta pyknotic |
| v; Cellules bêta vacuolées | K; Karyorrhexis des cellules bêta |

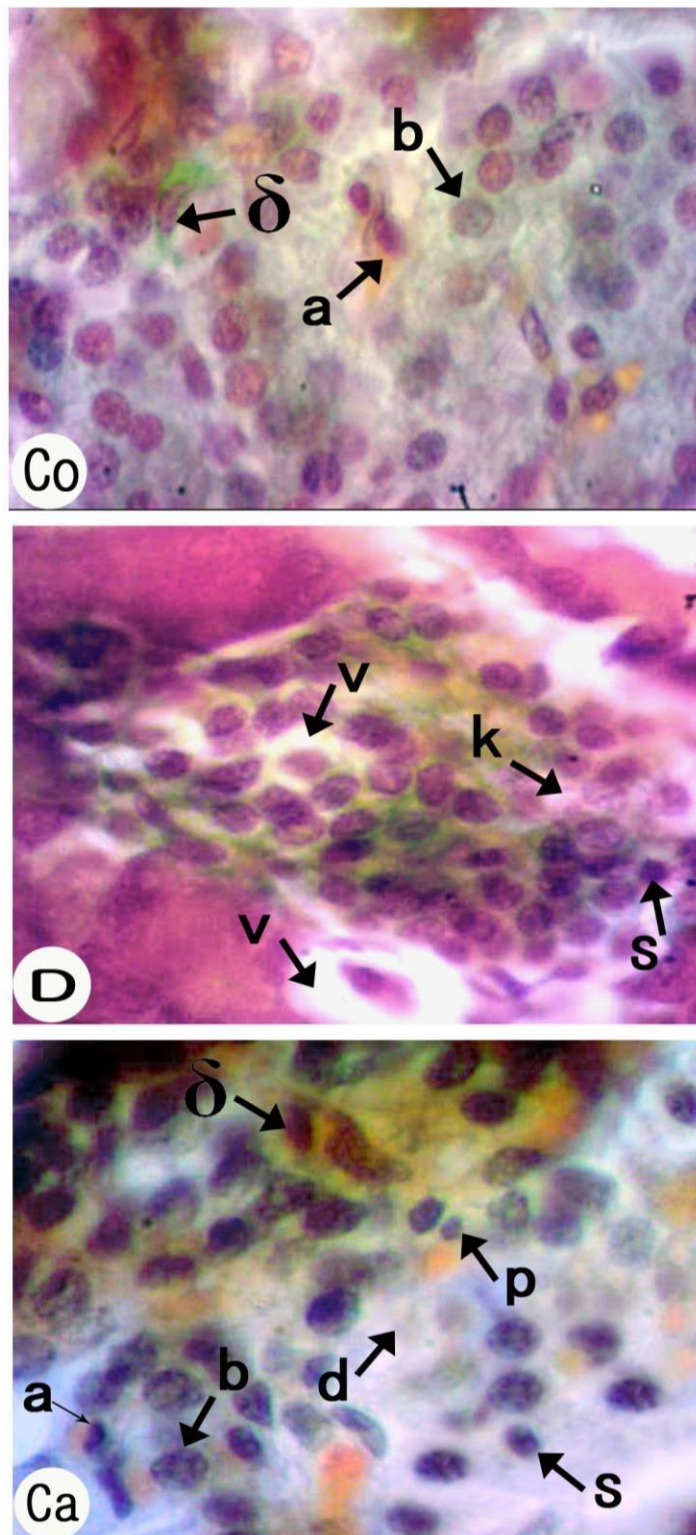


Figure 23. Les changements histopathologiques dans le pancréas de contrôle (Co.), diabétique (D) et rats traités au lait de chamelle (Ca) (Helal et al ., 2012).

- | | |
|------------------------------------|---|
| a; Cellule alpha normale | v; Cellule bêta vacuolée |
| b ; Cellule bêta normale | δ ; Cellule delta normale |
| k; Karyorrhesis de la cellule bêta | d; Cellule bêta dégénérée |
| p; Cellules bêta pyknotique | s; rétrécissement nucléaire de la cellule β |

Tableau 11. Effet antihyperglycémique du lait de chamelle *in vivo* sur des modèles animaux.

Refs	Diabétogène	Modèle d'étude	Dosages (tous les jours)/Durée	La glycémie avant	La glycémie après	Insuline	p *
Agrawal et al	STZ (50 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Rats (N = 32)	250 ml (lait de chamelle cru)/3s	191,33 ± 7,46 mg / dL	86,25 ± 12,77 mg / dL *	ND	<0,05
			250 mL (lait cru de bovins)		110,0 ± 9,97 mg / dL *		
Agrawal et al	STZ (50 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Rats (N = 40)	25 ml (lait de chamelle cru)/4s	169,69 ± 28,73 mg / dL	81,54 ± 11,43 mg / dL *	ND	<0,02
			25 ml (lait de chamelle pasteurisé)	135,45 ± 20,91 mg / dL	113,08 ± 29,09 mg / dL *		<0,5
Sbouï et al	Alloxan (65 mg / kg dissous dans une solution saline normale à une concentration de 100 mg / mL) par administration intraveineuse)	Chiens (N = 12)	500 ml (lait de chamelle/5s cru)	10,88 ± 0,55 mmol / L	5,77 ± 0,44 mmol / L *	ND	<0,05
El-Saïd et al	Alloxan (90 mg / kg dissous dans 5 mL de solution saline normale) via la veine auriculaire	Lapins (N = 40)	7 mL / kg de lait de chamelle cru/4s	528,4 ± 28,2 mg / dL	116,6 ± 11,9 mg / dL *	↑ De 2,4 ± 0,1 à 7,9 ± 0,9 µU / mL *	<0,05
			Insuline biosynthétique humaine (HuNil) 1,5 UI / kg		205,7 ± 15 mg / dL *	↑ De 2,4 ± 0,1 à 5,6 ± 0,4 µU / mL *	
Al-Numair et al	STZ (40 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Rats (N = 30)	250 ml (lait de chamelle cru)/45j	292,38 ± 19,20 mg / dL	141,57 ± 12,82 mg / dL *	↑ De 5,53 ± 0,41 à 9,97 ± 0,80 µU / mL *	<0,05
Hamad	STZ (60 mg / kg	Rats	20 ml de lait de	146 ± 9,8	101 ± 9,7	ND	<0,05

<i>et al</i>	de poids corporel par voie intrapéritonéale	(N = 30)	chamelle + 95 g de régime basal	mg / dL	mg / dL *		
			20 mL de lait de vache + 95 g de régime basal	200 ± 11,1 mg / dL	176 ± 8,9 mg / dL *		
			20 ml de lait de bufflonne + 95 g de régime basal/6s	197 ± 10,1 mg / dL	177 ± 9,0 mg / dL *		
<i>Khan et al</i>	STZ (55 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Rats (N = 40)	400 ml de lait de chamelle cru/4s	520,46 ± 8,90 mg / dL	235,61 ± 7,10 mg / dL *	ND	<0,05
<i>Badr</i>	STZ (60 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Souris (N = 30)	Protéine de lactosérum de lait de chamelle non dénaturé/2s (100 mg / kg de poids corporel)	411 ± 37 mg / dL	261 ± 25,5 mg / dL *	↑ De 1,7 ± 0,15 à 3,3 ± 0,3 ng / mL *	<0,05
<i>Diab et al</i>	STZ (65 mg / kg de poids corporel par administration intrapéritonéale)	Rats (N = 30)	40 ml de lait de chamelle cru/4s	411.8 ± 9.737	207.2 ± 2.871	↑ De 2.620 ± 0.286 à 14.180 ± 1.256	<0,05

* = Le niveau de signification à *p* valeur par rapport aux données avant traitement.

↑ = augmenter; ND = non détecté; STZ = streptozotocine.

Tableau 12. Effet antihyperglycémiant du lait de chamelle chez les patients diabétiques de type 1.

Refs	Dosages (tous les jours)	Nombre d'échantillons/ Durée	Glycémie avant (mg / dL)	Glycémie après (mg / dL)	Dose d'insuline (unités / j)	P
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/3mois	115.16 ± 7.17	100 ± 16,2 *	↓ De 41.16 ± 10.32 à 30 ± 12.06 *	* p<0,002
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/52 semaines	119 ± 19	95,42 ± 15,70 *	↓ De 32 ± 12 à 17,83 ± 12,40 *	* p<0,005
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/12 mois	115.16 ± 14.50	100.20 ± 17.40 *	↓ De 30.40 ± 11.97 à 19.12 ± 13.39 *	p<0,002
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/6 mois	128,7 ± 1,17	125,46 ± 1,24 *	↓ De 41,61 ± 3,08 à 28,32 ± 2,66 *	* p <0,01
Mohamad et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 54/4 mois	227,2 ± 17,7	98,9 ± 16,2 *	↓ De 48,1 ± 6,95 à 23 ± 4,05 *	* p<0,05
El-Sayed et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 50/3 mois	199,46 ± 4	155,13 ± 3,5 *	↓ De 55,1 ± 1,4 à 36,2 ± 1,22 *	* p<0,001
	Traitement à l'insuline		195,6 ± 2,01	173,4 ± 1,66 *	↓ De 50 ± 0,64 à 45,46 ± 0,9 *	
	500 ml de lait de chamelle + insuline		205,3 ± 2,16	147,26 ± 1,89 *	↓ De 59,26 ± 0,7 à 20 ± 0,35 *	

* = Le niveau de signification à p valeur par rapport aux données avant traitement. ↓ = diminuer.

Tableau 13. Effet antihyperlipidémique du lait de chamelle sur des modèles animaux in vivo

Refs	Dosages (quotidiens)	Nbre d'échantillon/ Durée	TG	TC	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	p
El-Saïd et al	7 mL / kg de lait de chamelle cru	Lapins (N = 40)/ 4 semaines	↓ De 603,4 ± 9,6 à 524,8 ± 14,2 mg / dL	↑ De 274,2 ± 6,6 à 295,9 ± 7,9 mg / dL	↓ De 52,1 ± 1,0 à 36,4 ± 3,8 mg / dL	↑ De 119,7 ± 0,4 à 168,8 ± 0,4 mg / dL *	ND	<0,05*
Sboui et al	500 ml de lait de chamelle cru	Chiens (N = 12)/ 5 semaines	De 1,03 ± 0,17 à 1,03 ± 0,3 mmol / L	↓ De 6,17 ± 0,5 à 4,35 ± 0,61 mmol / L	ND	ND	ND	<0,05*
	500 mL de lait de vache cru		↑ De 1,03 ± 0,17 à 1,14 ± 0,33 mmol / L	↑ De 5,99 ± 0,58 à 7,13 ± 1,25 mmol / L				
Al-Numair	250 ml de lait de chamelle cru	Rats (N = 30)/ 45 j	↓ De 157,19 ± 14,14 à 116,40 ± 6,34 mg / dL	↓ De 169,81 ± 10,24 à 98,28 ± 6,36 mg / dL	↑ De 34,60 ± 2,57 à 39,03 ± 2,19 mg / dL	↓ De 32,23 ± 2,82 à 24,08 ± 1,26 mg / dL *	↓ De 105,97 ± 7,81 à 38,16 ± 3,25 mg / dL *	<0,05*
Khan et al	400 ml de lait de chamelle cru	Rats (N = 40)/ 4 semaines	↓ De 167,43 ± 5,8 à 109,23 ± 6,3 mg / dL	↓ De 298,31 ± 12,4 à 196,27 ± 11,9 mg / dL	↓ De 58,43 ± 6,8 à 52,37 ± 5,6 mg / dL	↓ De 191,31 ± 8,4 à 128,34 ± 5,9 mg / dL *	ND	<0,05*
Ali et	Lait de brebis	Rats (N = 24)/	↓ De	↓ De	↑ De	ND	ND	<0,05

<i>al</i>	fermenté (Gariss)	6 semaines	144,27 ± 4,47 à 68,25 ± 3,30 mg / 100 mL	135,79 ± 8,74 à 87,93 ± 4,00 mg / 100 mL	11,66 ± 1,29 à 28,78 ± 1,07 mg / 100 mL			*
Diab et <i>al</i>	40 ml de lait de chamelle cru/4s	Rats (N = 30)	↓ De 183.89 ± 3.566 à 127.42 ± 3.015	↓ De 99.715 ± 1.272 à 85.969 ± 1.027	↑ De 28.723 ± 1.393 à 40.462 ± 1.034 .	↓ De 34.216 ± 1.938 à 20.023 ± 1.323	↓ De 36.776 ± 0.713à 25.484 ± 0.603	<0,05

* = Le niveau de signification à *p* valeur par rapport aux données avant traitement.

HDL-C = lipoprotéine de haute densité-C; LDL-C = lipoprotéine de basse densité-C; ND = non détecté; TC = cholestérol total; TG = triacylglycérols; VLDL-C = lipoprotéine-C de très faible densité.

Tableau 14. Effet antihyperlipidémique du lait de chamelle chez les patients diabétiques de type 1

Refs	Dosages (tous les jours)	Nombre d'échantillons/ Durée	TG (mg / dL)	TC (mg / dL)	HDL-C (mg / dL)	LDL-C (mg / dL)	VLDL-C (mg / dL)	p
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/3 mois	↓ De 66,91 ± 25,6 à 60,16 ± 25,16	↓ De 164,58 ± 20,59 à 158,33 ± 21,55	↑ De 62,58 ± 13,91 à 66,66 ± 11,29	↓ De 92 ± 11,62 à 79,16 ± 17,75 *	↓ De 13,5 ± 5 à 12,08 ± 5,08	<0,040*
Agrawal et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 24/6 mois	↓ De 92,76 ± 0,18 à 31,5 ± 0,17 *	↓ De 77,22 ± 0,03 à 76,32 ± 0,04	↓ De 26,82 ± 0,02 à 26,28 ± 0,03	↓ De 65,18 ± 0,14 à 45,54 ± 0,10 *	↓ De 6,84 ± 0,02 à 6,3 ± 0,02	<0,001*
Mohamad et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 54/4 mois	↓ De 170,41 ± 21,68 à 106,91 ± 25,60 *	↓ De 265,33 ± 9,09 à 200,08 ± 11,04 *	↓ De 53,00 ± 12,57 à 52,66 ± 10,54	↓ De 102,83 ± 9,6 à 87,08 ± 27,86	↓ De 14,41 ± 4,71 à 13,0 ± 5,44	<0,05*
El-Sayed et al	500 ml de lait de chamelle cru	N = 50/3 mois	↓ De 184 ± 2,1 à 133,6 ± 4,2 **	↓ De 251,8 ± 9,3 à 209,2 ± 3,2 **	↑ De 44,3 ± 2,0 à 49 ± 1,5 *	↓ De 110 ± 2,9 à 92,4 ± 2,6 **	ND	<0,001
	Traitement à l'insuline		↓ De 193,1 ± 1,7 à 175,7 ± 3,0 **	↓ De 271,8 ± 3,35 à 248,6 ± 3,7 **	↑ De 43,1 ± 1,53 à 43,7 ± 1,26	↓ De 109,9 ± 2,45 à 102,6 ± 1,51 *		<0,01

500 ml de lait de chamelle + insuline	↓ De 182,8 ± 2,15 à 100,8 ± 2,15 **	↓ De 283,6 ± 2,56 à 153,3 ± 1,69 **	↑ De 41 ± 1,89 à 48,9 ± 1,22 (<i>p</i> < 0,001)	↓ De 103,5 ± 2,91 à 70,6 ± 3,32 **
--	---	---	---	---

*, ** = Le niveau de signification à *p* valeur par rapport aux données avant traitement.

HDL-C = lipoprotéine de haute densité-C; LDL-C = lipoprotéine de basse densité-C; ND = non détecté; PLs = phospholipides; TC = cholestérol total; TG = triacylglycérols; VLDL-C = lipoprotéine-C de très faible densité.

RAW CAMEL MILK PROPERTIES ON ALLOXAN-INDUCED DIABETIC WISTAR RATS

Nasr-Eddine Kebir^{1,✉}, Ahmed Aichouni², Touria Zahzeh¹

¹ Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-bel-Abbes, Algeria

² Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Hassiba Ben Bouali University Chlef, Algeria

received: December 26, 2016 accepted: February 05, 2017

available online: March 15, 2017

Abstract

Background and aims: Diabetes is one of the most frequent and serious chronic diseases in humans all over the world. The aim of our study was to evaluate the antidiabetic activity of camel milk on serum glucose and lipid profile of alloxan-induced diabetic rats.

Materials and methods: Diabetes was induced in Wistar albino rats by intraperitoneal injection of alloxan (120 mg/kg BW once). Albino rats each weighing 180-230g were divided into 3 equal groups (n=10) as following: G1- normal rats fed on normal diet, G2 - diabetic rats fed on normal diet, and G3 - diabetic rats were fed with raw camel milk. Fasting blood glucose was measured on days 0, 1, 7, 14, 21 and 30 while lipid profile was assessed at day 30. **Results:** After four weeks of feeding, data indicated a significant decrease ($p<0.05$) of mean blood glucose in G3 group (133.80 ± 3.22 mg/dL) as compared with G2 diabetic rats (199.6 ± 7.33 mg/dL). Data also revealed significant lower levels ($p<0.05$) of triglycerides, total cholesterol, LDL and VLDL and higher level of HDL cholesterol in diabetic rats treated with camel milk as compared with diabetic rats fed a normal diet. **Conclusion:** Raw camel milk improved the glycemic and lipid profile in diabetic rats. These findings indicate that raw camel milk may have potential benefits in the treatment of diabetes. Future studies will be needed to establish its safety and mechanism of action.

key words: camel milk, alloxan, diabetes mellitus, hypoglycemic, hyperlipidemia, hyperglycemia

Background and aims

Diabetes mellitus (DM) (diabetes = overflow, mellitus = honeyed [1]) is a metabolic disorder characterized by the presence of chronic hyperglycemia that follows a defect in insulin secretion, insulin action, or both - either immune-mediated (type 1 diabetes) or resulting from a combination of insulin deficiency and

insulin resistance (type 2 diabetes) [2]. Several pathological processes are implicated in the onset and development of diabetes ranging from the autoimmune destruction of beta cells of the pancreas to the insulin resistance associated with obesity [3]. All forms of diabetes are characterized by more or less absolute or relative deficits in insulin secretion, or insulin resistance associated with chronic hyperglycemia and a

✉ P.O. Box 89, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria, Mobile phone: 0772194395 Fax : 048 75 11 67
corresponding author e-mail: higher66@hotmail.fr

disturbance in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins [4]. Insulin resistance is characterized by a decrease in insulin sensitivity of the whole body, muscle, liver and adipose tissue [5].

Over time, high blood glucose causes chronic complications affecting various organs and tissues: diabetic retinopathy, nephropathy, neuropathy, macrovascular disease, etc. [6]. Insulin deficiency in diabetes mellitus causes lipolysis in adipose tissue and lipoprotein lipase deficiency, resulting in hyperlipidemia and fatty liver disease. Thus, in diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridaemia often occur [7].

The global prevalence of diabetes among adults is 6.4%, reaching 285 million adults in 2010 and possibly 439 million adults by 2030. Between 2010 and 2030, there will be an increase of 69% of diabetes prevalence in adults in developing countries, and a 20% increase in developed countries [8]. WHO projects that diabetes will be the 7th leading cause of death in 2030 [9].

Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) selectively destroys beta cells in the pancreas if injected in many animal species. This causes "Alloxan Diabetes", a form of insulin-dependent diabetes mellitus similar to type 1 diabetes [10,11]. Alloxan is the most common chemical compound used to induce experimental diabetes due to its selective destruction of beta cells in the pancreatic islets through sequential changes leading ultimately to apoptosis [12]. The dose of alloxan used to induce diabetes varies according to different species of animals such as rat: 40-200 mg/kg intravenously (iv.) or intraperitoneally (ip) [13,14]. Alloxan has two distinct pathological effects: it selectively inhibits insulin secretion induced by glucose, and causes a state of insulin dependence through its ability to generate

reactive oxygen species (ROS) resulting in the selective necrosis of beta cells [15].

In arid and semi-arid areas, heat waves, water scarcity and feed, dromedaries remain the best supplier of milk, meat. Camel milk is also known for its medicinal therapeutic indications, which are often exploited for human health [16]. Nowadays, consumers are increasingly paying attention to foods that have a health advantage, safety and quality beyond basic nutrition [17]. The unique characteristics of camel milk make it commonly used in the field of therapy for its antimicrobial, antidiabetic and hepatoprotective properties [18]. The richness of camel's milk in vitamin C stimulating immunity makes it a main source of vitamin C for the desert inhabitants. Its acidity is unfavorable to bacterial growth, allowing milk to be stored under difficult conditions of high temperature for several hours [19]. It is well known that the value of camel milk is found in its high concentrations of linoleic acid and polyunsaturated acids, which are beneficial to human nutrition [20].

Camel milk is different from other ruminant's milk - low in cholesterol and sugar, but with a higher content of minerals (sodium, potassium, iron, copper, zinc and magnesium) and vitamin C. It is a potential remedy, with anti-hypertensive, anti-diabetic and anti-carcinogenic properties [21]. Thus, an epidemiological study revealed that diabetes prevalence is lower in Raica community subject's regularly consuming camel milk than non-Raica subjects living in the same environment, having the same lifestyle except that they do not drink camel milk [22]. Continuous consumption of camel milk can therefore be considered as a useful complement to the administration of parenteral insulin in the treatment of type 1 diabetes [23]. Camel milk contains about 52 micro-units of insulin in addition to its richness in zinc, which plays a key

role in both insulin secretion and action, allowing it to be associated with insulin therapy and being a good adjuvant for blood glucose control [24].

Insulin contained in milk has specific characteristics, making it more absorbable, taking advantage of the milk that resists coagulation. In addition, insulin in camel milk is covered by nanoparticles allowing its protection in the stomach and its passage in the blood, explaining part of its antidiabetic effects [25].

The present study was carried out to evaluate the therapeutic efficiency of camel milk on alloxan-induced diabetes in rats.

Materials and methods

Camel milk samples: Every other day milk samples were collected early in the morning from a camel (*Camelus dromedaries*) herd in the South of Algeria: (El Khaïter) EL Bayadh. The samples were collected in sterile screw bottles and kept in cool boxes until transported to the laboratory.

Chemicals: Alloxan monohydrate (10 g) was purchased from Sigma[®] Chemical Company (St Louis Mo, USA).

Experimental animals: Thirty healthy Wistar albino rats of both sexes between 3 and 4 months of age and weighing between 180-230g were used for the study. The rats were procured from the animal house of the Department of Biological Science, Djillali Liabés University, Sidi Bel Abbès, Algeria.

Induction of experimental diabetes: The animals were housed individually in large, spacious, hygienic stainless steel cages during the course of the experimental period under standard conditions (house was well ventilated and animals had 12 ± 1 hours day and night schedule; at room temperature $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$; 40–60% relative humidity). The animals were fed

with standard rat pellet diet and water ad libitum during the experimental period.

Diabetes was induced in Wistar rats by a single intraperitoneal injection of alloxan monohydrate in sterile normal saline to overnight fasted animals at a dose of 120 mg/kg body weight (bw). Four days after alloxan injection, diabetes was confirmed by measurement of blood glucose from tail vein blood using a Glucometer (On Call Plus[®]). Rats with fasting glycemia > 180 mg/dl were considered diabetic and selected for the experiment [26,27]

Experimental design: Experimental animals were randomly assigned to three groups, each consisting of ten animals: Group (G1) – healthy control rats (negative control group); Group (G2) - diabetic rats fed a normal diet (positive control group); and Group (G3) - diabetic rats fed with raw camel milk. Rats in Group G3 were fed camel milk 50 ml/rat/day for four weeks [28] using a feeding bottle instead of water, whereas animals in Group 1 and 2 were given tap water. The diabetic animals were allowed free access to pellet diet, and were maintained at room temperature in large, spacious, hygienic cages.

Baseline ($t=0$) blood samples were taken to measure fasting blood glucose (FBG) before intraperitoneal injection of alloxan. Blood samples were drawn from the tail vein of each rat and the fasting blood glucose determination was done on day 0, 1, 7, 14, 21 and 30 using a Glucometer (On Call Plus[®], ACON Laboratories, Inc San Diego USA). On day 30 the rats were sacrificed under ether anesthesia and blood was collected by cardiac puncture for the analysis of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high and low density lipoprotein (HDL and LDL) using commercial kits obtained from Roche[®] Diagnostics GmbH Laboratories, Germany. Serum very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) concentration

was calculated according to Friedewald et al. (1972) by the following equation: Serum VLDL-C (mg/dl) = TC – HDLc - Triglycerides/5, and atherogenic index (AI) was determined according to the equation: AI = (TC – HDL-C) / HDL-C [29]. In addition, LDL/HDL ratio as well as the HTR (HDL-cholesterol/Total-cholesterol Ratio) were calculated.

Statistical analysis The data was analyzed using SPSS version 20.0 (IBM). Statistical tests performed were Student's paired *t*-test for comparison between numerical variables. The results are presented as mean and standard deviation (SD) and were considered significant when the p-value was less than 0.05.

Results

The serum glucose level before alloxan diabetes induction was similar in all the three groups as detailed in table 1. After diabetes induction with alloxan, groups G2 and G3 became diabetic on 4th day as determined by serum glucose levels. The group G1 (negative control group) showed almost similar serum glucose levels on days 0, 1, 7, 14, 21 and 30. The diabetic group G3 that was fed with raw camel milk showed a significant decrease in serum glucose levels compared to G2 and G1 groups as detailed in [Table 1](#).

Table 1. Serum glucose levels (mg/dL) in apparently healthy, diabetic and camel milk treated rats.

Day	G1 (Negative Control)	G2 (Diabetic+ standard diet)	G3 (Diabetic+camel milk)
T0	96,40 ± 6.63	98.9± 12.11	97.10± 6.54
T1 (D1)	97,40 ± 8.44	191.5± 5.40*	193.20± 10.50*
T2(D7)	97.10± 5.60	192.2± 3.49*	172.10± 4.70*
T3(D14)	97.80± 5.20	198.9 ±9.19*	158.40± 8.75*
T4(D21)	97.70 ± 7.80	199.2± 9.02*	148.90± 5.84*
T5(D30)	98.50 ± 4.74	199.6± 7.33*	133.80± 3.22*
Mean serum glucose	97.48 ± 6.40	180.05 ±7.75*	150.58± 6.59*

All results are reported as mean ±SD; *p<0.05; T1 was 1st day after alloxan administration when the rats became diabetic (day 4th).

Table 2. Effect of feeding camel milk on lipid profile parameters.

Rat	TG (mg/dL) [#]	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	VLDL-C (mg/dL)
(G1) (negative control group)	84.10±2.60	69.30±1.49	35.50±1.69	16.60 ±0.84	16.82±0.52
(G2) Diabetic (positive control group)	182.30±1.82*	113.30±1.41*	28.70±1.49*	47.70±0.48*	36.46±0.36*
(G3) Diabetic + raw camel milk	122.80±3.52**	74.50±1.50**	33.80±1.81**	15.80±0.78**	24.56±0.70**

All results are reported as mean ±SD; *p<0.05 G2 vs. G1; ** p<0.05 G3 vs. G2.

Table 3. Effect of feeding camel milk on AI, LDL-C/HDL-C and HTR.

Rat	AI	LDL/HDL ratio	HTR ratio
(G1) Control (negative control group)	0.95±0.05	0.46± 0.03	51.22±1.37
(G2) Diabetic (positive control group)	2.95±0.15	1.66± 0.09	25.31±1.01
(G3) Diabetic + raw camel milk	1.20±0.08*	0.46± 0.03*	45.34±1.77*

All results are reported as mean ±SD; *p<0.05; HTR ratio = (HDL-C/TC) x 10.

The results in [Table 2](#) show significantly (p<0.05) lower levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and VLDL cholesterol and

significantly higher levels of HDL cholesterol in rats fed with camel milk (G3) in comparison

with the diabetic group treated a standard diet (G2).

As shown in [Table 3](#), treatment of diabetic rats with raw camel milk for four weeks led to significant lower values of the Atherogenic index (AI) and LDL/HDL ratio and a significant higher value of the HTR ratio.

Discussion

The results of our study showed a significant effect of raw camel milk on blood glucose and lipid profile parameters in alloxan induced diabetic rats. This is in agreement with the results of Manal et al. [\[30\]](#). The hypoglycemic effect of camel milk could be probably due to the high levels of insulin or insulin-like proteins in camel milk. These results are in agreement with those of Agarwal et al. who used a radioimmunoassay to measure insulin in camel milk and revealed that it contains a high concentration of insulin at 52.03 U/l [\[31\]](#).

The camel's milk resistance to coagulation allows it to pass rapidly through the stomach, thus ensuring that specific proteins, including insulin, remain available for absorption into the intestine. This unique property gives it the advantage of being a support and protector, which facilitates the absorption of intact insulin molecules through the small intestine [\[32\]](#). It has been reported that camel milk contains high levels of vitamins A, B2, C and E and high mineral content (sodium, potassium, iron, zinc, copper and magnesium). These vitamins play the role of antioxidants, thus eliminating free radicals, useful in the prevention of tissue damage caused by toxic agents [\[33\]](#). Vitamin C has been found to play a significant role in decreasing the high levels of blood hydroperoxide, glucose, cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein (LDL) in diabetic rats [\[34\]](#). The antidiabetic action of camel milk and the enhancement of β -cell

activity may be due also to its role in regulating the immune system and preserving β -cell destruction [\[35\]](#).

Our results showed a significant increase in total cholesterol (TC), total triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) in the diabetic group compared to the control group, while HDL-C was significantly lower. A significant alteration of the lipid profile may be due to the lack of insulin under diabetic condition. It is well known that in uncontrolled diabetes mellitus there will be an increase in total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol associated with a decrease in HDL cholesterol which is often linked with hyperlipidemia, all major risk factor for cardiovascular diseases [\[36\]](#).

In our study, the diabetic rats treated with camel milk showed an elevation in HDL-C and reduction in TC, TG, LDL-C and VLDL-C. These results are supported by those of Khan et al. [\[37\]](#), showing that the high insulin concentration of camel milk can cause the activation of lipoprotein lipase enzyme. Therefore, it is likely that raw camel milk induces favorable changes in the lipid profile of diabetic rats not only through a better glycemic control (secondary), but also by its direct action on lipid metabolic pathways. Thus, raw camel milk could alleviate the risk of cardiovascular diseases [\[38\]](#).

In our study, the atherogenic index was markedly decreased in diabetic rats fed with raw camel milk, causing a significant reduction in LDL/HDL ratio. We also recorded a significant increase in HTR ratio as compared with the diabetic control group. These results are in agreement with those of Isa et al. [\[39\]](#), and Barakat et al. [\[40\]](#) who stated that the increase in HDL-C or HTR ratio is one of the most important criteria of an anti-hypercholesterolemic agent.

Conclusions

Our study indicated the positive effect of camel milk on blood glucose and lipid profile in alloxan induced diabetic Wistar rats. This suggests that camel milk could be used in the treatment of diabetes in humans and may be

helpful in controlling diabetes. However, more studies are needed to assess its safety, as well as its mechanism of action.

Conflict of interest and funding. The authors have not received any funding or benefits from industry or other sources to conduct this study.

REFERENCES

1. **Shankar RK, Srividya BY, Kiranmayi GVN.** Pharmacological investigation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of ethanolic fruit extract of *calotropis procera*. *Adv Biores* 5: 30-37, 2014.
2. **Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB.** The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 4: 46-57, 2013.
3. **American Diabetes Association (ADA).** Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S67–S74, 2013.
4. **Ozder A.** Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 13: 183, 2014.
5. **Utzschneider KM, Kahn SE.** The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4753–4761, 2006.
6. **Shaaban M, Dawod AE, Nasr MA.** Role of iron in diabetes mellitus and its complications. *Menoufia Medical Journal* 29: 11-16, 2016.
7. **Murti K, Kaushik M, Kaushik A.** Evaluation of hypoglycemic and hypolipidemic activity of *nyctanthes arbortristis* linn against streptozotocin induced diabetic rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 7: 8–11, 2012.
8. **Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4–14, 2010.
9. **World Health Organization.** The mysteries of type 2 diabetes in developing countries. *Bull World Health Organ* 94: 241–242, 2016.
10. **Obeten KE, Ubom KS, Charles CM.** Some histological changes in the intestines of alloxan induced diabetic mellitus albino rats. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare* 4: 81-84, 2014.
11. **Rohilla A, Shahjad A.** Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 3: 819-823, 2012.
12. **Rodrigues R.** A comprehensive review: The use of animal models in diabetes research. *J Anal Pharm Res* 3(5): 00071, 2016.
13. **Singh MP, Pathak K.** Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: An overview. *Euro J Exp Bio* 5: 37-48, 2015.
14. **Ghosh T, Chakraborty T, Ganguly M.** Model test for oral hypoglycemic activity of parthenium weed in albino mice. *International Journal of Pharmacy and Engineering (IJPE)* 2: 333-342, 2014.
15. **Wanjari MM, Mishra S, Dey YN, Sharma D, Gaidhani SN, Jadhav AD.** Antidiabetic activity of Chandraprabha vati – A classical Ayurvedic formulation. *J Ayurveda Integr Med* 7: 144–150, 2016.
16. **Yoganandi J, Mehta BM, Wadhvani KN, Darji VB, Aparnathi KD.** Evaluation and comparison of camel milk with cow milk and buffalo milk for gross composition. *Journal of Camel Practice and Research* 21: 259-265, 2014.
17. **Cencic A, Chingwaru W.** The role of functional foods, Nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients* 2: 611–625, 2010.
18. **Althnaian T, Albokhadaim I, El-Bahr SM.** Biochemical and histopathological study in rats intoxicated with carbontetrachloride and treated with camel milk. *Springerplus* 2: 57, 2013.
19. **Konuspayeva G, Faye B, Loiseau G.** Variability of vitamin C content in camel milk from Kazakhstan. *Journal of Camelid Science*: 4: 63–69, 2011.
20. **Elagamy EI, Ruppanner R, Ismail A, Champagne CP, Assaf R.** Purification and characterization of lactoferrin, lactoperoxidase, lysozyme

and immunoglobulins from camel's milk. *International Dairy Journal*: 6: 129–145, 1996.

21. **Yadav AK, Kumar R, Priyadarshini L, Singh J.** Composition and medicinal properties of camel milk: A review. *Asian J Dairy & Food Res* 34: 83-91, 2015.

22. **Agrawal RP, Budania S, Sharma P et al.** Zero prevalence of diabetes in camel milk consuming Raica community of north-west Rajasthan, India. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 290–296, 2007.

23. **Agrawal RP, Beniwal R, Sharma S et al.** Effect of raw camel milk in type 1 diabetic patients: 1 year randomised study. *Journal of Camel Practice and Research* 12: 27-35, 2005.

24. **Shori AB.** Camel milk as a potential therapy for controlling diabetes and its complications: A review of in vivo studies. *Journal of Food and Drug Analysis* 23: 609–618, 2015.

25. **Malik A, Al-Senaidy A, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J.** A study of the anti-diabetic agents of camel milk. *Int J Mol Med* 30: 585-592, 2012.

26. **El Baky HHA, EL Rahman AAA, Mekawia EM, Ibrahema EA, Shalapy NM.** The anti-diabetic and anti-lipidemic effects of *peganum harmala* seeds in diabetic rats. *Der Pharmacia Lettre* 8: 1-10, 2016.

27. **Shah NA, Khan MR.** Antidiabetic effect of *Sida cordata* in alloxan induced diabetic rats *Biomed Res Int* 2014: 1-15, 2014.

28. **Korish AA, Arafah MM.** Camel milk ameliorates steatohepatitis, insulin resistance and lipid peroxidation in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Complement Altern Med* 13: 264, 2013.

29. **Friedewald, WT, Levy RI Fredrickson DS.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, 1972.

30. **Manal MEM Shehata, Eman AM.** Evaluation of therapeutic efficiency of camel milk on alloxan-induced diabetic rats. *Journal of American Science* 10: 53-60, 2014.

31. **Agrawal RP, Saran S, Sharma P, Gupta RP, Kochar DK, Sahani MS.** Effect of camel milk on residual β -cell function in recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 494–495, 2007.

32. **El-Agamy EI.** Bioactive components in camel milk. In: *Bioactive components in milk and dairy products*. Park YW (Ed), Wiley-Blackwell, pp. 173, 2009.

33. **Abd El-Aziz AD, Ali KA, Ahmed AH, Mansour HZ, Mohamed MS.** A Study on the effect of female camel (*Camelus Dromedarius*) milk on glycemic control of streptozotocin (STZ) induced diabetes mellitus in rats. *Journal of American Science* 8: 459-465, 2012.

34. **Badr G, Bashandy S, Ebaid H, Mohany M, Sayed D.** Vitamin C supplementation reconstitutes polyfunctional T cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Nutr* 51: 623–633, 2012.

35. **Sboui A, Khorchani T, Djegham M.** Camel milk as adjuvant to treat alloxan diabetes: effect of heat treatment on this property. *Journal of Diabetes Metabolism* 3(4): 1-5, 2012.

36. **Gomathi D, Ravikumar G, Kalaiselvi M, Devaki K, Uma C.** Effect of *Evolvulus alsinoides* on lipid metabolism of streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Dis* 3: 184–188, 2013.

37. **Khan AA, Alzohairy MA, Mohieldein AH.** Antidiabetic effects of camel milk in Streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 3: 151–158, 2013.

38. **Al-Numair KS.** Type II diabetic rats and the hypolipidemic effect of camel milk. *Journal of Food, Agriculture & Environment* 8: 77-81, 2010.

39. **Isa S, Ibrahim K, Abubakar I.** Effect of camel milk's supplementation on serum glucose levels, lipid profile and body weight of alloxan-induced diabetic rats. *Nig J Basic Appl Sci* 21: 187-192, 2014.

40. **Barakat LAA, Mahmoud RH.** The antiatherogenic, renal protective and immunomodulatory effects of purslane, pumpkin and flax seeds on hypercholesterolemic rats. *N Am J Med Sci* 3: 411-417, 2011.

Résumé

Introduction : Le Diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, d'action de l'insuline ou les deux à la fois. Plusieurs processus pathogènes sont impliqués dans le développement du diabète. Ceux-ci vont de la destruction auto-immune des cellules β du pancréas avec une carence en insuline, une résistance à l'action de l'insuline, et à des anomalies dans le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines et une action déficiente de l'insuline sur les tissus cibles. L'étude du diabète est importante pour allouer des ressources communautaires et sanitaires afin d'encourager des mesures visant à contrer cette prévalence galopante

Objectif : L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'activité antidiabétique du lait de chamelle cru sur les profils glucidique, lipidique et les poids corporels des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane.

Matériels et méthodes: 30 rats de souche Wistar des deux sexes pesant en moyenne 180-230 g ont été divisés en trois lots égaux ($n = 10$) comme suit : G1 recevant un régime standard (G témoin), G2 constitué de rats rendus diabétiques par injection intrapéritonéale d'alloxane (120 mg / kg/ rat) et le groupe 3 supplémenté en lait cru de chamelle (50ml/jour/rat). La glycémie à jeun a été mesurée aux jours : 0, 1, 7, 14, 21 et 30. Au 30^{ème} jour, des échantillons de sang ont été prélevés pour le dosage du cholestérol total, des triglycérides (TG), des lipoprotéines de haute densité (HDL), des lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL, et les poids ont été déterminés.

Résultats : Après quatre semaines d'expérimentation, les données indiquent une diminution significative ($p < 0,05$) de la glycémie moyenne dans le groupe G3 (133.80 ± 3.22 mg / dL) comparé aux rats diabétiques G2 ($199,6 \pm 7,33$ mg / dL). Les données ont également révélé des niveaux inférieurs significatifs ($p < 0,05$) des triglycérides, du cholestérol total, des LDL et VLDL et un niveau plus élevé de HDL Cholestérol en plus de l'amélioration du poids chez les rats diabétiques traités avec le lait de chamelle.

Conclusion : Le lait cru de chamelle a amélioré de façon significative les profils glycémique et lipidique, ainsi que le poids des rats diabétiques. Ces résultats indiquent que ce lait peut avoir des avantages potentiels dans le traitement du diabète. Des études futures seront nécessaires pour établir sa sécurité et son mécanisme d'action.

Mots clés : Diabète, Lait de chamelle, Rats Wistar, Profils glucidique-lipidique, Poids corporels.

Abstract

Introduction: Diabetes is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from lack of insulin secretion, insulin action, or both. Several pathogenic processes are involved in the development of diabetes. This range from the autoimmune destruction of pancreatic β cells with insulin deficiency, resistance to insulin action, and abnormal metabolism of carbohydrates, fats and proteins, and a deficient action of insulin on target tissues. The study of diabetes is important for allocating community and health resources to encourage measures to counter this rampant prevalence.

Objective: The objective of this study is to evaluate the antidiabetic activity of raw camel milk on the carbohydrate, lipid and body weight profiles of Wistar rats rendered diabetic by alloxan.

Materials And Methods: 30 Wistar rats of both sexes weighing on average 180-230 g were divided into three equal lots (n = 10) as follows: G1 receiving a standard diet (G control), G2 consisting of rats made diabetic by intraperitoneal injection of alloxan (120 mg / kg / rat) and group 3 supplemented with raw camel milk (50ml / day / rat). Fasting blood glucose was measured at 0, 1, 7, 14, 21 and 30 days. On day 30, blood samples were taken for the determination of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL and VLDL, and and the weights were determined.

Results: After four weeks of experimentation, the data indicate a significant ($p < 0.05$) decrease in mean blood glucose in the G3 group (133.80 ± 3.22 mg / dL) compared to G2 diabetic rats ($199.6 \pm 7, 33$ mg / dL). The data also revealed significant lower levels ($p < 0.05$) of triglycerides, total cholesterol, LDL and VLDL, and a higher level of HDL cholesterol in addition to weight gain in diabetic rats treated with camel milk.

Conclusion: Camel raw milk significantly improved the glycemetic and lipid profiles, as well as the weight of diabetic rats. These results indicate that this milk may have potential benefits in the treatment of diabetes. Future studies will be needed to establish its safety and its mechanism of action.

Key words: Diabetes, Camel milk, Wistar rats, Carbohydrate-lipid profiles, Body weights.

ملخص

مقدمة: مرض السكري هو مجموعة من الأمراض الأيضية التي تتميز بارتفاع السكر في الدم تنتج عن خلل في إفراز الأنسولين، عمل الأنسولين أو كليهما. وتشارك العديد من العمليات المسببة للأمراض في تطوير مرض السكري. هذه مجموعة تتسبب في تدمير المناعة الذاتية لخلايا بيتا في البنكرياس مع نقص الأنسولين إلى تشوهات التي تسبب مقاومة لعمل الأنسولين أو الاختلالات التي تسبب في المقاومة لعمل الأنسولين. شذوذ القاعدة في عملية التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون والبروتينات في مرض السكري هو نتيجة نقص عمل الأنسولين في الأنسجة المستهدفة. عمل الأنسولين الغير كافي النتائج عن نقص افراز الأنسولين و / أو انخفاض في الاستجابات الأنسجة للأنسولين في واحدة أو أكثر من نقاط مسارات معقدة من عمل الهرمونات. دراسة مرض السكري هي هامة لتخصيص موارد المجتمع والصحة لتعزيز التدابير لمواجهة الانتشار المستشري.

الهدف: الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للسكري لحليب الإبل الخام على الوزن والكربوهيدرات وملامح الدهون عند الجرذان ويستار الامصابة بمرض السكري عن طريق حقن الألوكسان داخل الصفاق **مواد وطرق.** تم تقسيم الجرذان تزن كل منها في متوسط 180-230 غرام إلى 3 مجموعات متساوية (ن = 10) على النحو التالي: تم تغذية G1 من قبل النظام الغذائي العادي القاعدية (المراقبة السلبية)، الجرذان المصابة بالسكري G2 (مراقبة إيجابية) , عن طريق الحقن الألوكسان داخل الصفاق بنسبة (120 ملغ / كغم / جرد) , و الجرذان المصابة بالسكري مزودة بالحليب الإبل الخام حليب الإبل الخام (50 مل / يوم / جرد) G3 . وقد تم قياس مستوى السكر في الدم على معدة فارغة في الأيام : 0، 17، 14، 21 و 30. في يوم 30، تم أخذ عينات دم لفحص الدهون، الكوليسترول الكلي (TC) والدهون الثلاثية (TG)، من البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)، و البروتين الدهني المنخفض الكثافة (LDL) البروتين الدهني ذات الكثافة المنخفضة جدا (VLDL) مع تحديد الأوزان.

النتائج: بعد أربعة أسابيع من التجربة، تشير البيانات إلى انخفاض معنوي ($p < 0.05$) من مستوى السكر في الدم في المجموعة ($G3 \ 133.80 \pm 3.22$ ملغ / ديسيلتر)، مقارنة مع الجرذان المصابة بداء السكري ($G2 \ 199.6 \pm 7.33$ ملغ / ديسيلتر). كما كشفت البيانات انخفاض مستويات كبيرة ($P < 0.05$) الدهون الثلاثية، الكوليسترول الكلي، الكوليسترول وVLDL ومستويات أعلى من HDL الكوليسترول في الجرذان المصابة بداء السكري والتي تتغذى بالحليب بالإضافة إلى زيادة الوزن في الجرذان الإبل مقارنة مع الجرذان المصابة بداء السكري و التي تغذت بالنظام الغذائي العادي الغير مزودة بحليب الإبل

الخلاصة : أظهر حليب الإبل الخام أعلى كفاءة في تحسين بشكل كبير ملامح نسبة السكر والدهون في الدم بالإضافة إلى زيادة الوزن عند الجرذان المصابة بداء السكري. وتشير هذه النتائج إلى أن حليب الإبل الخام يمكن أن يكون لها فوائد محتملة في علاج مرض السكري. هناك حاجة لدراسات مستقبلية لإنشاء سلامته وآلية العمل.

كلمات البحث السكري، حليب الإبل، الفئران ويستار ، وملامح الكربوهيدرات والدهون،أوزان الجسم.