

Table des matières

Introduction.....	1
Revue Bibliographique.....	6
1. Diabète sucré.....	6
1.1. Caractéristiques et Classification.....	6
1.1.1. Diabète de Type 1.....	7
1.1.2. Diabète de Type 2.....	8
1.1.3. Intolérance au glucose et anomalie de la glycémie à jeun.....	9
1.2. Épidémiologie.....	10
1.3. Complications.....	10
1.4. Diabète et MCV.....	12
2. Hypercholestérolémie.....	17
2.1. Caractéristiques.....	17
2.2. Épidémiologie.....	18
2.3. Hypercholestérolémie et MCV.....	20
3. Statut redox.....	21
3.1. Sources d'ERO.....	22
3.1.1. Enzymes productrices d'ERO.....	22
3.1.1.1. La NADPH oxydase.....	23
3.1.1.2. La Xanthine oxydase.....	24
3.1.1.3. Les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.....	24
3.1.1.4. L'oxyde nitrique synthase.....	25
3.2. Les systèmes antioxydants.....	27
3.2.1. Les enzymes antioxydantes.....	27
3.2.1.1. Les superoxydes dismutases.....	27
3.2.1.2. La catalase.....	29
3.2.1.3. Les paraoxonases.....	29
3.2.1.4. La glutathion peroxydase.....	29
3.2.1.5. L'hème oxygenase.....	30
3.2.1.6. La thiorédoxine.....	31
3.2.2. Les antioxydants non-enzymatiques.....	31
3.3. L'équilibre redox via la production/l'élimination des ERO.....	35
4. Diabète, Stress oxydant et Inflammation.....	35
4.1. Diabète et Stress oxydant.....	35
4.2. Diabète et Inflammation.....	37
5. Hypercholestérolémie, Stress oxydant et Inflammation.....	38
5.1. Hypercholestérolémie et Stress oxydant.....	38
5.2. Hypercholestérolémie et Inflammation.....	39
6. MCV et Stress oxydant.....	40
7. MCV, Stress oxydant et Inflammation.....	43
8. Plantes médicinales.....	46
8.1. Plantes médicinales et MCV.....	46

8.2. Plantes médicinales et Diabète.....	49
8.3. Plantes médicinales et Hypercholestérolémie.....	50
9. Choix et description de la plante étudiée.....	51
10.Choix du modèle animal.....	52
Matériels et Méthodes.....	54
1. Sélection et récolte de la plante	54
2. Analyse physico-chimique de <i>Z. album</i>	55
2.1. Détermination de la teneur en eau.....	55
2.2. Détermination de la concentration en matière organique et minérale.....	55
3. Dosage des métabolites primaires.....	55
3.1. Détermination de la teneur en lipides.....	55
3.2. Détermination de la concentration en protéines.....	55
3.3. Détermination de la teneur en glucides.....	56
4. Étude phytochimique de <i>Z. album</i>	57
4.1. Préparation de l'extrait aqueux lyophilisé de <i>Z. album</i>	57
4.2. Détermination du rendement de l'extrait aqueux lyophilisé de <i>Z. album</i>	57
4.3. Caractérisation des métabolites secondaires par des réactions colorées.....	58
4.3.1. Les alcaloïdes.....	58
4.3.2. Les dérivés anthracéniques.....	58
4.3.3. Les flavonoïdes.....	59
4.3.4. Les tannins.....	59
4.3.5. Les saponosides.....	59
4.4. Dosage des métabolites secondaires.....	59
4.4.1. Les polyphénols totaux.....	60
4.4.2. Les flavonoïdes.....	60
4.4.3. Les tannins condensés.....	60
5. Évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux de <i>Z. album</i>	61
5.1. Piégeage du radical libre DPPH.....	61
5.2. Activité antioxydante totale.....	62
6. Animaux et régimes.....	62
6.1. Induction de l'hypercholestérolémie.....	63
6.2. Induction du diabète.....	63
6.3. Combinaison Hypercholestérolémie-Diabète.....	63
6.4. Traitement avec l'extrait aqueux lyophilisé de <i>Z. album</i>	63
6.5. Prélèvements des échantillons sanguins et des organes.....	64
7. Évaluation de l'équilibre glycémique.....	65
7.1. Mesure de la glycémie.....	65
7.2. Détermination de l'hémoglobine glycosylée.....	65
7.3. Détermination de l'insuline plasmatique.....	65
7.4. Évaluation de l'insulinorésistance.....	66
8. Évaluation de certains paramètres biochimiques au niveau plasmatique.....	66
8.1. Dosage de la créatinine.....	66
8.2. Dosage de l'urée.....	66

8.3. Teneurs en acide urique.....	66
8.4. Activités enzymatiques des transaminases plasmatiques.....	67
9. Évaluation du profil lipidique.....	67
9.1. Détermination des teneurs plasmatiques et hépatiques en différents lipides.....	67
9.1.1. Dosage des lipides totaux.....	67
9.1.2. Analyses des différents composants lipidiques.....	67
9.1.2.1. Dosage du cholestérol total, libre et estérifié.....	67
9.1.2.2. Détermination des teneurs en phospholipides.....	68
9.1.2.3. Dosage des triglycérides.....	68
9.1.2.4. Dosage du HDL-C et non-HDL-C.....	68
9.2. Séparation et analyse des teneurs et composition des différentes fractions de lipoprotéines plasmatiques.....	68
9.2.1. Technique de précipitation.....	68
9.2.1.1. Séparation des lipoprotéines de faible densité.....	69
9.2.1.2. Séparation des lipoprotéines de haute densité.....	69
9.2.1.3. Purification des différentes lipoprotéines.....	69
9.2.2. Analyse des teneurs et composition des lipoprotéines en lipides.....	69
9.3. Évaluation de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase.....	70
9.4. Détermination des concentrations plasmatiques en apolipoprotéine A-1 et rapports d'athérogénicité.....	70
10. Évaluation du statut redox.....	71
10.1. Statut oxydant.....	71
10.1.1. Détermination de la peroxydation lipidique par dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique.....	71
10.1.2. Évaluation de l'oxydation protéique tissulaire.....	72
10.1.3. Exploration du dysfonctionnement endothélial par le dosage du monoxyde d'azote tissulaire.....	73
10.2. Statut antioxydant.....	73
10.2.1. Évaluation de la défense antioxydante enzymatique.....	73
10.2.1.1. Activité de la Superoxyde dismutase.....	73
10.2.1.2. Activité de la Glutathion peroxydase.....	73
10.2.1.3. Activité de la Glutathion réductase.....	74
10.2.1.4. Activité de la Catalase.....	74
10.2.1.5. Activité de la paraoxonase 1	74
10.2.2. Dosage du glutathion réduit.....	75
11. Évaluation du statut inflammatoire.....	75
11.1. Détermination du facteur de nécrose tumorale, des interleukines (IL-1 β et IL-6), de la protéine C-réactive et de l'homocystéine.....	75
12. Analyse statistique.....	75
Résultats	77
1. Rendement de l'extraction et analyse physico-chimique de <i>Z. album</i>	77
2. Étude phytochimique de <i>Z. album</i>	77
2.1. Dosage des métabolites primaires.....	77

2.2. Caractérisation des métabolites secondaires par les réactions colorées.....	77
2.3. Dosage des composés phénoliques.....	78
3. Évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux de <i>Z. album</i>	78
3.1. Activité antioxydante par le test de DPPH.....	78
3.2. Activité antioxydante totale de l'extrait <i>Z. album</i>	79
4. Croissance pondérale des animaux et nourriture ingérée.....	79
5. Évaluation de l'homéostasie glycémique.....	81
5.1. Évolution de la glycémie.....	81
5.2. Glycémie, insulinémie, pourcentage en HbA _{1c} et indice HOMA-IR.....	82
6. Évaluation de l'activité des transaminases et teneurs en urée, créatinine et acide urique plasmatiques.....	83
7. Évaluation du profil lipidique	83
7.1. Lipides hépatiques, plasmatiques, peroxydation des lipoprotéines et rapports d'athérogénicité.....	83
7.2. Activité de la LCAT, de la PON1 et teneurs en apo A-1.....	86
7.3. Teneurs en HDL ₃ -PL, HDL ₃ -CL et HDL ₂ -EC.....	87
8. Évaluation du statut redox.....	88
8.1. Concentrations tissulaires en TBARS, GSH, carbonyles et NO.....	88
8.1.1. Concentrations en TBARS tissulaires	88
8.1.2. Concentrations en GSH tissulaires.....	88
8.1.3. Concentrations en carbonyles tissulaires.....	88
8.1.4. Concentrations en NO tissulaires.....	88
8.2. Activités tissulaires des enzymes antioxydantes.....	90
8.2.1. Activité SOD tissulaire.....	90
8.2.2. Activités GSH-Px et de la GSSH-Red tissulaires.....	90
8.2.3. Activité CAT tissulaire.....	90
8.3. Évaluation du statut redox au niveau érythrocytaire.....	92
8.3.1. Teneurs en TBARS et GSH.....	92
8.3.2. Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes au niveau des érythrocytes	92
9. Évaluation du statut inflammatoire.....	93
9.1. Interleukine 1 β et Interleukine 6.....	93
9.2. Facteur de nécrose tumorale alpha, Homocytéine et Protéine C-réactive.....	93
Discussion	95
Conclusion et Perspectives	121
Références Bibliographiques	124
Annexes	162

Liste des figures

Fig. 1. Production et action de l'insuline.....	6
Fig. 2. La prévalence du diabète au niveau mondial et par région.....	11
Fig. 3. Pathogenèse des MCV dans le diabète.....	16
Fig. 4. Hypercholestérolémie : synthèse et métabolisme du cholestérol	17
Fig. 5. Impacts de d'hypercholestérolémie sur la structure et le fonctionnement des HDL.....	19
Fig. 6. MCV, Hypercholestérolémie et facteurs de risque.....	20
Fig. 7. Les Sources d'ERO.....	23
Fig. 8. Enzymes impliquées dans l'équilibre redox	34
Fig. 9. Les facteurs de risque des MCV.....	41
Fig. 10. Sources et conséquences du stress oxydatif dans les MCV.....	42
Fig. 11. <i>Z. album</i> récoltée à Béchar (Arbuste, feuilles et fleurs).	52
Fig. 12. Carte géographique représentant le site de récolte de <i>Z. album</i>	54
Fig. 13. Préparation de l'extrait aqueux de <i>Z. album</i>	57
Fig. 14. Mécanisme réactionnel du radical DPPH face à un antioxydant.....	61
Fig. 15. Principe du dosage de l'insuline par la méthode EIA.....	66
Fig. 16. Principe du dosage de l'apo A-1.....	70
Fig. 17. Pourcentage d'inhibition du DPPH.....	78
Fig. 18. IC50 de l'extrait de <i>Z. album</i> , du BHT et de l'acide ascorbique.....	79
Fig. 19. Nourriture ingérée et croissance pondérale des animaux.....	80
Fig. 20. Évolution de la glycémie.....	82
Fig. 21. Activités enzymatiques de la LCAT, de la PON1 et teneurs en apo A-1.....	86
Fig. 22. Teneurs en HDL ₃ -PL, HDL ₃ -CL et HDL ₂ -EC.....	87
Fig. 23. Activités des enzymes antioxydantes tissulaires.....	91
Fig. 24. Concentrations en TBARS et GSH au niveau des érythrocytes.....	92
Fig. 25. Activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires.....	93

Liste des tableaux

Tableau I. Classification du diabète sucré.....	8
Tableau II. Critères de diagnostic du diabète.....	9
Tableau III. Complications du diabète.....	12
Tableau IV. Situation géographique et étage bioclimatique du site de récolte de <i>Z. album</i>	54
Tableau V. Composition des régimes en g/100 g de régime.....	64
Tableau VI. Résultats du screening Phytochimique de l'extrait de <i>Z. album</i>	77
Tableau VII. Teneurs en composés phénoliques de l'extrait aqueux de <i>Z. album</i>	78
Tableau VIII. Poids corporel et poids relatif des organes à J28.....	81
Tableau IX. Glycémie, insulïnémie, pourcentages de l'HbA ₁ C et indice HOMA-IR.....	83
Tableau X. Teneurs en urée, créatinine, acide urique et activité des transaminases.....	84
Tableau XI. Teneurs en lipides, peroxydation des lipoprotéines et rapports d'athérogénicité.....	85
Tableau XII. Concentrations tissulaires en TBARS, GSH, carbonyles et NO.....	89
Tableau XIII. Concentrations plasmatiques des marqueurs de l'inflammation.....	94

Annexes

Tableau XIV. Pourcentage d'inhibition du DPPH par l'AA, le BHT et l'extrait de <i>Z. album</i>	162
Tableau XV. IC ₅₀ de l'AA, le BHT et l'extrait de <i>Z. album</i>	162
Tableau XVI. Nourriture ingérée.....	162
Tableau XVII. Évolution du poids corporel.....	163
Tableau XVIII. Évolution de la glycémie.....	163
Tableau XIX. Activités de la LCAT et de la PON1, teneurs en apo A-1, HDL ₃ -PL, HDL ₃ -CL et HDL ₂ -EC.....	164
Tableau XX. Activités des enzymes antioxydantes tissulaires.....	165
Tableau XXI. Concentrations en TBARS, GSH et activité antioxydantes érythrocytaires.....	166

Abréviations

AA: Acide Ascorbique
AAT: Activité Antioxydante Totale
AGL: Acide Gras Libre
ALAT: Alanine Aminotransférase
Apo: Apolipoprotéine
ASAT: Aspartate Aminotransférase
AT-II: Angiotensine II
BH4: Tétrahydrobioptérine
BHT: Butyl hydroxytoluène
CAT: Catalase
CE: Cholestérol Estérifié
CL: Cholestérol Libre
CRP: Protéine C-Réactive
CT: Cholestérol Total
D: Groupe diabétique
DPPH: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazil
DT1/DT2: Diabète de type 1/2
D-Za: Groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album*
EC: Esters de Cholestérol
ERO: Espèces Réactives de l'Oxygène
GSH: Glutathion réduit
GSH-Px: Glutathion peroxydase
GSSH-Red: Glutathion réductase
HbA_{1c}: Hémoglobine glycosylée
HC: Groupe Hypercholestérolémique
HC-D: Groupe Hypercholestérolémique et Diabétique
HC-D-Za: Groupe Hypercholestérolémique-Diabétique traité avec l'extrait de *Zygophyllum album*
HC-Za: Groupe Hypercholestérolémique traité avec l'extrait de *Zygophyllum album*
HDL: Lipoprotéine de haute densité
HO: Hème oxygénase
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulino-Resistance
IC50: Concentration Inhibitrice à 50 %
IL: Interleukine
IR: Insulinorésistance
LCAT: Lécithine Cholestérol Acyltransférase
LDL: Lipoprotéine de faible densité
LDL-C: Cholestérol des LDL
LDL-Ox: LDL oxydée
LPL: Lipoprotéine lipase
MCV: Maladie cardiovasculaire
MDA: Malondialdéhyde
MPO: Myéloperoxydase
NADPH: Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Phosphate
NO: Monoxyde d'azote (ou Oxyde Nitrique)
NOS: Oxyde Nitrique Synthase
Nox: NADPH oxydase
PL: Phospholipides
PON: Paraxonase
Prx: Peroxyredoxine
SOD: Superoxyde dismutase
STZ: Streptozotocine
TBARS: Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TG: Triglycérides
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale
Trx: Thiorédoxine
VLDL: Lipoprotéine de très faible densité
XO: Xanthine Oxydase
Z. album: *Zygophyllum album*

Introduction

Les maladies cardiovasculaire (MCV) sont considérées comme la principale cause de morbi-mortalité dans le monde et correspondent à divers états pathologiques (**Incalza et al., 2018**). Différents facteurs de risque prédisposant aux MCV, tels que l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, l'hypertension et le vieillissement, conduisent à un dysfonctionnement vasculaire et aux MCV (**Hulsmans et al., 2010 ; Münzel et al., 2017**).

Il est maintenant bien établi que l'hyperlipidémie est un facteur de risque et une composante de la pathogenèse des MCV, l'hypercholestérolémie étant le facteur majeur (**Rafieian-Kopaei et al., 2014**). L'hypercholestérolémie est également un facteur de risque cardiovasculaire modifiable et son traitement est essentiel pour la prévention des MCV. Celle-ci est déterminée par un taux élevé de cholestérol plasmatique. Les personnes qui présentent cette augmentation ont un risque de développer une maladie coronarienne (**Orem et al., 2017**). L'âge, le mode de vie sédentaire et une mauvaise alimentation contribuent à l'augmentation du cholestérol total (CT) plasmatique et celui des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) (**Gadi et Figueredo, 2015**).

L'hypercholestérolémie survient chez 10 % à 30 % de la population (**Akashi et al., 2017**). Elle entraîne une diminution des concentrations d'antioxydants induisant ainsi à une importante production de radicaux libres, particulièrement chez les patients diabétiques de type 2 (**DT2**) présentant une hypercholestérolémie (**El-Sayyad et al., 2015**).

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur bien connu dans un large éventail de maladies et l'une des principales causes de morbidité dans les pays développés et en voie de développement, car il s'agit d'un facteur de risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la réduction du CT et du LDL-C plasmatique diminue le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (**Poli et al., 2018**).

D'autre part, le diabète qui se caractérise par un groupe complexe et diversifié de troubles qui affectent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines est défini par un taux de glucose sanguin élevé résultant d'une carence insulinique absolue ou relative ou d'une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline (**OMS, 2016b ; Achi et al., 2017**). Les patients diabétiques ont une homéostasie cellulaire altérée ce qui entraîne des lésions vasculaires diffuses et dysfonctionnelles de plusieurs organes (**Telli et al., 2016**).

En 2017, 425 millions d'adultes étaient atteints de diabète dans le monde, dont une grande majorité de **DT2** (90 %), il a été également estimé que le diabète et ses complications ont provoqué la mort de 4 millions de personnes (**FID, 2017**).

L'association entre hyperglycémie et risque de MCV a été établie. Une pléthore de données a pris en charge l'association entre l'hyperglycémie et l'élévation du risque cardiovasculaire. Ainsi plusieurs études ont constaté l'avantage de faire baisser la glycémie pour une diminution de la survenue de l'infarctus du myocarde et des maladies coronariennes (**Chiang et al., 2018**). Le diabète favorise également les anomalies lipidiques, le **DT2** avec un surpoids comme conséquence de cette forme de diabète.

Diabète et l'hypercholestérolémie ont été associés à des anomalies cardiovasculaires avec une augmentation des bio-marqueurs lipidiques comme le CT, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les triglycérides (TG) et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) (**El-Sayyad et al., 2015**). De plus, avec ces anomalies lipidiques, le risque de complications vasculaires est extrêmement augmenté. En effet, il a été prouvé que les complications cardio-vasculaires du diabète sont multipliées par 2 ou par 3 en cas d'anomalies lipidiques associées.

En outre, le diabète, l'hypercholestérolémie et les MCV entretiennent des relations très étroites. Les facteurs de risque sont en grande partie communs. Le diabète augmente le risque de faire un infarctus du myocarde et la mortalité d'origine cardiovasculaire est doublée par rapport à la population générale (**Martín-Timón et al., 2014**).

Un traitement médicamenteux du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension peut s'avérer nécessaire pour diminuer le risque cardiovasculaire.

Plus des trois quarts des décès par MCV dans le monde surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les habitants de ces pays ne peuvent souvent pas bénéficier des programmes de soins de santé pour la détection précoce et le traitement des personnes à risque par rapport aux habitants des pays à revenu élevé. De ce fait, ils meurent plus jeunes de MCV (**OMS, 2016a**).

À travers le monde, la médecine traditionnelle constitue soit le mode principal de prestation de soins de santé, soit un complément à ce dernier. Cette médecine constitue un pan important et souvent sous-estimé des soins de santé. Elle existe dans quasiment tous les pays du monde et la demande de services dans ce domaine est en progression.

Pour plusieurs millions de personnes, les médicaments à base de plantes constituent la principale, voire l'unique source de soins de santé. Ces soins sont faciles d'accès et financièrement abordables. Ils sont également culturellement acceptables et un grand nombre de personnes croient en leurs vertus thérapeutiques. Le caractère financièrement abordable de la plupart des médicaments traditionnels les rend d'autant plus attrayants à l'heure où les frais de santé explosent. La médecine traditionnelle apparaît également comme un moyen de faire face à l'inexorable montée de maladies chroniques non transmissibles **(OMS, 2015)**.

L'utilisation des plantes pour leurs vertus médicinales est une pratique très ancienne. Elle trouve ses origines dans les civilisations les plus lointaines et est encore bien préservée depuis des siècles dans le monde entier **(Bouasla et al., 2017)**.

L'Organisation Mondiale de la Santé a favorisé l'utilisation de thérapies alternatives intégrées aux plantes médicinales depuis 1976. Environ 80 % de la population mondiale utilise des plante médicinales à des fins thérapeutiques **(Bading Taika et al., 2018)**.

L'Algérie se caractérise par une diversité climatique, qui est favorable pour la croissance et le développement d'une flore riche en plantes médicinales, avec un climat méditerranéen dans le Nord, semi-aride dans les Hauts Plateaux et arides à travers le Sahara **(Azzi et al., 2012)**.

La phytothérapie, en Algérie, fait partie intégrante de la culture locale, la population a une connaissance autochtone importante, acquise empiriquement à travers les générations. Beaucoup de patients utilisent les plantes médicinales comme traitement pour de nombreuses affections et maladies graves, tel que le diabète, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, pour plusieurs considérations : historique, culturel et économique **(Azziet al., 2012 ; Bouasla et al., 2017)**. De plus, ces dernières années, plusieurs études ont été entreprises afin de découvrir les activités biologiques des plantes médicinales Algériennes. La diversité de la flore Algérienne a permis de recenser plus de 80 espèces au Tassili N'Ajjer **(Hammiche et Maiza, 2006)**, 58 espèces à M'Sila **(Boudjelal et al., 2013)**, 141 espèces à Mascara **(Benarba et al., 2015)**, 40 espèces à El Kala **(Boughrara et al., 2016)** et 90 espèces de plante utilisées à des fins médicinales à Skikda **(Bouasla et al., 2017)**.

Depuis très longtemps, le diabète a été traité avec des plantes médicinales en se basant sur des informations de la médecine traditionnelle. Il existe plusieurs espèces de plantes médicinales, populairement utilisées dans le traitement du diabète sucré. Les enquêtes ethno-pharmacologiques indiquent que plus de 1200 plantes sont utilisées dans le monde, en

médecine traditionnelle, pour leur prétendue activité hypoglycémique (**Bedekar et al., 2010 ; Achi et al., 2017**).

D'après **Azzi et al., (2012)** sur 470 diabétiques, 28 % des patients utilisent des plantes médicinales comme seul traitement, ou en association avec un traitement conventionnel du diabète. Il a également été rapporté l'utilisation de 60 plantes médicinales appartenant à 32 familles.

D'autre part, les plantes médicinales comme l'extrait de feuilles de murier blanc, le gingembre, les noix, la citrouille, les fruits rouges et l'oignon jaune exercent un effet bénéfique sur l'hyperlipémie en réduisant les teneurs plasmatiques des lipides totaux, des triglycérides et du cholestérol (**El-Sayyad et al., 2015**).

Différents travaux menés au sein de notre laboratoire (LNCM) ont concerné le rôle bénéfique des plantes sur les marqueurs du diabète (**Taleb-Senouci et al., 2009 ; Zennaki et al., 2009 ; Djellouli et al., 2015 ; Guenzet et al., 2018**) ou les marqueurs des dyslipidémies incluant l'hypercholestérolémie (**Bouderbala et al., 2008 ; Mir et al., 2015 ; Zidan et al., 2016 ; Berzou et al., 2016 ; Djellouli et al., 2018**), en utilisant le rat comme modèle expérimental.

Cependant, peu d'études ont porté sur l'association hypercholestérolémie-diabète, toutefois, **Rajasekaran et al., (2009)**, ont montré que les rats Wistar soumis à un régime enrichi en cholestérol, puis rendus diabétiques par injection intrapéritonéale de streptozotocine (STZ), ont présenté une hypercholestérolémie et une hyperglycémie permanente.

Néanmoins, il n'existe pas de travaux sur les effets de l'extrait aqueux de *Zygophyllum album* (*Z. album*) sur deux facteurs de risque cardiovasculaires associés (Diabète et Hypercholestérolémie).

Z. album connue sous le nom vernaculaire de «Aggaya» est utilisée depuis très longtemps par les autochtones entre autres, pour son pouvoir antidiabétique en consommant ses feuilles en infusion (**Azzi et al., 2012**). Des activités antibactériennes et antioxydantes de *Z. album* (feuilles) ont été observées (**Belmimoun et al., 2017**). De plus **El Ghoul et al., (2014)** ont rapporté un effet vasorelaxant et antihyperglycémique de l'extrait aqueux de *Z. album* chez des souris rendus diabétiques par injection de la STZ.

Dans cette étude, notre objectif principal est de montrer les effets de la supplémentation de l'extrait aqueux de *Z. album* (1 %) sur les marqueurs du diabète, la dyslipidémie, les statuts redox et inflammatoire chez des rats présentant une hypercholestérolémie associée au diabète.

Pour cela, nous nous sommes fixés quatre objectifs :

✧ Notre premier objectif est de réaliser une étude phytochimique sur *Z. album* afin d'évaluer sa composition quantitative et qualitative ainsi que son pouvoir antioxydant.

✧ Le deuxième vise à prouver que la supplémentation dans le régime d'un extrait aqueux lyophilisé de *Z. album* pourrait améliorer l'équilibre glycémique et le profil lipidique chez le rat présentant une hypercholestérolémie associée à un diabète.

✧ Le troisième objectif de ce travail est d'accorder un intérêt particulier sur l'évaluation du statut redox puisque la relation entre le stress oxydant (SO) et l'hypercholestérolémie, d'une part et le SO et le diabète, d'autre part et leurs complications sont certaines. L'effet protecteur ou non de l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album* vis-à-vis de l'attaque radicalaire et la défense antioxydante sera donc examiné, chez le rat rendu hypercholestérolémique avec un régime enrichi en cholestérol puis diabétique par injection intrapéritonéale de STZ.

✧ Le quatrième objectif porte sur la détermination de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *Z. album* chez le rat hypercholestérolémique-diabétique par l'évaluation de certains marqueurs de l'état inflammatoire.

Avant de présenter les différents résultats, un rappel succinct est présenté sur le diabète, l'hypercholestérolémie et leurs relations avec les MCV, le statut redox, le rôle du stress oxydatif et de l'inflammation sur ces deux facteurs de risques cardiovasculaires ainsi que la phytothérapie du diabète et de l'hypercholestérolémie.

Cette partie est suivie de la méthodologie qui décrit le protocole expérimental utilisé ainsi que les différentes techniques réalisées, d'une discussion qui reprend les résultats les plus significatifs et d'une conclusion générale sur les résultats les plus pertinents.

Revue Bibliographique

1. Diabète sucré

1.1. Caractéristiques et Classification

Le diabète sucré, ou plus communément appelé diabète, se caractérise par un groupe complexe et diversifié de troubles qui affectent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il est défini par des taux de glucose sanguin élevé résultant d'une carence insulinaire absolue ou relative ou la moindre sensibilité des tissus à l'insuline (OMS, 2016 ; Achi *et al.*, 2017). De plus, les patients diabétiques ont une homéostasie cellulaire altérée ce qui entraîne des lésions vasculaires diffuses et dysfonctionnelles de plusieurs organes (Telli *et al.*, 2016).

L'augmentation de la synthèse hépatique du glucose (gluconéogenèse), la réduction de l'absorption du glucose et une synthèse réduite du glycogène conduit à l'hyperglycémie (Schneider *et al.*, 2015).

L'insuline, une hormone essentiellement produite par le pancréas (Fig. 1), assure le transport du glucose par la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. Le manque d'insuline ou l'incapacité des cellules à y répondre se traduit par une hyperglycémie. Si elle demeure non contrôlée de façon prolongée, l'hyperglycémie peut provoquer des lésions au niveau de divers organes et conduire au développement de complications invalidantes, voire mortelles (OMS, 2018).

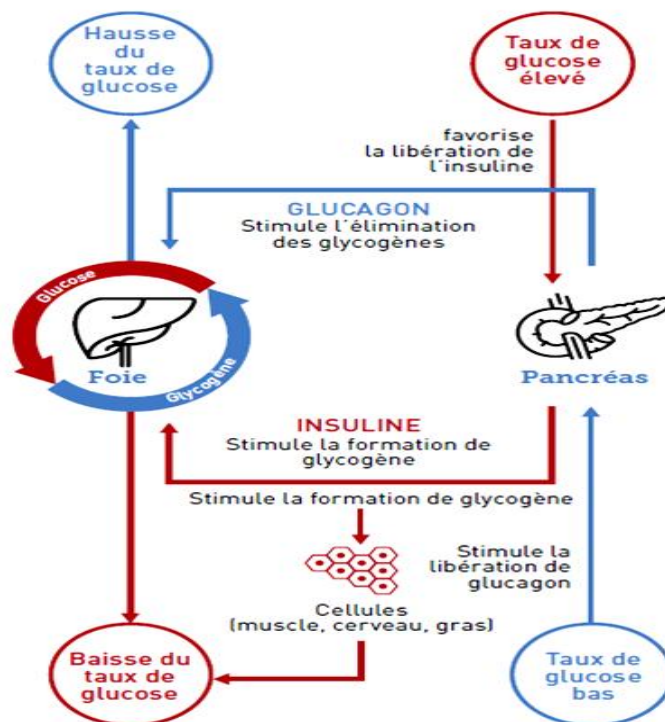


Fig. 1. Production et action de l'insuline (FID, 2017).

La classification et le diagnostic du diabète sont complexes et ont fait l'objet de nombreux débats, consultations et révisions au fil des décennies. Il est aujourd'hui généralement admis qu'il existe trois grands types de diabète: le diabète de Type 1 (**DT1**), le diabète de Type 2 (**DT2**) et le diabète gestationnel (DG). Il existe également quelques types de diabète moins courants, dont le diabète mono-génique et le diabète secondaire (**FID, 2017**).

Le diabète mono-génique est le résultat d'une mutation génétique unique d'un gène dominant autosomique plutôt que le fruit de plusieurs gènes et facteurs environnementaux comme observé dans les **DT1** et **DT2**. Entre autres exemples de diabète mono-génique, on peut citer le diabète néonatal et le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Le diabète mono génique est responsable d'environ 1-5 % de tous les cas de diabète (**Surendran et al., 2014**).

Le diabète secondaire est une complication d'autres maladies, comme des troubles hormonaux ou des maladies du pancréas. Il peut également apparaître suite à la prise de médicaments (**Tableau I**).

Les critères de diagnostic actuels de l'organisation mondiale de la santé préconisent d'observer l'élévation des taux de glucose dans le sang pour diagnostiquer le diabète (**ADA, 2017 ; OMS, 2018**) (**Tableau II**).

1.1.1. Diabète de Type 1

Le **DT1** est provoqué par une réaction auto-immune ou idiopathique au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules des îlots du pancréas qui produisent l'insuline (**FID, 2017**). L'organisme devient alors incapable de produire l'insuline dont il a besoin, ou alors en quantité très faible, avec pour conséquence une déficience relative ou absolue en insuline. Plusieurs mécanismes contribuent à la destruction des cellules bêta. Les lymphocytes T peuvent réagir contre les antigènes des cellules bêta causant des dommages aux cellules. Les îlots peuvent présenter une nécrose cellulaire et une infiltration lymphocytaire. La lésion est appelée insulinite et les cytokines produites localement peuvent endommager les cellules bêta (**Surendran et al., 2014**). Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, sont impliqués (**You et Henneberg, 2016**). La maladie peut se développer à tout âge, mais le **DT1** apparaît le plus souvent à l'enfance ou à l'adolescence.

Tableau I. Classification du diabète sucré (Surendran *et al.*, 2014).

Type	Caractéristiques
DT1	Destruction des cellules β , conduisant généralement à une carence insulinaire absolue. A. Immunitaire médiée. / B. Idiopathique.
DT2	Résistance à l'insuline avec une carence relative en insuline.
DG	Hyperglycémie lors de la grossesse
Autres types spécifiques	
A. Défauts génétique de la fonction de la cellule β	1. Chromosome 12, HNF-1 α (MODY3) 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2) 3. Chromosome 20, HNF-4 α (MODY1) 4. Chromosome 13, insuliner promoter factor-1 (IPF-1;MODY4) 5. Chromosome 17, HNF-1 β (MODY5) 6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6) 7. ADN Mitochondrial.
B. Anomalies génétiques de l'action de l'insuline	1. Insulino- résistance (IR) Type A. / 2. Le préchaunisme. / 3. Syndrome de Rabson-Mendenhall.
C. Maladies du pancréas exocrine	1. Pancréatite. / 2. Traumatisme/pancréatectomie. /3. Néoplasie. / 4. Fibrose kystique. /5. Hémochromatose. /6. Pancréatopathie Fibrocalculeuse.
D. Endocrinopathies	1. Acromégalie. / 2. Syndrome de Cushing. / 3. Glucagonome. / 4. Phéochromocytome. / 5. Hyperthyroïdie. / 6. Somatostatine. / 7. Autres.
E. Médicaments ou produits chimiques	1. Vacor. / 2. Pentamidine. / 3. Acide Nicotinique. /4. Glucocorticoïdes. / 5. Hormone Thyroïdienne. / 6. Diazoxide. /7. Agonistsdu β - adrenergic. / 8. Thiazides. / 9. Dilantin. /10. γ -Interferon. /11. Autres.
F. Infections	1. Rubéole Congénitale. / 2. Cytomégalovirus. / 3. Autres.
G. Formes rares de diabète immunitaire	2. 1. Syndrome de l'homme raide. / 2. Anticorps anti-récepteur à l'insuline. / 3. Autres.
H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète	1. Syndrome de Down. / 2. Syndrome de Klinefelter. / 3. Syndrome de Turner. / 4. Syndrome de Wolfram. / 5. Ataxie de Friedreich. / 6. Syndrome de Laurence-Moon-Biedl. /7. Syndrome de Prader-Willi.

1.1.2. Diabète de Type 2

Le **DT2** est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90 % de tous les cas (**FID, 2017**). Les altérations métaboliques qui caractérisent le **DT2** sont la résistance à l'insuline et la sécrétion insuffisante d'insuline. Le **DT2** est une maladie hétérogène avec une étiologie complexe. Elle est caractérisée par une apparition lente et progressive d'une hyperglycémie qui est souvent asymptomatique. Chez certains patients, le diagnostic est posé en raison de la présence d'une complication due à l'hyperglycémie (**OMS, 2018**).

Tableau II. Critères de diagnostic du diabète (ADA, 2017 ; OMS, 2018).

Un DIABÈTE doit être diagnostiqué si UN ou PLUSIEURS des critères suivants sont satisfaits	Une INTOLÉRANCE AU GLUCOSE (IG) doit être diagnostiquée lorsque les DEUX critères suivants sont remplis	Une ANOMALIE DE LA GLYCEMIE À JEUN (AGJ) doit être diagnostiquée lorsque les DEUX critères suivants sont satisfaits
Glycémie à jeun $\geq 7,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ (126 mg.dL ⁻¹) Ou Glycémie à deux heures après ingestion de 75 g de glucose orale (test oral de tolérance au glucose (HGPO)) $\geq 11,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ (200 mg.dL ⁻¹) Ou Glycémie aléatoire $> 11,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ (200 mg.dL ⁻¹) ou HbA _{1c} $\geq 48 \text{ mmol.mol}^{-1}$ (équivalent à 6,5 %)	Glycémie à jeun $< 7,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ (126 mg.dL ⁻¹) Et Glycémie à deux heures après ingestion de 75 g de glucose orale de $7,8\text{-}11,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ (140-200 mg.dL ⁻¹)	Glycémie à jeun $6,1\text{-}6,9 \text{ mmol.L}^{-1}$ (110-125 mg.dL ⁻¹) Et Glycémie à deux heures après ingestion de 75 g de glucose orale $< 7,8 \text{ mmol.L}^{-1}$ (140 mg.dL ⁻¹)

Le **DT2** touche généralement des adultes plus âgés, mais est de plus en plus souvent observé chez des enfants, des adolescents et des adultes plus jeunes en raison de l'augmentation des taux d'obésité, de l'inactivité physique et de la mauvaise alimentation (OMS, 2016).

Des anomalies génétiques, l'hérédité et certains facteurs environnementaux jouent un rôle clé dans le développement du **DT2**. L'hérédité multifactorielle est le facteur le plus important dans le développement du **DT2**. Des anomalies génétiques de la voie de signalisation de l'insuline et des récepteurs d'insuline interviennent dans la résistance à l'insuline. Les enfants de patients **DT2** ont également montré des signes de résistance à l'insuline à un âge précoce. Par ailleurs, les facteurs environnementaux qui visent spécifiquement les cellules bêta, déclenchent le processus auto-immun (Surendran *et al.*, 2014).

Parmi les principaux facteurs de risque modifiables du **DT2**, on peut citer une adiposité excessive (obésité), une mauvaise alimentation/nutrition, le sédentarisme, le prédiabète ou l'intolérance au glucose (IG), le tabagisme et des antécédents de DG avec exposition du fœtus à une glycémie élevée pendant la grossesse (FID, 2017).

1.1.3. Intolérance au glucose et anomalie de la glycémie à jeun

Des taux de glycémie supérieurs à la fourchette normale mais inférieurs au seuil de diagnostic du diabète remplissent les critères d'une intolérance au glucose (IG) sur la base d'une charge orale de glucose de 75 g à deux heures ou d'une anomalie de la glycémie à jeun

(AGJ) (**FID, 2017**). Ces troubles sont également appelés hyperglycémie intermédiaire ou prédiabète.

Dans le cas de l'IG ou d'AGJ, le taux de glucose est supérieur à la normale, mais pas assez pour poser un diagnostic de diabète (**Tableau II**). Des niveaux élevés d'HbA_{1c} de l'intervalle non diabétique peuvent également être utilisés pour identifier les personnes à risque de développer un **DT2**. Les personnes souffrant de prédiabète ont un risque élevé de développer le **DT2** (**ADA, 2017**).

Le prédiabète se caractérise lui aussi par une diminution de la sensibilité à l'insuline ou une augmentation de l'insulinorésistance (IR). Les facteurs de risque du prédiabète sont identiques à ceux du **DT2**. Cependant, toutes les personnes présentant un prédiabète ne développent pas un **DT2** (**OMS, 2018**).

1.2. Épidémiologie

En 2017, 425 millions d'adultes étaient atteints de diabète dans le monde, dont une grande majorité de **DT2** (90 %), il a été également estimé que le diabète et ses complications ont provoqué la mort de 4 millions de personnes (**FID, 2017**).

Les pays à faible et moyen revenu supportent quasiment 80 % du poids mondial du diabète. L'urbanisation rapide, les régimes alimentaires non sains et les styles de vie toujours plus sédentaires se sont traduits par une hausse sans précédent du taux d'obésité et de diabète.

Il a été évalué que la prévalence du diabète pourrait s'élever à 629 millions en 2045, même si la hausse de l'incidence a formellement commencé à ralentir dans certains pays à revenu élevé (**Fig. 2**). Par ailleurs, 352 millions de personnes présentent une intolérance au glucose et donc un risque élevé de développer le diabète (**OMS, 2018**).

Selon l'Atlas du diabète, près de deux millions de personnes sont atteintes de diabète en Algérie. Cette prévalence nationale du diabète s'établit à 6,9 %, selon les données du rapport de la fédération internationale du diabète de 2017 (**FID, 2017**). La marge d'incertitude statistique pour les personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5 %. Dans les pays voisins, environ 1,65 million de personnes sont atteintes de diabète au Maroc contre 762 000 personnes en Tunisie.

1.3. Complications

Le diabète peut conduire au développement de complications invalidantes, voire mortelles. Ces complications souvent liées à l'hyperglycémie chronique, sont causées par la production de produits de glycation avancée, des molécules pro-inflammatoires et la

génération du stress oxydatif (Seetaloo *et al.*, 2018). Elles incluent des affections microvasculaires (dus aux atteintes de petits vaisseaux sanguins) et des affections macrovasculaires (dus aux atteintes des artères). La rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique sont des maladies microvasculaires typiques.

La coronaropathie conduisant à une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques contribuant aux accidents vasculaires cérébraux sont considérées comme des troubles macrovasculaires (Wang *et al.*, 2016 ; OMS, 2018).

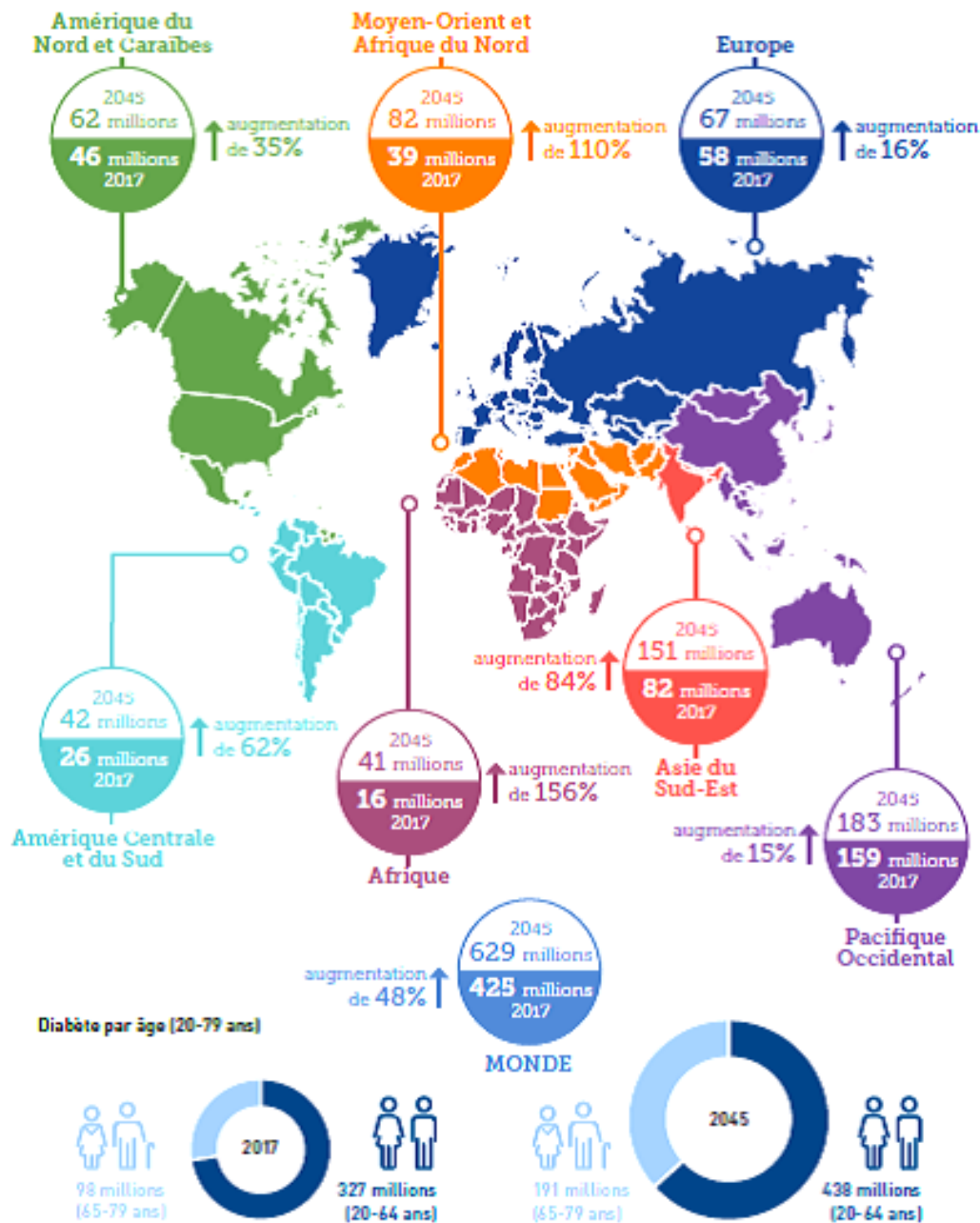


Fig. 2. La prévalence du diabète au niveau mondial et par région en 2017 et 2045 chez les 20/79 ans (FID, 2017).

Selon la fédération internationale du diabète, ces complications peuvent également être classées en complications aiguës et chroniques ou systémiques tardives (**Tableau III**).

De plus, le diabète a été associé à une augmentation des taux de cancers, d'handicaps physiques et cognitifs, de tuberculose et de dépression (**FID, 2017**).

Tableau III. Complications du diabète (**FID, 2017**).

Complications du diabète	
Complications métaboliques aiguës	Complications tardives systémiques
Acidocétose diabétique	Athérosclérose
Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire	Microangiopathie diabétique
Hypoglycémie	Néphropathie diabétique.
Crises d'épilepsie	Rétinopathie diabétique.
Infections respiratoires.	Neuropathie diabétique
Maladie parodontale.	Coronaropathies

1.4. Diabète et MCV

Les MCV sont la principale cause de morbi-mortalité chez les personnes atteintes de diabète (**FID, 2017 ; Arrieta et al., 2018**). L'incidence mondiale et la prévalence du **DT2** ont été croissantes au cours des dernières décennies. Les patients atteints de **DT2** présentent un risque accru de MCV (**Low Wang et al., 2016**). Environ les deux tiers des décès chez les **DT2** sont dus aux MCV, dont 40 % de maladie coronarienne, 15 % d'infarctus du myocarde (IDM) et 10 % d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (**Chiang et al., 2018**).

Plusieurs études ont confirmé l'importance du contrôle glycémique dans le diabète (**Arrieta et al., 2018**). L'association entre hyperglycémie et risque de MCV a été démontrée. Une pléthore de données a pris en charge l'association entre l'hyperglycémie et l'élévation du risque cardiovasculaire. Ainsi plusieurs études ont constaté l'avantage de faire baisser la glycémie par la diminution de la survenue de l'infarctus du myocarde (IDM) et des maladies coronariennes (**Chiang et al., 2018**). Dans l'étude de l'United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS), chaque réduction moyenne de 1 % des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1C}) a été suivie de la réduction des décès liés au diabète et à l'IDM de 21 % et 14 %, respectivement (**Arrieta et al., 2018 ; Chiang et al., 2018**). D'autre part, il a été observé que chaque augmentation de la glycémie à jeun de 1 mmol.L⁻¹ (18 mg.dL⁻¹), est associée à une augmentation de 12 % du risque de MVC (**Chiang et al., 2018**). Alors qu'une diminution d'événements cardiovasculaires a été rapportée avec une HbA_{1C} réduite à ≤ 7,0 % (**Arrieta et al., 2018**).

Le risque de MCV et de mortalité présente une relation linéaire avec le niveau de l'HbA_{1c}. Le risque d'IDM commence à augmenter avec une teneur en HbA_{1c} autour de 6 %. Il a été rapporté que pour chaque augmentation de 1 % de l'HbA_{1c}, le risque d'IDM a été augmenté de 14 % (**Chiang et al., 2018**).

Aussi, dans la néphropathie diabétique, la micro-albuminurie (ratio albumine/créatinine > 30 mg.g⁻¹) a été liée à sa progression, mais aussi au risque cardiovasculaire chez le **DT2** (**Arrieta et al., 2018**). En effet, un diabète avec concomitance de néphropathies conduit à une augmentation marquée des MCV (**Chiang et al., 2018**). Il a été observé chez des **DT2** une albuminurie de 15,9 % (**Tuttle et al., 2014**). De plus, l'insuffisance rénale chronique (IRC) a été associée au diabète et est considérée comme une complication très fréquente chez les **DT2**, elle conduit à l'insuffisance rénale terminale, représentant environ 50 % des cas dans les pays développés (**Tuttle et al., 2014**). Un éventail de facteurs comprenant le développement des coronaropathies peut contribuer au développement des néphropathies dans le diabète, tels que l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme, l'origine ethnique, le sexe, l'âge et un diabète de longue durée. Un bon équilibre glycémique est essentiel dans la prévention des complications microvasculaires, dont les néphropathies, chez des patients avec diabète (**Chiang et al., 2018**).

En outre, le diabète est associé à un risque accru d'AVC (**FID, 2017**). Il a été rapporté dans une méta-analyse que les patients atteints de diabète présentent une augmentation des risques d'AVC ischémique et hémorragique (**Chiang et al., 2018**).

Par ailleurs, le diabète est associé à une prévalence accrue de d'IDM avec une fraction d'éjection réduite ou conservée. En outre, le diabète peut causer un IDM indépendamment de la cardiopathie ischémique ou de l'hypertension en provoquant une cardiomyopathie diabétique (**Mancini et al., 2018**). Dans une récente étude de cohorte au Royaume-Uni, l'IDM a été indiqué comme la manifestation la plus fréquente chez les patients **DT2**, classé après les maladies périphériques artérielles occlusives (**Shah et al., 2015**).

Dans une autre étude comprenant les MVC, il a été observé un risque cumulé de l'insuffisance cardiaque plus élevée que celui de l'IDM chez les patients atteints de diabète. Les patients diabétiques avec une insuffisance cardiaque préexistante ont un risque cardiovasculaire plus élevé (**Fitchett et al., 2016**).

Le diabète et les coronaropathies sont les facteurs de risque les plus importants dans le déclenchement de l'IDM. L'incidence de l'IDM est 2,5 fois plus élevée chez les **DT2**. Il a été souligné que, pour chaque réduction de 1 % de l'HbA_{1c}, le risque de développer des IDM diminue de 16 % (**Arrieta et al., 2018**).

En outre, les patients **DT2** ont une prédisposition de mortalité et de morbidité cardiovasculaire considérablement plus élevée et de manière disproportionnée par les MCV (**Arrieta et al., 2018**). Ce risque est associé à une prévalence augmentée de facteurs de risque bien connus telles que l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité chez ces patients (**Martín-Timón et al., 2014 ; Dixona et al., 2017**).

Il a été établi que les patients avec un **DT2** ont un profil lipidique fréquemment altéré avec l'augmentation des LDL et des TG et la diminution des teneurs en HDL, ce déséquilibre a été associé à un risque accru de MCV (**Schneider et al., 2015**).

Dans le **DT2**, l'IR augmente la mobilisation des acides gras du tissu adipeux (**Martín-Timón et al., 2014**). De plus, l'excès d'acides gras libres entraîne une augmentation des TG intracellulaires. Les produits du métabolisme des acides gras et des TG sont de puissants inhibiteurs de la voie de signalisation de l'insuline qui induisent un état d'IR acquise. Un niveau élevé d'acides gras libres a été traduit par la surproduction des espèces réactives de l'oxygène (**Duru et al., 2018**).

Les effets lipotoxique des acides gras libres sont médiés par une diminution de l'activité des protéines clé de signalisation de l'insuline. Une variété de protéines libérées dans la circulation systémique par le tissu adipeux a été identifiée. Le dérèglement de la sécrétion d'adipokine peut être un des mécanismes par lequel l'IR est liée à l'obésité (**Surendran et al., 2014**). Il existe trois mécanismes à travers lesquels la production hépatique des VLDL est augmentée : une augmentation de la lipogenèse, une exacerbation de la disponibilité des substrats et une diminution de la dégradation des apolipoprotéine B-100 (Apo B). Ces changements portent sur un bilan lipidique marqué par la diminution des HDL-C, un taux élevé de TG, une augmentation de la synthèse de l'Apo B et de particules LDL petites et denses. Ce sous-type de LDL est plus enclin à l'oxydation, jouant un rôle important dans l'athérogenèse (**Martín-Timón et al., 2014**). D'autres part, l'hypercholestérolémie est un facteur pathogène clé dans le développement et dans la progression des affections vasculaires (**Ference et al., 2017**). Dans les recommandations en matière d'hypercholestérolémie, il a été suggéré que le LDL-C est la cible thérapeutique (**Arrieta et al., 2018**).

Récemment, les directives émises par l'Association Américaine des Endocrinologues Cliniques (AACE) et l'American College of Endocrinologie (ACE), sur la gestion des dyslipidémies et la prévention des MCV ont classé les niveaux de LDL-C selon le risque cardiovasculaire (**Garber et al., 2017**). Ces résultats se sont basé sur des études qui ont indiqué que le plus grand bénéfice cardiovasculaire est obtenu avec des niveaux plus bas de LDL-C (**Arrieta et al., 2018**).

De plus, il a été noté que des HDL-C et Apo A en faible concentration, l'augmentation à jeun et post-prandiale des TG, l'élévation des teneurs en particules de LDL petites et denses ainsi que l'augmentation de l'Apo B, sont un prédicteur d'une autodétermination du risque cardiovasculaire chez les **DT2**.

La fonction protectrice des HDL peut être perdue chez les **DT2** en raison de l'altération des protéines, ce qui entraîne un phénotype pro-oxydant et inflammatoire. La glycation et l'oxydation des LDL vont retarder leur catabolisme et favoriser leur absorption par les macrophages. C'est le point de départ de l'athérosclérose, conduisant à l'infarctus du myocarde. En outre, l'altération de l'activité des HDL augmente le risque de maladie coronarienne chez les personnes atteintes de diabète (**Achi et al., 2017**).

Un lien de causalité existe entre l'augmentation des particules riches en TG et leurs remnants, la diminution des HDL-C et le risque cardiovasculaire. Il a été noté que les taux d'événements cardiovasculaires étaient significativement plus élevés chez les **DT2** présentant une dyslipidémie avec des LDL-C $> 2,6 \text{ mmol.L}^{-1}$, des HDL-C $\leq 0,88 \text{ mmol.L}^{-1}$ et des TG $\geq 2,3 \text{ mmol.L}^{-1}$ (**Mancini et al., 2018**). Toutefois, si un patient a un ou plusieurs autres risques cardiovasculaires, la valeur optimale des LDL-C doit être $< 1,798 \text{ mmol.L}^{-1}$ ou doit avoir des niveaux de LDL-C inférieurs à $1,412 \text{ mmol.L}^{-1}$ (**Garber et al., 2017**). De plus, l'étude ERFC (Emerging Risk Factor Collaboration) a montré qu'une augmentation de $0,38 \text{ mmol.L}^{-1}$ soit 15 mg.dL^{-1} en HDL-C a été associée à une réduction de 22 % de risque de maladie coronarienne (**Martín-Timón et al., 2014**).

Par ailleurs, l'hypertension artérielle (HTA) est la comorbidité la plus courante chez les patients atteints de diabète. La prévalence a été estimée entre 40 à 50 % chez les **DT2** (**Chianget al., 2018**). Ceci est directement lié à l'activité accrue du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hyper-insulinémie associée qui augmente la réabsorption rénale du sodium et l'augmentation du tonus sympathique (**Martín-Timón et al., 2014**). Le diabète et l'HTA sont des facteurs de risque additifs de MCV. Bien que le diagnostic du diabète double le risque cardiovasculaire chez les hommes et le triple chez les femmes, l'HTA quadruple le risque cardiovasculaire chez les diabétiques (**Martín-Timón et al., 2014**).

En outre, l'obésité généralisée, évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) et l'obésité abdominale déterminée par le tour de taille, a été liée à une variété de facteurs de risque cardiovasculaire (**OMS, 2016**). L'impact de l'obésité sur aussi bien l'athérogenèse et les facteurs de risque cardiovasculaire est particulièrement important dans les cas de **DT2**, car il contribue à une mortalité accrue de MCV chez ces individus (**OMS, 2016**).

Il est bien connu que les MCV sont parmi les causes les plus fréquentes de mortalité pour les diabétiques et les personnes obèses. Les données provenant d'une étude menée sur 3398 patients **DT2**, suivis pendant 10 ans, ont montré que l'obésité accentue le risque cardiovasculaire (**Martín-Timón et al., 2014**).

Enfin, les mécanismes impliqués dans la pathogénèse des MCV dans le diabète impliquent des altérations épigénétiques et des modifications métaboliques intracellulaires qui entraînent un stress oxydatif, une inflammation et une dysfonction endothéliale (**Fig. 3**).

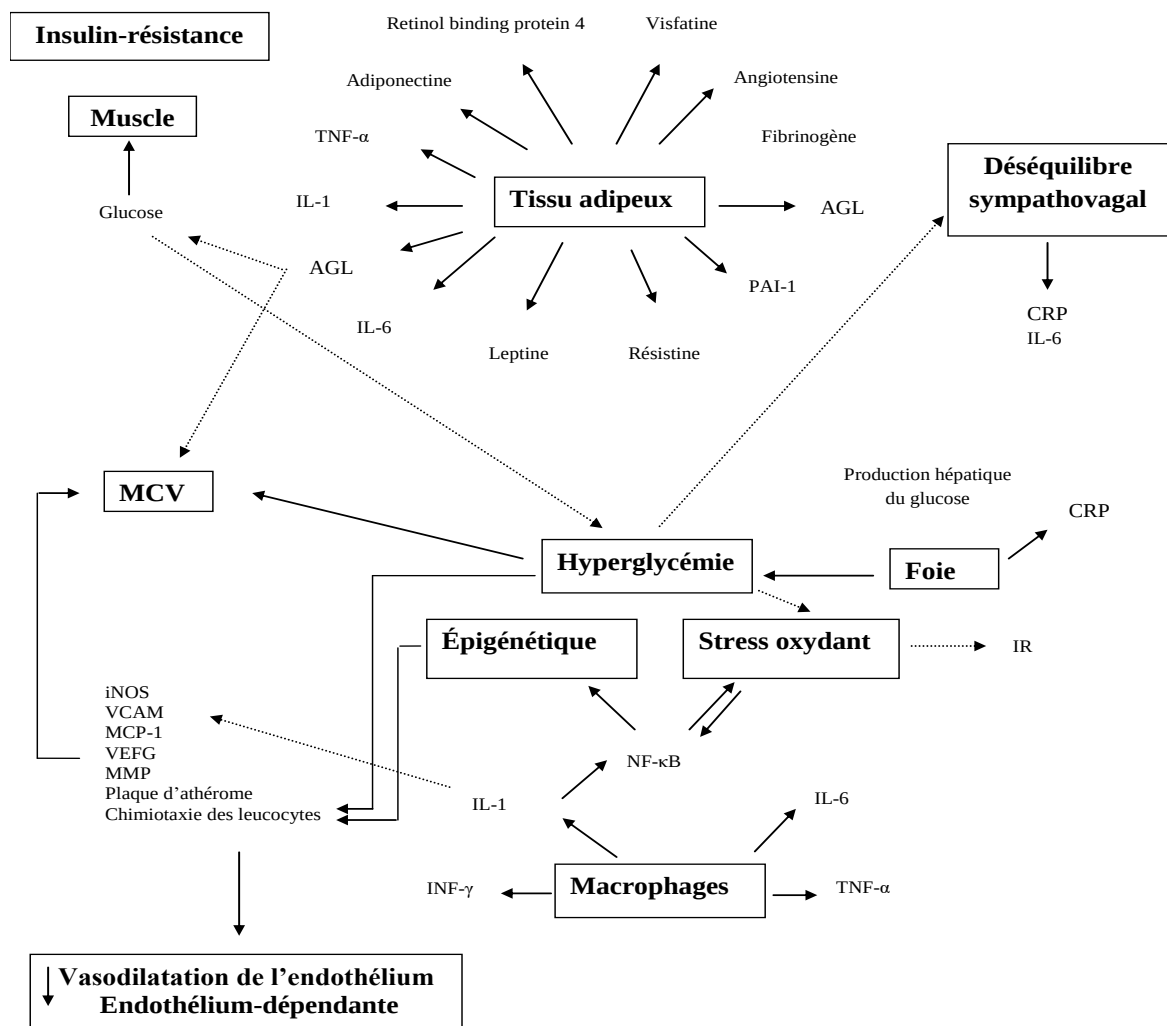


Fig. 3. Pathogénèse des MCV dans le diabète (**Martín-Timón et al., 2014**).

CRP: Protéine C-réactive ; **AGL**: acide gras libre ; **iNOS**: Nitrique oxyde synthase Inductible ; **IL-1**: Interleukine 1 ; **MCP-1**: Monocyte chemoattractant molécule 1 ; **MMP**: Matrix metallo-protéinase ; **NF- κ B**: Nuclear factor kappa- β ; **PAI-1**: Plasminogen activator inhibitor-1 ; **VCAM**: Vascular cell adhesion molécule ; **VEGF**: Vascular endothelial growth factor ; **TNF- α** : Tumor necrosis factor- α ; **INF- γ** : Interféron- γ ; **IR**: Insulino-résistance.

2. Hypercholestérolémie

2.1. Caractéristiques

Dans l'alimentation occidentale, les personnes absorbent 20 à 40 % du cholestérol ingéré, en moyenne 300 à 700 mg. En général, jusqu'à 1000 mg.j⁻¹ sont remis en circulation par la sécrétion et la réabsorption des sels biliaires.

Les niveaux sanguins en cholestérol sont déterminés par les apports alimentaires de cholestérol, l'hérédité, l'activité physique et la consommation de graisses alimentaires, particulièrement de graisses saturées. Le cholestérol est synthétisé essentiellement dans le foie et excrété sous forme de sels biliaires. Il se trouve dans les membranes cellulaires et c'est un précurseur des stéroïdes et des acides biliaires (Simpson et Smith, 2011) (Fig. 4).

Une alimentation riche en cholestérol agit comme inducteur extrinsèque qui augmente sensiblement les teneurs en cholestérol, triglycérides, LDL et diminue le taux de HDL (Otunola *et al.*, 2010).

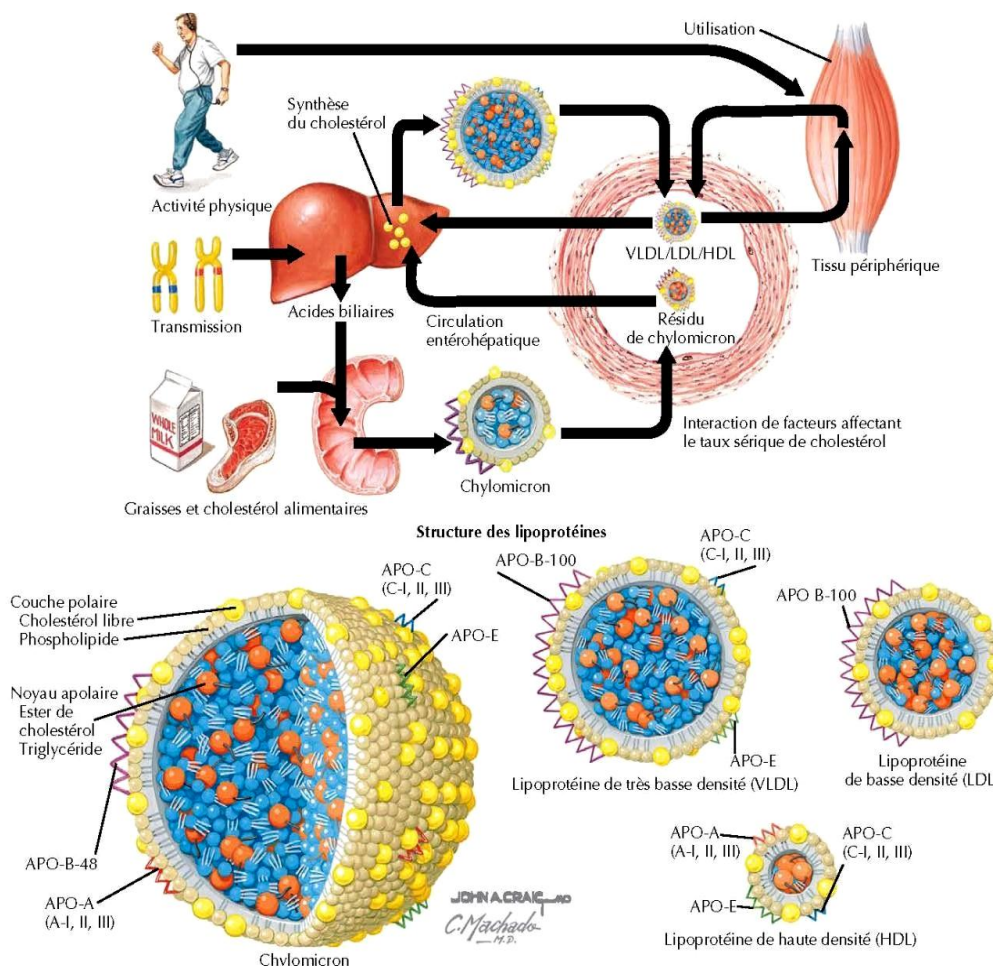


Fig. 4. Hypercholestérolémie : synthèse et métabolisme du cholestérol (Simpson et Smith, 2011).

L'hypercholestérolémie augmente les concentrations du cholestérol et des précurseurs du cholestérol. Ces précurseurs sont des marqueurs de la synthèse du cholestérol (**Musman et al., 2016, 2017**).

L'hypercholestérolémie est déterminée par un taux élevé du cholestérol plasmatique. Les personnes qui présentent cette augmentation ont un risque de développer une maladie coronarienne (**Orem et al., 2017**). La combinaison de la génétique, l'âge, le mode de vie sédentaire et une mauvaise alimentation contribuent à l'augmentation du cholestérol total et celui des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) (**Gadi et Figueredo, 2015**).

Chez l'homme, l'hypercholestérolémie est déterminée par des concentrations plasmatiques en cholestérol total (CT) $> 5,17 \text{ mmol.L}^{-1}$, LDL-C $> 4,17 \text{ mmol.L}^{-1}$, HDL-C $< 0,9 \text{ mmol.L}^{-1}$ et un rapport LDL-C/HDL-C $> 3,5$. Les rapports LDL-C/HDL-C ou CT/HDL-C constituent le meilleur prédicateur d'événements coronariens (**Yokomichi et al., 2017 ; Poli et al., 2018**).

L'hypercholestérolémie induit des changements lipidomique au niveau des HDL, la perte des acides gras polyinsaturés et à longue chaîne en phosphatidyl choline et leur augmentation en esters de cholestérol. L'hypercholestérolémie induit également des changements protéomique avec pertes de protéines cardio-protectrices.

L'hyperlipidémie entraîne des modifications quantitatives et qualitatives dans le lipidome et le protéome des HDL conduisant un état dysfonctionnel des particules HDL (**Padró et al., 2017**) (Fig. 5).

2.2. Épidémiologie

L'hypercholestérolémie est une pathologie fréquente et un facteur de risque de MCV. Selon l'OMS, en 2010, il a été estimé que l'hypercholestérolémie provoque 2,6 millions de décès (4,5 % des décès). En 2008, la prévalence mondiale de l'hypercholestérolémie chez l'adulte était de 39 % (37 % chez l'homme et 40 % chez la femme) (**Farzadfar et al., 2011**).

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur bien connu dans un large éventail de maladies, c'est l'une des principales causes de morbidité dans les pays développés et en voie de développement, s'agissant d'un facteur de risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral, elle survient chez 10 à 30 % de la population (**Akashi et al., 2017**).

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la réduction du cholestérol total et du LDL-C diminue le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (**Poli et al., 2018**).

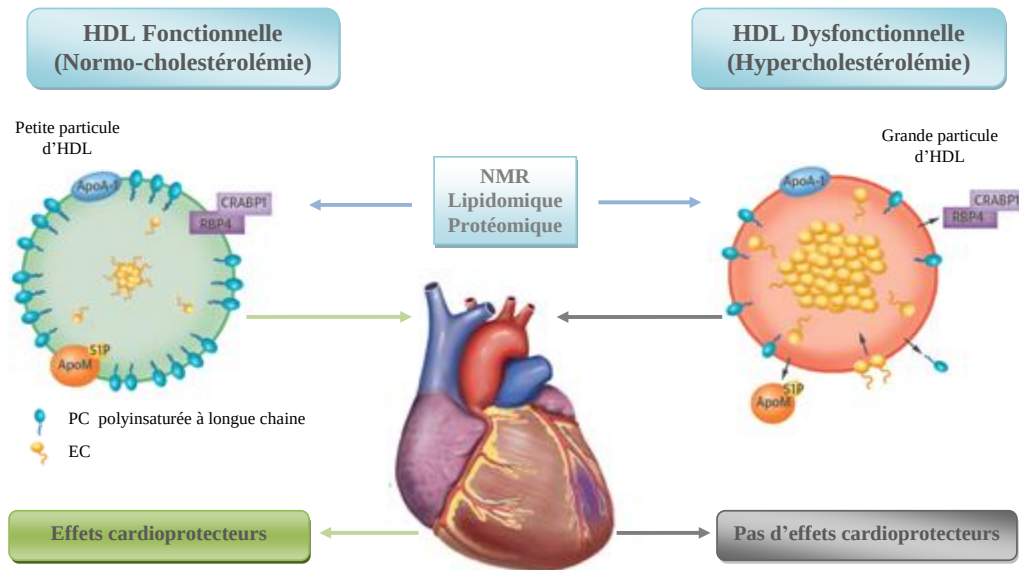


Fig. 5. Impact de l'hypercholestérolémie sur la structure et le fonctionnement des HDL
(Padró *et al.*, 2017).

Apo M: apolipoprotéine M ; **EC:** ester cholesteryl ; **CRABP1:** cellular retinoic acid binding protein 1 ; **HDL:** lipoprotéine de haute densité ; **LDL-C:** lipoprotéine de faible densité-cholestérol ; **NMR:** nuclear magnetic resonance ; **PC:** phosphatidyl choline ; **RBP4:** retinol binding protein 4 ; **S1P:** sphingosine 1-phosphate.

Le LDL-C est la fraction la plus athérogène du cholestérol. En excès, le LDL-C tend à s'accumuler dans la paroi artérielle et à favoriser le développement de la plaque d'athérome. À l'inverse, le HDL-C, la fraction non athérogène du cholestérol, est associé à une diminution du risque vasculaire lorsqu'il est élevé, et à une augmentation de ce risque quand il est trop faible (De peretti *et al.*, 2014 , 2013).

Une étude épidémiologique internationale sur l'évaluation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie a été menée auprès de 1000 patients en Algérie (Tlemcen, Ouest de l'Algérie). Cette étude a permis de mieux comprendre la répartition des principaux facteurs favorisant les MCV, notamment l'hypercholestérolémie. L'étude a révélé que ces facteurs de risque étaient sous-estimés chez la population algérienne, citant à ce titre la dyslipidémie, découverte fortuitement chez 3 patients sur 4 au cours d'un examen systématique (Berrouiguet *et al.*, 2009).

En Algérie, une enquête menée en 2008 sur plus de 1000 personnes, d'une moyenne d'âge de 43 ans, a mis en évidence que la prévalence de la dyslipidémie était égale à 15,9 %, avec 14,3 % pour l'hypercholestérolémie, valeur plus faible que celle des pays industrialisés qui enregistrent des taux supérieurs à 30 % (Berrouiguet *et al.*, 2009).

2.3. Hypercholestérolémie et MCV

Les MCV, un ensemble de troubles du cœur et des vaisseaux sanguins, sont considérés comme la première cause de mortalité dans le monde (OMS, 2016a). Le risque de développer des MCV tel que l'athérosclérose augmente de façon significative avec l'augmentation du taux de cholestérol total et LDL-C et la diminution des teneurs en HDL-C (American Heart Association, 2017). L'augmentation du risque de développement de MCV est étroitement liée à l'hypercholestérolémie (Orem *et al.*, 2017).

L'hypercholestérolémie, à l'origine du tiers de l'ensemble des MCV dans le monde, augmente le risque de MCV, chez les sujets atteints ou exposés à ce risque. D'autres facteurs de plus prédisposent telles que l'hérédité, la sédentarité, l'obésité androïde et la ménopause (Muka *et al.*, 2016). Toutefois, les mauvaises habitudes alimentaires et le tabagisme restent les causes essentielles de cet accroissement (De Souza *et al.*, 2015) (Fig. 6).

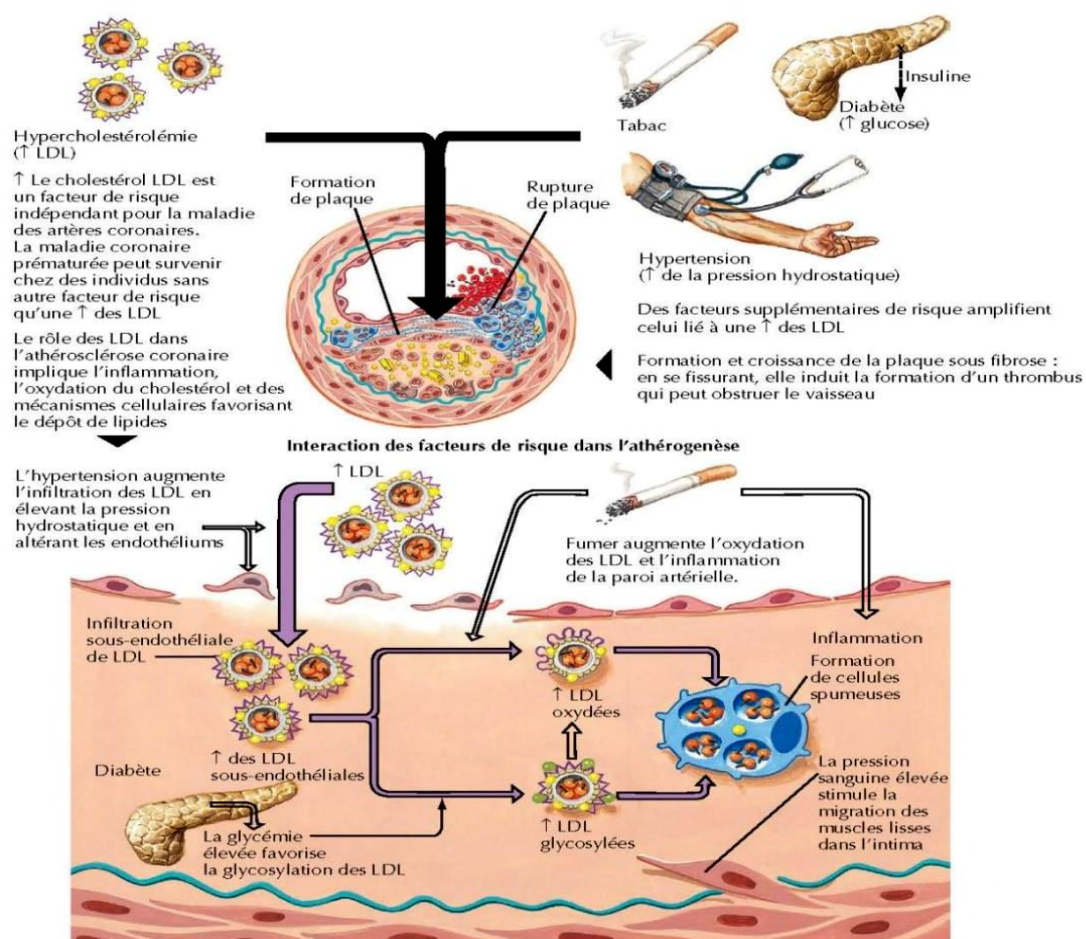


Fig. 6. MCV, Hypercholestérolémie et facteurs de risque (Simpson et Smith, 2011).

En Algérie, les MCV représentent la première cause de mortalité et sont responsables d'un décès sur quatre selon une récente étude réalisée par l'Institut National de Santé

Publique (INSP) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et auprès de la Société Algérienne de Cardiologie (SAC). Cependant, la mortalité liée à ces maladies régresse dans les pays occidentaux alors qu'elle augmente dans les pays en voie de développement selon l'occidentalisation du mode de vie (OMS, 2016a).

L'hypercholestérolémie chronique est une anomalie métabolique commune et un facteur de risque cardiovasculaire modifiable bien établi et son traitement est essentiel dans la prévention des MCV (Akashi *et al.*, 2017). Une méta-analyse de Baigent *et al.*, (2010) a estimé que chaque réduction de $1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($38,67 \text{ mg.dL}^{-1}$) de LDL-C, est associée à une réduction de 22 % de la morbi-mortalité due aux MCV.

3. Statut redox

La génération des espèces réactives à l'oxygène (ERO) est un processus physiologique qui joue un rôle important dans les mécanismes de signalisation et de défense cellulaire (Bretòn-Romero *et al.*, 2014), elles sont physiologiquement formées dans les cellules et agissent en messagers secondaires importants qui transmettent des signaux intracellulaires impliquées dans divers processus biologiques, comme sous-produits du métabolisme cellulaire (Mittal *et al.*, 2014), ou comme des molécules toxiques impliquées dans la mise à mort bactérienne et de la défense de l'hôte (Mittal *et al.*, 2014). Les ERO actives sont continuellement produites au cours d'un métabolisme cellulaire normal. Une concentration physiologique est considérée comme nécessaire au bon fonctionnement du mécanisme de signalisation cellulaire (He *et al.*, 2017). Dans des conditions physiologiques, les ERO sont éliminées par des mécanismes antioxydants enzymatiques et non-enzymatique. Toutefois, dans des circonstances pathologiques, il y a une évolution vers un état pro-oxydant en raison de l'augmentation des marqueurs de pro-oxydation, la réduction des mécanismes antioxydants ou les deux (Diniz *et al.*, 2018).

Toutefois, une production excessive d'ERO se produit lorsque celle-ci est générée suite à des facteurs environnementaux ou lors d'une maladie, ce qui déclenche de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques telles que l'autophagie, l'apoptose et la nécrose (Hou *et al.*, 2018).

La surproduction des ERO pourrait endommager les protéines, ainsi que les lipides et les acides nucléiques causant une dysfonction cellulaire, incluant l'absence de métabolisme énergétique, la perturbation de la signalisation et de la régulation cellulaire, la mutations de l'ADN et l'ARN, un défaut de transport cellulaire et une réduction globale des fonctions biologiques et des performances du système immunitaire (Heshmati *et al.*, 2018).

Lorsqu'une production aberrante de ERO dépasse le pouvoir tampon des systèmes de défense antioxydants ou lorsque les enzymes antioxydantes sont défectueuses, un stress oxydatif se produit (**Ichiiishi et al., 2016**).

Le stress oxydant est un état défini par un déséquilibre dans la balance métabolique cellulaire entre la production des ERO et leur détoxification *via* les capacités antioxydantes de l'organisme (systèmes antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques). Cette perturbation de l'équilibre pro-antioxydants/antioxydant peut conduire à des potentiels lésions cellulaires et tissulaires (**Münzel et al., 2017**), qui peuvent se manifester de différentes façons, y compris la peroxydation des lipides, des protéines et des dommages à l'ADN (**Diniz et al., 2018**).

Le stress oxydatif semble être dû à la production de l'anion superoxyde par des enzymes cytosoliques comme la NADPH oxydase (Nox) et la xanthine oxydase (XO) (**Andreadou et al., 2017**), mais aussi à la diminution concomitante des enzymes antioxydantes (**Musman et al., 2016**). Les enzymes antioxydantes agissent en coordination pour protéger l'organisme contre les dommages oxydatifs.

Dans de nombreuses études récentes, l'implication du stress oxydant est considérée comme une cause dans la pathogenèse de diverses maladies et il a été démontré que le stress oxydatif est étroitement associé au diabète et aux maladies cardiovasculaires (MCV) (**Ichiiishi et al., 2016**).

3.1. Sources d'ERO

Il existe une variété de sources d'ERO, elles peuvent être aussi bien endogènes et/ou exogènes (**Fig. 7**). Parmi les espèces réactives, l'anion de superoxyde radicalaire ($O_2^{\cdot-}$) est le premier à être généré, étant responsable de la formation d'espèces réactives de pertinence physiologique, comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle ($OH^{\cdot}$) et l'ion peroxynitrite ($ONOO^{\cdot}$). Le superoxyde est généré par la réduction partielle de l'oxygène moléculaire en $O_2^{\cdot-}$ *via* la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, ainsi que *via* la Nox, la XO et l'oxyde nitrique synthase non couplée (NOS) (**Incalza et al., 2018**).

3.1.1. Enzymes productrices d'ERO

L'équilibre oxydatif est étroitement contrôlé par plusieurs enzymes clés qui produisent ou disposent des radicaux libres (**Fig. 8**). Même si de nombreuses enzymes sont connues pour produire les ERO, quatre enzymes jouent un rôle particulièrement important, la Nox, les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, la XO et la NOS non couplée. D'autres sources d'ERO incluent la lipoxigénase, la cyclo-oxygénase et la cytochrome P450 mono-oxygénase (**Incalza et al., 2018 ; Wenzel et al., 2017**).

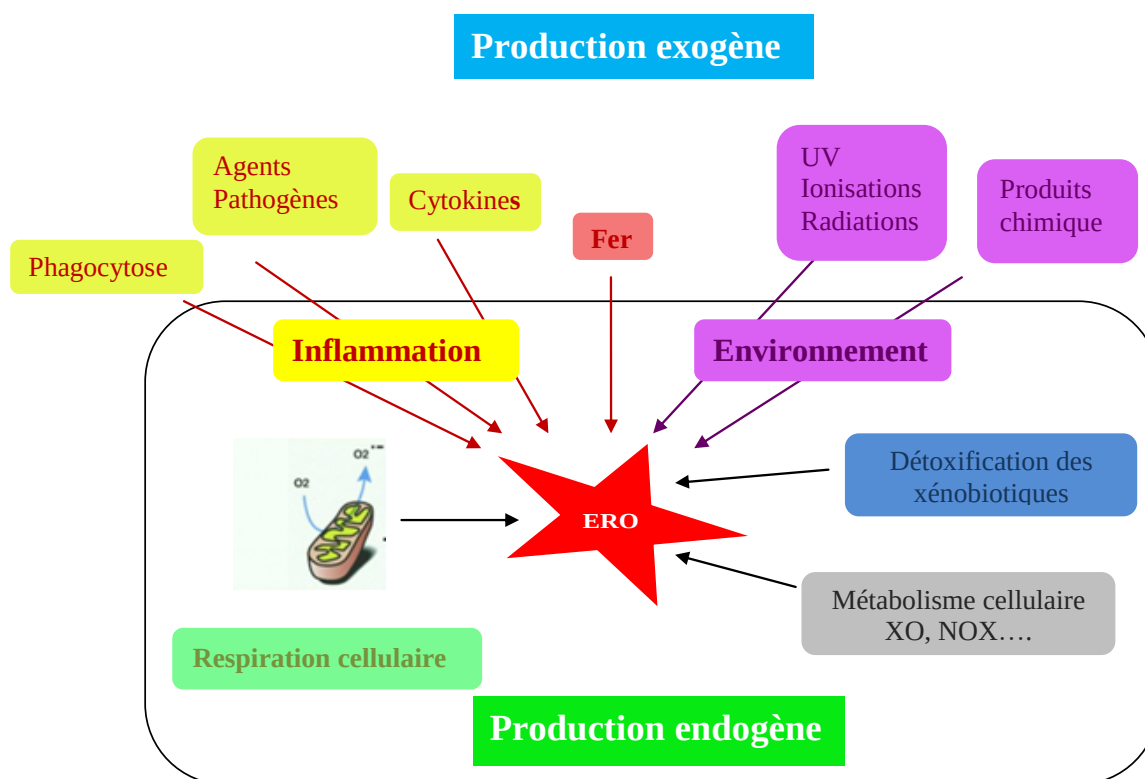


Fig. 7. Les Sources d'ERO (Khan et Wang, 2018).

3.1.1.1. La NADPH oxydase (Nox)

Les Nox sont des sources importantes d'ERO. Elles produisent des O²⁻ à partir de l'oxygène moléculaire en utilisant le NADPH (Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Phosphate réduit) comme donneur d'électrons (Mittal *et al.*, 2014) et se retrouvent dans divers types de cellules vasculaires, y compris les cellules endothéliales (Nox-2 et -4), les cellules du muscle lisse (Nox-1 et -4) et des fibroblastes (Nox-2 et -4) (Chen *et al.*, 2012a ; Bretòn-Romero *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2014 ; Münzel *et al.*, 2017).

Des études sur des modèles animaux, d'hypertension (génétique ou induite par l'angiotensine II (AT-II)), de diabète et d'hypercholestérolémie, ont confirmé le rôle de l'activation de la Nox dans les MCV (Drummond *et al.*, 2011). Chez l'homme, l'athérosclérose est corrélée avec une expression coronarienne accrue de la Nox (Guzik *et al.*, 2006).

De plus, des concentrations élevées en Nox, avec pour conséquence un stress oxydatif augmenté, ont été corrélées avec la progression de la néphropathie diabétique aussi bien chez l'homme que chez des modèles animaux expérimentaux (Sedeek *et al.*, 2010). Cependant, la Nox pourrait aussi exercer des effets protecteurs sur le système vasculaire par le biais de la prévention de la dysfonction endothéliale avec des dommages ischémiques ou inflammatoires (Schröder *et al.*, 2012). En outre, la surexpression de la Nox endothéliale permet d'améliorer

la vasodilatation et réduit la pression artérielle chez des souris transgéniques *via* la production de H_2O_2 (Ray *et al.*, 2011), alors que chez les souris knock-out, la Nox a entraîné une exacerbation de l'AT-II médiée par l'inflammation, une dysfonction endothéliale et des altérations vasculaires (Schröder *et al.*, 2012). Par ailleurs, l'augmentation de l'expression de la Nox a été observée dans les artères des patients atteints de maladie coronarienne (Mittal *et al.*, 2014 ; Drummond *et al.*, 2014). Il a été également suggéré que la Nox peut provoquer une dysfonction endothéliale, une inflammation et une apoptose chez des animaux souffrant d'hypertension induite expérimentalement (Wind *et al.*, 2010 ; Niu *et al.*, 2010), de diabète (Wendt *et al.*, 2005) ou d'athérosclérose (Wind *et al.*, 2010). Ces résultats apparemment controversés pourraient être liés aux différentes conditions de stress (Touyz *et al.*, 2012).

3.1.1.2. La Xanthine oxydase (XO)

La XO produit du O^{2-} et H_2O_2 , est une source de O^{2-} dans les MCV. Elle est exprimée par les cellules endothéliales en réponse à plusieurs stimuli, y compris l'AT-II (Landmesser *et al.*, 2007). Elle est également produite par le foie sous une forme circulante, il s'agit d'un mécanisme de production qui est promu par l'hypercholestérolémie et peut adhérer aux cellules endothéliales grâce à une interaction avec les glycosaminoglycanes (Schröder *et al.*, 2006). De plus, un stress oxydatif accru peut activer la XO *via* la Nox (Incalza *et al.*, 2018). Il a été observé des activités élevées de la XO endothéliale et plasmatique chez des modèles expérimentaux d'athérosclérose et de plaques d'athérosclérose humaines. En outre, la XO est impliquée dans l'augmentation de la production des ERO et des lésions vasculaires observées chez des patients diabétiques. En effet, des teneurs accrues en XO ont été observées au niveau plasmatique chez des patients DT1 (Desco *et al.*, 2002) et DT2 (Kuppusamy *et al.*, 2005).

Jankov *et al.*, (2008) ont observé chez le rat comme modèle d'hypertension pulmonaire induite par l'hypoxie, que les inhibiteurs de la XO tendent à réduire les altérations vasculaires et le stress oxydatif. Conformément à cela, les inhibiteurs de la XO améliorent la fonction endothéliale dans les essais d'explant d'anneau aortique provenant d'animaux hyperlipidémiques (Schröder *et al.*, 2006). De plus, l'inhibition de l'activité de la XO circulante permet d'améliorer la fonction endothéliale chez des patients avec des maladies coronariennes (Landmesser *et al.*, 2007), de l'insuffisance cardiaque chronique (Farquharson *et al.*, 2002), de DT1 (Desco *et al.*, 2002) et DT2 (Butler *et al.*, 2000).

3.1.1.3. Les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale

Dans les conditions physiologiques normales, les mitochondries représentent une source essentielle d' O^{2-} en réduisant d'environ 1 à 2 % l'oxygène consommé par seulement un seul

électron en O^{2-} (Thomas *et al.*, 2008). Ce O^{2-} est généré *via* la chaîne de transfert d'électrons, mais est rapidement dismuté en H_2O_2 *via* la superoxyde dismutase manganèse-dépendante (Mn-SOD). Le H_2O_2 est ensuite éliminé par les enzymes antioxydantes, qui nécessitent le NADPH pour la régénération. De ce fait, les complexes enzymatiques de la chaîne de transfert d'électrons, la NADH déshydrogénase (complexe I) et l'ubiquinone-cytochrome b-c1 (complexe III) jouent un rôle essentiel et la quantité de O^{2-} libérée par les mitochondries dépend également de l'activité de la Mn-SOD (Münzel *et al.*, 2017).

Le O^{2-} est essentiellement produit dans les mitochondries à partir des complexe I et III, et sa production est attribuable à la perte d'électrons de la chaîne de transfert d'électrons qui provoque une réduction partielle de l'oxygène moléculaire en O^{2-} (Bretón-Romero *et al.*, 2014 ; Schwarz *et al.*, 2014). Les ERO mitochondriales peuvent aussi affecter directement les fonctionnalités des complexes de la chaîne de transfert d'électrons par l'oxydation de leur centre fer-soufre, ce qui exacerbe la production des ERO (Tang *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont souligné la relation étroite entre la production des ERO par les mitochondries, la dysfonction endothéliale et l'augmentation du risque cardiovasculaire (Incalza *et al.*, 2018). Dans des conditions physiopathologiques, des travaux suggèrent que la dysfonction mitochondriale (Münzel *et al.*, 2017) et la production d'ERO mitochondriale (Zeini *et al.*, 2007) pourraient être liés à l'athérogenèse assurant la promotion d'autres sources d'ERO et la libération des signaux apoptotiques mitochondriales. Dans les cellules endothéliales, la dysfonction mitochondriale due à la carence en Mn-SOD est corrélée à l'accélération de l'athérogenèse chez les souris (Ohashi *et al.*, 2006).

Dans le diabète, les leucocytes polynucléaires au niveau sanguin ont montré une production accrue d'ERO mitochondriales et une réduction de la consommation d' O_2 , qui sont en corrélation avec une interaction plus élevée avec les cellules endothéliales (Hernandez-Mijares *et al.*, 2013), et par conséquent, des lésions endothéliales. La génération excessive de ERO mitochondriales *via* la chaîne de transfert d'électrons contribue ainsi aux dommages hyperglycémiques constatés dans le diabète (Natalicchio *et al.*, 2011).

3.1.1.4. L'oxyde nitrique synthase (NOS)

La NOS est une famille d'enzymes qui catalysent la production du NO et de la citrulline à partir de l'oxygène et de la L-arginine, comme substrats. Les électrons sont transférés du NADPH, lié à la C-terminal réductase, au fer de l'hème et au cofacteur BH4 au niveau de la N-terminal oxygénase, afin de réduire et d'incorporer le O_2 dans la L-arginine, générant ainsi du NO et de la citrulline (Mittal *et al.*, 2014).

Trois différentes isoformes de NOS ont été identifiées : NOS neuronales (nNOS), NOS inductibles (iNOS) et eNOS. Cette dernière est la plus abondante isoforme exprimée dans l'endothélium **(Balligand et al., 2009)**. Le NO produit par la eNOS est un élément déterminant dans l'homéostasie vasculaire. Toutefois, dans des circonstances particulières, telle qu'une disponibilité limitée des substrats ou cofacteurs, la eNOS peut générer le superoxyde au lieu du NO, un état appelé « découplage » **(Incalza et al., 2018)**.

De plus, le NO peut réagir avec le superoxyde, générant ainsi du peroxynitrite, qui est un autre puissant oxydant. La génération excessive du peroxynitrite induit la nitration des protéines et contribue à la dysfonction mitochondriale, à la dysfonction endothéliale et à la mort **(Diers et al., 2013)**.

En outre, une biodisponibilité réduite du BH4 semble être la principale cause du découplage de la eNOS associée à des lésions vasculaires **(Mittal et al., 2014)**.

Comme mentionné, le stress oxydant provoque une dysfonction endothéliale par l'élimination de l'O²⁻ via le NO pour produire ONOO⁻, suivi du découplage de la réduction de l'oxygène à partir de la synthèse du NO par la NOS, entraînant la production du O²⁻. Ce processus pathologique, appelé découplage de la eNOS, est évident dans plusieurs modèles animaux et chez l'Homme avec une dysfonction endothéliale. L'élimination de son cofacteur essentiel (BH4) induite par le peroxynitrite est considéré comme une cause importante (mais non pas la seule) du découplage de la NOS **(Münzel et al., 2017)**.

Au cours de la dysfonction endothéliale induit par les ERO, le BH4 est oxydé en BH2 qui ne peut plus fonctionner comme cofacteur de la eNOS, conduisant ainsi une eNOS découplée. Par ailleurs, les ERO générées par la eNOS peuvent oxyder davantage le BH4 en BH2, ce qui exacerbe cette situation **(Incalza et al., 2018)**. D'autre part, l'efficacité de la supplémentation pharmacologique du BH4 a été observé dans l'amélioration de la fonction endothéliale chez des patients atteints de diabète, d'hypertension ou d'hypercholestérolémie **(Incalza et al., 2018)**. Il a été démontré que des cellules endothéliales en culture deviennent plus sensibles aux eNOS découplées, lorsqu'elles sont exposées à différents stimuli qui imitent des altérations métaboliques entraînant une dysfonction endothéliale, telles que des lipoprotéines de faibles densités oxydées (LDL-Ox) ou de fortes concentrations en glucose **(Incalza et al., 2018)**.

Aussi, la iNOS s'exprime dans le système vasculaire dans les états pathologiques tels que l'inflammation, le stress oxydant ou la septicémie. La iNOS produit des quantités excessives de NO et accompagne une déficience de la vasoconstriction et vasodilatation endothélium-dépendante **(Chen et al., 2010b)**.

3.2. Les systèmes antioxydants

Le corps humain possède son propre système naturel de défense antioxydante pour lutter contre les effets néfastes des ERO. Ce système est composé d'antioxydants endogènes qui se compose d'antioxydants enzymatiques telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GSH-Px) etc., ainsi que d'antioxydants non-enzymatiques tels que l'albumine, la bilirubine, le glutathion (GSH), et d'antioxydants exogènes comprenant les composés phénoliques, les flavonoïdes, les acides phénoliques, les caroténoïdes, les tocophérols, les vitamines et les minéraux (**He et al., 2017**). Les antioxydants peuvent contrer les ERO et neutraliser les oxydants. Les antioxydants enzymatiques peuvent, directement ou indirectement, catalyser les ERO pour protéger les cellules. Les antioxydants non-enzymatiques peuvent neutraliser l'effet oxydatif par l'élévation des enzymes antioxydantes ou directement par une réaction oxydative en chaîne (**He et al., 2017**). Les antioxydants travaillent main dans la main pour exercer les effets protecteurs ; en conséquence aucun antioxydant unique ne pourrait représenter un statut antioxydant global *in vivo*. Ainsi, le GSH régénère de l'acide ascorbique qui régénère ensuite le tocophérol (**Wang et al., 2013 ; Siti et al., 2015**).

3.2.1. Les enzymes antioxydantes

Les cellules répondent à un excès de stress oxydatif par l'activation de leurs enzymes antioxydantes. En effet, les dommages oxydatifs surviennent lorsque la production d'ERO dépasse le pouvoir tampon des scavengers ou lorsque les systèmes de défense antioxydants sont défectueux. La SOD, la CAT, la GSH-Px, la paraoxonase (PON), l'hème oxygénase (HO) et la thiorédoxine (Trx) sont considérées comme enzymes scavengers de ERO.

3.2.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

Il existe trois différentes isoformes de SOD chez l'homme, localisées dans les différents compartiments cellulaires : une SOD cuivre-zinc-dépendante cytosolique (SOD1 ou SOD-Cu-Zn), c'est une enzyme soluble du cytoplasme et de l'espace mitochondrial intermembranaire ; une SOD manganèse-dépendante mitochondrial (SOD2 ou SOD-Mn) et une SOD-Cu-Zn-dépendante extracellulaire (SOD3) ayant une affinité pour la surface cellulaire des protéoglycanes à héparane sulfate (**Foresman et al., 2013**).

Toutes les formes catalysent la dismutation du $O_2^{\cdot -}$ en H_2O_2 et O_2 et de ce fait l'inactivation du NO est médiée par la superoxyde (**He et al., 2016**). Des niveaux élevés en produits de dismutation du superoxyde peuvent, cependant, traverser les membranes

cellulaires pour former des molécules pro-athérogéniques, rendant ainsi l'effet de la SOD dose-dépendante (**Münzel et al., 2017**).

Dans les cellules endothéliales, l'inhibition de la SOD1 entraîne l'augmentation des concentrations du superoxyde et réduit le taux du facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2) et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). De plus, outre son rôle classique dans l'élimination des ERO, le H_2O_2 dérivé de la SOD1 s'est avéré agir comme un facteur d'hyperpolarisation endothélium-dépendant *in vivo* (**Incalza et al., 2018**).

La SOD-Mn ou SOD2 est la première ligne de défense contre l' O^{2-} mitochondrial. C'est une enzyme inductible qui contient du manganèse dans son site actif et permet de dismuter le superoxyde généré dans la matrice mitochondriale. Dans des conditions physiologiques, le H_2O_2 généré par la SOD2 favorise la production des cellules endothéliales germinales et la formation de vaisseaux sanguins (**Dromparis et al., 2013**).

Une augmentation des concentrations en superoxyde a été observée au niveau de l'aorte de modèles expérimentaux d'athérosclérose avec une insuffisance de SOD2. En outre, des niveaux réduits de SOD2 ont été trouvés dans des cellules endothéliales de modèle animal d'hypertension (**Afolayan et al., 2012**).

Les troubles métaboliques avec un excès de production d'ERO, tel que le diabète, affectent l'expression et l'activité de la SOD2, ce qui favorise la dysfonction endothéliale induite par les ERO. En effet, une corrélation positive entre des niveaux réduits de la SOD2 et des troubles de la cicatrisation des plaies et d'angiogenèse a été révélée chez des souris diabétiques (**Marrotte et al., 2010**).

La SOD3 est la SOD majeure dans l'espace extracellulaire vasculaire (**Fukai et al., 2011**). Des niveaux réduits de cette isoforme ont été associés à des niveaux accrus en ERO au niveau de l'aorte de rats âgés (**Brown et al., 2006**), considérant que la surexpression de la SOD3 a été établie afin d'améliorer la fonction endothéliale dans des modèles d'hypertension (**Fennell et al., 2002**) et d'insuffisance cardiaque (**Iida et al., 2005**) chez le rat.

De plus, la SOD3 vasculaire est produite par les macrophages et les cellules du muscle lisse, les mêmes types cellulaires sont impliqués dans l'induction de la iNOS (**Chen et al., 2010a**). Ainsi, la SOD3 peut empêcher également la formation de $ONOO^-$ ainsi que O^{2-} (**Fukai et al., 2011**).

3.2.1.2. La catalase (CAT)

La CAT est un tétramère de 4 polypeptides, située exclusivement dans le peroxysome et abondamment exprimé dans le foie, les poumons et les reins. Elle catalyse la décomposition du H_2O_2 en oxygène et eau grâce aux 4 groupes de fer de la hème porphyrine (**Incalza et al., 2018**). La CAT participe activement à la réponse adaptative des cellules au stress oxydatif et peut être induite sous de facteurs oxydatifs, tels que des LDL-Ox (**Hwang et al., 2012**). La surexpression de l'enzyme entraîne l'athérosclérose et inhibe l'hypertrophie de la paroi aortique induite par l'AT-II (**Yang et al., 2004**).

3.2.1.3. Les paraoxonases (PON)

Trois membres forment la famille des paraoxonases (PON) : PON-1, -2 et -3. Malgré leurs différentes fonctions, localisations et activités, tous les membres présentent des propriétés antiathérogènes, très probablement par l'intermédiaire de l'inhibition du stress oxydatif et la peroxydation lipidique (**Witte et al., 2012**).

La PON 1, sécrétée principalement par le foie, s'associe avec les lipoprotéines de haute densité (HDL) dans le plasma, où elle protège les HDL et les LDL contre la peroxydation et dégrade les esters de cholestérol (EC) et les LDL-Ox. Elle inhibe la production des ERO *via* la myéloperoxydase (MPO), une enzyme sécrétée par les cellules immunitaires après activation et un biomarqueur accepté dans le syndrome coronarien aigu (**Huang et al., 2013**), réduisant ainsi le stress oxydatif, l'inflammation et l'attraction des monocytes.

La PON 2 est localisée dans les membranes intracellulaires du réticulum endothélial et des mitochondries et exerce des effets antioxydants dans les cellules vasculaires. Il a été suggéré que la PON 2 interagit avec le coenzyme Q10 (**Altenhöfer et al., 2010 ; Devarajan et al., 2011**) et inhibe ainsi la génération mitochondrial de l'O^{2-} , qui revêt une importance tant dans l'athérosclérose que dans le cancer. Aussi, la PON 2 a des effets antiathérogènes chez la souris et éventuellement chez l'Homme (**Witte et al., 2012**).

La PON 3 se trouve dans le sérum et les cellules et semble exercer des effets semblables à ceux de la PON 2 (**Schweikert et al., 2012**). Comme les autres PON, la PON 3 atténue l'athérogenèse chez les souris et se perd dans les cellules vasculaires provenant de patients atteints d'athérosclérose (**Marsillach et al., 2011**).

3.2.1.4. La glutathion peroxydase (GSH-Px)

La GSH-Px est une protéine sélénium-dépendante qui catalyse la réduction du H_2O_2 en O_2 et H_2O ainsi que les peroxydes de lipides en leurs alcools respectifs, *via* le GSH comme

donneur d'électrons. Le GSH oxydé est ensuite converti sous une forme réduite par la glutathion réductase (GSSH-Red) (**Incalza et al., 2018**).

Quatre différentes GSH-Px ont été identifiées chez les mammifères, mais l'isoforme-1 ou GSH-Px-1 est la plus abondamment exprimée dans de nombreux types de cellules.

La GSH-Px-1 se trouve dans les mitochondries et le cytoplasme des cellules endothéliales (**Tang et al., 2014**). Une expression accrue de la GSH-Px-1 a été observée dans les cellules endothéliales humaines cultivées protégeant ainsi les cellules du H_2O_2 . À l'inverse, la réduction de la GSH-Px-1 a entraîné l'augmentation de l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales et l'induction de phénotype pro-inflammatoire au cours du vieillissement (**Oelze et al., 2014**).

La carence en GSH-Px-1 chez les souris augmente la sensibilité à l'ischémie/reperfusion myocardique et à l'athérosclérose chez la souris diabétique (**Lewis et al., 2007**). Chez l'homme, l'activité de la GSH-Px-1 dans les érythrocytes est corrélée inversement au risque d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronarienne (**Blankenberg et al., 2003**).

Des études ont souligné le rôle de la régulation des gènes dans la réponse antioxydante face à des fortes concentrations en glucose. Récemment, **La Sala et al., (2016)** ont constaté une inhibition de l'augmentation des teneurs en GSH-Px-1 dans des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine exposées à une concentration élevée en glucose.

L'isoforme GSH-Px-4 est unique dans la structure et la fonction. Elle est dispersée entre diverses localisations subcellulaires, tels que le réticulum endoplasmique, le cytoplasme, les mitochondries et la membrane plasmique. En dehors du H_2O_2 , elle peut détoxifier un large nombre d'hydroperoxydes lipidiques et de cholestérol. La surexpression de la GSH-Px-4 chez les souris Apo-E déficientes entraîne l'athérogenèse par l'inhibition de la peroxydation lipidique et la sensibilité des cellules vasculaires aux lipides oxydés (**Guo et al., 2008**).

3.2.1.5. L'hème oxygénase (HO)

La HO catalyse la première partie de la désintégration de l'hème en fer ferreux, biliverdine et monoxyde de carbone (CO). Elle existe sous 3 isoformes, avec l'HO-1 représentant la forme inductible, l'HO-2 pour la forme constitutive et l'HO-3, la variante enzymatiquement inactive. L'expression de la HO-1 est induite par un stress oxydatif, une hypoxie et certaines cytokines. Elle est impliquée dans la protection contre les lésions vasculaires indésirables et l'athérosclérose (**Münzel et al., 2017**). La dégradation de l'hème pro-oxydant en bilirubine scavenger des ERO, est considérée comme importante. En dehors

de l'élimination des radicaux, la bilirubine inhibe également l'activité de la Nox (**Jiang et al., 2006**). Bien que toxique à des niveaux très élevés, le CO produit en petites quantités par la HO exprime des fonctions anti-inflammatoire et vasodilatatrices (**Münzel et al., 2017**). Différents modèles génétiques de déficit en HO et surexpression soutiennent son rôle dans l'athérosclérose.

3.2.1.6. La thiorédoxine (Trx)

La Trx appartient à la famille des oxydoréductases, située dans le cytosol et les mitochondries, elle est impliquée dans la réduction des disulfures intra- et inter-cellulaires et des acides sulféniques induits par le stress oxydatif dans les protéines. Par exemple, la Trx maintient les résidus de cystéine de la peroxyredoxine (Prx) à l'état réduit, afin de préserver l'activité catalytique de l'enzyme.

Outre son rôle dans la régulation de l'état redox de plusieurs cibles, la Trx est impliquée dans la régulation de la survie des cellules endothéliales. Dans celles-ci, la concentration en Trx est finement réglementée par le H_2O_2 , une augmentation des teneurs en Trx a été notée avec de faibles concentrations en H_2O_2 , tandis que des concentrations plus élevées ont induit à l'apoptose des cellules endothéliales par l'intermédiaire de la dégradation de la Trx dans un processus cathepsine-D dépendant (**Haendeler et al., 2005**).

Un autre mécanisme, par lequel les Trx modulent la fonction endothéliale, consiste à se lier à des protéines spécifiques et à des facteurs de transcription. Les cellules endothéliales exposées à un stress oxydatif ont présenté une augmentation de l'activité de la Trx grâce à la réduction de la protéine de liaison de la Trx (**Incalza et al., 2018**).

La Trx se compose de 2 systèmes, Trx1/thiorédoxine-réductase (TrxR1) et Trx2/TrxR2 mitochondrial. Elle possède des propriétés antioxydantes directes et indirectes et joue un rôle vasoprotecteur. Il a été montré récemment que la Trx agit favorablement contre l'hypertension liée à l'âge et la rigidité artérielle en améliorant le statut redox vasculaire et en restaurant la fonction de la eNOS (**Hilgers et al., 2017**).

3.2.2. Les antioxydants non-enzymatiques

Les antioxydants non-enzymatiques sont des molécules qui peuvent donner des électrons ou des atomes d'hydrogène aux oxydants, stoppant ainsi les réactions en chaîne (**Wang et al., 2013**). Le scavenging des radicaux est le terme utilisé lorsqu'un composé réagit avec un radical libre, l'électron capturé est délocalisé et stabilisé (**Siti et al., 2015**). Les antioxydants peuvent empêcher le déclenchement des réactions oxydatives en chaîne tel que la chélation des métaux, protégeant les cellules contre le rayonnement et stimulant l'activité

des enzymes antioxydantes (**Khan et Wang, 2018**). Dans un même temps, certains composés peuvent contribuer au système de défense antioxydant en aidant à construire les enzymes antioxydantes tel que le sélénium comme élément constitutif de la GSH-Px et de la Trx réductase (**Siti et al., 2015**).

Ces antioxydants non-enzymatiques comprennent des produits métaboliques comme l'acide urique, la bilirubine et le GSH, mais aussi des composés exogènes en plus des systèmes antioxydants cellulaires tels que les vitamines (A, C et E), les polyphénols, et les minéraux (**Münzel et al., 2017**).

➤ L'acide urique est considéré comme un antioxydant qui protège le système nerveux central (**Bowman et al., 2010**). Des études ont indiqué que l'acide urique peut empêcher la nitrosylation des protéines induite par le peroxydation des lipides et des protéines et l'inactivation de la tétrahydrobioptérine (BH4), qui se traduit par le piégeage des radicaux libres et de la chélation des ions métalliques transitoires (**Waring et al., 2001**).

Toutefois, même si l'acide urique peut prévenir le stress oxydatif, comme les métabolites de purines, sa concentration est généralement plus élevée chez les patients atteints d'obésité et de diabète qui seraient un danger pour les maladies métaboliques.

➤ La bilirubine, sous sa forme primaire (forme non conjuguée) et circulante chez les individus sains, possède des propriétés antioxydantes (**Rizzo et al., 2010**).

De récentes études ont rapporté que le traitement par la bilirubine peut augmenter l'accumulation nucléaire des protéines NRF2 (nucléaire factor 2) et l'activation du NRF2, qui vont stimuler l'expression de la HO-1 dans les cellules d'hépatoblastome HepG2 et les hépatocytes de souris (**Kim et al., 2013**).

➤ La mélatonine est un métabolite du tryptophane. Des études ont montré qu'une molécule de mélatonine a la capacité de neutraliser jusqu'à 10 molécules de ERO. La mélatonine améliore les activités de plusieurs chaînes respiratoires complexes, réduisant ainsi la fuite d'électron et la génération de radicaux libres (**Galano et al., 2013**). À l'exception de la mélatonine elle-même, ses métabolites (N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK), N-acétyl-5-methoxykynuramine (AMK)) ont prouvé leur capacité à protéger les cellules contre les ERO (**Galano et al., 2013**).

➤ Le GSH détermine l'état d'oxydoréduction intracellulaire, alors que la bilirubine et l'acide urique sont considérés comme piègeurs des ERO extracellulaires. Toutefois, le rôle protecteur de ces antioxydants non protéiques, *in vivo*, est encore limité (**Wang et al., 2013**).

Les propriétés antioxydantes de nombreuses vitamines, telles que la vitamine A, E, ou C ou des minéraux tels que le sélénium sont notoirement observées (**Bjørklund et Chirumbolo, 2017**).

➤ La vitamine C (L-ascorbate) est efficace dans l'élimination de l'anion superoxyde, du peroxyde d'hydrogène, du radical hydroxyle, de l'oxygène singulet et l'oxyde d'azote réactif (**Barros et al., 2011**). Ainsi, elle permet d'éliminer plusieurs ERO et espèces azotées et restaure l' α -tocophérol de son état réduit. En outre, la vitamine C stabilise la BH4 et, par conséquent, la NOS (**Münzel et al., 2017**).

➤ La vitamine E possède 8 isoformes qui stoppent la peroxydation des lipides en faisant un don de leur hydrogène phénolique aux radicaux peroxydes formant des radicaux tocopheroxyl qui sont non réactifs et incapables de poursuivre la réaction oxydative en chaîne. La vitamine E ou α -tocophérol est la plus active et son action antioxydante majeure semble être l'élimination des peroxydes lipidiques. Néanmoins, en plus de son action anti-radicalaire, la α -tocophérol se transforme elle-même en un radical pro-oxydant (radical tocopheroxyl), et peut potentiellement limiter son efficacité *in vivo* (**Azzi, 2018**). La vitamine E peut être régénérée par la vitamine C pour maintenir son potentiel antioxydant.

➤ La vitamine A ou rétinol est un caroténoïde produit dans le foie et résulte de la rupture du β -carotène. La vitamine A peut lier directement les radicaux peroxydes avant qu'ils propagent la peroxydation des lipides (**Jee et al., 2006**).

➤ La coenzyme Q10 ou Co-Q10, également connue sous le nom de ubiquinone, peut neutraliser l'effet oxydatif des radicaux peroxydes lipidiques et régénérer la vitamine E (**Fan et al., 2017**).

➤ Les minéraux représentent une faible proportion d'antioxydants d'origine alimentaire. Les principaux minéraux ayant une fonction antioxydante sont le sélénium et le zinc. Les minéraux sont des composants des enzymes antioxydantes, ils sont importants pour le maintien de l'activité des enzymes (**Tabassum et al., 2010**).

Le zinc est un inhibiteur de la Nox qui catalyse la production du radical de l'oxygène singulet à partir de l'oxygène à l'aide du NADPH comme donneur d'électrons. Le zinc est également un composant de la SOD. Le zinc induit la production de la métallothionéine qui est un piègeur du radical hydroxyle. Le zinc agit également comme un agent anti-

inflammatoire et antioxydant efficace qui inhibe l'activation de NF- κ B (nuclear factor-kappa B) induite par la TNF- α (tumor necrosis factor- α) (Prasad *et al.*, 2004).

➤ Enfin, il a été montré que certains antioxydants polyphénoliques de source alimentaire comprenant les légumes, le thé et autres végétaux, ont la capacité d'inhiber l'activité des Nox ou de maintenir l'activation des enzymes antioxydantes (Münzel *et al.*, 2017).

Les flavonoïdes sont constitués de flavonols, anthocyanes, isoflavones, flavanones et flavones. L'activité antioxydante des flavonoïdes dépend de la structure des groupes fonctionnels. La configuration et le nombre total de groupes hydroxyles influencent considérablement le mécanisme de l'activité antioxydante (Heim *et al.*, 2002).

Les acides phénoliques sont composés d'acides hydroxycinnamique et hydroxybenzoïque. Ils sont omniprésents dans les végétaux et présents parfois sous forme d'esters et de glycosides. Ils possèdent une activité antioxydante comme chélateurs et piègeurs de radicaux libres avec un impact sur les radicaux hydroxyles et peroxydes, les anions superoxydes et les peroxynitrites (Terpinc *et al.*, 2011).

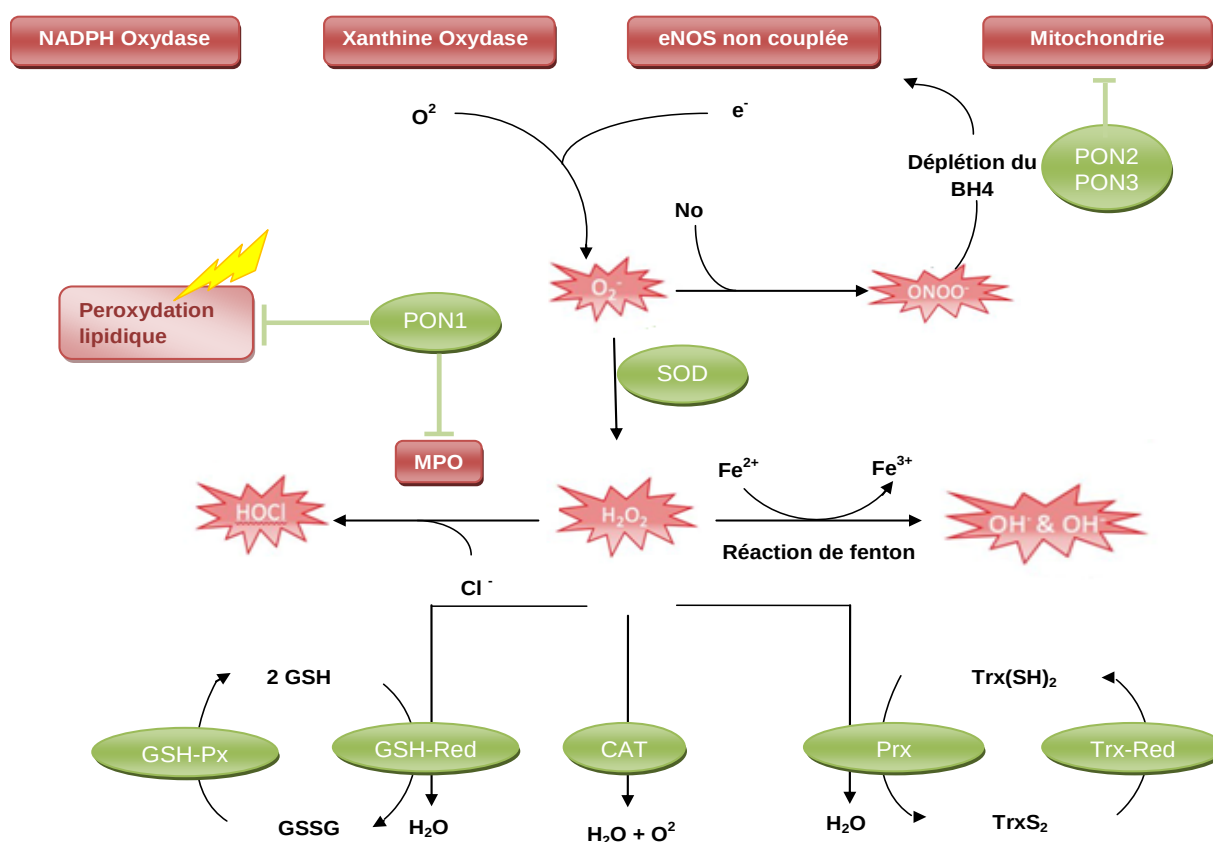


Fig. 8. Enzymes impliquées dans l'équilibre redox via la production et/ou l'élimination des ERO (Münzel *et al.*, 2017).

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments naturels qui sont synthétisés par les plantes : bêta-carotène ou provitamine A, lycopène, lutéine et zéaxanthine. Ils sont connus pour la capacité de certains d'entre eux à se transformer en vitamine A, ils sont également de puissants antioxydants capables de protéger les cellules contre les attaques des ERO (**Paiva et al., 1999**).

3.3. L'équilibre redox via la production/l'élimination des ERO

Dans les cellules, l' O^{2-} est généré par la Nox, la XO, les mitochondries et la eNOS non couplée. La SOD convertit l' O^{2-} en H_2O_2 . Grâce à la réaction de Fenton, l' H_2O_2 peut convertir spontanément le radical hydroxyle $OH^\cdot$. En raison de sa réactivité extrême, le $OH^\cdot$ peut endommager encore plus de cellules. Les cellules immunitaires sécrétées via la MPO peuvent médier l'oxydation du chlorure en acide hypochloreux (HOCl) à l'aide de l' H_2O_2 et inactiver le NO par l'oxydation du nitrite. Par la chloration, l'HOCl inactive plusieurs biomolécules, tels que le substrat de la eNOS, l-arginine et les lipoprotéines. Les enzymes antioxydantes, telles que la GSH-Px, la CAT et la Prx convertissent le H_2O_2 en O^2 et H_2O . La PON 2 et 3 empêchent la production des ERO mitochondriales, tandis que la PON 1 inhibe la MPO et protège contre le stress oxydatif médié par la peroxydation des lipides (**Fig. 8**).

Le O^{2-} élimine rapidement le NO pour produire du $ONOO^-$, un oxydant puissant à part entière. Cette réaction rapide entre le O^{2-} et le NO, qui donne du $ONOO^-$, est environ 3 à 4 fois plus rapide que la dismutation du O^{2-} par les SOD. Aussi, selon la production du O^{2-} au niveau tissulaire, cette voie peut être d'une importance majeure, particulièrement due à la cytotoxicité du $ONOO^-$ qui endommage les protéines, les lipides et l'ADN. En outre, dans ces conditions, le NO n'est pas seulement éliminé mais l'oxydation du BH_4 induite par le peroxynitrite conduit à un état de eNOS non couplée, où la réduction de l'oxygène s'effectue indépendamment de la production du NO, transformant la eNOS en un enzyme pro-oxydant (**Münzel et al., 2017**).

4. Diabète, Stress oxydant et Inflammation

4.1. Diabète et Stress oxydant

Plusieurs auteurs ont prouvé que la surproduction des ERO est causalement liée au diabète et aux complications diabétiques. Les ERO jouent un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline dans le DT2 et dans la diminution des fonctions des cellules β du pancréas (**Chattopadhyay et al., 2015 ; Kanikarla-Marie et al., 2015**).

De plus, un grand nombre de recherches suggère que le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse du diabète et le pancréas et possède en général une faible

capacité de détoxification des ERO, celui-ci est donc sensible aux dommages causés par les ERO (He *et al.*, 2017).

Dans le diabète, le stress oxydatif provoque une glucotoxicité et une lipotoxicité des cellules β , entraînant une toxicité accrue des cellules β par un processus pathogène primaire du diabète : l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Des études *in vitro* et *in vivo* ont suggéré que des fortes concentrations de glucose et de lipides sont en effet nocives pour les cellules β . Une glycémie élevée peut provoquer un stress oxydatif qui peut affecter l'expression de l'ARNm de l'insuline et la synthèse de l'insuline. En revanche, les agents antioxydants peuvent préserver l'expression du promoteur de l'insuline et l'ARNm de l'insuline dans les cellules cultivées (Marik, 2019).

Dans les conditions physiologiques normales, les cellules ont besoin en grande partie de la voie de signalisation cellulaire qui fait intervenir plusieurs entités, tels que l'insuline ou insuline-like growth factor, les récepteur de l'insuline, le substrat du récepteur de l'insuline et la phosphatidylinositol 3-kinase pour maintenir un état physiologique équilibré. Lorsque la production des ERO dépasse les niveaux physiologiques normaux, ceux de la voie signalisation seront négativement touchés, il en résulte une sécrétion réduite d'insuline avec une résistance à l'insuline (He *et al.*, 2017).

Par ailleurs, des études ont montré que l'hyperglycémie entraîne l'activation de diverses enzymes mitochondriales, y compris, la Nox, la NOS et la XO (He *et al.*, 2017). L'hyperglycémie favorise le stress oxydatif cellulaire (He *et al.*, 2017) avec la chaîne respiratoire mitochondriale comme source principale de O^{2-} (Chattopadhyay *et al.*, 2015). Le O^{2-} mitochondrial intervient dans la stimulation de la protéine kinase C (PKC) et la génération des produits de glycation avancée (Chattopadhyay *et al.*, 2015). La PKC et les produits de la glycation avancée à leur tour activent la Nox et inhibent la eNOS par la modification post-traductionnelle, tandis que la Nox associée à la eNOS non-couplée favorise le stress oxydatif (Marik, 2019). La Résistance à l'insuline, que l'on trouve dans le DT2, peut inhiber l'activité de la GTP cyclohydrolase (GTPCH) -1 et donc la synthèse de novo du BH4.

En outre, l'activation induite par l'insuline de la eNOS, par le biais de la voie de la phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/Akt est perturbée dans un état d'IR. Des niveaux accrus de l'AT-II trouvés chez des patients atteints de diabète pourraient contribuer à l'activation de la Nox et réduire le recyclage du BH4 à partir du BH2 par la dihydrofolate réductase (Marik, 2019).

4.2. Diabète et Inflammation

L'inflammation joue un rôle causal et potentiellement primordial dans le développement et l'installation du diabète (**Goldfine et Shoelson, 2017 ; Saltiel et Olefsky, 2017**).

De plus, des concentrations élevées en biomarqueurs de l'inflammation tels que le fibrinogène, la protéine C-réactive (CRP) et l'IL-6 ont été associés au profil lipidique athérogène du diabète (**Liese et al., 2017**).

Des données concluantes ont émergé pour suggérer que l'activation du système immunitaire inné déclenche la libération de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent favoriser la résistance à l'insuline (**Saltiel et Olefsky, 2017**). L'inflammation peut également conduire au développement du diabète *via* l'interaction avec les macrophages du tissu adipeux spécifique, menant à un déséquilibre dans la production d'adipokine, dans les dépôts de graisse ectopique et dans la résistance à l'insuline (**Verma et al., 2018**). Ces macrophages inflammatoires M1 dans les cellules de Kupffer peuvent également favoriser l'IR au niveau hépatique, en plus de réduire l'élimination du glucose du muscle squelettique. Il y a aussi une multitude de données suggérant que ces macrophages activés et inflammatoires peuvent perturber la fonction des cellules β du pancréas (**Eguchi et Nagai, 2017**), conduisant à la production d'insuline avec des facultés affaiblies.

Des données récentes impliquent également l'inflammation intestinale ainsi que l'inflammation épicaudique dans l'élaboration et l'évolution clinique de diabésité (**Patel et al., 2017 ; Cavalcanti Neto et al., 2018**).

Par ailleurs, l'inflammation a été suggérée comme étant l'inducteur commun entre l'athérombose et le diabète, en partie grâce à l'activation de l'inflammasome NLRP3 et la production des deux cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 (**Yau et al., 2015 ; Verma et al., 2018**). Il a été suggéré que ce mécanisme de transduction cellulaire est sensible aux teneurs élevées en glucose dans le cas de diabète (**Verma et al., 2018**).

L'activation de l'inflammasome (cryopyrine/NLRP3) peut altérer la régulation des lipides intracellulaires inflammatoires tels que les céramides et sphingolipides, entraînant des changements dans la sensibilité d'insuline et le métabolisme des acides gras (**Saltiel et Olefsky, 2017**). En outre, il a été suggéré que l'inflammation peut promouvoir l'IR vasculaire comme mécanisme dans l'athérogenèse et le diabète (**Verma et al., 2018**).

D'autre part, il a été indiqué que les marqueurs de l'inflammation qui octroyant un risque athérombotique, tels que la CRP et IL-6, sont prédictifs de l'évolution du diabète (**Verma et al., 2018**). De plus, la voie NLRP3/IL-1 β a été proposée pour être impliquée dans le développement du diabète (**Verma et al., 2018**).

Récemment, une étude utilisant une thérapie anti-inflammatoire ciblée avec un antagoniste de l'IL-1 β (canakinumab) a permis une réduction des accidents vasculaires chez les patients diabétiques ayant des antécédents d'un infarctus du myocarde avec un niveau de CRP > 2 mg.L⁻¹ (Ridker *et al.*, 2017).

5. Hypercholestérolémie, Stress oxydant et Inflammation

De nombreuses voies biologiques sont impliqués dans l'étiologie des troubles cardiovasculaires, y compris l'inflammation et le stress oxydatif (Zhang *et al.*, 2012 ; Byon *et al.*, 2016).

Le stress oxydatif et les processus inflammatoires impliquent plusieurs intercesseurs biochimiques dans le développement de l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose. Une augmentation de la production des ERO peut jouer un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires chroniques (Colina-Coca *et al.*, 2017). L'augmentation du taux de cholestérol dans le lumen artériel s'est avérée impliqué dans l'augmentation des lésions inflammatoires par le biais de la formation d'agents pro-oxydatifs dans les cellules de la paroi artérielle et le développement de l'athérosclérose (Zanchet *et al.*, 2018).

Une production excessive d'espèces réactives contribue à convertir le LDL-C en LDL oxydée (LDL-Ox) qui est reconnue par les macrophages. Les macrophages activés par LDL-C-Ox induisent l'accroissement du stress oxydatif qui, à son tour, contribue à la réaction inflammatoire en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (Chávez-Sánchez *et al.*, 2014).

5.1. Hypercholestérolémie et Stress oxydant

La génération des ERO y compris les O⁻², le H₂O₂ et les OH⁻ induisent une peroxydation des lipides en réagissant avec la chaîne d'acide gras insaturé au niveau des lipides membranaires. Certains produits de peroxydation lipidique primaire et secondaire se décomposent en malondialdéhyde (MDA). Par conséquent, un taux élevé de MDA dans le sérum est un marqueur biologique de la peroxydation lipidique.

L'hypercholestérolémie s'est avérée être associée à l'augmentation de la peroxydation lipidique. L'hypercholestérolémie induit un stress lipidique dû au dépôt de cholestérol au niveau des membranes des cellules et déclencherait la production de ERO et l'altération des membranes (Uydu *et al.*, 2012 ; Harissa *et al.*, 2017). Dans la littérature, les études ont montré, chez les animaux et l'Homme, qu'une concentration élevée et prolongée en cholestérol, est corrélée positivement avec le développement de l'athérosclérose (Kai *et al.*, 2015). Ainsi, l'hypercholestérolémie, sous un stress oxydatif pourrait déclencher la progression de l'athérosclérose et un métabolisme altéré des lipides. Les LDL-Ox augmentent

l'activité de l'acétyl cholinestérase (AChE) et augmentent aussi la formation intracellulaire des ERO, causant ainsi des dommages aux cellules (**Yamchuen et al., 2014**). L'hypercholestérolémie entraîne aussi une augmentation de l'accumulation du cholestérol dans les cellules provoquant le stress oxydatif qui est proactif dans la modification de plusieurs systèmes physiologiques (**Umakoshi et al., 2011**).

Plusieurs études ont montré que l'hypercholestérolémie entraîne un stress oxydatif au niveau du cœur (**Green et al., 2013**). Dans l'hypercholestérolémie, une diminution apparente de la densité vasculaire myocardique et une augmentation des lésions endothéliales qui résultent de l'ischémie entraînent l'augmentation du stress oxydatif (**Boodhwani et al., 2009**). La réduction de l'expression de la eNOS (**Ou et al., 2011**) perturbe l'homéostasie du NO par augmentation de la formation des ERO, l'appauvrissement des substrat de la NOS et l'oxydation de ses cofacteurs. L'hypercholestérolémie induit ainsi l'inactivation des NOS (**Li et Forstermann, 2013 ; Harisa et al., 2017**). Dans l'hypercholestérolémie, la Nox et la XO semblent être les principales sources d'O²⁻ (**Li et al., 2014**). Le découplage de la eNOS est probablement secondaire au stress oxydant induit par ces enzymes (**Münzel et al., 2017**), tel qu'observé chez la souris rendue hypercholestérolémique (**Xia et al., 2010**). Le LDL-C et, en particulier, le LDL-Ox est connu pour favoriser la génération de O²⁻ et ONOO⁻. Cette action permet de réguler l'adhérence des monocytes, l'expression génique, vasculaire et inflammatoire ainsi que la sensibilité aux facteurs de transcription de l'oxydoréduction (le nuclear factor-kappa B (NF-kB) et l'activator protein-1). Les lipoxygénases cellulaires (LOs) ont été proposées comme une possible source enzymatique du LDL-C-Ox. Par conséquent, des niveaux élevés de la LO-15 ont été observés dans les lésions athéroscléreuse chez l'Homme et le lapin (**Incalza et al., 2018**). Ajoutant aux effets directs sur la production des ERO vasculaires du LDL-C, la dyslipidémie peut potentialiser les effets de l'AT-II par l'augmentation de l'AT-1R (**Münzel et al., 2017**).

5.2. Hypercholestérolémie et Inflammation

Un régime alimentaire enrichi en cholestérol produit des changements dans le statut pro- et anti-inflammatoire chez les rats Wistar (**Yadav et al., 2018**). En outre, les taux plasmatiques de TNF- α et IL-6 sont couramment élevés chez les rats hypercholestérolémiques (**Sudhahar et al., 2007 ; Hassan et al., 2014 ; Chtourou et al., 2015**).

La supplémentation avec du cholestérol et de l'acide cholique entraîne l'accroissement du niveau plasmatique de l'IL-10. La présence du stress causé par la mise en place de l'inflammation a été suggéré comme cause de l'augmentation de la production d'IL-10 (**Colina-Coca et al., 2017**). De plus, l'IL-10 est également considéré comme une cytokine

anti-inflammatoire puissante, l'augmentation de l'IL-10 peut être déclenchée pour contrer les effets des médiateurs pro-inflammatoires. En outre, l'IL-10 a un impact puissant sur le métabolisme du cholestérol, elle stimule aussi bien l'absorption du cholestérol des lipoprotéines modifiées, que l'efflux du cholestérol de la cellule (**Han et al., 2010 ; Han et Boisvert, 2015 ; Zanchet et al., 2018**).

Il est bien connu que l'hypercholestérolémie est l'un des facteurs de risque principal pour le développement de l'athérosclérose. Une série complexe de réactions biochimiques et inflammatoires sont déclenchées dans la paroi artérielle par l'accumulation et l'oxydation des LDL. Il s'agit d'actions inflammatoires qui finissent par aboutir à l'élaboration de plaques d'athéromes instables (**Lu et Daugherty, 2015 ; Tall et Yvan-Charvet, 2015**). De même, il a été suggéré que le stress oxydatif, les LDL-Ox et leurs produits de dégradation augmentent la production de cytokines inflammatoires (**Kato et al., 2009 ; Yadav et al., 2010 ; Colina-Coca et al., 2017**).

De nombreux marqueurs de l'inflammation associés à l'athérosclérose ont été décrits y compris les cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le processus athérosclérotique tels que l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α , la protéine C-réactive (CRP) et l'interferon gamma INF- γ (**Zanchet et al., 2018**).

6. MCV et Stress oxydant

Les MCV sont considérées comme la principale cause de morbi-mortalité dans le monde et se rapporte à divers états pathologiques (**Incalza et al., 2018**).

Le stress oxydant est à l'origine de plusieurs pathologies ou encore comme facteur aggravant de ces pathologies. Son implication dans les MCV a été établie à travers différentes études effectuées aussi bien chez l'Homme que chez l'animal (**Münzel et al., 2017**). Il a été défini comme le principal mécanisme responsable des MCV. Le stress oxydatif implique la libération des ERO responsables des lésions cellulaires dans les MCV, affectant la structure et la fonction des macromolécules, tels que les lipides membranaires, les protéines et les acides nucléiques (**Taleb et al., 2018**).

Le stress oxydant est susceptible d'être le mécanisme physiopathologique commun à travers lequel les différents facteurs de risque contribuent au développement des MCV (**Fig. 7**). Un déséquilibre entre la production de ERO et des systèmes de défense antioxydants représente la principale cause de MCV (**Incalza et al., 2018**). Dans les conditions physiologiques, l'équilibre oxydatif est soutenu par un apport bien réglementé de systèmes



pro- et antioxydants partagés dans les différents compartiments cellulaires afin d'orchestrer la production des ERO propres à chaque région (**Fig. 8**).

Les facteurs de risque cardiovasculaire favorisent le stress oxydatif par la stimulation des différents systèmes enzymatiques pro-oxydants, basculant l'équilibre redox en faveur de l'oxydation, avec le O^{2-} comme médiateur clé.

L'hypertension active la Nox via l'AT-II et le récepteur T1 de l'angiotensine (AT1R). Les principales sources des ERO dans l'hypercholestérolémie sont la Nox et la XO (activés par des LDL-Ox) et l'hypercholestérolémie induite par la régulation des AT1R.

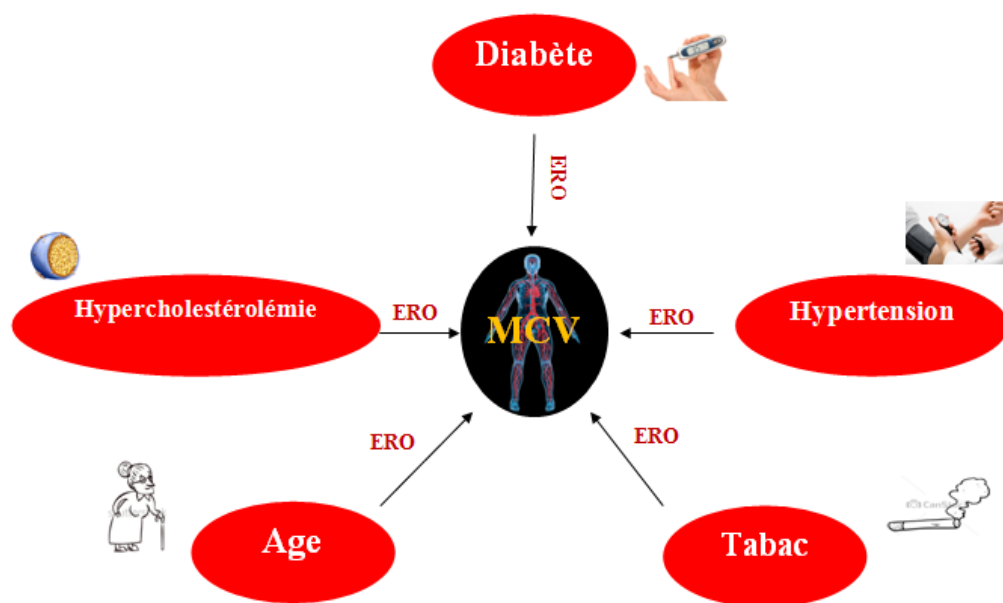


Fig. 9. Les facteurs de risque des MCV (Münzel *et al.*, 2017).

L'hyperglycémie ou le diabète, s'associe principalement avec production des ERO mitochondriale, qui peuvent activer secondairement la Nox. Les composés contenus dans la fumée de cigarette activent la Nox, qui intervient dans la dysfonction mitochondriale et donc la production des ERO. Le vieillissement est associé à une augmentation de la dysfonction mitochondriale et la réduction de l'activité de la eNOS. Le superoxyde de toutes provenances peut inactiver la fonction vasoprotectrice du NO par sa réaction avec le $ONOO^-$ qui, à son tour, sert de médiateur de découplage de la réduction de la eNOS et de la production de NO^- par oxydation de son cofacteur essentiel (BH4) (**Fig.9**) (Münzel *et al.*, 2017).

Des recherches substantielles suggèrent qu'une augmentation du stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse des MCV, y compris l'hypercholestérolémie et le diabète (Taleb *et al.*, 2018). Le stress oxydatif au niveau cellulaire entraîne la libération de radicaux libres toxiques par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires, qui

interagissent avec les composants de la cellule tels que les protéines, l'ADN ou les lipides résultant en pathologie cardiovasculaire (Taleb *et al.*, 2018).

De plus, les sources enzymatiques des ERO, citées précédemment, sont considérées comme une source importante d'ERO dans les MCV, provoquant une dysfonction myocardique et vasculaire (Münzel *et al.*, 2010 ; Münzel *et al.*, 2017), les mitochondries amplifient considérablement la production des ERO dérivés de la Nox et peuvent ainsi fonctionner comme amplificateur de stress oxydatif dans les MVC (Maack *et al.*, 2011 ; Kröller-Schön *et al.*, 2014).

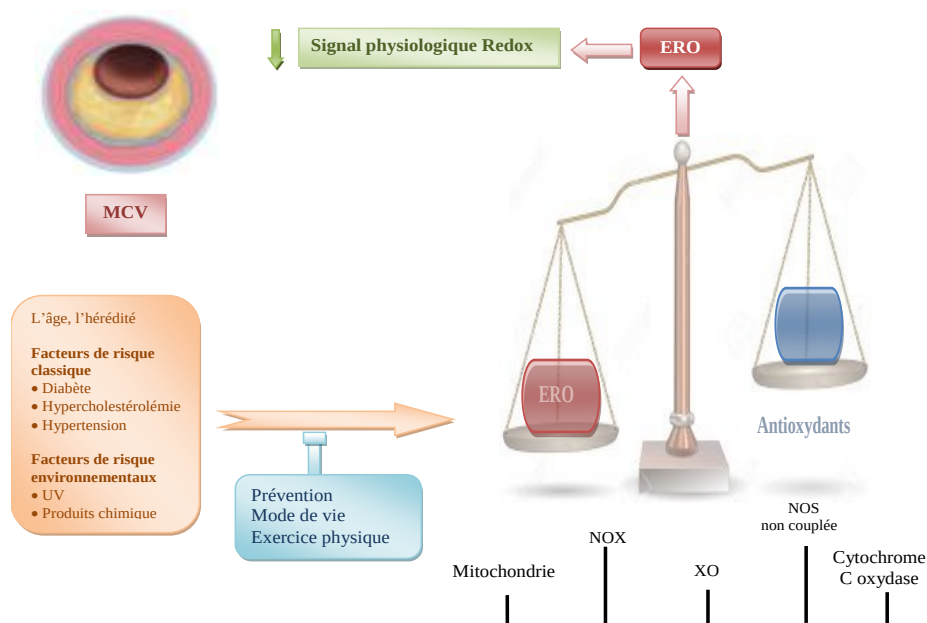


Fig. 10. Sources et conséquences du stress oxydatif dans les MCV (Münzel *et al.*, 2017).

Le vieillissement, la prédisposition génétique, les facteurs de risque classiques (tels que le tabac, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertension) et les facteurs environnementaux peuvent induire un stress oxydatif, particulièrement dans les vaisseaux, où le NADPH, la Nox et les eNOS non-couplées sont des sources prédominantes. À des niveaux physiologiques, une légère augmentation des ERO peut induire des effets protecteurs par les mécanismes de signalisation redox, par exemple, l'amélioration des capacités antioxydantes. Si la génération des ERO l'emporte sur la capacité antioxydante, une importante concentration d'ERO entraîne des dommages cellulaires et une dysfonction endothéliale, qui contribuent au développement de l'athérosclérose et des MCV (Fig. 10). Le stress oxydatif intervient dans les MCV en causant des dommages oxydatifs directs et irréversibles aux macromolécules, ainsi que la perturbation du processus de signalisation redox-dépendants dans la paroi cellulaire (Incalza *et al.*, 2018). Dans des conditions de stress oxydatif, les ERO

entraînent des changements vasculaires pathologiques tels que la dysfonction endothéliale en perturbant la cascade de signalisation vasoprotectrice du NO (**Förstermann, 2010 ; Incalza et al., 2018 ; Münzel et al., 2017**).

Le rôle du stress oxydatif dans la progression des MCV est parfaitement établi (**Mikhed et al., 2015 ; Chen et al., 2012b ; Münzel et al., 2015**) et la quasi-totalité de ces MCV sont associées à un stress oxydatif (**Wenzel et al., 2017**). La prédiction précoce du risque cardiovasculaire a été clairement corrélée avec le niveau de stress oxydatif (**Daiber et al., 2017a**). Une méta-analyse de 14 études cliniques avec plus de 1900 sujets a révélé l'augmentation des niveaux de la 8-hydroxy-2-déoxyguanosine chez les patients atteints de MCV (**Di Minno et al., 2016**). Il a été établi que la Nox, les ERO mitochondriales, la XO et la eNOS non couplée jouent un rôle de dans le développement des MCV (**Wenzel et al., 2017**).

7. MCV, Stress oxydant et Inflammation

Différents facteurs de risque prédisposant aux MCV, tels que l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, l'hypertension et le vieillissement, conduisent à une dysfonction vasculaire et aux MCV, partiellement par le stress oxydatif et l'inflammation (**Hulsmans et al., 2010 ; Münzel et al., 2017**).

Les ERO ainsi que d'autres facteurs de stress oxydatif sont associées à des pathologies cardiovasculaires et inflammatoires (**Keane et al., 2015 ; Bjørklund et Chirumbolo, 2017**). Les ERO jouent un rôle clé dans la composante inflammatoire des MCV, où elles véhiculent la formation d'inflammasomes, qui à leur tour, prennent en charge la sécrétion et la transformation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-1 β et IL-8 par activation de la caspase-1 (**Li et al., 2014 ; Münzel et al., 2017**).

Par ailleurs, des travaux récents ont montré que non seulement les ERO ont le pouvoir de déclencher la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, mais que celles-ci peuvent également induire la production d'ERO (**Incalza et al., 2018**).

Ainsi, plusieurs études ont signalé que le stress oxydatif joue un rôle central dans la médiation de la production et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, qui peuvent également être déclencher par les ERO mitochondriales (**Bulua et al., 2011 ; Zhou et al., 2011**), reliant ainsi les ERO avec inflammation (**Incalza et al., 2018**).

Le stress oxydatif, l'inflammation et le risque d'événements cardiovasculaires sont souvent discutés dans la littérature. En général, le stress oxydatif et l'inflammation sont étroitement liés à la dysfonction endothéliale et aux lésions vasculaires (**Siti et al., 2015**).

Le stress oxydatif et l'inflammation causent un dommage aux cellules (**Ng et al., 2012**).

La dysfonction endothéliale favorise à son tour un environnement pro-inflammatoire exprimé par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence endothéliale et le déséquilibre des métabolites de l'acide arachidonique (**Ng et al., 2012 ; Savoia et al., 2011**). Formant une boucle de rétroaction positive, l'inflammation vasculaire entraîne une dysfonction endothéliale (**Ng et al., 2012 ; Pacurari et al., 2014; Horio et al., 2014**). La dysfonction endothéliale a été acceptée comme un début déterminant dans le développement de l'hypertension (**Leong et al., 2009 ; Savoia et al., 2011**) et de l'athérosclérose (**Steyers et Miller, 2014**).

L'activation des voies de signalisation redox mène à des offenses inflammatoires (**Kuo et Hein, 2013**). L'état inflammatoire, *via* les cytokines inflammatoires, régule positivement l'expression de la iNOS dans les macrophages et les cellules du muscle lisse. La iNOS est initialement destinée à compenser la diminution de l'expression de la eNOS par le stress oxydatif (**Weldy et al., 2011**). Cependant, comme une épée à double tranchant, les cytokines inflammatoires, principalement le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et la protéine C-réactive, entraînent l'activation de la Nox des lymphocytes polynucléaires qui à leurs tour produisent le O²⁻ (**Zhao et al., 2011**).

Diverses pathologies chroniques associées à l'inflammation, incluant le diabète sucré et les MVC, sont caractérisées par une production excessive d'ERO (**Patti et al., 2010 ; Incalza et al., 2018**). De plus, le stress oxydatif est une caractéristique majeure des MCV, même si un lien de causalité n'a pas, jusqu'à présent, été prouvé par des essais cliniques à grande échelle. Cependant, il y a un lien étroit entre le stress oxydatif, l'inflammation et l'apparition et la progression des MCV, qui pourraient constituer le chaînon manquant entre le stress oxydatif et la morbi-mortalité cardiovasculaire (**Wenzel et al., 2017**).

Le rôle clé de l'inflammation dans l'initiation et la progression des MCV est largement admis. Il est bien établi que la plupart des maladies chroniques de l'appareil cardio-vasculaire mais aussi d'autres organes sont associées ou déclenchées par l'inflammation (**Steven et al., 2015 ; Daiber et al., 2017a, Daiber et al., 2017b**). Plusieurs cytokines tels que les interleukines IL-6, IL-1 β et IL-17A ainsi que le TNF- α sont en corrélation positive avec les conséquences cardiovasculaires (**Karbach et al., 2014**). Pour les IL-1 β , plusieurs essais cliniques cardiovasculaires (soit achevés ou en cours) utilisent des bloqueurs des récepteurs d'IL-1 ou des anticorps antagonistes chez des patients atteints de MCV (**Wenzel et al., 2017**). Jusqu'à présent, les résultats confirment un rôle important des processus inflammatoires dans les MCV.

Des données récentes suggèrent également une connexion entre le stress oxydatif et l'inflammation et les thérapies combinées antioxydant/anti-inflammatoire, qui peuvent être très prometteuses dans la lutte contre les MCV (**Karbach et al., 2014 ; Steven et al., 2015**), en ciblant particulièrement le stress oxydatif mitochondrial comme une plaque tournante pour la signalisation redox dans l'inflammation (**Pelletier et al., 2012**).

En raison de leur production en continu de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène, les mitochondries peuvent représenter d'importants contributeurs d'oxydoréduction dans le déclenchement des processus inflammatoires.

Par ailleurs, la dysfonction vasculaire et les MCV telles que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et les maladies des artères coronaires sont clairement reliés à des processus inflammatoires (**Wenzel et al., 2017**).

Le TNF- α est un polypeptide qui exerce une action pléiotrope sur plusieurs fonctions cellulaires par la liaison à l'un des deux récepteurs de surface cellulaire (TNFR1 et TNFR2) (**Böse et al., 2007**). **Zhang et al., (2002)** ont indiqué que le TNF- α inhibe la eNOS dans les petites artères coronaires *via* la production de céramide et de superoxyde qui en découle. En outre, dans les vaisseaux coronaires, le TNF- α augmente la formation de ERO et libère également des molécules d'adhérence, augmentant l'activité thrombotique et induisant l'apoptose endothéliale et des cellules musculaires lisses (**Böse et al., 2007**).

De plus, il a été observé que l'AT-II induisant la formation des superoxyde/peroxyde d'hydrogène mitochondrial augmente la formation du TNF- α par les cellules-T cultivées isolées des rates de souris AT-II-traitées *in vivo* et modifie le métabolisme énergétique en augmentant la production d'ATP glycolytique (**Nazarewicz et al., 2013**).

D'autres par, les adipokines, des cytokines produites par le tissu adipeux, sont aussi capables d'augmenter la production des ERO (**Ouchi et al., 2011**). La leptine est une adipokine impliquée dans le contrôle du poids corporel, elle est élevée chez les patients présentant une résistance à l'insuline. **Yamagishi et al., (2001)** ont montré que la leptine peut augmenter les ERO dans les cellules endothéliales aortiques bovines en augmentant l'oxydation des acides gras *via* l'activation de la PKA, et que ses effets sont ajoutés avec ceux du glucose.

La résistine est une autre adipokine dérivé des cytokines qui joue un rôle important dans la résistance à l'insuline, le diabète, l'adipogenèse, l'inflammation et MCV (**Chen et al., 2010a**). Il a été établi que les cellules endothéliales humaines coronariennes traitées avec des concentrations cliniquement pertinentes de résistine montrent des niveaux réduits d'eNOS et une diminution du NO cellulaire. En outre, ces cellules traitées ont présenté des

concentrations augmentées en ERO, alors que les activités de la CAT et de la SOD ont été réduites (**Chen *et al.*, 2010a**).

8. Plantes médicinales

Les plantes médicinales ont été utilisées comme médicament depuis le début de l'histoire humaine. De nos jours, le recours à la médecine par les plantes connaît un regain d'intérêt dans les pays occidentaux (**Nguemo Dongock *et al.*, 2018**). La valorisation de la médecine traditionnelle présente ainsi un intérêt croissant. Selon l'OMS (**2015**), près de 81 % des populations dépendent de la médecine traditionnelle.

L'usage des plantes médicinales est une pratique culturelle qui représente les soins de santé primaire de 80 % de la population des pays en développement selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Bading Taika *et al.*, 2018**).

8.1. Plantes médicinales et MCV

Les MCV constituent une cause majeure de mortalité humaine à travers le monde et plus de 70 % de décès dus aux MCV interviennent dans les pays en développement (**OMS, 2017**). Ces deux dernières décennies ont vu une augmentation globale et considérable des MCV. La prévalence de la mortalité due aux MCV a été estimée à environ 23,3 millions en 2030 (**OMS, 2017**).

Menale *et al.*, (2016) ont rapporté qu'en Italie, 132 espèces de plantes sont utilisées à des fins médicinales. Près de 90 espèces de plantes médicinales sont utilisées pour soigner les MCV en Navarre (Espagne) (**Calvo *et al.*, 2014**).

Dans les pays en développement, les plantes médicinales utilisées actuellement pour se soigner sont considérées comme une source prometteuse de composés bioactifs (**Benarba *et al.*, 2015**).

Nguemo Dongock *et al.*, (2018) ont rapporté que les plantes utilisées dans le traitement des MCV sont riches en tanins, flavonoïdes, alcaloïdes et saponosides, et sont ainsi des éléments jouant un rôle très important dans le traitement des MCV.

Il a été rapporté par **Gandonou *et al.*, (2017)** que les tanins possèdent des activités anti-inflammatoires et anti-hypertensives, que les coumarines présentent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires et que les flavonoïdes présentent des activités anti-inflammatoires et anti-hypertensives. En outre, les saponosides sont connus pour leur action dans la prévention des complications dégénératives du diabète et possèdent des propriétés tensioactives qui réguleraient l'HTA (**Nguemo Dongock *et al.*, 2018**).

Des études antérieures ont montré que la supplémentation diététique en composés antioxydants peut améliorer la défense antioxydante et inhiber le stress oxydatif et ses conséquences dans les cellules et les tissus dans de nombreuses maladies incluant les MCV (**Heshmati et al., 2018**).

La plupart des polyphénols végétaux agissent comme des antioxydants. Des études récentes confortent l'idée que ces composés entraînent l'activation d'un stress oxydant doux afin d'obtenir une réponse positive et bénéfique des cellules (**Bjørklund et Chirumbolo, 2017**). Les différentes classes de polyphénols peuvent avoir différents effets importants sur les MCV comme en témoigne l'étude réalisée par **Loke et al., (2010)**. Chez un modèle animal d'athérosclérose, la quercétine (un flavonol) réduit significativement le F2-isoprostane aortique, le superoxyde vasculaire, la leukotrine B4 vasculaire et les concentrations plasmatiques de la P-sélectine tout en augmentant l'activité vasculaire de la eNOS, la HO-1 et l'excrétion urinaire de nitrate. La théaflavine (dimère de catéchine) et l'épicatéchine (flavan-3-ol) ont montré des résultats similaires bien que moins significatifs. Cependant, la sésamine (un lignane) et l'acide chlorogénique (acide phénolique) n'ont montré aucun effet significatif (**Loke et al., 2010**).

Une étude *in vitro* effectuée par **Scoditti et al., (2012)** a indiqué que des polyphénols d'huile d'olive et de vin rouge réduisent les concentrations intracellulaires des ERO et l'expression du facteur de transcription inflammatoire NFkB. L'étude plus approfondie de **Natsume et Baba, en 2014**, a montré que les polyphénols de cacao réduisent la production du stress oxydatif qui est associé à la réduction de l'expression de VCAM-1 et ICAM-1 chez les souris déficientes en apo-E. En outre, **Cuevas et al., (2014)** ont montré qu'un extrait de la propolis riche en polyphénols réduit l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire-A (VEGF-A), un facteur pro-athérogène (**Cuevas et al., 2014**). Les polyphénols améliorent aussi significativement la fonction endothéliale chez l'Homme. Dans ce sens, une étude réalisée par **Widmer et al., (2013)** a noté que la prise de 30 mL d'huile d'olive riche en polyphénols quotidiennement durant 4 mois montre une amélioration significative dans la fonction endothéliale des patients présentant une dysfonction endothéliale d'athérosclérose précoce qui est associée à une réduction significative de ICAM dans le sérum (**Widmer et al., 2013**).

Par ailleurs, les flavonoïdes totaux des feuilles *Apocynum venetum* induisent une augmentation du HDL-C, tout en diminuant le taux des LDL-C, des CT et des TG chez le rat nourri avec un régime enrichi en lipides, dans une étude réalisée par **Li et al., (2012)**.

Le β -carotène a montré une réduction du taux de cholestérol plasmatique chez les souris déficientes en apo-E nourries avec un régime enrichi en lipides (**Harari et al., 2013**).

D'autre part, plusieurs composés polyphénoliques naturels tels que le catéchol (1,2-dihydroxybenzène) ont été signalés comme inhibiteurs de la phospholipase A2, qui inhibe la cyclo-oxygénase et la lipoxycgénase (**Dileep et al., 2012**).

Les études de cohorte ont montré assez régulièrement que l'exposition aux antioxydants entraîne des résultats positifs sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Il a été rapporté qu'un apport en flavonoïdes induit une relation inverse avec la mortalité cardiovasculaire dans les études CPS-II¹ 2012 (**McCullough et al., 2012**), IWH² 2007 (**Mink et al., 2007**), KIID³ 2008 (**Mursu et al., 2008**) et les AVC ischémiques avec KIID³ 2008 (**Mursu et al., 2008**). Cependant, d'autres études de cohorte (NHS⁴ 2007) n'ont noté aucune association entre la consommation de flavonoïdes et l'IDM (**Lin et al., 2007**), ainsi que les AVC chez IWH² 2007 (**Mink et al., 2007**). Dans l'étude ZES⁵ 2008 (**Buijsse et al., 2008**), les α et β -carotène ont été inversement associées à la mortalité cardiovasculaire. De plus, l'étude EPICOR⁶ 2011 a ajouté l'évaluation des capacités antioxydantes totales par dosage de la capacité en plus de l'évaluation diététique pour mesurer l'exposition à la vitamine E, C et β -carotène chez 41 620 sujets. Cette étude montre une association inverse entre une alimentation riche en antioxydants et les AVC mais pas dans l'hémorragie cérébrale (**Bandinelli et al., 2011**).

En outre, les curcuminoïdes, y compris la curcumine, la déméthoxy-curcumine et la bisdéméthoxy-curcumine sont des pigments polyphénoliques extraits du curcuma qui possèdent de nombreux pouvoirs pour la santé principalement *via* la fonction d'antioxydants. Récemment, une étude a indiqué que la supplémentation en curcuminoïdes peut significativement diminuer le MDA au niveau sérique et accroître les activités de la SOD chez des patients présentant un DT2 (**Panahi et al., 2017**).

De plus, l'effet hypo-triglycéridémiant des curcuminoïdes a été confirmé dans plusieurs études expérimentales. **Sahebkar et al., (2014)** ont signalé que les curcuminoïdes réduisent l'accumulation des graisses hépatiques et préviennent la stéatose.

Aussi, l'acide gallique est un polyphénol bioactif possédant des effets antioxydants et anti-inflammatoires (**Mansouri et al., 2014**).

¹CPS-II 2012: Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort 2012.

²IWH 2007: Iowa Women's Health Study 2007.

³KIID 2008: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor 2008.

⁴NHS 2007: Nurses' Health Study 2007.

⁵ZES 2008: Zutphen Elderly Study 2008.

⁶EPICOR 2011: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition 2011 Italy.

De nombreuses études ont montré que l'acide gallique stimule les propriétés antihyperglycémiantes sécrétagogues de l'insuline chez des rats rendus diabétiques et insulino-déficients par la streptozotocine (Latha *et al.*, 2011). La supplémentation de l'acide gallique peut régénérer les cellules β des îlots, rétablir un taux normal de l'insuline et atténuer le stress oxydatif (Latha *et al.*, 2011).

8.2. Plantes médicinales et Diabète

Les plantes médicinales ont été utilisées depuis plusieurs siècles par différentes cultures et dans le monde entier pour traiter différents types de maladies y compris le diabète (Negahdari *et al.*, 2017).

Les traitements pharmacologiques du diabète sont principalement utilisés pour retarder l'absorption des glucides (les inhibiteurs de l' α -glucosidase), réduire la résistance à l'insuline (les biguanides), provoquer la libération de l'insuline dans le corps (les sulfonylurées), augmenter la sensibilité à l'insuline (la metformine) et imiter l'action de l'insuline (les analogues de l'insuline) (Surendran *et al.*, 2014 ; Seetaloo *et al.*, 2018). Toutefois, ces médicaments peuvent provoquer des effets secondaires graves (Telli *et al.*, 2016).

Les plantes sont sources de nombreux composés biologiquement actifs, qui se sont avérés posséder des propriétés antidiabétiques. Beaucoup de ces plantes ont été utilisées traditionnellement pour gérer le diabète (Gupta *et al.*, 2017). Les herbes médicinales peuvent être utilisées comme une alternative ou utilisées en conjonction avec les médicaments conventionnels, en particulier lorsque ces derniers ont limité les effets indésirables. En effet, divers produits pharmaceutiques actuellement utilisés dans le DT2 sont dérivés de plantes comme la metformine qui a été synthétisée et développée à partir de biguanide, composé trouvé dans le *Galega officinalis* L. Les connaissances traditionnelles ont été une clé dans la découverte de nouveaux médicaments à base de plantes (Leung *et al.*, 2017 ; Seetaloo *et al.*, 2018).

Les enquêtes sur les herbes médicinales sont devenues progressivement importantes dans la recherche d'un agent thérapeutique efficace et sûr pour lutter contre le diabète. Plus de 200 principes bioactifs purs isolés de plantes ont prouvé leur pouvoir hypoglycémiant, y compris les composés phénoliques et flavonoïdes. Les plantes exercent des activités anti hyperglycémiantes et hypoglycémiantes principalement par leur capacité à restaurer la fonction de tissu pancréatique en augmentant la production d'insuline et inhibant l'absorption intestinale du glucose, ou en facilitant l'utilisation des métabolites dans le processus insulino-dépendant (Schneider *et al.*, 2015 ; Bading Taika *et al.*, 2018).

Plusieurs espèces de plantes ont été reconnues comme ayant des propriétés bénéfiques dans le traitement du diabète (**Achi et al., 2017 ; Bading Taika et al., 2018**).

De nombreuses données expérimentales ont suggéré que les polyphénols peuvent avoir un potentiel antidiabétique contre **DT2**, en raison de leur capacité à réduire la résistance à l'insuline et à l'inflammation et améliorer les paramètres lipidiques (**Duru et al., 2018**).

8.3. Plantes médicinales et Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque cardiovasculaire modifiable bien établi et son traitement est un objectif essentiel dans la prévention des MCV. Les habitudes thérapeutiques sont souvent insuffisantes pour atteindre des niveaux de cholestérol souhaitables.

Les traitements pharmaceutiques en matière d'hypercholestérolémie sont souvent mal tolérés et associés à un bon nombre d'effets secondaires (**Harissa et al., 2017**).

Les plantes médicinales comme l'extrait de feuilles de *Morus alba*, de gingembre, de noix, de citrouille, de fruits rouges ou d'oignon jaune (*Allium cepa* L.) ont la capacité d'améliorer l'hypercholestérolémie en réduisant les TG, le cholestérol et les lipides totaux (**El-Sayyad et al., 2015**). La réduction du LDL-C est très importante dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les régimes alimentaires, en particulier ceux qui contiennent des composants bioactifs riches en antioxydants, pourraient contribuer à la prévention de l'hypercholestérolémie (**El-Sayyad et al., 2015**).

Selon la littérature sur les plantes médicinales, la présence de flavonoïdes est responsable de l'effet anti-hyperlipidémique. Les tanins et les saponines provoquent l'inhibition de l'absorption des lipides (**Devi et Singh, 2017**). Il a été montré que certaines plantes (ex. *Vitis vinifera*) sont efficaces pour réduire le taux de cholestérol et améliorer les teneurs en HDL dans l'athérosclérose induite expérimentalement chez le rat. De plus, la présence de phytoconstituants actifs et composants antioxydants permettent de corriger les perturbations au niveau du tissu endothélial et l'épaisseur de la paroi des vaisseaux sanguins chez les animaux expérimentaux (**Devi et Singh, 2017**).

Par ailleurs, les flavonoïdes ont présenté des effets pharmacologiques multiples, y compris des activités anti-inflammatoires, antioxydantes, hypoglycémiantes et hypolipémiantes (**Zhang et al., 2016 ; Li et al., 2017**). Une étude antérieure réalisée par **Islam et al., en 2015** a montré que les polyphénols peuvent se lier à l'enzyme HMG-CoA réductase qui catalyse la réaction de conversion du HMG-CoA en mévalonate, qui conduit à

la production de cholestérol et bloque la liaison nicotinamide adénine di nucléotide phosphate (NADP+).

En outre, les phytostérols et saponines pourraient augmenter l'excrétion du cholestérol de l'organisme. Ces phytostérols aident également à l'inhibition de l'absorption du cholestérol, réduisent la concentration en TG et augmentent le taux des HDL (**Kai et al., 2015**).

Par ailleurs, il existe plusieurs études impliquant les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-athérogéniques et hypolipidémiques de la quercétine (**Siriwardhana et al., 2013 ; Lin et al., 2014**). Il a été montré que les composés bioactifs, comme la quercétine, sont capables de réduire l'activité transcriptionnelle de NF-kB, qui est un médiateur central de la réponse inflammatoire impliquée dans l'athérosclérose (**Kleemann et al., 2011**).

9. Choix et description de la plante étudiée

Le choix de la plante utilisée dans ce travail est basé non seulement sur une enquête pharmaco-traditionnelle auprès d'une population ayant connaissance de leur usage traditionnel mais aussi sur un choix spécifique de valorisation des plantes qui ont été peu étudiées à ce jour sur l'hypercholestérolémie et le diabète associés, pour essayer de contribuer à l'évaluation d'autres activités biologiques non élucidées auparavant sur ces plantes principalement *in vivo*.

L'identification sur le plan taxonomique et l'authentification de la plante, *Zygophyllum album* (*Z. album*) a été réalisée en 2011 par l'équipe de botanistes du département de Biologie l'université Oran 1.

Z. album se présente sous forme de sous arbrisseau, vivace, en coussinet, de 20 à 30 cm de hauteur, reconnaissable à ses feuilles opposées, réduites, gorgées d'eau et à deux folioles cylindriques et charnues portées par un pétiole aussi long et charnu que les deux folioles ; les tiges, très ramifiées, à rameaux multiples serrés et ramifiés à leur tour, ligneux blanchâtres à la base, souples et grisâtres ; les fleurs petites sont blanches, blanches-jaune ou crème à étamines nombreuses, les ovaires anguleux sont à 5 lobes plus ou moins saillants, au fruit dilaté en lobes au sommet (**Fig. 11**).

Z. album, connue sous le nom vernaculaire arabe de Bougriba, Haaka, ou Aggaya, est communément appelée Aggaya en Algérie, c'est une espèce du genre *Zygophyllum* de la famille des *Zygophyllaceae*. Cette famille comprend 26 genres et 285 espèces d'après la classification phylogénétique **APG III (2009)**.



Position systématique (APG III, 2009)

Embranchement : Phanérogames ou Spermaphytes

Sous embranchement : Angiospermes

Classe : Endicots

Sous classe : Rosidées

Ordre : Sapindales

Famille : Zygophyllacées

Genre Espèce : Zygophyllum album L.

Noms vernaculaires : Aggaya



Fig. 11. *Z. album* récoltée à Béchar (Arbuste, feuilles et fleurs). Classification botanique des angiospermes (**Angiosperm Phylogeny Group ou APG III, 2009**).

Elle est représentée principalement dans les régions arides et semi arides ; ainsi au Sahara algérien, on observe 7 genres et 27 espèces (**Ozenda, 1977**), elle constitue plus de 3 % de la flore du désert dont plus du tiers est endémique (**Smati et al., 2011**). Le genre *Zygophyllum* est le plus répandu de la famille (**Hussein et al., 2011**). Ce sont des plantes très adaptées au milieu désertique par leur système de racines horizontales qui parcourent de longues distances et absorbent la moindre goutte d'eau. Cette espèce est très commune des terrains salés et des pâturages désertiques. On la trouve dans le sud de Chypre, en Espagne, en Egypte, dans la péninsule du Sinaï, en Afrique de l'Est, à Socotra, au Sud de l'Arabie Saoudite et en Afrique du Nord, notamment en Algérie, au Sahara central dans la région de Djanet et au Sahara septentrional dans la région d'El Goléa mais aussi dans la Saoura (**Smati et al., 2011**).

10. Choix du modèle animal

De nombreux modèles animaux ont été utilisés afin d'étudier les effets des régimes sur le métabolisme du cholestérol et du diabète. La grande majorité des études expérimentales est réalisée chez des rongeurs (rat et souris) (**Rees et Alcolado, 2005**). Le rat est un modèle

animal bien documenté. Son génome a été séquencé et il existe de nombreuses ressources disponibles en biologie moléculaire. Sa durée de vie courte permet de réaliser des études rapides. Le rat Wistar est pris comme modèle car il est souvent utilisé dans les recherches physiologiques et métaboliques (**Russell et Proctor, 2006**).

Expérimentalement, l'hypercholestérolémie provoquée chez le rat Wistar par un apport alimentaire élevé en cholestérol (1 %) pendant 8 semaines, ce qui entraîne une augmentation significative du cholestérol total (CT), LDL-C, VLDL-C et de la peroxydation lipidique, au niveau sérique, ainsi qu'une réduction du HDL-C (**Otunola et al., 2010**).

Chez le rat Wistar, **Wang et al., (2010)** ont montré que la consommation d'un régime supplémenté avec 1 % de cholestérol alimentaire pendant un mois augmente le taux du CT sérique.

L'injection intrapéritonéale de streptozotocine (STZ), chez le rat adulte, permet d'induire un diabète de type 1 (**DT1**) à la dose de 60 mg.kg⁻¹ de poids corporel (**Patel et al., 2006**), alors que le diabète de type 2 (**DT2**) est induit avec une dose de 35 mg.kg⁻¹ de poids corporel (**Zhang et al., 2008**).

L'association hypercholestérolémie et diabète a été peu étudiée, toutefois les travaux de (**Rajasekaran et al., 2009**), montrent que des rats Wistar soumis à un régime enrichi en cholestérol et par la suite injectés de streptozotocine, présentent une hypercholestérolémie associée à une hyperglycémie permanente.

En effet, au sein du Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique (LNCM), le rat Wistar est toujours utilisé comme modèle animal pour étudier le diabète (**Zennaki et al., 2009 ; Taleb-Senouci et al., 2012 ; Djellouli et al., 2014 ; Gunezet et al., 2018**), et l'hypercholestérolémie (**Chenni et al., 2007 ; Bouderbala et al., 2009 ; Louala et al., 2011 ; Hamza-Reguig et al., 2013 ; Benyahia-Mostefaoui et al., 2014 ; Djellouli et al., 2018**).

Matériels & Méthodes

1. Sélection et récolte de la plante

L'espèce sélectionnée, *Zygophyllum album* (*Z. album*), a été récoltée dans son habitat naturel en février 2011. Les parties aériennes ont été séchées, à l'ombre, à l'abri de l'humidité et à température ambiante. Le séchage est de 7 jours en moyenne. La plante a été conservée dans des sacs en papier.

La récolte de *Z. album* a été effectuée dans le Sud-Ouest de l'Algérie, dans la commune de Taghit (région de la Saoura, Wilaya de Béchar) (**Tableau IV, Fig. 12**)



Fig. 12. Carte géographique représentant le site de récolte de *Z. album*.

Les situations géographiques ainsi que les étages bioclimatiques de la station sont représentés dans le tableau IV (**Moreau et al., 2005**).

Tableau IV. Situation géographique et étage bioclimatique de Taghit, site de récolte de *Z. album*.

Plante	<i>Zygophyllum album</i> «Aggaya»
Station	Taghit (Région de la Saoura, Wilaya Béchar)
Longitude	30° 55' 03" Nord
Latitude	2° 01' 49" Ouest
Altitude	560 m – Max. 580 m
Étage bioclimatique	Pré-saharien/saharien

2. Analyse physico-chimique de *Z. album*

2.1. Détermination de la teneur en eau

La teneur en eau est évaluée par une méthode gravimétrique décrite par **Raffauf (1996)**, qui se traduit par la détermination de la perte de masse par dessiccation à l'étuve.

5 g de feuilles fraîches de *Z. album* sont placées dans une étuve à 105° C jusqu'à obtention d'un poids constant. La teneur en eau est calculée selon l'équation qui suit :

$$\text{Teneur en eau (humidité) \%} = \frac{M1-M2}{M1} \times 100$$

M1 : poids de la prise d'essai du matériel végétal ; **M2** : poids du matériel végétal après dessiccation

2.2. Détermination de la teneur en matière organique et minérale

La détermination de la concentration en matière organique et minérale se base sur le même principe que celui de l'obtention de la teneur en eau. La matière sèche obtenue après dessiccation est placée dans un four à moufle à 550° C pendant 6 h (**AOAC, 1990**).

$$\text{M.O (matière organique)} = \frac{\text{PE1}-\text{PE2}}{\text{PE}}$$

PE1 : poids de la capsule+ échantillon avant séchage ; **PE2** : poids de la capsule +échantillon après séchage ; **PE** : prise d'essai.

$$\text{M.M (matière minérale)} = \text{M.S (matière sèche)} - \text{M.O (matière organique)}$$

3. Dosage des métabolites primaires

3.1. Détermination de la teneur en lipides

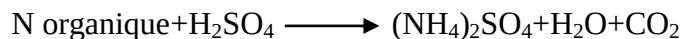
Le pourcentage en lipides est déterminé en utilisant la technique de **Naoki (1984)**. Les lipides sont extraits de l'échantillon de poudre de *Z. album* par un solvant (hexane), le solvant est évaporé sous vide à 48° C (Rotavapor Büchi). Après séchage du ballon, l'extrait lipidique est pesé plusieurs fois jusqu'à avoir un poids constant. La quantité de lipides de l'échantillon exprimée en % est déterminée par la méthode pondérale (différence entre le poids final du ballon et le poids initial).

3.2. Détermination de la concentration en protéines

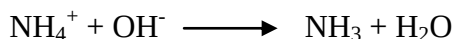
La teneur en azote totale est déterminée par la méthode de Kjeldhal (**AOAC, 1995**). Elle consiste à détruire toute trace de matière organique par l'acide sulfurique (H₂SO₄) concentré à l'ébullition en présence d'un catalyseur avec formation de sulfate d'ammonium ((NH₄)₂SO₄) puis de l'ammoniaque (NH₄OH). Ce dernier, déplacé par une base fixe (la lessive de soude), est entraîné par la vapeur d'eau dans une solution d'acide. Le dosage est réalisé en 3 étapes ;

Minéralisation

Dans un matras Kjeldahl de 500 mL, 1g de poudre de *Z. album* est ajouté à 15 g de sulfate de potassium (K_2SO_4) et 1,2 g de sulfate de cuivre et de sélénium, puis mélangé à 25 mL d'acide sulfurique (H_2SO_4). Le mélange est chauffé jusqu'à coloration complète et obtention d'une solution limpide de couleur verdâtre.

*Alcalinisation et distillation*

La solution obtenue est versée dans un ballon de distillation, auquel est ajouté 80 mL d'eau distillée (en goutte à goutte) et 80 mL de solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) (à 33 %). Un bécher contenant 25 mL d'acide borique (H_3BO_3) (à 4 %) est placé à l'autre extrémité de l'appareil. La distillation du mélange se fait par chauffage du ballon de façon à recueillir plus de 50 mL de distillat.

*Titration*

Le titrage se fait à l'aide de H_2SO_4 (0,1N) jusqu'au virage du jaune clair du distillat au rose pâle.

Le pourcentage d'azote est déterminé selon la formule suivante :

$$N\% = \frac{0,014 \times 0,1 \times V \times 100}{P}$$

*N : azote ; V : Volume de H_2SO_4 versé lors du titrage en mL ; P : Prise d'essai en g.

La concentration en protéines est déterminée selon l'équation ci-après :

$$\text{Protéines \%} = N \% \times 6,25$$

*6,25 : facteur de conversion pour les protéines végétales

3.3. Détermination de la teneur en glucides

La détermination de la teneur en glucides est réalisée selon la méthode de **Dubois et al., (1956)**. En présence de H_2SO_4 à chaud, les glucides sont déshydratés en dérivés du furfural qui se combinent facilement avec le phénol pour donner une coloration rose-saumon (hydroxy furfural). L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde $\lambda=490$ nm.

10 g de feuilles séchées de *Z. album* sont bouillies pendant 20 min dans 100 mL d'éthanol (à 60 %). Après refroidissement, cet extrait est soumis à une filtration. À 1 mL de phénol à 5 %, est ajouté 1 mL d'échantillon, le mélange est homogénéisé auquel y est ajouté 5 mL de H_2SO_4 . Après incubation dans un bain marie à 100° C pendant 5 min, l'échantillon est maintenu pendant 30 min dans l'obscurité. La lecture de l'absorbance est réalisée à une

longueur d'onde de $\lambda=490$ nm, contre un blanc. Les valeurs obtenues sont traduites en concentration de glucose par référence à une courbe d'étalonnage préalablement établie.

4. Étude phytochimique de *Z. album*

4.1. Préparation de l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album*

La partie aérienne de *Z. album* est nettoyée avec de l'eau distillée, séchée et les feuilles finement broyées. 50 g de poudre de feuilles de *Z. album* sont mélangées avec 500 mL d'eau distillée, le mélange est porté à frémissement pendant 45 min puis filtré plusieurs fois. La décoction obtenue est congelée à -70°C , pour être ensuite lyophilisée (**Fig. 13**) (Christ, Alpha 1-2 ; LD).

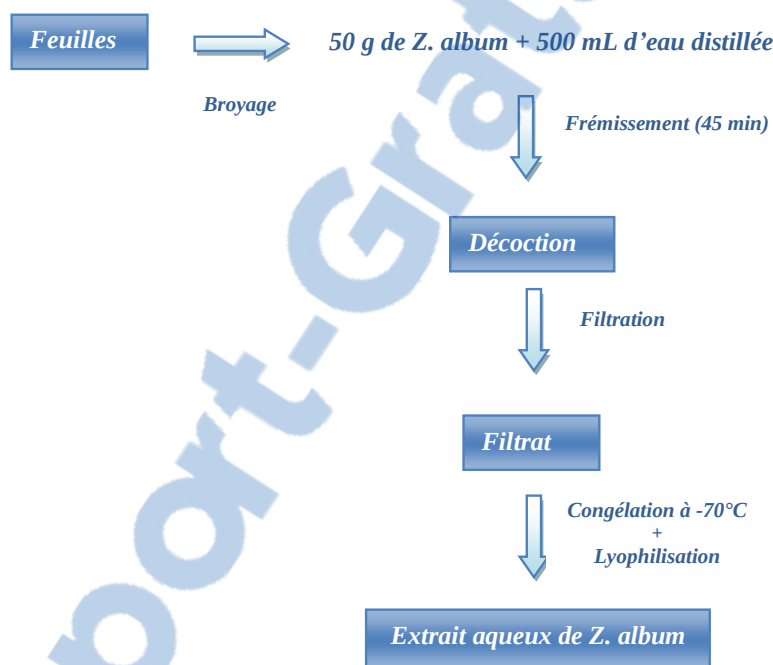


Fig. 13. Préparation de l'extrait aqueux de *Z. album*.

4.2. Détermination du rendement de l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album*

Le rendement est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenu et la masse du matériel végétal traité. Ce rendement est calculé par l'équation suivante

$$R (\%) = (Me / Mv) \times 100$$

***R (%)** : Rendement en %, **Me** : Masse de l'extrait après l'évaporation du solvant ; **Mv** : Masse de la matière végétale utilisée pour l'extraction (**Harborne, 1980**).

4.3. Caractérisation des métabolites secondaires par des réactions colorées

L'étude qualitative permet la recherche des principales classes phytochimiques (alcaloïdes, polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponosides, etc.). Les méthodes de caractérisation sont basées sur des réactions de précipitation et de complexation avec formation de complexes insolubles et colorés. La coloration observée est provoquée par l'utilisation d'un réactif approprié. Les techniques utilisées sont celles de plusieurs auteurs (**Randerath et Nguyen, 1971 ; Tona *et al.*, 1998 ; Longanga Otshudi *et al.*, 2000 ; Dohou *et al.*, 2003 ; Bèkro *et al.*, 2007**).

4.3.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont caractérisés par les réactifs de Mayer et de Dragendorff. Un extrait sulfurique est préparé à partir de 5 g de l'extrait de *Z. album* et de 25 mL de H₂SO₄ à 10 %. Après agitation, il est laissé en macération pendant 24 h à température ambiante, puis le macérât est filtré et lavé à l'eau distillée de manière à obtenir 25 mL. À 1 mL de ce filtrat est ajouté 5 gouttes du réactif de Dragendorff ou 5 gouttes du réactif de Mayer. L'apparition de précipité indique la présence d'alcaloïdes.

4.3.2. Les dérivés anthracéniques

La caractérisation des dérivés anthracéniques est effectuée sur un extrait chloroformique et un hydrolysât d'extrait de *Z. album*. L'extrait chloroformique est réalisé à partir de 1 g de poudre l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album* et 10 mL de chloroforme, le mélange est chauffé au bain-marie pendant 3 min, puis filtré à chaud et ajusté à 10 mL de chlorofome si nécessaire. L'hydrolysât est réalisé à partir de l'extrait chloroformique auquel sont ajoutés 10 mL d'eau distillée et 1 mL d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est incubé pendant 15 min dans un bain-marie bouillant, puis refroidi, filtré et ajusté à 10 mL avec de l'eau distillée.

Caractérisation de dérivés anthracéniques libres

À 1 mL d'extrait chloroformique est ajouté 1 mL d'ammoniaque (NH₄OH) dilué à 50%, le mélange est agité. Une coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthraquinones libres.

Caractérisation de dérivés anthracéniques combinés

Anthraquinones

À 5 mL d'hydrolysât, 5 mL de chloroforme(CHCl₃) sont ajoutés. La phase organique est prélevée et à laquelle est ajoutée 1 mL de NH₄OH dilué à 50 %. Après agitation, la

présence d'anthraquinones est révélée par une coloration rouge plus ou moins intense.

C-hétérosides

À la phase aqueuse obtenue précédemment sont ajoutés 10 mL d'eau distillée et 1 mL de perchlorure de fer (FeCl_3) à 10 %. Une incubation de 30 min dans un bain-marie bouillant est effectuée. Après refroidissement, 5 mL de CHCl_3 sont ajoutés, puis le mélange est agité. À la solution chloroformique, 1 mL de NH_4OH (à 50 %) y est ajouté et une agitation est effectuée. Une coloration rouge plus ou moins intense indique la présence de génines de C-hétérosides.

4.3.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes ont été caractérisés par la réaction à la cyanidine.

À 5 mL de l'extrait de *Z. album* aqueux lyophilisé (solubilisée dans du méthanol à 5 %) présentant une coloration plus ou moins foncée sont ajoutés 5 mL de H_2SO_4 à 10 % puis une base (NH_4OH à 50 %). Si la coloration s'intensifie par acidification, puis vire au bleu-violacé en milieu basique, cela traduit la présence d'anthocyanes.

4.3.4. Les tanins

La caractérisation des tanins catéchiques a été réalisée à l'aide du réactif de Stiasny.

À 30 mL de l'extrait de *Z. album* (solution mère à 5 % d'éthanol), 15 mL de réactif de Stiasny (10 mL de formol à 40 % + 5 mL de HCl) sont ajoutés, puis chauffé au bain-marie à 90° C pendant 15 min. L'obtention d'un précipité en gros flocons montre la présence de tanins catéchiques. Par la suite, le filtrat est recueilli et saturé d'acétate de sodium, 1 mL d'une solution de perchlorure de fer (FeCl_3) à 1 % y est ajouté. Le développement d'une teinte bleu noir indique la présence de tanins non précipités par le réactif de Stiasny, ce sont des tanins galliques.

4.3.5. Les saponosides

La caractérisation des saponosides est réalisée sur un décocté de l'extrait de *Z. album* à 10 %. 10 mL de l'extrait aqueux total sont agités pendant 15 secondes puis laissés au repos durant 15 min. Une hauteur de mousse persistante, supérieure à 1 cm indique la présence de saponosides.

4.4. Dosage des métabolites secondaires

Les méthodes colorimétriques basées sur l'utilisation du spectrophotomètre UV-visible, ont été utilisées pour évaluer les teneurs des composés phénoliques (polyphénols, flavonoïdes

et tanins) dans l'extrait de *Z. album*.

4.4.1. Les polyphénols totaux

La teneur en phénols totaux de l'extrait aqueux de *Z. album* a été déterminée par la méthode de **Singleton et Ross (1965)** utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu.

À 200 µL de l'extrait aqueux de *Z. album* sont ajoutés à 1 mL de solution de Folin-Ciocalteu (dilué 10 fois). Le mélange est agité et maintenu dans l'obscurité pendant 5 min à température ambiante, on ajoute ensuite 0,8 mL de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7,5 % dans l'eau distillée. Après agitation et 30 min au repos à l'obscurité et à température ambiante, la couleur jaune du réactif vire au bleu. Les absorbances sont lues au spectrophotomètre UV-visible à 765 nm.

La quantification des polyphénols est réalisée à l'aide d'une courbe d'étalonnage d'acide gallique de différentes concentrations.

Les teneurs en phénols totaux dans les extraits sont exprimées en mg équivalent d'acide gallique par g du poids de la matière sèche (mg EAG.g⁻¹MS). Les dosages sont réalisés en triplicata.

4.4.2. Les flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode colorimétrique adaptée par **Dewanto et al., (2002)**. Dans un tube à essai, 500 µL d'extrait méthanolique sont mélangés à 1500 µL d'eau distillée. À t = 0 mn, sont ajoutés 150 µL de nitrite de sodium (NaNO_2) à 5 % dans l'eau distillée. À t = 5 min sont ajoutés 150 µL de chlorure d'aluminium (AlCl_3) à 10 % dans l'eau distillée. Après incubation de 6 min à température ambiante, sont ajoutés 500 µL de NaOH (1 M dans eau distillée), puis mélangés au vortex. Les absorbances sont lues au spectrophotomètre à $\lambda=510$ nm. Les dosages sont réalisés en triplicata.

Une courbe d'étalonnage a été réalisée par différentes concentrations de catéchine (0,005 à 0,055 mg.mL⁻¹) à partir d'une solution mère de 0,5 mg.mL⁻¹.

La teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait aqueux de *Z. album* est exprimée en mg équivalents de catéchine par g du poids de la matière sèche (mg EC.g⁻¹ MS).

4.4.3. Les tanins condensés

La détermination de la teneur en tanins condensés a été effectuée en utilisant la méthode spectrophotométrique de **Julkunen-Titto, 1985**. Un volume de 0,5 mL d'extrait de *Z. album* est ajouté à 3 mL d'une solution de 4 % vanilline dans du méthanol et 1,5 mL de HCl (v/v), puis homogénéisé. Le mélange résultant est laissé au repos pendant 15 min à température

ambiante. Les absorbances sont lues au spectrophotomètre à 500 nm. Les dosages sont réalisés en triplicata. Une courbe d'étalonnage est réalisée à partir d'une gamme étalon de catéchine. Les moyennes des teneurs en tanins condensés obtenues dans chaque extrait sont exprimées en mg équivalent de catéchine par g de matière sèche (mg EC.g⁻¹ MS).

5. Évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux de *Z. album*

Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, avec des composants à la fois hydrophiles et hydrophobes, il n'existe pas une méthode simple et universelle par laquelle l'activité antioxydante peut être évaluée qualitativement et quantitativement aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* (Prior *et al.*, 2005). Pour cette raison, deux techniques complémentaires ont été combinées.

5.1. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil)

L'activité anti radicalaire de l'extrait de *Z. album* a été déterminée selon la méthode de Sanchez-Moreno (2002) qui utilise le DPPH comme un radical libre relativement stable qui absorbe dans le visible à la longueur d'onde $\lambda=517$ nm. Le radical libre DPPH (de couleur violette), en présence de l'antioxydant (extrait aqueux de *Z. album*), va être réduit et virer vers le jaune. Ce changement se traduit par une diminution de l'absorbance. La réaction du DPPH est représentée dans la figure suivante.

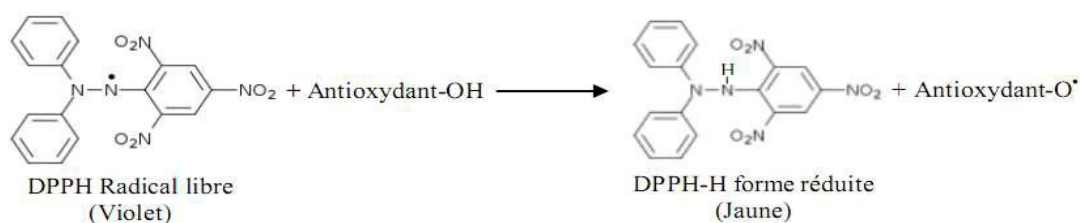


Fig. 14. Mécanisme réactionnel du radical DPPH face à un antioxydant.

Une solution de DPPH est préparée par solubilisation de 2,4 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol absolu. 25 μ L de l'extrait de *Z. album* à différentes concentrations (de 0,05 à 0,25 mg.mL⁻¹) sont ajoutés à 975 μ L de DPPH. Des solutions d'antioxydants de référence (acide ascorbique ou Butyl hydroxy toluène BHT) sont également préparées dans les mêmes conditions pour servir de témoin positif. Le témoin négatif est constitué uniquement de DPPH et de méthanol. Le mélange est laissé dans l'obscurité pendant 30 min jusqu'à décoloration. Le dosage est réalisé par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=517$ nm. Le pourcentage de l'activité anti radicalaire (ou pourcentage de la décoloration du DPPH) est

estimé selon l'équation ci-dessous :

$$\% \text{ l'activité anti radicalaire} = [(A1-A2) / A1].100$$

***A1** : Absorbance du témoin négatif sans extrait ; **A2** : Absorbance en présence de l'extrait.

• Évaluation du potentiel anti radicalaire par le calcul de l'IC50

L'IC50 (concentration inhibitrice à 50 %) appelée également EC50 (Efficient concentration 50), est la concentration nécessaire pour réduire 50 % du radical DPPH. Les IC50 sont calculées graphiquement par des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations de l'extrait testé (**Torres et al., 2006**). Les résultats ont été calculés par la moyenne de trois essais.

5.2. Activité antioxydante totale (AAT)

L'activité antioxydante totale utilise la méthode du PPM (Phosphomolybdate), c'est une variante de la technique du DPPH. La AAT est évaluée par la méthode du PPM de **Prieto et al., (1999)**. Cette technique est basée sur la réduction de molybdène (Mo) présent sous forme d'ions molybdate (MoO_4^{2-}) en MoO^{2+} en présence d'un extrait, pour former un complexe vert à jaunâtre de phosphate/ Mo à pH acide.

0,3 mL de l'extrait de *Z. album* sont mélangés à 3 mL du réactif composé de 0,6 M de H_2SO_4 , 28 mM de phosphate de sodium (Na_3PO_4) et 4 mM molybdate d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$) dans un tube Sovirel, qui est incubé dans un bain marie à 95° C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance de la solution est mesurée à $\lambda=695$ nm contre un blanc contenant 3 mL du réactif et 0,3 mL de méthanol. Les dosages sont répétés 3 fois.

Une courbe d'étalonnage est établie par une gamme de concentrations d'acide ascorbique.

L'AAT est exprimée en mg équivalents d'acide ascorbique par g de la matière sèche ($\text{mg EAA.g}^{-1}\text{MS}$).

6. Animaux et régimes

Des rats mâles Wistar (Institut Pasteur, Alger, Algérie) ($n=36$), pesant 200 ± 10 g sont utilisés dans cette étude. Les animaux sont maintenus dans une animalerie dans des conditions environnementales standard ($23\pm1^\circ$ C, 55 ± 5 % d'humidité et un cycle de lumière de 12 h jour/nuit) et sont soumis à un régime standard (ONAB) contenant 18 % de protéines. Les conseils pour la protection et l'utilisation des animaux de laboratoire ont été suivis (**Council of European Communities, 1987**).

6.1. Induction de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est induite par un régime semi-synthétique contenant 20 % de caséine et supplémenté avec 1 % de cholestérol alimentaire et 0,5 % d'acide cholique (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) durant 5 semaines. Après cette période, les rats (n=24) sont rendus hypercholestérolémiques (HC) (cholestérol total=5,25±0,43 mmol.L⁻¹ vs valeur usuelle chez le rat < 3,90 mmol.L⁻¹). L'hypercholestérolémie est installée à partir de 4,92±0,91 mmol.L⁻¹ (Wang *et al.*, 2010).

6.2. Induction du diabète

Chez des rats normo-glycémiques (n=12), et après une nuit de jeûne, l'hyperglycémie est induite par injection intrapéritonéale d'une dose unique de streptozotocine (STZ) (Sigma, St Louis, USA) à raison de 35 mg.kg⁻¹ de poids corporel. La STZ est diluée dans du tampon citrate (0,05 M, pH=4,5) juste avant son utilisation (Islam *et Wilson*, 2012). L'hyperglycémie est confirmée 48 heures après injection de STZ, sur un prélèvement sanguin effectué au niveau de la veine de la queue du rat en utilisant un glucomètre (One Call Extra, ACON Laboratories, San Diego, USA). Seuls les animaux présentant une hyperglycémie permanente $\geq 7,82$ mmol.L⁻¹ sont considérés comme diabétiques (Zhang *et al.*, 2012).

6.3. Combinaison Hypercholestérolémie-Diabète

Des rats (n=12) avec une hypercholestérolémie (HC) installée précédemment, sont ensuite rendus diabétiques (HC-D) par injection intrapéritonéale d'une dose unique de streptozotocine (STZ) (Sigma, St Louis, USA) dans les mêmes conditions de l'induction du diabète seul décrites antérieurement.

6.4. Traitement avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album*

Les rats (n=36) sont répartis en 6 groupes de 6 rats chacun : trois groupes non traités consommant un régime à 20 % de caséine (HC, D, HC-D) et trois groupes traités soumis au même régime supplémenté avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album* (HC-Za, D-Za et HC-D-Za) à raison de 1g.kg⁻¹ de régime, pendant 28 jours (Tableau V).

La glycémie est mesurée chaque semaine au niveau de la veine caudale à l'aide d'un glucomètre (One Call Extra, ACON Laboratories, San Diego, USA) en utilisant des bandelettes réactives. Les rats reçoivent l'eau et la nourriture *ad libitum* renouvelées une fois par jour. La quantité de nourriture ingérée et le poids des rats sont mesurés quotidiennement.

Tableau V. Composition des régimes en g/100 g de régime ^a.

Constituants	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Caséine ^b	20	20	20	20	20	20
Amidon de maïs ^c	59,5	61	59,5	58,5	60	58,5
Saccharose ^d	4	4	4	4	4	4
Huile de tournesol ^e	5	5	5	5	5	5
Cellulose ^b	5	5	5	5	5	5
Mélange minéral ^f	4	4	4	4	4	4
Mélange vitaminique ^g	1	1	1	1	1	1
Cholestérol ^b	1	-	1	1	-	1
Acide cholique ^b	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5
Extrait aqueux liophilisé de <i>Z. album</i> ^h	-	-	-	1	1	1

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Z. album: *Zygophyllum album*.

^aLes régimes sont isoénergétiques (1,778 MJ/100 g de régime) et sont donnés sous forme de poudre préparés au Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique.

^bSigma-Aldrich Chemie.

^cONAB, Sidi Bel Abbès, Algérie.

^dENASUCRE, Sfisef, Algérie.

^eCEVITAL SPA, Béjaïa, Algérie.

^fUAR 205 B (Villemoisson, 1360, Epinay/S/Orge, France), mélange minéral (mg.kg⁻¹ de régime) CaHPO₄, 17200; KCl, 4000; NaCl, 4000; MgO₂, 420; MgSO₄, 2000; Fe₂O₃, 120; FeSO₄, 7H₂O, 200; MnSO₄, H₂SO₄, H₂O, 98; CuSO₄, 5H₂O, 20; ZnSO₄, 80; CuSO₄, 80; CuSO₄, 7H₂O; KI, 0,32.

^gUAR 200 (Villemoisson, 91360, Epinay/S/Orge, France), Mélange vitaminique (mg/kg de régime) : Vit A, 39600 UI; Vit D₃, 5000UI, Vit B₁, 40; Vit B₂, 30; Vit B₃, 140; Vit B₆, 20; Vit B₇, 300; Vit B₁₂, 0,1; Vit C, 1600; Vit E, 340; Vit K, 3,80; Vit PP, 200; choline, 2720; Acide folique, 10; Acide paraaminobenzoïque (PAB), 180; Biotine, 0,6; cellulose, qsp, 20 g.

^hPréparé au sein du laboratoire LNCM, comme décrit précédemment.

6.5. Prélèvements des échantillons sanguins et des organes

Au 28^{ème} jour d'expérimentation, après 12 h de jeûne, les six groupes de rats sont anesthésiés, par injection intrapéritonéale d'une solution de chloral à 10% à raison de 3 mL.kg⁻¹ de poids corporel. Le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale, collecté dans des tubes contenant de l'éthylène diamine tétraacétique acide-Na₂ (EDTA-Na₂) (Sigma, St Louis, Mo) et centrifugé à 1000 x g, pendant 20 min à 4° C (Sigma, 4K10 Bioblock Scientific, Germany). Les érythrocytes sont immédiatement lavées avec du tampon PBS (Na₂HPO₄: 1,44 g.L⁻¹, NaCl: 8 g.L⁻¹, KCl: 0,2 g.L⁻¹, eau distillée qsp 50 mL).

Les différents organes (foie, cœur, rein et tissu adipeux épидидymaire) sont prélevés, rincés

avec une solution fraîche de NaCl à 0,9 % (P:V), séchés et pesés. Le plasma, les érythrocytes et les organes sont conservés à -70° C jusqu'à leurs utilisations.

7. Évaluation de l'équilibre glycémique

7.1. Mesure de la glycémie

La glycémie est mesurée chaque semaine sur un échantillon de sang total de la veine caudale à l'aide d'un glucomètre (One Call Extra, ACON Laboratories, San Diego, USA), comme décrit précédemment. Le glucomètre est un lecteur destiné à la détermination quantitative de la glycémie à partir de sang frais et des bandelettes réactives One Call Extra.

7.2. Détermination de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C})

L'HbA_{1C} est déterminée par un dosage colorimétrique basé sur une chromatographie échangeuse d'ions sur micro-colonne (Kit Biocon Diagnostik, Vöhl-Marienhagen, Germany) (Bissé *et al.*, 1985). 50 µL de sang total est mélangé avec 200 µL d'un agent lysant contenant un détergent, du phthalate de potassium et de l'azide de sodium. 50 µL d'hémolysat sont déposés sur une résine échangeuse de cations. Toutes les hémoglobines se fixent sur la résine et un agent éluant est utilisé pour séparer l'HbA_{1C} de la résine. La proportion d'HbA_{1C} est donnée en pourcentage de l'hémoglobine totale contenue dans l'échantillon après dosage de la fraction HbA_{1C} et de l'hémoglobine totale par spectrophotométrie à $\lambda=415$ nm.

7.3. Détermination de l'insuline plasmatique

Le dosage de l'insuline s'effectue selon une technique immuno-enzymatique (EIA) (EIA kit, Spi-Bio, Bertin group, Montigny Le Bretonneux, France) basée sur la compétition entre l'insuline libre et l'acétylcholinestérase (AChE) lié à l'insuline chez le rat (marqueur) sur des sites spécifiques de l'insuline contenant l'antisérum du cochon d'inde. Le complexe formé anticorps de cochon d'inde-insuline libre se lie avec l'anticorps anti-cochon d'inde (de la chèvre) fixé sur les puits. La plaque est ensuite lavée avec le tampon de lavage. Le réactif d'Ellman (contenant le substrat enzymatique de l'AChE et un chromogène) est ajouté aux puits. L'AChE réagit avec le réactif d'Ellman et induit la formation d'un composé coloré en jaune. L'intensité de cette coloration est déterminée par spectrophotométrie à $\lambda=405$ nm, celle-ci est proportionnelle à la quantité de marqueurs fixés sur les puits, et est inversement proportionnelle à la quantité d'insuline libre du rat.

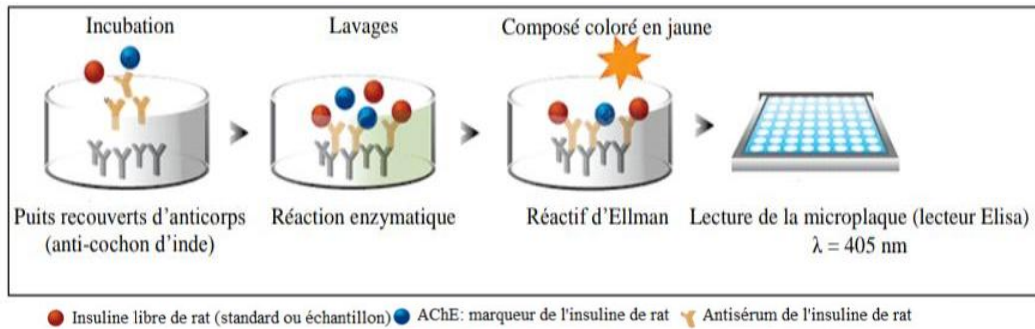


Fig. 15. Principe du dosage de l'insuline par la méthode EIA.

7.4. Évaluation de l'insulinorésistance (IR)

L'indice d'insulinorésistance (HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) permet de mettre en évidence une insulinorésistance périphérique chez le rat. Il est calculé suivant la formule décrite par **Cacho et al, (2008)**.

$$[\text{Glycémie à jeun (mmol.L}^{-1}) \times \text{Insulinémie à jeun (}\mu\text{U.mL}^{-1})]/22,5^*$$

**Facteur de normalisation spécifique d'un sujet sain, à savoir insulinémie normale de $5 \mu\text{UI.mL}^{-1} \times$ glycémie normale de $4,5 \text{ mmol.L}^{-1} = 22,5$.*

8. Évaluation de certains paramètres biochimiques au niveau plasmatique

8.1. Dosage de la créatinine

La créatinine est déterminée par une méthode cinétique colorimétrique enzymatique (kit Biocon, Germany). La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré. La vitesse de formation de ce complexe est mesurée dans des périodes initiales courtes, en évitant ainsi l'interférence d'autres composés. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda=500 \text{ nm}$.

8.2. Dosage de l'urée

La détermination de l'urée est effectuée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Biocon, Germany). L'urée présente dans l'échantillon donne en présence d'uréase et de nitroprussiate un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda=600 \text{ nm}$.

8.3. Teneurs en acide urique

L'acide urique présent dans l'échantillon donne en présence d'uricase un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie (Kit Spinreact, Girona Spain). La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda=510 \text{ nm}$.

8.4. Activités enzymatiques des transaminases plasmatiques

L'alanine aminotransférase (ALAT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate-pyruvate-transaminase (GPT). L'ALAT catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate (kit; Sigma-Aldrich, USA).

L'aspartate aminotransférase (ASAT) connue sous le nom de glutamate-oxalo-acetate-transaminase (GOT) est une transaminase qui catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartate vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate (kit; Sigma-Aldrich, USA). La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340$ nm.

9. Évaluation du profil lipidique

9.1. Détermination des teneurs plasmatiques et hépatiques en différents lipides

9.1.1. Dosage des lipides totaux

Le pourcentage de lipides totaux est déterminé selon la technique de **Delsal (1944)**. Les lipides sont extraits par un mélange chloroforme:méthanol (4:1, V:V). Les solvants sont évaporés sous vide à 48° C (Rotavapor Büchi). Après séchage du ballon, l'extrait lipidique est pesé plusieurs fois, jusqu'à avoir un poids constant. La quantité de lipides totaux de l'échantillon exprimé en % est déterminée par méthode pondérale (différence entre le poids final du ballon et le poids initial). Les lipides sont ensuite repris dans 10 mL d'isopropanol (Biochem chemopharm, France) pour le dosage des différents constituants lipidiques du foie et du plasma.

9.1.2. Analyses des différents composants lipidiques

9.1.2.1. Dosage du cholestérol total, libre et estérifié

Le dosage du CT est réalisé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Biocon, Germany). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase et à oxyder le cholestérol libre non estérifié (CL) par la cholestérol-oxydase. L'indicateur, la quinonéimine, est formé à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et du 4-amino-antipyrine en présence du phénol et de la peroxydase. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon. La densité optique de l'échantillon est mesurée par spectrophotométrie (SPECORD 200 PLUS, Antalytik Jena AG, Germany) à une longueur d'onde $\lambda=505$ nm.

Le dosage du CL est effectué par une méthode colorimétrique enzymatique (kit CHOD-PAP Biolabo, France). Celle-ci consiste à oxyder le CL en présence de dioxygène par la cholestérol oxydase en cholestène-4, one-3 et peroxyde d'hydrogène. En présence de

peroxydase, le peroxyde d'hydrogène se combine au phénol et à l' amino-4 antipyrine pour former de la quinonéimine (de couleur rose). La densité optique de l'échantillon est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=500$ nm.

Le cholestérol estérifié (CE) est obtenu par différence entre le CT et le CL, puis multiplié par 1,67 (poids moléculaire moyen d'un AG qui estérifie le cholestérol) pour calculer les esters de cholestérol (EC).

9.1.2.2. Détermination des teneurs en phospholipides

Les teneurs en phospholipides (PL) du plasma et du foie sont déterminées par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Cypress Diagnostics, Belgium). Les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase D. La choline libérée est ensuite oxydée par l'oxydase de choline (CHO) en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier oxyde le phénol et le 4-amino-antipyrine grâce à la peroxydase (POD). La lecture s'effectue à une longueur d'onde $\lambda=505$ nm.

9.1.2.3. Dosage des triglycérides

Les teneurs en TG sont évaluées par méthode colorimétrique enzymatique (kit Biocon, Germany). Les TG sont hydrolysées par la LPL en glycérol et en AG. L'indicateur, la quinonéimine, est formé à partir du H_2O_2 et du 4-amino-antipyrine en présence du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase (POD). La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration des TG présents dans l'échantillon. La densité optique de l'échantillon est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=505$ nm.

9.1.2.4. Dosage du HDL-C et non-HDL-C

Le HDL-C plasmatique est déterminé après précipitation des lipoprotéines contenant des apolipoprotéines B selon le principe de **Burstein et al., (1970)** (kit Spinreact, Spain). Le non-HDL-C plasmatique est obtenu en calculant la différence entre le CT et l'HDL-C.

9.2. Séparation et analyse des teneurs et composition des différentes fractions de lipoprotéines plasmatiques

9.2.1. Technique de précipitation

La séparation des différentes fractions de lipoprotéines est réalisée par une technique de précipitation. Le principe de cette séparation est basé sur la précipitation des différentes classes de lipoprotéines selon leur densité.

9.2.1.1. Séparation des lipoprotéines de faible densité

Les lipoprotéines de faible densité (VLDL-LDL) ($1,006 < d < 1,075$) sont précipitées avec du chlorure de magnésium (MgCl_2) (Merck, Germany) et du phosphotungstate (Sigma Chemical Société, Lyon, France) selon la technique de **Burstein et al., (1970)**.

9.2.1.2. Séparation des lipoprotéines de haute densité

Les lipoprotéines de haute densité (HDL_2) ($1,085 < d < 1,121$) et HDL_3 ($1,121 < d < 1,210$) sont précipitées avec du MgCl_2 et du sulfate de dextran (Sigma Chemical Company) selon la technique de **Burstein et al., (1989)**. Après incubation, le précipité obtenu par centrifugation correspond à la fraction HDL_2 . Le pH du surnageant voisin de 7,6 est ajusté à 5,4 par du HCl 1 N. Une précipitation immédiate a lieu. Après centrifugation, le précipité contenant les HDL_3 est séparé du surnageant qui correspond aux protéines sériques solubles.

9.2.1.3. Purification des différentes lipoprotéines

Les différentes fractions de lipoprotéines sont purifiées par des lavages successifs afin de minimiser la contamination par les protéines sériques.

Les précipités qui contiennent les VLDL-LDL sont solubilisés dans 1 mL d'une solution contenant du citrate trisodique et du NaCl 0,01 M, puis dans 1 mL de tampon Tris salin (NaCl 0,15 M, Tris-HCl 0,05 M, EDTA- Na_2 0,1 %, pH=7,6). Après précipitation avec du sulfate de dextran 0,05 % et du MgCl_2 0,05 M, une centrifugation permet de séparer le culot du surnageant qui correspond aux fractions VLDL-LDL purifiées.

Le précipité qui contient les HDL_2 est dissout dans la solution de solubilisation, puis dans 700 μL de tampon Tris salin et reprécipité en ajoutant du MgCl_2 2 M. Après centrifugation, le précipité est solubilisé dans de l'oxalate de potassium 0,5 M et le surnageant contenant les HDL_2 est obtenu.

Le précipité qui correspond aux HDL_3 est solubilisé dans la solution de solubilisation puis dans l'oxalate de potassium 1 M. Le pH est ajusté à 9,5 par du NaOH 1 N. Le surnageant obtenu après centrifugation correspond à la fraction HDL_3 .

9.2.2. Analyse des teneurs et composition des lipoprotéines en lipides

Les contenus en différents lipides (PL, CL et EC) des HDL_2 et HDL_3 sont déterminés selon les méthodes décrites précédemment.

9.3. Évaluation de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT)

L'activité de la LCAT (enzyme responsable de la conversion du cholestérol libre en cholestérol estérifié) est mesurée par une méthode endogène (**Chen et Lacko, 1986**) après 4 h d'incubation à 37° C, à partir d'un acide gras et de la lécithine, principalement dans les lipoprotéines de haute densité (HDL). Le CL est dosé par la méthode citée précédemment. L'activité de la LCAT est exprimée en nanomoles de cholestérol estérifié.h⁻¹.mL⁻¹ de plasma. Elle est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Activité LCAT} = (\text{CLt0 h} - \text{CLt4 h}) / 4 \text{ h d'incubation}$$

9.4. Détermination des concentrations plasmatiques en apolipoprotéine A-1 (apo A-1) et rapports d'athérogénicité

Les teneurs en apo A-1 sont déterminées par méthode colorimétrique en utilisant une technique enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA kit, LSBio). Cette technique est basée sur le principe de conjugaison ou "sandwich". Elle est réalisée grâce à un anticorps de capture cible spécifique. L'antigène cible (de l'échantillon) se lie à l'anticorps de capture. Un anticorps de détection Biotine-conjugué est ensuite ajouté, celui-ci va se lier à l'antigène capturé.

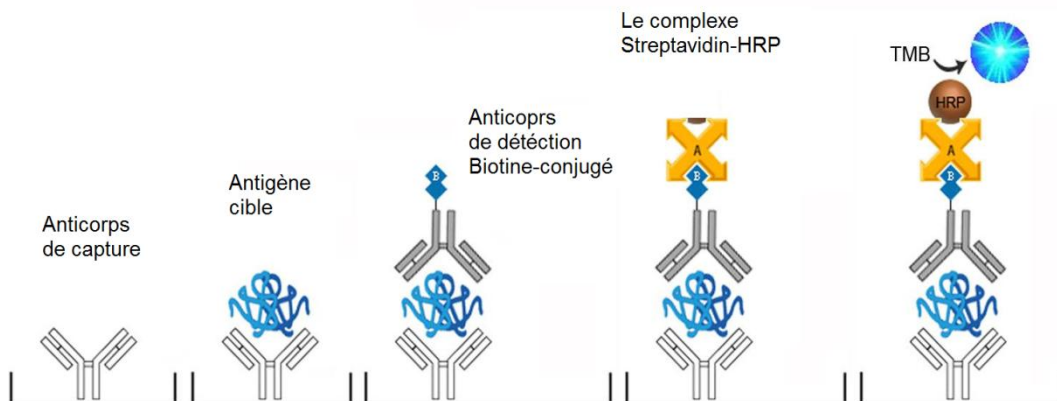


Fig. 16. Principe du dosage de l'apo A-1.

L'Avidin-Horseradish Peroxidase conjugué (HRP) est ensuite ajouté, et va se lier à la biotine. Un substrat TMB ajouté réagit avec l'enzyme HRP ce qui permet de développer une coloration. Une solution d'acide sulfurique est ajoutée pour stopper la réaction, la lecture de l'absorbance s'effectue à $\lambda=450 \text{ nm}$.

Les rapports d'athérogénicité CT/HDL-C et non-HDL-C/HDL-C sont calculés.

10. Évaluation du statut redox

10.1. Statut oxydant

10.1.1. Détermination de la peroxydation lipidique par dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)

La détermination des TBARS est réalisée par la mesure du malondialdéhyde (MDA), principal marqueur de la détermination des radicaux libres, et des produits de dégradation des peroxydes lipidiques suite à l'exposition à un stress oxydatif. Cette méthode repose sur une réaction en milieu acide entre le MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany), et la formation d'un pigment absorbant (complexe de condensation chromogénique) à 532 nm, extractible par des solvants organiques comme le butanol.

La réaction colorée obtenue avec le TBA, mesure non seulement le MDA préexistant mais aussi, le MDA formé par décomposition thermique des peroxydes et de ceux générés au cours même de la réaction. La concentration en MDA est déterminée à partir d'une gamme étalon de MDA (Sigma-Aldrich Chemie, Germany).

Au niveau des érythrocytes

La susceptibilité des hématies à la peroxydation est déterminée sur 100 μL d'hématies fraîchement lavées (3 fois) avec du tampon PBS (pH=7,4). Ces hématies sont diluées dans 900 μL de tampon PBS contenant 2 mmol.L^{-1} d'azide de sodium et ensuite incubées avec 100 μL de H_2O_2 (1,15 %), pendant 1 h à 37° C (**Brown et al., 1989**). Cette réaction est inhibée avec 1 mL d'acide trichloroacétique (TCA) à 20 % et le surnageant est récupéré. 100 μL de BHT (2 %) sont ajoutés au surnageant. La peroxydation lipidique est déterminée par la méthode de **Quantanilha et al., (1982)**.

Au niveau des lipoprotéines

La mesure de la peroxydation lipidique au niveau des différentes fractions de lipoprotéines (VLDL-LDL, HDL) est déterminée selon la technique de **Frémont et al., (1998)**. 100 μL (250 μg de protéines) de VLDL-LDL ou HDL sont incubés pendant 24 h à 37°C en présence de 900 μL de tampon phosphate (10 mmol.L^{-1}) et 20 μL CuSO_4 (0,25 mmol.L^{-1}). La production des substances réactives avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) est déterminée par spectrophotométrie à 535 nm selon la méthode de **Quantanilha et al., (1982)**, en utilisant du malondialdéhyde (MDA, préparé par hydrolyse du tétrahydroxypropane) comme référence.

Au niveau tissulaire

Les TBARS dans les tissus repose sur un complexe formé entre le malondialdéhyde et l'acide thiobarbiturique (TBA) (**Ohkawa et al., 1979**). Les homogénats tissulaires sont préparés à raison de 0,5 mg de tissu broyé dans 4,5 mL de KCl (1,15 %). 100 µL d'homogénat sont déposés dans des tubes Sovirel, puis 100 µL de SDS (8,1 %), 750 µL d'acide acétique à 20 % (pH=3,5) et 750 µL d'une solution aqueuse de TBA (0,8 %), sont ajoutés. Les tubes sont incubés à 95° C pendant 60 min, puis placés dans un bain glacé pendant 5 min afin de stopper la réaction. 2,5 mL de n-butanol pyridine (15:1) sont additionnés. Les tubes sont vigoureusement agités et centrifugés à 4000 x g, pendant 10 min (**Ohkawa et al., 1979**). La lecture de la phase organique (supérieure) est effectuée à une longueur d'onde $\lambda=532$ nm. Les résultats sont exprimés en nmol TBARS.g⁻¹ tissu.

10.1.2. Évaluation de l'oxydation protéique tissulaire

La mesure de l'oxydation protéique est déterminée par le dosage des dérivés carbonylés tissulaires selon la méthode de **Levine et al., (1990)** en utilisant le 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) (Sigma, France). Dans 2 tubes, sont déposés 1 mg de protéines (qsp 0,1 mL plasma). Dans l'un des tubes sont ajoutés soit 0,5 mL d'HCl 2,5 M (blanc échantillon) soit 0,5 mL de DNPH 10 mM (échantillon). L'incubation se fait pendant 1 h, à température ambiante et à l'obscurité en agitant toutes les 10-15 min. 0,55 mL d'acide trichloracétique à 20 % est ajouté dans chaque tube. Après agitation puis centrifugation à 11000 x g pendant 3 min à 20° C, le surnageant est éliminé et le culot (contenant le DNPH) est lavé 3-fois avec 1 mL d'un mélange éthanol-acétate d'éthyle (1:1, V:V), puis centrifugé. Le surnageant est éliminé à chaque fois. Les protéines précipitées sont redissoutes dans 0,6 mL d'une solution de guanidine, puis incubées pendant 15 min à 37° C. Une centrifugation à 6000 x g pendant 10 min permet d'éliminer les débris insolubles. Un spectre d'absorption est réalisé entre 250 et 300 nm pour obtenir les aldéhydes et les acétones et la différence d'absorbance entre le blanc et l'échantillon est calculée. Le calcul de la teneur en dérivés carbonylés se fait en utilisant le coefficient d'extinction molaire $\epsilon=22.000.M^{-1}.cm^{-1}$

10.1.3. Exploration du dysfonctionnement endothélial par le dosage du monoxyde d'azote (NO) tissulaire

La détermination du NO se fait selon la méthode de **Cortas et Wakid, (1990)**, en utilisant le réactif de Griess contenant le sulfanilamide et du *n*-naphtyléthylène diamine. Après déprotéinisation du plasma et des tissus avec une solution de sulfate de zinc, les nitrates (NO_3) sont réduits en nitrites (NO_2) en présence de cadmium pendant une nuit à 20° C et sous agitation. Après addition du réactif de Griess, les échantillons sont incubés pendant 20 min à température ambiante. Le dosage s'effectue sur le surnageant des homogénats tissulaires préparés à partir de 100 mg du tissu broyé dans 0,1 mL de tampon phosphate (pH=7,4) et centrifugés à 2000 x g pendant 30 min. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde $\lambda=540$ nm. Le nitrite de sodium (NaNO_2) est utilisé comme standard. La teneur du NO est exprimée en mmol.g^{-1} de protéines au niveau des tissus.

10.2. Statut antioxydant

10.2.1. Évaluation de la défense antioxydante enzymatique

La mesure de la défense antioxydante enzymatique est effectuée au niveau plasmatique, tissulaire et érythrocytaire.

10.2.1.1. Activité de la Superoxyde dismutase (SOD)

L'activité de la SOD (SOD, EC. 1.15.1.1) est mesurée en utilisant un chromogène le nitrobleu tetrazolium (NTB) afin de détecter les anions superoxydes générés suite à l'action de la xanthine oxydase et de l'hypoxanthine (Kit Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). Cette méthode consiste à déterminer la capacité de l'enzyme à inhiber la réduction des anions superoxydes par le NTB. Une unité SOD est définie comme étant la quantité nécessaire à l'inhibition de 50 % de la dismutation du radical superoxyde. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda=340$ nm.

10.2.1.2. Activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px)

La détermination de l'activité de GSH-Px (GSH-Px, EC. 1.11.1.9) s'effectue selon une méthode qui permet de mesurer indirectement l'activité de la GSH-Px par une réaction couplée à la glutathion réductase (GSSH-Red). Le glutathion oxydé (GSSH), produit après réduction de l'hydroxyperoxyde par la GSH-Px est recyclé sous sa forme réduite par la GSSH-Red et le NADPH. L'oxydation du NADPH en NADP^+ se traduit par une diminution de l'absorbance à $\lambda=340$ nm. Cette réduction est directement proportionnelle à l'activité de la GSH-Px de l'échantillon (Kit Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA).

10.2.1.3. Activité de la Glutathion réductase (GSSH-Red)

L'activité de la GSSH-Red (EC 1.6.4.2) est déterminée par la mesure du taux d'oxydation du NADPH en présence de glutathion oxydé (**Calberg et Mannervik, 1985**), utilisant un kit Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA. L'activité de la GSSH-Red est déterminée par spectrophotométrie suivant la décroissance de l'absorption du NADPH à $\lambda = 340$ nm.

10.2.1.4. Activité de la Catalase (CAT)

L'activité de la CAT (CAT, EC. 1.11.1.6) est mesurée en utilisant un chromogène, le 4 amino-3- hydrazino-5-mercaptop-1,2,4-triazole afin de mesurer le formaldéhyde produit suite à l'action de l'enzyme avec du méthanol en présence d'une concentration optimale de H_2O_2 (Kit Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 540$ nm.

○ *Préparation des érythrocytes*

Les érythrocytes sont préparés après centrifugation du sang à $1000 \times g$ pendant 20 min à $4^\circ C$. Le culot contenant les érythrocytes est récupéré et lavé 2 fois. 2 mL d'érythrocytes sont ajoutés à l'eau distillée glacée (1/4 ; V/V) et la suspension obtenue est centrifugée à $1000 \times g$ pendant 6 min à $4^\circ C$.

○ *Préparation des homogénats tissulaires*

Les homogénats tissulaires sont obtenus après addition de tampon phosphate 20 mM (pH = 7,2).

-50 mM (pH=7,5) de tampon phosphate sont utilisés pour la détermination des activités SOD, GSH-Px et GSSH-Red.

-50 mM (pH=7) de tampon phosphate sont utilisés pour l'évaluation de l'activité CAT.

10.2.1.5. Activité de la paraoxonase 1 (PON 1)

La PON1 est une enzyme qui catalyse le clivage de l'acétate de phényle entraînant la formation de phénol. Le taux de formation de phényle est mesuré en suivant l'augmentation de l'absorbance à 270 nm à $25^\circ C$. A 10 μL d'échantillon est ajouté 1 mL de solution tampon 20 mM Tris/HCl, 10 mM acétate de phényle et 1 mM $CaCl_2$, pH=8,0. L'activité de la PON1 est calculée par rapport au coefficient d'absorption molaire du phényle ($1310 M^{-1}.cm^{-1}$) selon la technique de **Kuo et La Du, (1995)**. Une unité d'activité de cette enzyme est égale à 1 μmoL de phénol formée par minute et est exprimée en $U.mL^{-1}$ de plasma.

10.2.2. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du GSH est basé sur la méthode colorimétrique (Sedlak et Lindsay, 1968). Le principe de cette technique repose sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'-dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB).

À 1 mL d'homogénat sont ajoutés 800 µL d'eau distillée glacée et 200 µL de TCA à 50%. Le mélange est agité pendant 10 min et centrifugé à $1200 \times g$ pendant 15 min. Après centrifugation, 400 µL de surnageant sont mélangés avec 800 µL de tampon Tris ($0,4 \text{ mol.L}^{-1}$, pH=8,9) et 20 µL de DTNB ($0,01 \text{ mol.L}^{-1}$). Après 5 min d'incubation, la lecture de l'absorbance s'effectue à $\lambda=412 \text{ nm}$. Les concentrations sont déduites à partir d'une gamme étalon établie dans les mêmes conditions avec le glutathion réduit.

11. Évaluation du statut inflammatoire

11.1. Détermination du facteur de nécrose tumorale (TNF- α), des interleukines (IL-1 β et IL-6), de la protéine C-réactive (CRP) et de l'homocystéine

La détermination des teneurs du TNF- α , IL-1 β , IL-6 et CRP plasmatique s'effectue selon des techniques immuno-enzymatiques, Elisa (kit RayBio, Norcross GA, USA) basées sur l'utilisation de 2 anticorps polyclonaux spécifiques à l'antigène présent dans le sérum du rat. La coloration du milieu est directement proportionnelle à la concentration de l'antigène de l'échantillon ou du standard. La réaction est stoppée après addition du H_2SO_4 et l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde $\lambda=450 \text{ nm}$. L'homocystéine est évaluée avec la même technique citée ci-dessus par méthode kit (LifeSpan's, Biosciences, Seattle, WA 98121, USA).

Les concentrations plasmatiques en TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP et homocystéine sont déterminées à l'aide de gammes étalons établis à partir de solutions mère de TNF- α (500 pg.mL^{-1}), IL-1 β (500 pg.mL^{-1}), IL-6 (1000 pg.mL^{-1}), CRP (200 mg.mL^{-1}) et homocystéine (50 µmol.L^{-1}) de rat.

12. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard ($M \pm ES$) de 6 rats par groupe ; **HC**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol, **HC-Za**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album*, **D**: groupe diabétique, **D-Za**: groupe diabétique traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Z. album*, **HC-D**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et diabétique, **HC-D-Za**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et diabétique traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de

Z. album. L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 10, Statsoft, USA). La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer. Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

^{\$}HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Résultats

1. Rendement de l'extraction et analyse physico-chimique de *Z. album*

L'extraction aqueuse des feuilles de *Z. album* a donné un rendement de 30 %. L'ensemble des résultats de l'analyse physico-chimique de cette plante montrent des concentrations importantes en eau (70,12 %) et un faible contenu en cendres (14,50 %).

2. Étude phytochimique de *Z. album*

2.1. Dosage des métabolites primaires

L'évaluation des teneurs des métabolites primaires (lipides, protéines et glucides) montre que l'extrait est riche en glucides ($60,50 \% \approx 99,98 \pm 0,01 \text{ mg.L}^{-1}$) avec une certaine importance en protéines (35,80 %) et une faible teneur en lipides (3,70 %).

2.2. Caractérisation des métabolites secondaires par des réactions colorées

Les résultats obtenus après la caractérisation des principaux groupes chimiques par des réactions colorées sont résumés dans le tableau VI. En effet, au regard de ces résultats, les saponosides sont très abondants dans l'extrait aqueux de *Z. album*, alors que les hétérosides, les flavonoïdes et les tanins sont présents en faibles quantités avec absence des alcaloïdes, des dérivés anthracéniques libres, des anthraquinones et des anthocyanes.

Tableau VI. Résultats du screening phytochimique de l'extrait de *Z. album*.

Métabolites secondaires	Extrait de <i>Z. album</i>
Alcaloïdes	-
Dérivés anthracéniques libres	-
Anthraquinones	-
C-Hétérosides	+
Anthocyanes	-
Saponines	+++
Tanins	+
Flavonoïdes	+

Ces tests sont en relation avec l'intensité du précipité et la turbidité avec une coloration proportionnelle à la quantité de la substance recherchée. Une réaction très positive est représentée par : +++, une réaction faiblement positive est représentée par : +, une absence de la substance est représentée par : -

2.3. Dosage des composés phénoliques

Les résultats obtenus dans la présente étude ont révélé que l'extrait aqueux de *Z. album* possède des teneurs très élevées en polyphénols avec la présence de faibles concentrations en flavonoïdes et tanins (**Tableau VII**).

Tableau VII. Teneurs en composés phénoliques de l'extrait aqueux de *Z. album*.

Composés phénoliques	Quantification
Polyphénols totaux (mg EAG.g ⁻¹ MS) ^a	12,08±0,50
Flavonoïdes totaux (mg EC.g ⁻¹ MS) ^b	1,75±0,10
Tanins condensés (mg EC.g ⁻¹ MS) ^c	1,403±0,20

^amg équivalent d'acide gallique.g⁻¹ matière sèche pour les phénols;

^b,^cmg équivalent de catechine.g⁻¹ matière sèche pour les flavonoïdes et les tanins condensés;

Toutes les valeurs représentent la moyenne de trois répétitions ± écart type

3. Évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux de *Z. album*

3.1. Activité antioxydante par le test de DPPH

Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *Z. album* par la méthode colorimétrique au moyen du DPPH montrent que *Z. album* a une activité antioxydante plus faible que celle de l'AA et BHT (**Fig. 17**).

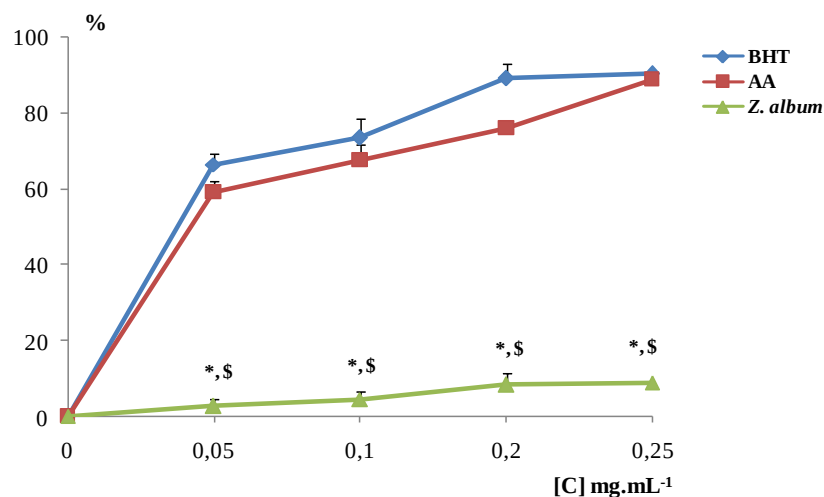


Fig. 17. Pourcentage d'inhibition du DPPH.

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type de trois essais par échantillon. La comparaison des moyennes est effectuée par le test t de Student.

AA: Acide ascorbique ; BHT: Hydroxytoluène butylé.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

* *Z. album* vs AA

^s *Z. album* vs BHT



En effet, l'extrait testé montre une activité d'inhibition du radical DPPH avec une valeur d'IC₅₀ de 1,15±0,1 mg.mL⁻¹ par rapport aux antioxydants de références l'acide ascorbique (0,04±0,01 mg.mL⁻¹) et le BHT (0,03±0,01 mg.mL⁻¹) (**Fig. 18**).

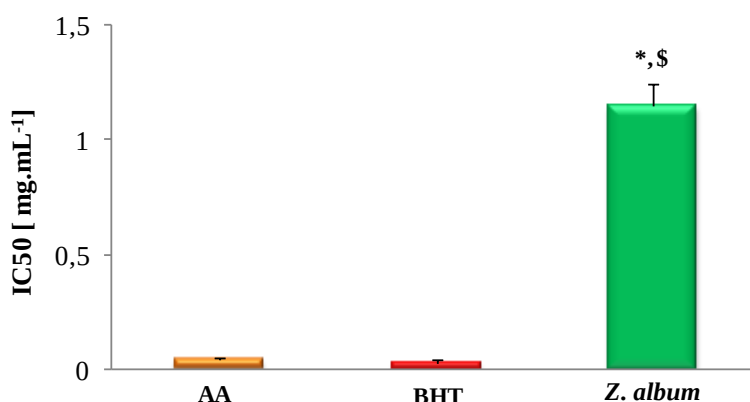


Fig. 18. IC₅₀ de l'extrait de *Z. album*, du BHT et de l'acide ascorbique.

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type de trois essais par échantillon.
La comparaison des moyennes est effectuée par le test t de Student.

AA: Acide ascorbique ; BHT: Hydroxytoluène butylé.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

* *Z. album* vs AA

^{\$} *Z. album* vs BHT

3.2. Activité antioxydante totale de l'extrait *Z. album*

L'AAT de l'extrait aqueux de *Z. album* a été évaluée à l'aide d'une courbe d'étalonnage, réalisée avec une substance de référence de l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Les résultats de l'AAT révèlent que *Z. album* possède une activité de 12,7±0,3 mg EAA.mL⁻¹ d'extrait.

4. Croissance pondérale des animaux et nourriture ingérée

D'après les résultats obtenus durant toute la durée de l'expérimentation (**Fig. 19**), il est noté que de J0 à J14, le poids des animaux ne présente aucune différence significative chez les groupes étudiés ; cependant, à J21, une augmentation du poids corporel est notée chez le groupe **D-Za** comparé à **D** (+25 %), alors qu'aucune différence significative n'est observée chez les groupes **HC-Za vs HC** et **HC-D-Za vs HC-D**.

À J28, la croissance pondérale est similaire chez les groupes **HC-Za vs HC** et **HC-D-Za vs HC-D**, elle est néanmoins augmentée de +35 % chez le groupe **D-Za** comparé à **D**. De même, la nourriture ingérée exprimée en g. j⁻¹.rat est augmentée de +17 % chez le groupe **D-Za vs D** (**Fig. 19**).

Le poids relatif du foie est diminué chez les groupes **HC-Za vs HC** (-32 %), **D-Za vs D** (-12 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-20 %) ; par ailleurs, le cœur possède un poids relatif similaire chez les groupes **HC-Za vs HC** et **HC-D-Za vs HC-D**, toutefois, il est augmenté de +17 % chez le groupe **D-Za vs D**.

Au niveau des reins, le poids relatif est réduit de -21 % chez le groupe **HC-Za vs HC**, alors qu'il ne présente aucune différence significative chez le groupe **D-Za vs D**, cependant, ce poids est augmenté de +15 % chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D**. Une réduction du poids relatif du tissu adipeux est notée chez les groupes **HC-Za vs HC** (-28 %) et **D-Za vs D** (-29 %), néanmoins des valeurs similaires sont observées chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D** (Tableau VIII).

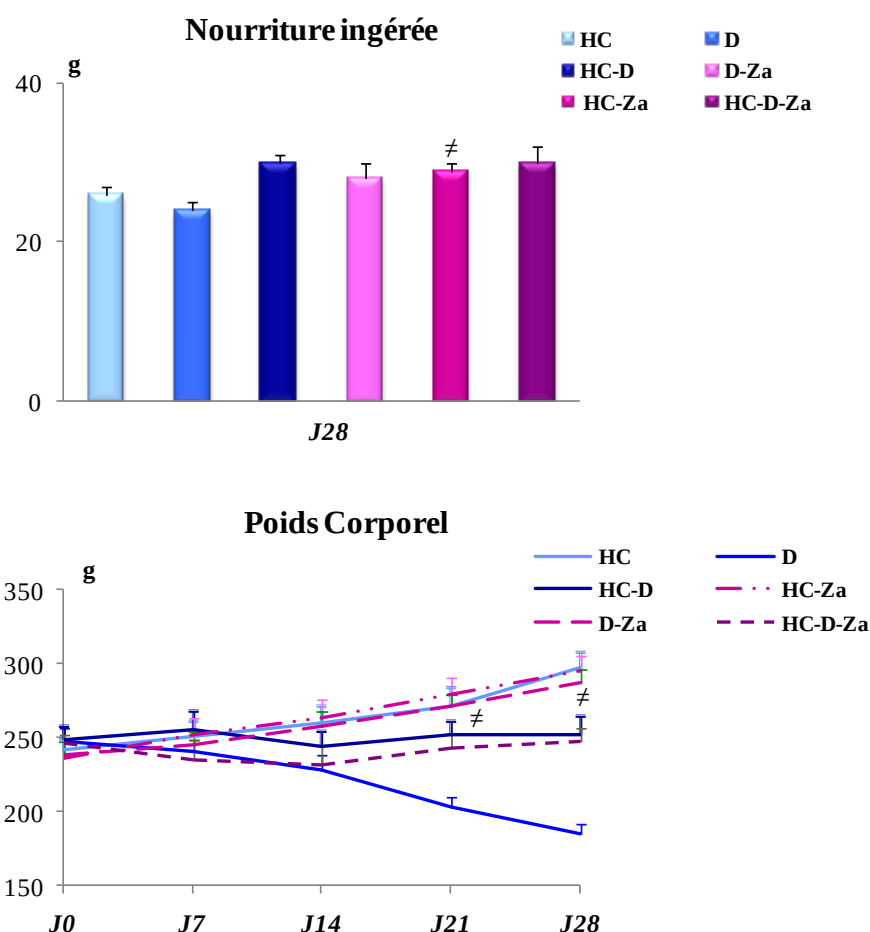


Fig. 19. Nourriture ingérée et croissance pondérale des animaux.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[#]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

^{\$}HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

5. Évaluation de l'homéostasie glycémique

5.1. Évolution de la glycémie (Fig. 20)

Les résultats de l'évolution de la glycémie montrent que dès le 7^{ème} jour de la supplémentation de l'extrait aqueux de *Z. album*, une diminution significative de la glycémie est notée chez les groupes traités comparé aux non traités, en effet, cette glycémie est réduite de -21, -39 et -35 %, chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement ; à J14, la glycémie est similaire chez le groupe **HC-Za** et **HC**, cependant, une diminution de -29 et -47 % est observée, chez les groupes **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement.

À J21, aucune différence significative n'est notée chez les groupes traités présentant une hypercholestérolémie associée ou non au diabète par rapport aux groupes non traités, cependant, cette glycémie est réduite chez le groupe **D-Za vs D** (-25 %).

Tableau VIII. Poids corporel (PC) (exprimée en g) et poids relatif des organes à J28.

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
PC	297,5±10,8	185,2±6,8	252,0±12,1	295,1±10,5	287,3±9,6 [‡]	247,1±10,1
Poids relatif						
Foie	3,95±0,21	2,27±0,16	3,41±0,31	2,62±0,22 [*]	2,02±0,11 [‡]	2,72±0,25 [§]
Coeur	0,28±0,01	0,22±0,02	0,29±0,03	0,27±0,02	0,24±0,05 [‡]	0,30±0,02
Reins	0,92±0,06	0,66±0,13	0,80±0,07	0,71±0,06 [*]	0,82±0,05	0,90±0,12 [§]
Tissu adipeux	2,05±0,22	1,84±0,06	2,33±0,15	1,46±0,18 [*]	1,25±0,10 [‡]	2,11±0,13

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

^{*}HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

D'autre part, une augmentation significative de la glycémie est observée à J21 comparé à J7, avec un rebond de +40 % chez le groupe **HC-D-Za** et de +19 % chez le groupe **D-Za**.

À la fin de l'expérimentation (J28), la glycémie ne présente aucune différence significative chez le groupe **HC-Za** et **HC**, cependant, elle est diminuée chez les groupes **D-Za vs D** (-57 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-15 %).

À J28 comparée à J0, la glycémie du groupe diabétique traité (**D-Za**) est réduite de -56 %. Inversement, elle est augmentée de +21 % chez le groupe **HC-D-Za**.

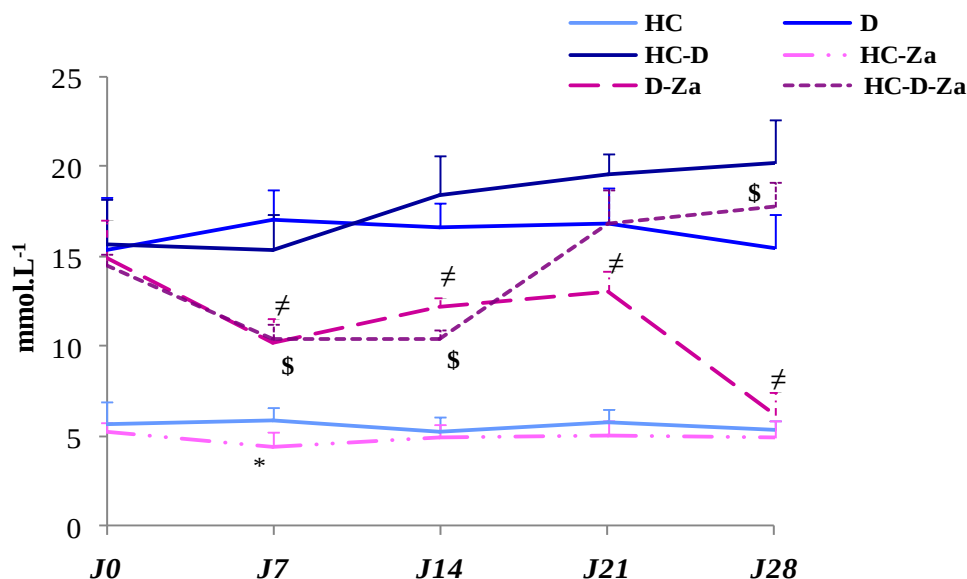


Fig. 20. Évolution de la glycémie.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

#D-Za vs D ; Effet *Z. album*

§HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

J0 : 48 heures après injection de la streptozotocine aux groupes **D**, **HC-D**, **D-Za** et **HC-D-Za**.

5.2. Glycémie, insulinémie, pourcentage en HbA_{1c} et indice HOMA-IR

Les concentrations en glucose plasmatique sont similaires chez les groupes **HC-Za** et **HC**, cette glycémie reste diminuée chez les groupes **D-Za vs D** (-57 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-15 %).

Chez les groupes **HC-Za** et **HC**, les teneurs plasmatiques en insuline sont similaires, toutefois, une augmentation de +48 et +28 % est observée chez les groupes **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement.

Les pourcentages en HbA_{1c} sont augmentés chez le groupe **HC-Za vs HC** (+25 %), inversement, une réduction de -37 % est notée chez le groupe **D-Za vs D**, néanmoins des teneurs similaires sont observées chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**.

L'indice HOMA-IR qui permet de mettre en évidence l'insulinorésistance, est diminué chez le groupe **D-Za vs D** (-17 %), cependant il est augmenté de +19 % chez les groupes **HC-D-Za vs HC-D**, néanmoins, aucune différence significative n'est notée chez le groupe **HC-Za** par rapport à **HC** (Tableau IX).

Tableau IX. Glycémie (mmol.L⁻¹), insulinémie (μUI.m L⁻¹), pourcentages de l'HbA_{1c} (%) et indice HOMA-IR.

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Glycémie	5,39±0,55	15,51±1,87	20,24±2,48	4,95±0,94	6,16±1,32 [‡]	17,82±1,38 [§]
Insulinémie	6,70±0,25	4,53±0,42	4,02±0,20	6,95±0,13	9,47±0,25 [‡]	5,69±0,17 [§]
HbA_{1c}	3,92±0,32	9,85±0,29	12,22±0,41	5,20±0,46*	5,82±0,52 [‡]	11,16±0,38
HOMA-IR	1,61±0,01	3,12±0,03	3,62±0,02	1,53±0,01	2,59±0,01 [‡]	4,51±0,01 [§]

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **HbA_{1c}:** Hémoglobine glycosylée ; **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulinoreistance (évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline).

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

6. Évaluation de l'activité des transaminases et teneurs en urée, créatinine et acide urique plasmatiques

D'après les résultats obtenus (**Tableau X**), l'activité ALAT est réduite chez le groupe **HC-Za vs HC** (-60 %), toutefois, elle ne présente aucune différence significative chez les groupes **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**.

L'activité ASAT est diminuée chez les groupes **HC-Za vs HC** (-69 %), **D-Za vs D** (-28 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-15 %) ; de même les teneurs en urée plasmatiques sont réduites de -78, -44 et -90 %, respectivement.

D'autre part, les concentrations en créatinine ne montrent aucune différence significative chez les groupes **HC-Za vs HC** et **HC-D-Za vs HC-D**, cependant, ces valeurs sont réduites de -25 % chez le groupe **D-Za vs D**.

Les taux de l'acide urique plasmatique sont réduits chez les groupes **HC-Za vs HC** (-27 %), **D-Za vs D** (-25 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-30 %).

7. Évaluation du profil lipidique

7.1. Lipides hépatiques et plasmatiques, peroxydation des lipoprotéines et rapports d'athérogénicité

Les résultats obtenus (**Tableau XI**) montrent une réduction du cholestérol total (CT) hépatique chez les groupes **HC-Za vs HC** (-58 %), **D-Za vs D** (-55 %) et **HC-D-Za vs HC-D**

(-57 %) ; de même, les teneurs en triglycérides (TG) hépatiques sont également réduites de -47, -46 et -29 %, respectivement.

Tableau X. Teneurs plasmatiques en urée (mmol.L⁻¹), créatinine (μmol.L⁻¹), acide urique (mmol.L⁻¹) et activités des transaminases plasmatiques (UI.L⁻¹).

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Urée	4,50±0,15	8,17±1,11	10,64±0,23	0,90±0,10 [*]	4,16±1,03 [‡]	0,73±0,40 [§]
Créatinine	60,68±4,37	61,04±3,06	7,01±0,33	64,92±4,76	44,20±4,06 [‡]	7,67±0,58
Acide Urique	0,28±0,02	0,38±0,06	3,07±0,23	0,19±0,03 [*]	0,29±0,04 [‡]	2,20±0,12 [§]
Transaminases						
ALAT	90,26±2,11	60,08±2,47	47,30±6,11	33,68±3,69 [*]	54,25±2,47	45,47±5,78
ASAT	96,59±4,32	91,44±3,09	63,55±6,26	28,09±3,16 [*]	63,88±3,71 [‡]	56,55±2,71 [§]

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **ALAT:** alanine amino-transferase ; **ASAT:** aspartate amimo-transférase.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

^{*}HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Au niveau plasmatique, les concentrations du CT ne présentent aucune différence significative chez le groupe **D-Za** comparé à **D**, cependant, ces valeurs sont réduites chez les groupes **HC-Za vs HC** (-24 %) et inversement, augmentées de +20 % chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D** ; par ailleurs, les teneurs en TG sont diminuées de -66, -51 et -56 %, respectivement chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**.

Une réduction (-25 %) du taux du HDL-C et inversement, une augmentation (+19 %) sont notées chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D**, respectivement ; alors que chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D** des valeurs similaires sont observées.

Toutefois, les teneurs du non-HDL-C ne montrent aucune différence significative chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D**, elles sont cependant, réduites chez les groupes **HC-Za vs HC** (-16 %) et **D-Za vs D** (-15 %).

Par ailleurs, chez les groupes non traités (**HC**, **D** et **HC-D**), une importante réduction de la peroxydation des lipoprotéines est obtenue après supplémentation de l'extrait de *Z. album*,

cette diminution est de -53, -43 et -42 % au niveau des HDL et -42, -44 et -54 % pour les non-HDL, respectivement.

Le rapport d'athérogénicité CT/HDL-C ne montre pas de différence significative chez le groupe **HC-Za vs HC**, par contre, ce rapport est diminué de -21 % chez le groupe **D-Za vs D** et inversement, augmenté de +20 % chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D** ; d'autre part, le rapport non-HDL-C/HDL-C est réduit chez le groupe **D-Za** comparé à **D** (-31 %), alors qu'il est similaire chez les groupes **HC-Za vs HC** et **HC-D-Za vs HC-D**.

Tableau XI. Teneurs en lipides hépatiques ($\mu\text{mol.g}^{-1}\text{foie}$) et plasmatiques (mmol.L^{-1}), peroxydation des lipoprotéines (pmol.mL^{-1}) et rapports d'athérogénicité.

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Foie						
CT	78,22±2,44	50,92±3,41	73,91±2,28	31,15±2,43*	22,41±2,16 [‡]	30,32±2,48 [§]
TG	51,52±3,17	42,76±3,73	46,45±3,45	25,41±3,44*	20,72±4,31 [‡]	31,54±3,72 [§]
Plasma						
CT	4,03±0,35	2,01±0,31	2,59±0,20	3,22±0,11*	2,12±0,15	3,07±0,41 [§]
HDL-C	1,92±0,13	0,73±0,17	1,76±0,24	1,30±0,24*	0,95±0,16 [‡]	1,74±0,26
Non-HDL-C	1,79±0,25	1,20±0,13	0,81±0,26	1,56±0,15*	1,02±0,11 [‡]	0,96±0,15
TG	1,66±0,26	0,96±0,02	1,34±0,60	0,57±0,08*	0,43±0,05 [‡]	0,74±0,11 [§]
Peroxydation des lipoprotéines						
HDL	55,58±3,95	49,42±3,50	52,53±4,49	26,10±2,17*	28,11±3,20 [‡]	30,40±3,11 [§]
Non-HDL	261,53±5,20	196,53±4,47	254,65±7,21	151,33±6,58*	110,84±5,52 [‡]	116,91±3,24 [§]
Rapports d'athérogénicité						
CT/HDL-C	2,10±0,06	2,75±0,15	1,47±0,02	2,48±0,25	2,23±0,11 [‡]	1,76±0,04 [§]
Non-HDL-C/HDL-C	0,93±0,02	1,64±0,09	0,46±0,05	1,20±0,02	1,07±0,05 [‡]	0,55±0,03

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **CT:** cholestérol total ; **TG:** triglycérides ; **HDL-C:** cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; **Non-HDL-C:** cholestérol (LDL+ VLDL).

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

7.2. Activités de la LCAT et de la PON1 et teneurs en apo A-1 plasmatiques (Fig. 21)

L'activité de la LCAT plasmatique est augmentée chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album*, cette augmentation est respectivement de +35, +45 et +45 % chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**.

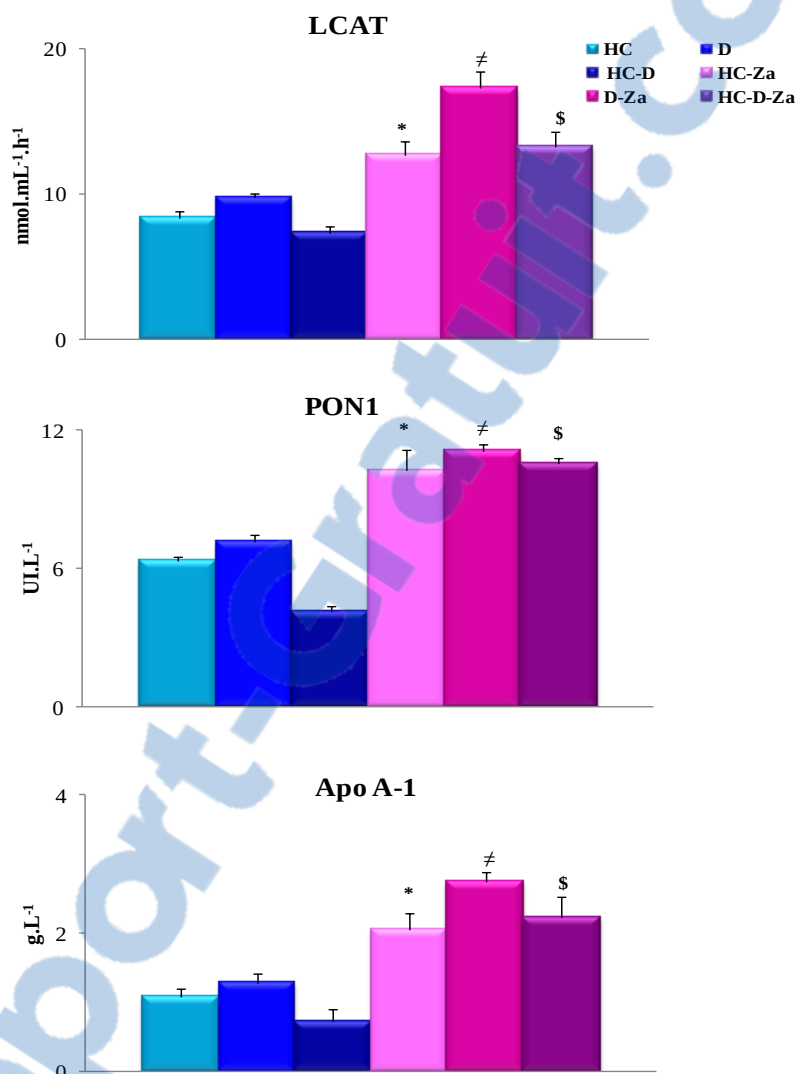


Fig. 21. Activités enzymatiques de la LCAT et PON1 et teneurs en Apo A-1 plasmatiques.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D**: groupe diabétique, **D-Za**: groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **LCAT**: Lécithine cholestérol acyltransférase ; **PON1**: paraxonase 1 ; **Apo A-1**: apolipoprotéine A-1.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Nos résultats montrent également une élévation de +42, +34 et +59 % de l'activité de la PON1 et +47, +51 et +64 % des concentrations en apo A-1 chez **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D**, **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement.

7.3. Teneurs en HDL₃-PL (donneur du groupement acyl), HDL₃-CL (accepteur du groupement acyl) et HDL₂-EC (produit de la réaction de la LCAT)

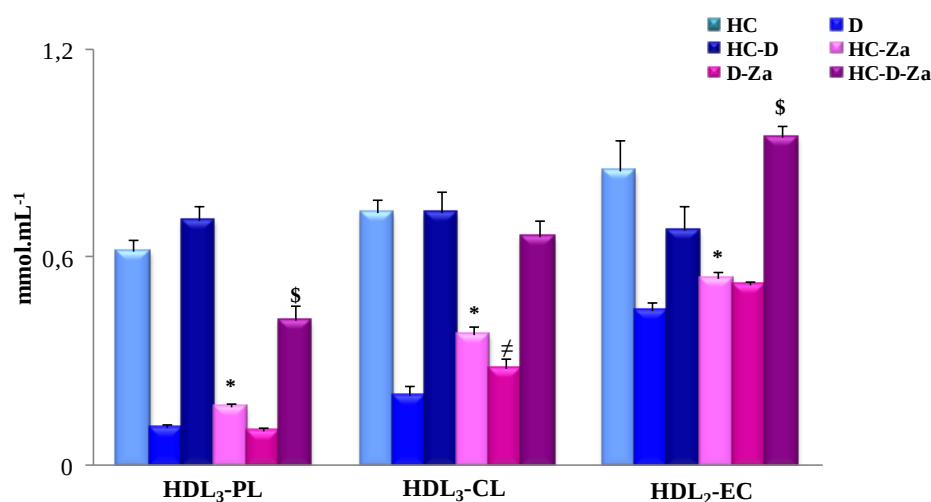


Fig. 22. Teneurs en HDL₃-PL, HDL₃-CL et HDL₂-EC.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D**: groupe diabétique, **D-Za**: groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **HDL₃-PL**: phospholipides des HDL₃ ; **HDL₃-CL**: cholestérol libre des HDL₃ ; **HDL₂-EC**: esters de cholestérol des HDL₂.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Les teneurs plasmatiques en HDL₃-PL sont réduites chez les groupes **HC-Za vs HC** (-72 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-39 %) ; cependant, aucune différence significative n'est notée chez le groupe **D-Za** comparé à **D**.

Les concentrations en HDL₃-CL sont diminuées chez le groupe **HC-Za vs HC** (-48 %) et inversement augmentées, chez le groupe **D-Za** par rapport à **D** (+26 %), toutefois, des teneurs similaires sont observées chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**.

Par ailleurs, le contenu en HDL₂-EC est réduit chez le groupe **HC-Za vs HC** (-40 %) et augmentées chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D** (+23 %), alors qu'aucune différence significative n'est notée chez le groupe **D-Za vs D** (Fig. 22).

8. Évaluation du statut redox

8.1. Concentrations tissulaires en TBARS, GSH, carbonyles et NO (Tableau XII)

8.1.1. Concentrations des TBARS tissulaires

Au niveau hépatique, cardiaque, rénal et des adipocytes, une réduction des teneurs des TBARS est notée après le traitement avec l'extrait de *Z. album* chez les groupes **HC**, **D**, **HC-D**; cette diminution représente respectivement, -66, -70 et -71 % au niveau du foie ; -74, -79 et -73 % au niveau du cœur ; -48, -60 et -43 % au niveau rénal et -71, -80 et -84 % au niveau du tissu adipeux.

8.1.2. Concentrations en GSH tissulaires

Une augmentation des teneurs en GSH est notée au niveau du foie, cette élévation est de +31 % chez le groupe **HC-Za vs HC**, +56 % chez **D-Za vs D** et +68 % chez **HC-D-Za vs HC-D**.

Ces teneurs sont également augmentés au niveau du cœur de +56, +66 et +48 % chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement.

De même, les taux en GSH du tissu adipeux sont élevés chez les groupes **HC-Za vs HC** (+50 %), **D-Za vs D** (+59 %), **HC-D-Za vs HC-D** (+56 %).

En revanche, au niveau rénal, des valeurs similaires sont observées chez les groupes **HC-Za** et **HC** ainsi que **HC-D-Za** et **HC-D**, cependant, une augmentation de +15 % est notée chez le groupe **D-Za** par rapport à **D**.

8.1.3. Concentrations des carbonyles tissulaires

Les teneurs en carbonyles sont réduites après supplémentation de l'extrait de *Z. album*, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** au niveau hépatique, rénal et adipocytaire ; en effet, on observe respectivement, une diminution de -38, -52 et -46 % dans le foie ; -36, -32 et -35 % dans les reins et -27, -39 et -27 % au niveau du tissu adipeux ; par ailleurs, les concentrations en carbonyles sont similaires au niveau du cœur chez les groupes **D-Za** et **D** ainsi que **HC-D-Za** et **HC-D**, toutefois chez le groupe **HC-Za vs HC**, elles sont réduites de -21 %.

8.1.4. Concentrations du NO tissulaire

Une réduction significative des teneurs en NO est notée au niveau de tous les tissus étudiés (foie, cœur, rein et tissu adipeux) chez tous les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* ($p < 0,05$).

Tableau XII. Concentrations tissulaires en TBARS (nmol.g⁻¹ tissu), GSH (nmol.g⁻¹ tissu), carbonyles (nmol.mg⁻¹ protéines) et NO (mmol.g⁻¹ tissu).

		HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Foie	TBARS	926,55±20,44	702,66±10,2	1215,25±13,40	302,40±15,14*	205,20±12,17 [‡]	343,5±12,36 [§]
	GSH	7,22±1,22	6,55±0,82	4,21±0,53	11,56±0,66*	15,35±1,22 [‡]	13,44±1,48 [§]
	Carbonyles	90,55±3,22	70,22±4,33	97,52±3,52	55,10±3,13*	31,55±4,16 [‡]	52,11±2,28 [§]
	NO	344,25±10,53	265,18±13,44	382,18±9,55	116,22±5,44*	88,19±7,25 [‡]	145,77±4,16 [§]
Cœur	TBARS	804,36±12,11	655,11±13,38	922,47±10,25	208,07±8,11*	128,56±10,28 [‡]	237,44±11,47 [§]
	GSH	0,70±0,12	0,65±0,14	0,72±0,13	1,66±0,22*	2,18±0,15 [‡]	1,53±0,12 [§]
	Carbonyles	28,46±2,47	20,95±3,89	26,40±2,75	20,46±4,08*	21,44±2,66	25,44±3,15
	NO	253,73±14,22	206,19±12,30	245,16±12,30	145,49±3,47*	96,55±8,55 [‡]	133,11±4,18 [§]
Rein	TBARS	366,38±17,31	285,78±10,19	406,55±10,58	187,56±10,93*	106,23±12,42 [‡]	226,38±10,45 [§]
	GSH	2,81±0,22	2,74±0,18	2,56±0,15	2,91±0,16	3,12±0,31 [‡]	2,25±0,24
	Carbonyles	82,55±2,46	66,5±4,57	86,5±5,33	50,18±3,96*	44,68±3,75 [‡]	55,48±4,55 [§]
	NO	324,37±15,53	205,46±10,11	295,46±14,78	186,47±5,02*	94,55±6,33 [‡]	141,42±5,27 [§]
Tissu adipeux	TBARS	595,09±15,61	487,27±14,59	687,27±10,82	162,10±13,25*	92,08±9,15 [‡]	102,08±9,15 [§]
	GSH	2,58±0,37	3,44±0,26	2,73±0,35	5,66±0,28*	8,82±0,24 [‡]	6,59±0,43 [§]
	Carbonyles	49,51±2,32	42,51±4,32	48,22±3,57	32,15±5,54*	24,15±4,33 [‡]	35,22±2,68 [§]
	NO	76,25±15,91	60,23±6,24	75,42±4,18	40,12±2,17*	30,44±2,10 [‡]	45,28±3,27 [§]

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (Z. album) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **TBARS:** substances réactives à l'acide thiobarbiturique ; **GSH:** glutathion réduit ; **NO:** monoxyde d'azote.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet Z. album

[‡]D-Za vs D ; Effet Z. album

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet Z. album

8.2. Activités des enzymes antioxydantes tissulaires (Fig. 23)

8.2.1. Activité SOD tissulaire

Les résultats obtenus montrent une importante activité SOD au niveau de tous les tissus étudiés après supplémentation de l'extrait de *Z. album* ; en effet, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** cette activité est augmentée respectivement de +45, +53 et +54 %, au niveau hépatique ; de +38, +36 et +36 %, au niveau cardiaque ; de +35, +44 et +45 %, au niveau rénale et de +55, +41 et +59 %, dans le tissu adipeux.

8.2.2. Activités GSH-Px et GSSH-Red tissulaires

Au niveau du foie, l'activité de la GSH-Px est augmentée chez les groupes **HC-Za vs HC** (+34 %), **D-Za vs D** (+37 %) et **HC-D-Za** comparé à **HC-D** (+38 %) ; alors que l'activité de la GSSH-Red hépatique ne présente aucune différence significative chez les groupes **HC-D-Za vs HC-D**, toutefois elle est augmentée de +17 % chez les groupes **HC-Za vs HC** et **D-Za vs D**.

Dans le cœur, l'activité GSH-Px est augmentée, chez les groupes **HC-Za vs HC** (+14 %), **D-Za vs D** (+18 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (+25 %). De même, une augmentation significative de la GSSH-Red (+16, +14 et +18 %), est notée.

D'autre part, l'activité de la GSH-Px rénale est élevée chez les groupes **HC-Za vs HC** (+17 %) et **D-Za vs D** (+15 %) et inversement, réduite chez le groupe **HC-D-Za** par rapport à **HC-D** (-26 %) ; en revanche, la GSSH-Red rénale est augmentée chez tous les groupes expérimentaux **HC-Za vs HC** (+27 %), **D-Za vs D** (+12 %), **HC-D-Za vs HC-D** (+14 %).

Au niveau du tissu adipeux, une élévation de l'activité GSH-Px est observée chez les groupes **HC-Za vs HC** (+20 %), **D-Za vs D** (+17 %) et **HC-D-Za** comparé à **HC-D** (+35 %) ; cependant, l'activité GSSH-Red est similaire chez les groupe **HC-Za** et **HC** et augmente de +18 et +15 % respectivement, chez les groupes **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**.

8.2.3. Activité CAT tissulaire

Au niveau des différents tissus étudiés, l'activité de la CAT est augmentée chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* ; en effet, dans le foie, cette élévation est de +44 % chez le groupe **HC-Za**, +34 % chez le groupe **D-Za** et +33 % chez le groupe **HC-D-Za** ; au niveau cardiaque et rénal, l'activité CAT augmente respectivement de +37 et +27 % chez le groupe **HC-Za vs HC**, +36 et +26 % chez le groupe **D-Za vs D** et +54 et +10 % **HC-D-Za vs HC-D**.

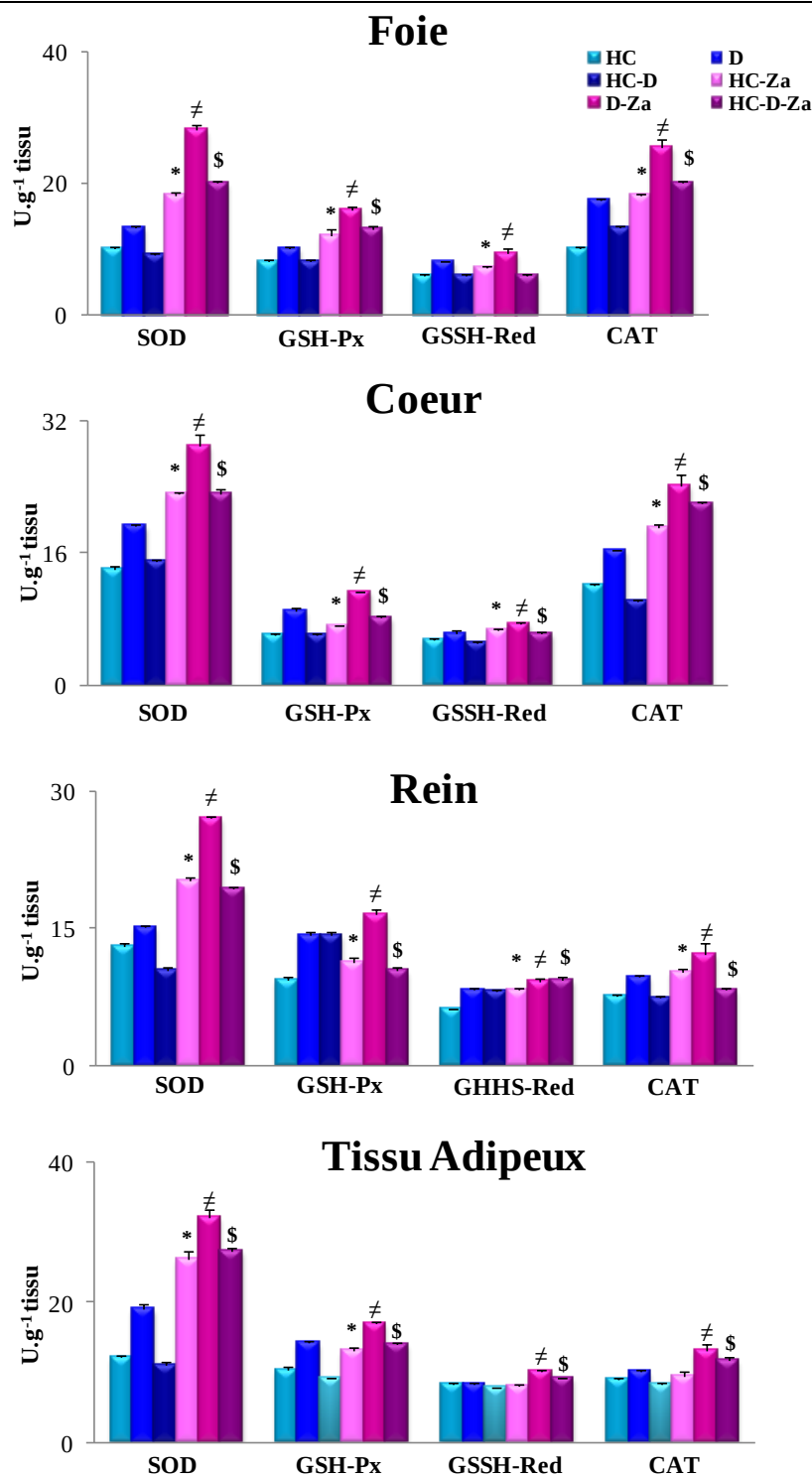


Fig. 23. Activités des enzymes antioxydantes tissulaires.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **SOD:** superoxyde dismutase ; **GSH-Px:** glutathion peroxydase ; **GSSH-Red:** glutathion réductase ; **CAT:** catalase.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

#D-Za vs D ; Effet *Z. album*

\$HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

D'autre part, des valeurs similaires sont notées au niveau du tissu adipeux, chez les groupes **HC-Za** et **HC**, alors qu'une élévation de cette activité est observée chez les groupes **D-Za vs D** (+27 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (+30 %).

8.3. Évaluation du statut redox érythrocytaire

8.3.1. Teneurs en TBARS et GSH

Nos résultats indiquent une diminution des concentrations en TBARS au niveau des érythrocytes chez les groupes **HC-Za vs HC** (-44 %), **D-Za vs D** (-66 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-23 %). Par ailleurs, le contenu du GSH érythrocytaire est augmenté chez les même groupes **HC-Za vs HC** (+37 %), **D-Za vs D** (+33 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (+46 %) (**Fig. 24**).

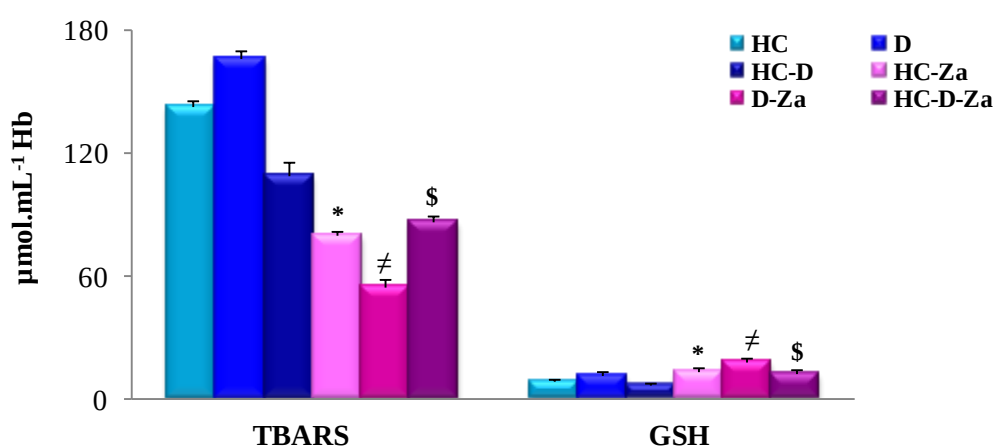


Fig. 24. Concentrations en TBARS et GSH au niveau des érythrocytes.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za**: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D**: groupe diabétique, **D-Za**: groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **TBARS**: substances réactives à l'acide thiobarbiturique ; **GSH**: glutathion réduit.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

#D-Za vs D ; Effet *Z. album*

\$HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

8.3.2. Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes au niveau des érythrocytes

Une élévation de l'activité SOD est notée chez tous les groupes (**HC**, **D** et **HC-D**) traités avec *Z. album*, elle est de +34, +37 et +59 %, respectivement.

De même, l'activité GSH-Px est augmentée chez les groupes **HC-Za vs HC** (+17 %), **D-Za vs D** (+28 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (+20 %).

L'activité GSSH-Red est réduite chez le groupe **D-Za** par rapport à **D** (-28 %) inversement, une importante activité est observée chez les groupes **HC-Za vs HC** (+32 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (+15 %).

L'activité CAT est augmentée chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album*, cette élévation est de +29 % chez le groupe **HC**, +38 % chez le groupe **D** et +28 % chez le groupe **HC-D**.

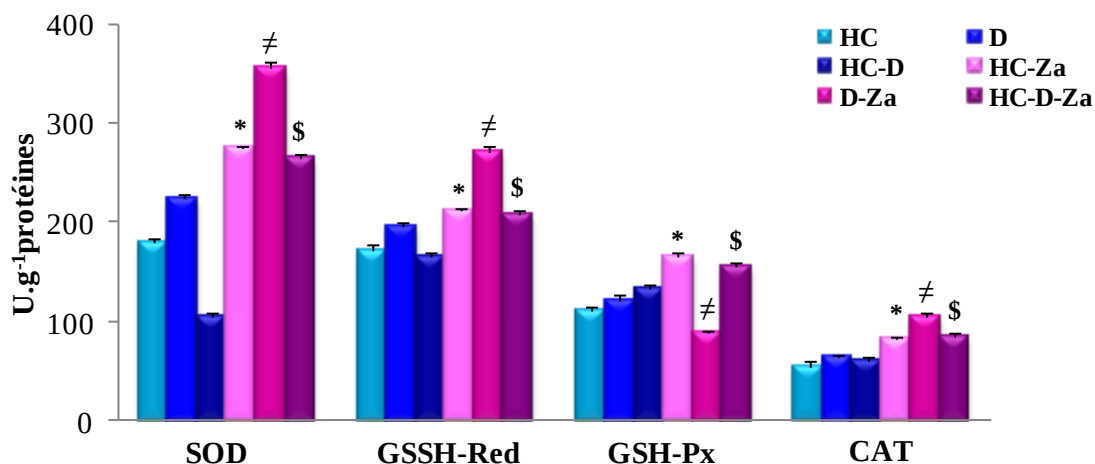


Fig. 25. Activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires.

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **SOD:** superoxyde dismutase ; **GSH-Px:** glutathion peroxydase ; **GSSH-Red:** glutathion réductase ; **CAT:** catalase.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

†D-Za vs D ; Effet *Z. album*

§HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

9. Évaluation du statut inflammatoire

9.1. Interleukine 1 β (IL-1 β) et Interleukine 6 (IL-6)

Les teneurs en IL-1 β et IL-6 sont diminuées chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* (**Tableau XIII**). En effet, les concentrations de l'IL-1 β sont réduites respectivement, de -44, -50 et -33 %, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** ; de même, une diminution des teneurs en IL-6 de -49, -38 et -41 % est notée chez les mêmes groupes.

9.2. Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), Homocytéine et Protéine C-réactive (CRP)

D'après les résultats obtenus, les concentrations plasmatiques du TNF- α sont réduites chez les groupes **HC-Za vs HC** (-48 %), **D-Za vs D** (-44 %) et **HC-D-Za vs HC-D** (-48 %). De plus, une réduction des teneurs en homocytéine de -45, -32 et -52 % est observée chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**, respectivement ; de même, les concentrations en CRP sont diminuées de -37, -25 et -38 % chez les mêmes groupes.

Tableau XIII. Concentrations plasmatiques des marqueurs de l'inflammation.

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
IL-1β (pg.mL⁻¹)	16,22 $\pm$ 0,12	18,31 $\pm$ 0,43	17,37 $\pm$ 0,15	8,73 $\pm$ 0,46*	9,06 $\pm$ 0,23 [‡]	11,06 $\pm$ 0,73 [§]
IL-6 (pg.mL⁻¹)	34,42 $\pm$ 2,28	32,14 $\pm$ 3,41	36,12 $\pm$ 2,17	16,11 $\pm$ 2,52*	18,75 $\pm$ 3,30 [‡]	20,26 $\pm$ 2,14 [§]
TNF-α (pg.mL⁻¹)	10,11 $\pm$ 0,15	12,15 $\pm$ 0,16	14,52 $\pm$ 0,25	5,06 $\pm$ 0,26*	6,66 $\pm$ 0,23 [‡]	7,37 $\pm$ 0,26 [§]
Homocytéine (μmol.L⁻¹)	13,31 $\pm$ 0,13	12,35 $\pm$ 0,14	18,12 $\pm$ 0,12	7,18 $\pm$ 0,15*	8,24 $\pm$ 0,20 [‡]	8,67 $\pm$ 0,13 [§]
CRP (mg.L⁻¹)	32,21 $\pm$ 1,26	30,53 $\pm$ 1,85	43,21 $\pm$ 1,33	20,15 $\pm$ 0,94*	23,12 $\pm$ 1,28 [‡]	26,16 $\pm$ 1,35 [§]

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (Z. album) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **IL-1 β :** interleukine 1 β ; **IL-6:** interleukine 6 ; **TNF- α :** facteur de nécrose tumorale α ; **CRP:** protéine C réactive.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet Z. album

[‡]D-Za vs D ; Effet Z. album

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet Z. album

Discussion

Le but de cette étude est de mettre en évidence les effets d'un extrait aqueux lyophilisé de *Z. album* sur les biomarqueurs du diabète et la dyslipidémie, d'une part, et sur le stress oxydatif et de la défense antioxydante ainsi que les marqueurs de l'inflammation, d'autre part, chez des rats rendus hypercholestérolémiques et diabétiques.

La composition phytochimique d'une plante varie selon les espèces et au sein même d'une espèce et dépend en premier lieu, des conditions de culture et de la qualité du sol, du climat, de l'irrigation et des traitements phytosanitaires, et en second lieu de la période de récolte, précoce ou tardive (**Surendra et al., 2018**).

L'étude phytochimique portée sur la plante étudiée (*Z. album*) a révélé qu'elle contient une importante teneur en eau, des résultats similaires ont été observés par plusieurs auteurs (**Khaldi et al., 2012 ; Belmimoun, 2016**) ; cela pourrait être expliqué par le fait que *Z. album* est une espèce succulente qui accumule l'eau dans ces feuilles, la succulence étant l'un des caractères les plus communs chez les halophytes afin de supporter la saison sèche. De plus, elle se caractérise par une grande surface foliaire qui constitue une autre forme de résistance à l'aridité des végétaux qui vivent dans des zones désertiques. Cette propriété est due à l'accumulation d'importantes réserves en eau au niveau tissulaire et une réduction extrême des pertes par la transpiration (**Abd Elhalim et al., 2016 ; Kchaou et al., 2016**). Selon **Surendra et al., (2018)**, la teneur en eau des plantes est très variable selon les espèces, les organes et les stades végétatifs.

Par ailleurs, *Z. album* renferme une forte teneur en cendres (14,5 %). Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Houari et al., (2012)** et **Belmimoun et al., (2017)**. Ceci est également un mode d'adaptation au milieu saharien (**Kchaou et al., 2016**).

De plus, *Z. album* est pauvre en fractions lipidiques ; des résultats similaires ont été observés par **Belmimoun, (2016)**. De même, les travaux de **Moustafa et al., (2007)** sur une variété de *Z. album* d'Egypte, ont montré de faibles teneurs en fractions lipidiques. Cette variation en lipide peut s'expliquer par la diversité des régions biogéographiques.

Nos résultats indiquent que *Z. album* est également riche en protéines, cela pourrait tenir au fait que la réponse d'une plante à un stress hydrique ou à la chaleur se traduit par une production de protéines spécifiques appelées heat shock proteins ou HSPs (**Prak et Seo, 2015**).

Une teneur importante en glucides est notée chez *Z. album*, nos résultats sont en accord avec ceux de **Belmimoun, (2016)**. Il semblerait que les glucides s'accumulent dans les plantes en réponse à un stress salin ou hydrique. Le niveau de cette accumulation diffère en fonction du degré de stress selon **Arhab et al., (2007)**. Les concentrations des glucides varient en fonction du climat, de la saison et du stade de développement des plantes. Afin d'ajuster le potentiel osmotique interne perturbé par l'absorption excessive des ions sodium, les plantes accumulent dans leur cytoplasme des solutés organiques, principalement, la proline et les sucres solubles (**Regragui, 2005**).

La mise en évidence des différentes classes de métabolites secondaires d'une plante permet de comprendre ses activités pharmacologiques. L'évaluation préliminaire de la composition phytochimique de l'extrait aqueux de *Z. album* a permis de démontrer la présence de saponosides, hétérosides et flavonoïdes ainsi qu'une faible quantité de tanins et d'alcaloïdes. Des résultats similaires ont été observés dans les travaux de **Belmimoun et al., (2017)** sur un extrait aqueux de *Z. album*, ainsi que ceux de **Ayad et al., (2012)** et **Boumaza et al., (2009)** sur un extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* Coss. Les travaux de **Ksouri et al., (2013)** et **Belmimoun et al., (2017)** ont pu démontrer l'absence des dérivés anthracéniques libres ainsi que des anthraquinones chez *Z. album*, ce qui est en accord avec nos résultats. Toutefois, la présence de flavonoïdes est plus faible dans les travaux d'**Hussein et al., (2011)**.

Le mode de préparation de l'extrait est une étape très importante et déterminante dans l'analyse quantitative et qualitative d'une plante. En effet, cette analyse est influencée par la méthode d'extraction. D'autres facteurs, tels que le pH, la température, le rapport quantité de matière/volume du solvant, les intervalles de temps, le nombre et les étapes d'extractions individuelles, jouent également un rôle important dans la variation de quantification des composés.

Les composés phénoliques végétaux, les tanins et les flavonoïdes sont considérés comme de puissants antioxydants ou piègeurs de radicaux libres. Ces derniers jouent un rôle primordial dans la prévention et la lutte contre les MCV, dont l'athérosclérose, et contre le diabète (**Quiñones et al., 2013 ; Vitale et al., 2016 ; Satija et al., 2018 ; Kardum et al., 2018 ; Santhakumar et al., 2018**).

Nos résultats ont révélé que l'extrait aqueux de *Z. album* possède une teneur importante en composés phénoliques. Ces résultats sont comparables à ceux observés par plusieurs

auteurs (**Benhamou et al., 2009 ; Benhamou, 2011 ; Belmimoun et al., 2017**) alors que **Belguidoum et al., (2012)** ont observé une teneur nettement plus faible en composés phénoliques.

Par ailleurs, les concentrations en flavonoïdes, tanins et anthocyanes sont généralement faibles et les travaux de **Belmimoun et al., (2017)** ont indiqué des résultats similaires. Cependant, d'autres auteurs ont obtenu des concentrations beaucoup plus faibles (**Belguidoum et al., 2015**). En outre, avec des extraits éthanolique et méthanolique de *Zygophyllum hamiense*, **Shehab et al., (2015)** ont montré des teneurs proches de celles obtenues dans notre étude.

Il est cependant difficile de comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature, puisque plusieurs facteurs peuvent influencer la répartition qualitative et quantitative des composés phénoliques des extraits tels que les facteurs climatiques et environnementaux incluant la zone géographique, la sécheresse, la qualité des sols (**Canuto-Belmiro et al., 2018**), de même que, la période de récolte, le stade du développement et la partie de la plante utilisée (**Alowaiesha et al., 2018**). De plus, la méthode d'extraction et de quantification ainsi que la sélectivité du solvant utilisée peuvent également influencer sur la teneur en polyphénols et en flavonoïdes totaux (**Cesari et al., 2017 ; Xu et al., 2017 ; Pires et al., 2018**).

L'évaluation de l'activité antioxydante de la plante, déterminée par le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH par l'extrait de *Z. album*, a montré que le taux d'inhibition du DPPH en présence de l'extrait est inférieur à ceux de l'acide ascorbique et du BHT. Cela est probablement lié à la complexité de l'extrait aqueux brut ainsi qu'à sa composition en substances polyphénoliques tels que les tanins et les flavonoïdes, mais également à la synergie entre ces composés afin d'obtenir une meilleure activité antioxydante (**Vermerris et Nicholson, 2006**). Par ailleurs, le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente significativement avec l'augmentation de la concentration et cela est peut-être dû à l'augmentation des substances antioxydantes contenues dans l'extrait de *Z. album*.

L'IC50 est inversement lié à la capacité antioxydante d'un composé, du fait qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50 %. Plus la valeur de l'IC50 est basse plus l'activité antioxydante d'un composé est élevée (**Pokorny et al, 2001**). Dans cette étude, l'IC50 de *Z. album* est très élevé ce qui traduit une activité antioxydante réduite. Une activité antioxydante similaire a été observée par **Belmimoun et al., (2017)**. Par ailleurs, les travaux de **Benhamou, (2011)** et **Belguidoum et**

al., (2015) sur le piégeage du DPPH ou l'effet scavenger de l'extrait de *Z. album* ont montré une activité antioxydante encore plus faible. Inversement, un puissant effet scavenger de l'extrait a été observé dans les travaux réalisés par **Shehab et al., (2015)** et **Kchaou et al., (2016)**. Cette différence est liée à la concentration en composés phénoliques connus pour leur pouvoir antioxydant et qui diffère pour une même espèce, en fonction de la provenance géographique.

L'activité antioxydante totale de *Z. album* observée se rapproche de celle obtenue par **Belmimoun et al., (2017)**. Toutefois, cette activité est deux fois supérieure à celle notée par **Benhamou et al., (2009)** et dix fois plus élevée que celle obtenue par **Kchaou et al., (2016)**.

Après 28 jours d'expérimentation, les résultats indiquent que la supplémentation avec l'extrait de *Z. album* entraîne une croissance pondérale progressive chez le groupe de rats diabétiques, toutefois, elle n'affecte pas l'évolution du poids chez les groupes de rats hypercholestérolémiques et/ou hypercholestérolémique-diabétiques. Des résultats similaires ont été observés chez des rats rendus hypercholestérolémiques par un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Portulaca oleracea* (**Zidan et al., 2014**). De plus, l'extrait de *Z. album* semble être bien accepté par les animaux puisque la consommation alimentaire est augmentée chez le groupe diabétique alors que cette consommation reste similaire et inchangée chez les groupes **HC** et **HC-D**, traité ou non. Par ailleurs, le poids relatif du foie est diminué chez les groupes **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** et **HC-D-Za vs HC-D**. **Mnafgui et al., (2012)** ont noté que l'administration d'extrait éthanolique des feuilles et des fleurs de *Z. album* réduit le poids corporel chez des rats soumis à un régime enrichi en lipides ; alors que, ce poids est augmenté chez des rats diabétiques traités avec *Z. album* (**Mnafgui et al., 2013**). De plus, d'autres travaux ont montré que le poids corporel reste identique chez des rats Wistar rendus hypercholestérolémiques par un régime enrichi en cholestérol (1 %) et traités ou non avec l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* (**Bouderbala et al., 2008**) ; ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans notre étude.

Il est bien établi que l'hyperglycémie ou le diabète entraîne une sévère perte de poids, qui peut être traduite par l'incapacité des cellules de l'organisme à produire de l'énergie à partir du glucose. Une fois la gluconéogenèse activée, les lipides et les protéines des muscles sont prioritairement mobilisés pour la production d'énergie, ce qui entraîne une perte de poids ainsi qu'une déshydratation causée par la polyurie (**Alezandro et al., 2013**). La diminution du

poids corporel chez les rats diabétiques est liée à la dégradation structurale des protéines en raison d'un métabolisme glucidique altéré (**Ren et al., 2017**). Par ailleurs, le traitement des rats diabétiques avec l'extrait de *Z. album* entraîne une augmentation de leur poids corporel, ce qui peut être due à une augmentation du contrôle glycémique et une synthèse accrue des protéines structurales (**Gopalsamy et al., 2012**). La régulation du poids chez le groupe diabétique peut être attribuée au contenu phytochimique de l'extrait. L'équilibre de la croissance pondérale chez les rats hypercholestérolémiques et hypercholestérolémiques-diabétiques pourrait s'expliquer par le fait que le diabète a tendance à diminuer le poids corporel alors que l'hypercholestérolémie le stabilise, ainsi, l'association de ces deux facteurs permet de rééquilibrer ce processus.

Le diabète sucré se caractérise par un groupe complexe et diversifié de troubles qui affectent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il est défini par un taux sanguin élevé en glucose résultant d'une carence absolue ou relative en insuline ou à la diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline (**Achi et al., 2017**). Les modèles d'animaux diabétiques peuvent présenter des anomalies du métabolisme lipidique, du glucose et de la sensibilité à l'insuline (**Wang et Zhu, 2016**).

Plusieurs espèces de plantes ont été identifiées comme ayant des propriétés bénéfiques dans le traitement du diabète (**Achi et al., 2017**). Les plantes utilisées en médecine traditionnelle pour traiter le diabète sucré représentent une alternative intéressante dans la lutte contre cette affection (**Kumar et Verma, 2011**).

Dans notre étude, l'effet hypoglycémiant observé chez les groupes **D-Za** et **HC-D-Za** peut également être attribué au contenu phytochimique de l'extrait de *Z. album*. Similairement, **Abdel-Haleem et al., (2017)** et **Obafemi et al., (2017)** ont montré que l'hyperglycémie induite par injection de STZ chez des rats Wistar, est significativement réduite après administration d'un extrait alcoolique de *Tagetes lucida* et d'un extrait méthanolique de *Synsepalum dulcificum*.

De plus, la supplémentation de l'extrait aqueux de riz fermenté de *Monascus* chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol pendant 30 jours a montré une réduction significative de la glycémie à jeun (**Rajasekaran et al., 2009**).

Il a été observé chez le rat diabétique, que la régulation de l'homéostasie du glucose peut être due à l'absorption ou à la consommation de flavonoïdes, qui pourraient jouer un rôle

antioxydant en protégeant les cellules contre le stress oxydatif causé par la STZ (**Abdulazeez et al., 2014**).

Des études antérieures ont confirmé que beaucoup de plantes appartenant au genre *Zygophyllum* ont été recommandées pour réduire l'hyperglycémie (**Smati et al., 2004 ; El Ghoul et al., 2013 ; Mnafigui et al., 2016**).

Les travaux de **Mnafigui et al., (2012)**, ont révélé que l'extrait éthanolique de *Z. album* (fleurs et feuilles) contient des teneurs élevées en flavonoïdes et polyphénols ; des résultats similaires ont été observés au cours de l'étude phytochimique de l'extrait aqueux de *Z. album* ; le puissant effet hypoglycémiant de l'extrait pourrait être lié au teneurs élevées en ces composés. En effet, de nombreux alcaloïdes ou glucosides ont été rapportés comme agents antidiabétiques potentiels du fait qu'ils exercent une action inhibitrice efficace contre l' α -amylase et pourraient avoir un important rôle dans la prévention du diabète (**Pereira et al., 2011; Sireesha et al., 2011**). D'autres auteurs ont rapporté que l'action inhibitrice de certains flavonoïdes sur l'absorption du glucose serait due à l'inhibition compétitive du transporteur sodium-dépendant du glucose (**Cazarolli et al., 2008**).

Les plantes exercent une activité antihyperglycémiant principalement par leur capacité à restaurer la fonction du tissu pancréatique en augmentant la production d'insuline, en inhibant l'absorption intestinale du glucose, ou en facilitant l'utilisation des métabolites dans le processus insulino-dépendant (**Patel et al., 2012**).

Nos résultats indiquent une augmentation des concentrations en insuline aussi bien chez les animaux du groupe diabétique que du groupe hypercholestérolémique-diabétique traité avec l'extrait de *Z. album* comparé aux groupes non traités.

Il a été noté que l'extrait éthanolique de feuilles de *Cnidioscolus aconitifolius* augmente significativement les teneurs en insuline chez les rats diabétiques (**Achi et al., 2017**). De plus, il a été rapporté que l'extrait hydro-alcoolique de *Schroederichthys chilensis* pourrait être efficace dans le maintien de l'homéostasie du glucose par la libération de l'insuline, ainsi que via l'augmentation de l'activité insulino-trope (**Schneider et al., 2015**).

Feriani et al., (2016), ont montré que les concentrations en glucose et en insuline ont été réduites significativement après traitement avec l'extrait méthanolique de feuilles de *Z. album* chez des rats rendus hyperglycémiques par la deltaméthrine.

Le potentiel anti-hyperglycémique de l'extrait pourrait être dû à une libération accrue d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans et une meilleure utilisation du glucose par

les tissus périphériques. Le modèle de diabète par injection de STZ entraîne une destruction partielle ou totale des cellules β du pancréas avec diminution résultante du taux plasmatique d'insuline en raison de la diminution de sa synthèse (**Eleazu et al., 2014**). Cependant, l'accroissement du taux d'insuline plasmatique observé après traitement avec les extraits de plantes suggèrent l'activation de certaines cellules β du pancréas (**Gomathi et al., 2013**). En outre, chez un modèle de diabète expérimental, **El Ghoul et al., (2013)** ont montré que l'extrait éthanolique de *Z. album* possède une activité antihyperglycémiant avec un effet stimulateur de libération de l'insuline.

Les résultats de notre étude indiquent une diminution significative des concentrations en HbA_{1c} chez le groupe **D-Za** comparé à **D** ; et inversement, une augmentation chez le groupe **HC-Za vs HC** ; en outre, l'index HOMA-IR indique une résistance à l'insuline chez les rats hypercholestérolémiques-diabétiques traités ou non, alors que l'extrait de *Z. album* améliore la résistance à l'insuline chez les rats diabétiques.

Il est bien connu que les patients diabétiques présentent une augmentation de l'HbA_{1c} causée par une hyperglycémie persistante et qui entraîne la glycation de l'hémoglobine.

Jagdish et al., (2010) ont montré une augmentation des teneurs en HbA_{1c} chez des rats diabétiques. L'HbA_{1c} est considérée comme un outil de diagnostic et de pronostic de complications liées au diabète (**Abo-Elmatty et al., 2013 ; Pereira et al., 2011**).

Nos résultats indiquent que l'extrait de *Z. album* induit une diminution notable de l'HbA_{1c} chez les rats diabétiques, ce qui reflète l'action bénéfique de cet extrait dans le contrôle des complications du diabète. D'autre part, **Feriani et al., (2016)** ont montré que l'administration de l'extrait méthanolique de feuilles de *Z. album* pendant 60 jours avait limité l'élévation de l'HbA_{1c} chez des rats ayant une hyperglycémie induite par la deltaméthrine. Ce résultat pourrait être dû à la restauration de la glycémie, réduisant ainsi le niveau de glycosylation de l'hémoglobine au cours de la période expérimentale. Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Mnafgui et al., (2016)**, qui a montré que l'administration d'huile essentielle de *Z. album* avait diminué significativement le pourcentage de l'HbA_{1c} chez le rat diabétique.

Par ailleurs, les travaux de **Benaicheta et al., (2016)** ont indiqué chez les rats nourris avec un régime enrichi en lipides, une diminution significative de la tolérance au glucose ainsi qu'une augmentation de l'indice HOMA-IR.

Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait qu'il est probablement plus aisé de traiter un facteur de risque cardiovasculaire isolé que des risques associés, et que l'extrait de *Z. album* aurait éventuellement besoin de plus de temps dans la durée afin d'agir efficacement. Dans notre étude une augmentation des teneurs en urée et en créatinine est observée chez les rats présentant un diabète et/ou une hypercholestérolémie. Selon **Gray et Cooper, (2011)**, les patients diabétiques montrent souvent des teneurs élevées en composés azotés (urée et créatinine) au niveau plasmatique et urinaire suite à la diminution de la synthèse des protéines et à l'augmentation de la protéolyse musculaire (**Gray et Cooper, 2011**).

Nos résultats ont révélé une diminution significative de l'urée et de la créatinine plasmatique après la supplémentation de l'extrait de *Z. album*. **Obafemi et al., (2017)** ont noté une réduction des teneurs en urée et créatinine chez des rats Wistar rendus diabétiques par injection de STZ et traités avec un extrait méthanolique de *Synsepalum dulcificum*. De plus, les recherches de **Mnafgui et al., (2012, 2013)** ont montré que l'extrait de *Z. album* diminue et améliore les teneurs en créatinine et en urée aussi bien chez des rats soumis à un régime enrichi en lipides que des rats rendus diabétiques par l'alloxane.

Cela indique une amélioration du fonctionnement de l'activité rénale, qui pourrait être stimulée par les composés bioactifs de *Z. album*, qui possèdent un effet positif en réduisant l'insuffisance rénale ou la déshydratation extracellulaire (**Alezandro et al., 2013 ; Amaya-Cruz et al., 2015**).

Nos résultats montrent une réduction de l'activité des transaminases plasmatiques chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album*. Des résultats similaires ont été observés avec l'extrait de *Paracentrotus lividus* ainsi que l'extrait polyphénolique de *Rosa rugosa* Thunb. chez le rat rendu diabétique par injection de STZ et soumis à un régime enrichi en lipides (**Soliman, 2016 ; Liu et al., 2018**).

Outre ses actions antidiabétiques et anti-hyperlipidémiques, l'extrait de *Z. album* prévient les dysfonctionnements au niveau du foie et du rein qui se manifestent par une réduction au niveau plasmatique des marqueurs de la toxicité hépatique et rénale telles que les activités de l'ASAT et de l'ALAT ainsi que les teneurs de la créatinine et de l'urée. L'effet positif de l'extrait de *Z. album* a été confirmé par des résultats des coupes histologiques réalisées au niveau du foie et du rein ; il a été démontré que l'extrait de *Z. album* réduit l'apparence des adipocytes dans le foie et inhibe l'augmentation de l'espace capsulaire ainsi que la condensation glomérulaire (**Mnafgui et al., 2013**).

Si l'hypercholestérolémie est un facteur de risque avéré des MCV, le rôle du cholestérol dans la survenue de ces maladies reste très discuté (**Hansel et Giral, 2015**). En effet, la contribution du cholestérol alimentaire dans le développement de l'hypercholestérolémie est controversée car, il est difficile d'entrevoir précisément son impact sur les taux de cholestérol et de lipoprotéines plasmatiques (**Herron et al., 2003**). Une méta-analyse a montré qu'une augmentation de 100 mg.j^{-1} de la consommation de cholestérol élève les teneurs plasmatiques en CT et LDL-C de $2,2 \text{ mg.dL}^{-1}$ et $1,9 \text{ mg.dL}^{-1}$, respectivement. De même, chez des jeunes hommes normolipémiques, la consommation d'un régime enrichi en cholestérol augmente les teneurs plasmatiques en CT, LDL-C et HDL-C ainsi que celles de l'apo B et prolonge la demi-vie des remnants de chylomicrons favorisant ainsi le développement des MCV (**César et al., 2006**).

Plusieurs facteurs moduleraient chez l'Homme les effets du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques : la quantité utilisée, les différences individuelles d'absorption et l'efficacité des mécanismes de feedback entraînent une diminution de la synthèse du cholestérol quand l'apport alimentaire est élevé (**Duane, 1995 ; Mc Namara, 2000**).

Dans notre étude, une hypercholestérolémie est retrouvée chez les rats soumis au régime enrichi en cholestérol seul ou associé au diabète induit par injection intrapéritonéale de STZ comparés aux valeurs de la littérature (cholestérol total = $5,25 \pm 0,43 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs valeur usuelle chez le rat $< 3,90 \text{ mmol.L}^{-1}$).

Les rats sont capables de maintenir leur taux de cholestérol plasmatique (**Fujioka et al., 1995 ; Russell et Proctor, 2006**) et sont particulièrement résistants au développement de l'hypercholestérolémie (**Giricz et al., 2003**). Néanmoins, **Arafa et al., (2005)** ont rapporté que l'hyperlipidémie, et en particulier, l'hypercholestérolémie peut être induite chez l'animal par un régime enrichi en cholestérol. Fréquemment chez le rat en réponse au cholestérol alimentaire, des teneurs plasmatiques élevées en CT (**Fungwe et al., 1992 ; Smit et al., 1993**) et en LDL-C (**Lu et Wu, 1994 ; Adamopoulos et Papamichael, 1996**), ont été observées.

En plus de l'élévation de la cholestérolémie, la consommation du cholestérol favorise l'hypertriglycéridémie (**Fungwe et al., 1992 ; Adamopoulos et Papamichael, 1996**) et l'augmentation du taux de VLDL (**Fungwe et al., 1992**). Le cholestérol alimentaire influence aussi le métabolisme lipidique hépatique chez le rat (**Wang et al., 2010**) en augmentant l'accumulation des TG et des EC (**Lee et al., 1991 ; Fungwe et al., 1992 ; Fungwe et al., 1993 ; Lu et Wu, 1994 ; Wang et al., 2010**) mais ne semble pas stimuler l'activité et

l'expression des gènes des enzymes hépatiques impliquées dans la biosynthèse des TG et des acides gras (**Wang et al., 2010**).

Les lipides jouent un rôle important dans la pathogenèse du diabète sucré. Généralement, une concentration élevée de lipides et lipoprotéines dans le sang est caractéristique d'un diabète non contrôlé. En outre, il est connu que l'augmentation de la glycémie est accompagnée d'une nette augmentation du cholestérol total (CT), LDL-C, TG et une diminution du HDL-C chez les animaux diabétiques (**Maghrani et al., 2004**). Le degré de l'hypercholestérolémie est directement proportionnel à la gravité du diabète (**Tunali et Yanardag, 2006**).

De nombreuses études ont rapporté les effets bénéfiques des plantes médicinales sur l'amélioration du profil lipidique chez les rats nourris avec un régime enrichi en cholestérol ou sur les rats rendus diabétiques. L'hypertriglycéridémie semble être un des effets majeurs de la consommation excessive de cholestérol ou du désordre métabolique dû au diabète (**Yang et al., 2016**).

Plusieurs études ont montré que les composés phénoliques des végétaux ont des activités hypolipémiantes (**Bursill et al., 2007 ; Yao et al., 2008**). En effet, les saponines sont capables de précipiter le cholestérol des micelles et interfèrent dans la circulation entérohépatique des acides biliaires les rendant inaccessibles à l'absorption intestinale, ce qui oblige le foie à produire davantage de bile à partir du cholestérol plasmatique et donc à la réduction de la cholestérolémie (**Wang et al., 2008**). De plus, les tanins sont connus pour réduire les concentrations du CT plasmatique (**Rassouli et al., 2010**).

Nos résultats indiquent que la supplémentation de l'extrait de *Z. album* réduit sensiblement les teneurs en CT et TG chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** au niveau hépatique.

Des résultats similaires ont été observés pour les concentrations plasmatiques en TG, cependant, les teneurs en CT sont réduites chez les groupes **HC**, et inversement augmentées chez le groupe **HC-D**. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs, en effet, le traitement avec l'extrait de *Ajuga iva* réduit les teneurs plasmatiques en CT et TG chez des rats rendus diabétiques par injection de STZ (**Taleb-Senouci et al., 2009**) et la supplémentation de l'extrait aqueux de *Portulaca oleracea* entraîne une diminution de ces deux paramètres, chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol (**Zidan et al., 2014**).

L'analyse qualitative de *Z. album* nous a permis de déceler la présence des flavonoïdes, des saponines et des tannins. Nos résultats suggèrent que l'effet hypolipémiant de l'extrait de

Z. album pourrait être conjugué à son effet hypoglycémiant, et impliquerait une action inhibitrice de l'activité de la lipase ce qui pourrait induire une diminution des concentrations en CT et TG au niveau plasmatique et hépatique, provoquant ainsi une inhibition de l'accumulation de lipides dans le foie. L'augmentation du CT chez le groupe **HC-D** après traitement avec *Z. album* est probablement due à une résistance à ce mécanisme, le prolongement du traitement pourrait apporter un effet bénéfique.

Cette diminution de l'accumulation des lipides serait probablement associée à la réduction des teneurs en leptine. En effet, **Perry et al., (2012)** ont révélé que les concentrations en leptine sont directement corrélées à l'accumulation de lipides dans les adipocytes.

Le lien entre le CT et les LDL-C avec développement de maladies coronariennes est bien établi. De plus, ces deux paramètres sont responsables de l'augmentation du risque de MCV (**Ono, 2012**). Par ailleurs, les concentrations plasmatiques du HDL-C est considéré comme un facteur de risque majeur des MCV (**Maruthappan et al., 2010 ; Albers et al., 2011**). Les HDL transportent le cholestérol et les esters de cholestérol des cellules et tissus périphériques vers le foie, où le cholestérol est métabolisé en acides biliaires. Cette voie joue un rôle très important dans la réduction des teneurs en cholestérol au niveau sanguin et dans les tissus périphériques (**Rony et al., 2014**).

Les résultats de notre expérimentation montrent que le taux du non-HDL-C a été réduit après supplémentation de l'extrait de *Z. album* chez les groupes **HC** et **D** mais reste similaire chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**, alors que les teneurs en HDL-C sont réduites chez le groupe **HC** et augmentées chez le groupe **D** après la supplémentation avec cet extrait tout en restant inchangé chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D**. De plus, chez les groupes traités, une augmentation du rapport CT/HDL-C est notée chez le groupe **HC-D**, inversement ; une diminution est observée chez le groupe **D**. Par ailleurs, le rapport du non-HDL-C/HDL-C est réduit chez le groupe **D-Za vs D**.

Les indices d'athérogénicité, marqueurs du risque coronarien (**Silva et al., 2000 ; De Gennes et al., 2007**), indiquent la présence de cellules spumeuses, de lipides ou d'une plaque au niveau du cœur, des artères coronaires, de l'aorte, des reins et du foie. En outre, ces indices augmentent le risque d'altérations oxydatives dans ces organes (**Kumar et al., 2012**).

Pris ensemble, ces résultats sont en faveur de la prévention contre l'apparition du risque des MCV et suggèrent que l'effet bénéfique de *Z. album* est nettement supérieur dans le cas

d'une hypercholestérolémie ; ces résultats se rapprochent de ceux de **Berzou et al., (2016)** qui ont montré qu'un traitement avec un extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* réduit les concentrations en LDL-HDL₁ ainsi que les rapports d'athérogénicité LDL-HDL₁-C/HDL-C et CT/HDL-C ; de plus, **Ikewuchi et al., (2011)** ont noté qu'un traitement avec un extrait de *Chromolaena odorata* (L.) a diminué le taux du CT, du LDL-C et des indices d'athérogénicité, et a augmenté les teneurs en HDL-C, chez les rats consommant un régime enrichi en cholestérol (1 %).

Ces résultats reflètent un effet anti-athérogénique du profil lipidique, qui laisse suggérer un effet protecteur de l'extrait de *Z. album* sur l'hypercholestérolémie chez les rats soumis à un régime enrichi en cholestérol ou chez les rats rendus diabétiques par la STZ. Cet effet serait probablement dû à la composition phytochimique de *Z. album* ; de plus, l'extrait de *Z. album* améliore le profil lipidique d'une manière plus importante dans le cas d'un facteur de risque cardiovasculaire seul et isolé, la durée du traitement pourrait jouer un rôle dans l'efficacité du traitement.

Nos résultats indiquent également que les teneurs en HDL₃-PL, HDL₃-CL et HDL₂-EC sont réduites chez le groupe **HC-Za vs HC**, par contre les concentrations en HDL₃-CL sont augmentées chez **D-Za vs D** et les HDL₂-EC sont élevées chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D**.

De nombreuses études expérimentales ont montré l'efficacité des plantes médicinales ou de leurs extraits pour améliorer les activités des enzymes impliquées dans le métabolisme du cholestérol telle que la lécithine choline acyltransférase (LCAT). La LCAT joue un rôle important dans la maturation des HDL (**Haase et al., 2012**). L'excès de cholestérol des HDL₂ retourne au foie pour être éliminé sous forme de cholestérol libre ou d'acides biliaires. L'augmentation de l'activité LCAT pourrait être due à l'augmentation de son cofacteur-activateur l'apo A-1 et/ou à sa synthèse accrue au niveau du foie (**Cooke et al., 2018**).

En effet, l'augmentation de l'activité de la LCAT observée dans notre étude a été accompagnée d'une réduction des contenus en HDL₃-CL et HDL₃-PL (substrat de la LCAT), chez le groupe **HC-Za** et à une augmentation des quantités des HDL₂-EC (produit de la réaction de la LCAT), indiquant une conversion importante des HDL₃ en HDL₂, chez le groupe **HC-D-Za**.

Chez des rats rendus diabétiques par injection de STZ et traités avec l'extrait méthanolique de *Globularia allypum*, **Djellouli et al., (2015)** ont noté une augmentation de

l'activité LCAT et de son cofacteur activateur l'apo A-1 et une diminution du taux des HDL₃-UC et HDL₂-CE.

Selon **McPherson et al., (2007)**, la LCAT peut avoir un double rôle dans l'oxydation des lipoprotéines, elle peut agir comme un pro-oxydant puissant lors de l'oxydation des VLDL, mais aussi comme un antioxydant lors de l'oxydation des LDL. De plus, l'activité de la LCAT est augmentée avec une tendance à l'élévation des teneurs en esters de cholestérol de la fraction HDL₂ qui pourrait jouer un rôle important dans l'efflux du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

La paraoxonase1 (PON1) est une hydrolase d'organophosphoré calcium-dépendante. Elle est synthétisée au niveau hépatique et circule dans le plasma liée aux HDL. Cette enzyme joue un rôle crucial dans la protection des fractions LDL et HDL de l'oxydation (**Soran et al., 2009**). La PON1 a été reconnue aussi comme une enzyme antioxydante puissante impliquée dans la défense antioxydante enzymatique (**Savini et al., 2013**). Selon **Durak et al., (2004)**, un apport excessif en cholestérol réduit l'activité de la PON1 suite à une diminution de l'expression de cette protéine au niveau hépatique. L'activité de la PON1 est réduite dans plusieurs pathologies chroniques, y compris le diabète et l'hypercholestérolémie (**Betanzos-Cabrera et al., 2011**). Des études cliniques ont rapporté une faible activité de la PON1 chez des patients ayant un risque cardiométabolique (hypercholestérolémie, obésité ou MCV) (**Mackness et al., 2004 ; Ferretti et al., 2005**).

De plus, une activité réduite de la PON1 a été rapportée chez des patients diabétiques et aussi dans le cas d'une hyperlipidémie familiale (**Mackness et al., 1991 ; Gupta et al., 2011**). Par ailleurs, la diminution de l'activité de la PON1 fait partie des facteurs influents dans le diabète (**Shakeri et al., 2017**), la PON1 peut jouer un rôle physiologique dans le métabolisme des lipides et sa faible activité pourrait accélérer le processus athérogène dans le diabète ainsi que la dysfonction vasculaire (**Ganjali et al., 2017**). Par ailleurs, le nombre de particules HDL peut être un déterminant important des niveaux plasmatiques de la PON1. Une diminution de l'activité de la PON1 semble négativement corrélée aux teneurs des HDL (**D'Archivio et al., 2012**).

Les résultats de notre recherche indiquent que la supplémentation de l'extrait aqueux de *Z. album* améliore les concentrations plasmatiques en apo A-1, ainsi que les activités de la LCAT et de la PON1. **Hine et al., (2012)** ont montré que l'apo A-1, la LCAT et la PON1 agissent pour prolonger l'effet protecteur des HDL contre la peroxydation des LDL. L'augmentation de l'activité de la LCAT peut être due à l'augmentation de son cofacteur-

activateur apo A-1 et/ou à l'augmentation de sa synthèse au niveau du foie. Par ailleurs, la PON1, possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires qui pourrait atténuer et protéger l'oxydation des LDL (**Razavi et al., 2012**). Nos résultats concordent avec ceux obtenus par **Berzou et al., (2016)** et qui ont indiqué que l'extrait de *Zygophyllum gaetulum* stimule l'activité de la PON1 chez les rats hypercholestérolémiques. De plus, l'activité et l'expression de la PON1 ont été significativement élevées chez des souris diabétiques nourries avec un régime enrichi en lipides supplémenté avec *Punica granatum* L., cette augmentation serait le résultat de la supplémentation des composés polyphénoliques (**Betanzos-Cabrera et al., 2011**). En outre, étant donné que la PON1 est connu pour être étroitement lié avec le HDL-C, nos données suggèrent que l'augmentation significative de l'activité de PON1 pourrait être une conséquence d'une augmentation de la synthèse ou la sécrétion de HDL-C.

Le stress oxydatif se réfère à un déséquilibre dans la balance métabolique cellulaire durant laquelle la génération d'oxydants accable le système de défense antioxydant, que ce soit par une élévation de la production d'oxydants et/ou par une diminution de la défense antioxydante, ce qui génère une accumulation de radicaux libres entraînant des dommages oxydatifs aux macromolécules du tissu hôte (**Augustin, 2010 ; Savini et al., 2013 ; Di Meo et al., 2016**). Plusieurs observations cliniques et expérimentales ont montré une relation entre un stress oxydant accru et certains facteurs de risque de MCV tels que l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie et le diabète (**Bansal et Jaswal, 2009 ; Kebièche et al., 2011 ; El-Sayyad et al., 2015 ; Al-Attar et Alsalmi, 2017 ; Harisa et al., 2017 ; Othman et al., 2017 ; Li et al., 2017**).

Un régime enrichi en cholestérol est un exemple pertinent de stress oxydatif chronique endogène causé par l'hypercholestérolémie qui en résulte. En effet, **Otunola et al., (2010)** ont confirmé, chez le rat Wistar, l'efficacité du régime enrichi en cholestérol pour produire un état de stress oxydatif caractérisé par une hyperlipidémie, qui entraîne son augmentation (**Hennekens et al., 2009**).

Des animaux soumis à un régime riche en cholestérol ont montré un système antioxydant déficient avec formation de radicaux libres. Ainsi, il a été suggéré que les effets antioxydants de plantes peuvent potentiellement améliorer le statut redox chez des rats hypercholestérolémiques (**Adefegha et al., 2016**). Les rats soumis à une diète enrichie en cholestérol alimentaire présentent un stress oxydant qui se manifeste par une élévation des teneurs en TBARS et en carbonyles au niveau des tissus et des érythrocytes.

Cette hyperperoxydation pourrait être le résultat d'une modification importante du statut

redox cellulaire en faveur des prooxydants, car l'hypercholestérolémie est responsable de la production de radicaux libres qui, par leur pouvoir oxydant, sont à l'origine de l'oxydation de l'ADN, des lipides et des protéines **(Naughton et al., 2009)**. De plus, l'augmentation de la peroxydation des lipides est associée à une hypertriglycéridémie.

Par ailleurs, la réduction des défenses anti-radicalaires (superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GSH-Px)) serait à l'origine du stress oxydatif en réponse à la consommation chronique du cholestérol **(Hennekens et al., 2009)**. Une augmentation du stress oxydant associée avec une baisse de l'activité et de l'expression de la CAT et de la SOD des tissus ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique et protéique ont été notées chez des rats exposés pendant quatre semaines à un régime enrichi en cholestérol **(Hennekens et al., 2009)**. De plus, chez le rat Wistar, des études ont montré qu'un régime hyperlipidique consommé pendant deux mois induit une augmentation des teneurs hépatiques en malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif **(Milagro et al., 2006)**.

Par ailleurs, il est bien connu que l'hyperglycémie augmente la peroxydation des lipides, qui peut contribuer à long terme à des dommages tissulaires **(Sujithra et al., 2018)**. L'hyperglycémie augmente ainsi le stress oxydatif *via* plusieurs mécanismes, y compris l'auto-oxydation du glucose, la glycation non enzymatique des protéines et l'activation de la voie des polyols. L'augmentation de l'activité des radicaux libres jouerait un rôle important dans la peroxydation lipidique et l'oxydation protéique des structures cellulaires entraînant des lésions cellulaires qui sont impliquées dans la pathogénie des maladies vasculaires, principales causes de morbidité et mortalité dans le diabète sucré **(Ramakrishna et al., 2007)**.

La STZ est un inducteur potentiel du stress oxydatif et plusieurs témoignages indiquent que la génération d'espèces réactives de l'oxygène est responsable de son large spectre d'effets génotoxiques. Par ailleurs, il a été rapporté une augmentation des TBARS (produits de la peroxydation des lipides) au niveau tissulaire et sanguin chez des rats rendus diabétiques par la STZ **(Sujithra et al., 2018)**. L'augmentation des TBARS conduirait à la génération de radicaux libres nocifs qui portent atteinte à la membrane et finalement peuvent entraîner des complications micro et macrovasculaires.

Les perturbations des systèmes de défense antioxydante dans le diabète ont été établies, y compris les modifications des activités des enzymes antioxydantes tels que la SOD, CAT, GSH-Px et GSSH-Red et un métabolisme altéré du GSH.

L'implication du stress oxydatif dans la pathogenèse du diabète est suggérée non seulement *via* la production d'espèces réactives à oxygène, mais aussi due à la glycosylation des protéines non enzymatiques, la réduction du métabolisme du GSH, l'auto-oxydation du glucose, l'altération de l'activité des enzymes antioxydantes, la peroxydation des lipides et la réduction des teneurs en acide ascorbique.

L'association de deux facteurs de risques cardiovasculaires (hypercholestérolémie et diabète) multiplie par deux voir plus le stress oxydatif.

Plusieurs plantes contiennent des composants bioactifs ayant une activité antioxydante efficace (**Toubane et al., 2017**) et les propriétés antioxydantes de *Z. album* ont été rapportées par **Belmimoun et al., (2017)** et **Feriani et al., (2016)**.

Notre étude a permis de noter une diminution significative des teneurs en TBARS au niveau des tissus étudiés (foie, cœur, rein et tissus adipeux), ainsi qu'une réduction de la peroxydation des lipoprotéines, après la supplémentation de l'extrait de *Z. album* chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D**. Des résultats similaires ont été observé par **Berzou et al., 2014**, chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol et traités par l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* ; d'autre part, **Feriani et al., (2016)** ont également noté le même profil chez des rats rendus diabétiques par la deltaméthrine et traités par un extrait méthanolique de *Z. album*.

Cette réduction de la peroxydation lipidique pourrait s'expliquer par une augmentation de l'activité de certaines enzymes antioxydantes ; de plus on pourrait suggérer que l'extrait aqueux de *Z. album* peut avoir des effets antioxydants qui seraient probablement dus à une inhibition de la production de radicaux libres. Par ailleurs, ces résultats pourraient également s'expliquer par la diminution du taux de TG entraînant ainsi une moindre peroxydation lipidique. **Volek et al., (2009)** ont montré que la génération de radicaux libres est positivement corrélée avec les concentrations en triglycérides.

L'évaluation de l'oxydation protéique peut se faire par l'évaluation des teneurs en dérivés carbonylés, marqueurs du stress oxydatif. L'oxydation protéique concerne principalement les protéines comportant des groupements soufrés (groupements thiols). Elle entraîne l'inactivation de plusieurs fonctions enzymatiques, la destruction excessive de certaines protéines par des protéases et la formation de dérivés carbonylés qui représentent le produit principal de l'oxydation des protéines (**Atashak et al., 2017**). Par ailleurs, l'augmentation des carbonyles est un signe de dysfonctionnement cellulaire (**Cui et al., 2012**).

Les résultats de notre travail montrent des teneurs élevées en carbonyles au niveau du foie, du rein et du tissu adipeux, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D**. Par ailleurs, un effet bénéfique de l'extrait aqueux de *Z. album* sur l'oxydation protéique est noté.

En effet, des concentrations réduites en dérivés carbonylés sont observées au niveau tissulaire, témoignant d'une diminution de l'oxydation protéique et d'un fonctionnement cellulaire normal chez les rats traités avec l'extrait aqueux de *Z. album* comparés aux rats non traités. Des travaux sur des rats diabétiques traités par la deltaméthrine ont également confirmé l'effet bénéfique de l'extrait méthanolique de *Z. album* sur l'oxydation protéique (**Fériani et al., 2016**). D'autres travaux réalisés chez des rats hypercholestérolémiques traités avec l'extrait aqueux de *Citrus latifolia*, ont indiqué une réduction des concentrations en dérivés carbonylés dans le plasma, le foie, le cœur et le tissu adipeux, témoignant d'une diminution de l'oxydation protéique et d'un fonctionnement cellulaire normal (**Mir et al., 2015**). De même, **Srinivasan et Pari, (2012)** ont montré que les flavonoïdes agissent en tant qu'agent hépatoprotecteur puissant contre l'hépatotoxicité induite par augmentation de l'oxydation protéique chez des rats mâles Wistar.

Le glutathion (GSH) est vital au niveau intracellulaire, c'est agent de piégeage des radicaux libres et co-substrat de diverses enzymes. Le GSH est connu par son puissant pouvoir antioxydant (**Giustarini et al., 2017**). C'est l'antioxydant le plus important dans le contrôle du statut redox (**Lee et al., 2012**), et qui protège non seulement contre les radicaux libres, mais aussi contre les peroxydes (**Giustarini et al., 2018**). En outre, il joue un rôle important dans la dégradation du H₂O₂ mais aussi dans le processus d'oxydation de son état réduit GSH à sa forme oxydée GSSG. Il est actif contre les radicaux libres, les peroxydes et autres composés toxiques, et protège les cellules. Le GSH intervient dans le métabolisme, le catabolisme et le transport.

Nos résultats indiquent une augmentation des teneurs en GSH au niveau du foie, du cœur et du tissu adipeux. Des résultats similaires ont été observés par **Abdel-Haleem et al., (2017)**, qui ont noté que les concentrations du GSH sont diminuées chez les rats rendus hyperglycémiques par injection de STZ et sont considérablement rehaussées après la supplémentation d'un extrait alcoolique de *Tagetes lucida*. De plus, l'extrait méthanolique de Kimchi (une espèce de piment) entraîne une augmentation des concentrations de GSH dans le foie des souris nourries avec un régime enrichi en cholestérol (**Woo et al., 2017**).

La stimulation de l'augmentation du GSH pourrait être une réponse au contenu phytochimique de l'extrait de *Z. album* qui jouerait un rôle important dans la défense antioxydante. La réduction des concentrations en GSH est liée directement l'activité de la GSH-Px, du faite que le GSH est un substrat et cofacteur de la GSH-Px. La glycation associée au diabète peut inactiver l'activité de la GSH-Px en bloquant le site actif de l'enzyme. Le traitement avec l'extrait de *Z. album* diminue les teneurs plasmatiques en glucose, qui conduit à la réduction de la glycation, ce qui entraîne une importante augmentation du taux de GSH et de l'activité de la GSH-Px.

Plusieurs études portant sur la dysfonction endothéliale considèrent celle-ci comme étant une diminution de la bioactivité du monoxyde d'azote (NO) suite à une diminution de sa production ou à une augmentation de son utilisation. En effet, le NO est un facteur déterminant de la fonction endothéliale incriminée dans la régulation du tonus vasculaire (**Kraus et al., 2012**). Le NO est connu pour être à l'origine des désordres cardio-métaboliques (**King et al., 2015**). Divers travaux ont mis en évidence que le stress oxydant réduit la synthèse et la biodisponibilité du NO (**Lerman et al., 2005 ; Beaudeux et al., 2006 ; Durmus et al., 2008**). Il joue un rôle central dans le maintien de certaines réactions physiologiques, dans la pathogenèse des MCV et aussi dans le traitement cardiovasculaire (**Napoli et Ignarro, 2009**). Les pathologies cardiovasculaires sont accompagnées d'une biodisponibilité restreinte du NO (**Bian et al., 2008**). Les facteurs de risque cardiovasculaire augmentent le stress oxydant dans la paroi artérielle et perturbent de ce fait, la fonction vasomotrice dépendante de l'endothélium *via* le NO.

De plus, l'hypercholestérolémie perturbe l'ultrastructure et le fonctionnement des cavéoles des cellules endothéliales, et les régulations physiologiques de l'oxyde nitrique (**Heymes et al., 2005**). **Onody et al., (2003)**, ont rapporté que la consommation d'un régime supplémenté en cholestérol (2 %), pendant 8 semaines entraîne une diminution significative du NO au niveau du cœur chez le rat hypercholestérolémique comparé au rat normocholestérolémique. Cependant, le mécanisme impliqué dans la réduction du NO n'est pas encore bien établie. Une diminution de la production de NO peut être consécutive à une réduction de l'expression et/ou de l'activité enzymatique de la NO synthase endothéliale (eNOS), une réduction de la disponibilité de son substrat et/ou d'un ou de plusieurs cofacteurs essentiels à sa production (**Cuevas et Germain, 2004**).

En outre, au cours de l'hyperglycémie, une surproduction de superoxyde et de NO a été rapportée. Cette surproduction simultanée favorise la production d'un produit cytotoxique,

l'anion peroxynitrite (**Beckman et Koppenol, 1996**).

D'autre part, **Bouderbala et al., (2009)**, ont noté une augmentation du NO au niveau hépatique, cardiaque et adipocytaire chez le rat hypercholestérolémique traité avec un extrait aqueux d'*Ajuga iva* comparé au rat non traité. Ces auteurs ont suggéré une augmentation de la production et/ou une diminution de l'élimination du NO. Inversement, **Taleb-Senouci et al., (2009)** ont rapporté que des rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* présentent des concentrations plasmatique réduites en NO.

Dans notre étude, les teneurs en NO sont diminuées au niveau du foie, du cœur, du rein et du tissu adipeux chez tous les groupes traités avec l'extrait de *Z. album*. Ces résultats laissent suggérer que l'extrait de *Z. album* possède un effet protecteur contre la dysfonction endothéliale *via* des mécanismes sous-jacents comprenant la suppression du stress oxydatif vasculaire associé à une production d'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et une peroxydation lipidique atténuées. De plus, l'effet antihyperglycémiant et la réduction du stress oxydatif (*via* une diminution de la peroxydation lipidique et une activité accrue des enzymes antioxydantes) et la baisse de la production du No, entraînent la non-altération des fonctions endothéliales chez ces groupes.

Certaines études récentes ont montré les propriétés antioxydantes de l'acide urique (**Dhanesha et al., 2018**). En effet, c'est l'un des plus importants antioxydants, capable d'éliminer jusqu'à 60 % des radicaux libres produits (**Maiuolo et al., 2016**). Il est actuellement, l'antioxydant plasmatique le plus efficace en termes de réactivité avec les ERO et tout particulièrement avec le radical hydroxyle ($OH^\bullet$) (**Maiuolo et al., 2016**). En revanche, d'autres auteurs suggèrent que son augmentation lors d'un stress oxydant est un facteur prédictif indépendant de toutes les causes de mortalité chez les patients à haut risque de MCV (**Ndrepepa, 2018**).

L'augmentation de l'acide urique est associée à une élévation du risque cardiovasculaire et de mortalité dans la population générale (**Ndrepepa, 2018**). Cependant, bien que le mécanisme par lequel l'acide urique contribue à la pathogénèse des MCV ne soit pas clair, l'hyperuricémie est associée à des effets nuisibles sur la dysfonction endothéliale, le métabolisme oxydatif et l'adhérence plaquettaire (**Ishizaka et al., 2014 ; Souza-Junior et al., 2014**).

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines et provient des purines alimentaires, du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et de la purinosynthèse de *novo*.

Deux tiers de l'acide urique sont éliminés par voie rénale et un dernier tiers est éliminé par voie digestive. La régulation rénale de l'acide urique est donc essentielle, mais elle est également très complexe. En effet, elle dépend de nombreux transporteurs de nature différente (**Isnard Bagnis, 2013 ; Maiuolo et al., 2016**). La xanthine oxydase est une des principales sources de ces radicaux libres. Les dernières investigations ont révélé son implication dans plusieurs pathologies telles que le diabète et les MCV. L'inhibition de cette enzyme est une approche thérapeutique très utilisée dans le traitement ou la prévention de plusieurs maladies.

Des auteurs ont montré que les flavonoïdes agissent sur l'activité de la xanthine oxydase en inhibant à la fois la production de l'acide urique et celle du radical superoxyde (**Ndrepepa, 2018**) ; Nos résultats montrent que la supplémentation de l'extrait de *Z. album* atténue favorablement le risque cardiovasculaire puisque le taux d'acide urique est réduit, chez les groupes **HC, D, HC-D**. Similairement, **Abdel-Haleem et al., (2017)** ont noté chez des rats rendus diabétiques par STZ, que l'extrait de *Tagetes lucida* réduit significativement les concentrations en acide urique ; de plus, **Berzou et al., (2016)** ont observé une diminution de la concentration d'acide urique plasmatique chez des rats hypercholestérolémiques traités avec l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*.

D'après ces résultats, l'effet bénéfique de l'extrait de *Z. album* sur l'hypercholestérolémie, le diabète ou l'association des deux, pourrait suggérer que *Z. album* agirait en inhibant l'activité de cette xanthine oxydase.

Le stress oxydatif est un phénomène sous-jacent à l'hypercholestérolémie (**Schultz-Moreira et al., 2011**). En effet, **Lassoued et al., (2014)** ont indiqué que l'hypercholestérolémie est associée à la détérioration de l'état antioxydant, résultant de l'augmentation des taux des marqueurs de la peroxydation lipidique et une diminution de l'activité de quelques enzymes antioxydantes. De plus, un lien étroit entre stress oxydant et diabète est clairement admis, résultant d'une hyperproduction radicalaire associée à l'hyperglycémie et à une diminution des défenses antioxydantes (**Zein et al., 2013**). Une augmentation du stress oxydatif contribue au développement et la progression du diabète et de ses complications. Il est suggéré que l'hyperglycémie persistante entraîne l'accroissement de la production des ERO, de l'auto-oxydation du glucose et la glycation des protéines, qui conduisent à des lésions tissulaires (**Othman et al., 2017**).

Les systèmes antioxydants sont soit des molécules qui captent rapidement les ERO (anti-oxydants proprement dit), soit des systèmes enzymatiques qui catalysent la conversion des molécules pro-oxydantes (**Gutteridge et Halliwell, 2010**), dont l'anion superoxyde. L'organisme dispose d'enzymes antioxydantes telles que les superoxydes dismutases (SOD), les catalases (Cat), les glutathion réductases (GSSH-Red) et les glutathion peroxydases (GSH-Px), qui agissent à la source même de la réaction en chaîne induite par les ERO et constituent donc, le premier et l'un des principaux maillons du processus de défense contre les radicaux libres (**Matsuda et Shimomura, 2013 ; Forman et al., 2015**).

La SOD transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui est éliminé par la GSH-Px ou la CAT empêchant ainsi, la formation des radicaux libres oxygénés plus agressifs comme le peroxy-nitrite ou le radical hydroxyle (**Apak et al., 2016**). Elle assure ainsi la première ligne de défense contre le stress oxydant.

La CAT est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de la GSH-Px est limitée (**Forman et al., 2015 ; Hagymasi et al., 2015**).

Des études ont montré que les piègeurs de radicaux libres et antioxydants disponibles dans les végétaux sont capables de neutraliser les radicaux libres et de ce fait, sont utiles pour prévenir le diabète induit expérimentalement dans un modèle de rat (**Ezuruike et Prieto, 2014**). Les extraits de plantes sont une source riche en constituants phytochimiques bioactifs, qui exercent des effets anti-hyperglycémiques, anti-hypercholestérolémiques et/ou antioxydants (**Ezuruike et Prieto, 2014**).

Dans le cadre de notre étude, la consommation d'un régime enrichi en cholestérol (1 %) et l'induction du diabète par injection de STZ entraînent chez le rat, un stress oxydatif caractérisé par une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes. En effet, une importante activité des enzymes antioxydantes (GSH-Px, GSSH-Red, SOD et CAT) est observée au niveau de tous les tissus explorés après la supplémentation de l'extrait de *Z. album* chez les groupes HC, D, HC-D. Ces résultats concordent avec ceux de **Abdel-Haleem et al., (2017)**, qui ont observé une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, GSH-Px, GSSH-Red, CAT) au niveau du foie et des reins après injection de STZ et que l'extrait de *Tagetes lucida* améliore ces activités chez les rats diabétiques ; de plus **Feriani et al., (2016)**, ont noté une importante diminution de la peroxydation lipidique au niveau du pancréas chez des rats présentant une hyperglycémie induite par la deltaméthrine et une amélioration des activités de la SOD, CAT et GSH-Px après traitement avec l'extrait de *Z. album*. Pareillement, l'extrait éthanolique de *Memecylon edule* Roxb. possède un effet

positif sur les enzymes antioxydantes, telles que la SOD, la CAT et la GSH-Px chez des souris albinos nourris avec un régime enrichi en cholestérol (**Kuppusamy et al., 2015**) ; de même, **Berzou et al., (2014)** ont rapporté une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, GSH-Px et CAT) au niveau du foie et du cœur, chez des rats nourris avec un régime enrichi en cholestérol et traités avec l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum*.

L'effet protecteur de l'extrait de *Z. album* pourrait s'expliquer par sa capacité à réduire le niveau de stress oxydatif avec l'inhibition de la production des ERO. L'élévation de l'activité de la SOD avec l'extrait de *Z. album* suggère une élimination importante des $O_2^{\cdot-}$ et, par conséquent, une inhibition de la formation de radical hydroxyle ($\cdot OH$) ce qui peut protéger les tissus contre leurs effets préjudiciables. La SOD peut également convertir les $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 qui est décomposée en H_2O par la GSH-Px et la CAT. Chez les rats traités avec *Z. album* (**HC-Za, D-Za et HC-D-Za**), l'augmentation des activités GSH-Px, CAT et SOD semble inhiber la peroxydation des lipides, puisque les concentrations des TBARS sont réduites.

En raison de leur forte concentration en O_2 , plusieurs travaux ont montré la sensibilité des érythrocytes au stress oxydatif (**Okamoto et al., 2004**). De plus, la forte exposition des érythrocytes aux ERO induit une élévation de la lipoperoxydation, des altérations morphologiques et une déplétion du système antioxydant enzymatique (**Okamoto et al., 2004**). Ainsi, la peroxydation lipidique est directement liée à la gravité de l'hypercholestérolémie et de l'hyperglycémie permanente.

Dans cette étude, l'évaluation du statut oxydant après supplémentation en extrait de *Z. album* au niveau érythrocytaire montre une diminution de la peroxydation lipidique suite à la réduction des teneurs en TBARS ; de plus, les concentrations en GSH sont inversement augmentées. En outre, une amélioration de l'activité des enzymes antioxydantes des érythrocytes est notée, avec une augmentation significative des activités SOD et CAT, alors que les activités GSH-Px et GSSH-Red sont légèrement augmentées chez tous les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* (**HC-Za, D-Za et HC-D-Za**).

Zidan et al., (2016), ont rapporté une diminution des teneurs en TBARS et une augmentation des activités SOD et CAT ; cependant, les activités GSH-Px et GSSH-Red demeurent similaires chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux de *Portulaca oleracea*. Similairement, **Berzou et al., (2016)** ont observé que dans les érythrocytes, les concentrations des TBARS tendent à diminuer et les activités SOD

et CAT à augmenter tandis que les activités GSH-Px et GSSH-Red restent similaires, après traitement avec l'extrait aqueux de *Zygophyllum gaetulum* chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol (1 %).

Le screening phytochimique de *Z. album* a révélé la présence de flavonoïdes, connus pour leurs effets antioxydants et leur rôle dans la captation des radicaux libres prévenant ainsi contre la peroxydation des lipides. L'effet bénéfique de *Z. album* contre le stress oxydatif pourrait être corrélé à la présence de ces composants bioactifs.

Chez le rat hypercholestérolémique ou diabétique et/ou hypercholestérolémique-diabétique traité avec l'extrait aqueux de *Z. album*, le système de défense antioxydante est aussi efficace dans les érythrocytes que dans les autres tissus étudiés. Cet extrait est donc capable de réduire la peroxydation des lipides et par conséquent de prévenir contre les dommages induits par le stress oxydatif.

Le rôle clé de l'inflammation dans l'initiation et la progression des MCV est largement admis. Il est bien établi que la plupart des maladies chroniques de l'appareil cardio-vasculaire mais aussi d'autres organes sont associées ou déclenchées par l'inflammation (Steven *et al.*, 2015 ; Daiber *et al.*, 2017a, 2017b). Les médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), entre autres, ont été observées dans l'inflammation (Sreeja *et al.*, 2018). De plus, ces cytokines ont été indiquées comme étant les principaux médiateurs de la réponse inflammatoire aussi bien chez l'homme que chez les rongeurs (Sreeja *et al.*, 2018). Plusieurs de ces cytokines associées à des CRP élevées sont en corrélation positive avec les conséquences cardiovasculaires (Karbach *et al.*, 2014).

De même, il a été observé qu'une homocystéine élevée prédit un risque accru de maladie coronarienne (McCarty *et al.*, 2017). Par ailleurs, une homocystéine augmentée a été également corrélée avec l'élévation des teneurs en TNF- α et IL-6 (McCarty *et al.*, 2017). Il a été en outre proposé que l'IL-1 β est un véritable facteur de risque des MCV et qu'une homocystéine élevée peut servir de repère dans l'augmentation de l'activité de l'IL-1 β (Brito *et al.*, 2018 ; McCarty *et al.*, 2017). Aussi, il a également été proposé que l'homocystéine induit une inflammation, éventuellement en augmentant le stress oxydatif, cependant, le rôle de l'homocystéine dans le processus inflammatoire n'est pas entièrement clair (Pirchl *et al.*, 2012). Les effets pro-inflammatoires de l'homocystéine peuvent éventuellement s'appuyer sur l'induction de stress oxydatif et l'activation subséquente de NF κ B (Pirchl *et al.*, 2012).

Par ailleurs, les facteurs de risque des MCV tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète ont été clairement reliés à des processus inflammatoires (**Wenzel et al., 2017**). L'hypercholestérolémie produit des changements dans le statut pro- et anti-inflammatoire (**Yadav et al., 2018**). En effet, les taux plasmatiques en TNF- α et IL-6 sont couramment élevées chez les rats hypercholestérolémiques (**Sudhahar et al., 2007 ; Hassan et al., 2014 ; Chtourou et al., 2015**). Le rôle des cytokines inflammatoires dans l'hypercholestérolémie et ses complications a été montré (**Yadav et al., 2018**).

L'augmentation de la cholestérolémie entraîne une augmentation du niveau plasmatique de l'IL-10. La présence d'un stress causé par la mise en place de l'inflammation a été suggéré comme cause de l'augmentation de la production d'IL-10 (**Colina-Coca et al., 2017**). En outre, l'IL-10 a un impact puissant sur le métabolisme du cholestérol, elle stimule aussi bien l'absorption du cholestérol des lipoprotéines modifiées, que l'efflux du cholestérol de la cellule (**Han et al., 2010 ; Han et Boisvert, 2015 ; Zanchet et al., 2018**).

De nombreux marqueurs de l'inflammation associés à l'athérosclérose ont été décrits y compris les cytokines pro inflammatoires impliquées dans le processus athérosclérotique tels que IL-1, IL-6, TNF- α et CRP (**Zanchet et al., 2018**).

D'autre part, il a été noté que l'inflammation joue un rôle causal et potentiellement primordial dans le développement et l'installation du diabète (**Goldfine et Shoelson, 2017 ; Saltiel et Olefsky, 2017**). De plus, des concentrations élevées en biomarqueurs de l'inflammation tels que la CRP et l'IL-6 ont été associés au profil lipidique athérogène du diabète et sont prédictifs de l'évolution du diabète (**Liese et al., 2017 ; Verma et al., 2018**).

En outre, il a été suggéré que l'inflammation peut promouvoir l'insulino-résistance vasculaire comme mécanisme dans l'athérogenèse et le diabète (**Verma et al., 2018**). Il a été observé qu'une hyperglycémie prolongée conduit à l'activation de cascades pro-inflammatoires qui à leurs tour entraînent des dommages structurels de l'endothélium capillaire (**Brito et al., 2018**). Par ailleurs, il a été indiqué que l'insulino-résistance chez le DT2 est associée à un état pro-inflammatoire caractérisé par l'augmentation des niveaux de CRP et de l'IL6 (**Brito et al., 2018**). D'autre part, l'IL-1 β peut agir sur les hépatocytes pour élever le taux d'homocystéine plasmatique (**McCarty et al., 2017**).

En somme, l'inflammation associée à l'hypercholestérolémie et au diabète suscite de plus en plus d'intérêts, en raison de son implication dans le processus athérosclérotique et le développement des MCV (**Magnuson et al., 2015**).

La sécrétion de cytokines comme la TNF- α et l'IL-6 par le tissu adipeux aggrave la résistance à l'insuline et la lipolyse et qui pourraient accroître la production de glucose et des VLDL dans le foie et renforcer ainsi l'IR dans les muscles.

Par ailleurs, la production du TNF- α est augmentée par l'inflammation hépatique et adipocytaire (**Choi et al., 2012**). Le TNF- α dérive principalement du tissu adipeux et contribue au dysfonctionnement endothélial et à la résistance à l'insuline aussi bien chez l'Homme que le rat (**Ramírez Alvarado et Sánchez Roitz, 2012 ; Yida et al., 2015**).

Les mécanismes d'action du TNF- α ne sont pas encore bien élucidés mais il a été suggérer une diminution de l'ARNm de GLUT4 et une réduction du récepteur IRS (Insulin Receptor Substrate) (**Nieto-Vazquez et al., 2008**).

Notre étude met bien en évidence, l'effet négatif de l'hypercholestérolémie, du diabète ainsi que leur association sur le statut inflammatoire, chez les rats des groupes **HC**, **D** et **HC-D** puisqu'une élévation des marqueurs de l'inflammation avec augmentation des teneurs circulantes en CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 et homocystéine, a été notée. Ces anomalies semblent être concomitantes avec l'augmentation de la cholestérolémie et de la glycémie. Nos résultats sont en accord avec les travaux de **Yadav et al., (2018)** qui ont montré que le régime enrichi en cholestérol induit chez le rat Wistar, une inflammation systémique *via* une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires. Effectivement, cela a donné lieu à une synthèse accrue de TNF- α et IL-6 qui pourrait être due à l'augmentation du stress oxydatif par l'intermédiaire des cellules immunitaires activées (**Yadav et al., 2018**).

Il est bien établi que le cholestérol provoque une inflammation et les métabolites oxydés du cholestérol peuvent prendre part à la stimulation de l'expression des marqueurs de l'inflammation (**Pirchl et al., 2012**). De plus, l'homocystéine agit contre l'inflammation induite par le cholestérol *in vivo* chez le rat. Cet effet pourrait être médié par un processus lié à l'activateur du plasminogène tissulaire (**Pirchl et al., 2012**). Par ailleurs, les travaux de **Feriani et al., (2016)** ont également montré qu'un diabète induit chez le rat par la deltaméthrine entraîne une inflammation avec des teneurs élevées en CRP et TNF- α .

Notre étude montre des teneurs réduites en CRP, TNF- α , IL-1 β et IL-6 ainsi qu'en homocystéine après traitement avec l'extrait aqueux de *Z. album*.

Ces résultats convergent vers ceux obtenus par **Feriani et al., (2016)** qui ont rapporté que l'extrait éthanolique de *Z. album* entraîne une réduction de l'inflammation qui se manifeste par une diminution des teneurs en CRP et TNF- α chez le rat diabétique. En outre,

l'extrait aqueux lyophilisé de *Anvillea radiata* a montré une forte activité anti-inflammatoire chez des souris nourries avec un régime riche en lipides (**Kandouli et al., 2017**).

Cela suggère que l'apport en composés polyphénoliques de l'extrait de *Z. album* dans le régime semble être bénéfique dans la limitation du développement de l'inflammation systémique. En effet, les composés polyphénoliques ont été identifiés dans diverses espèces de plantes et ces composés ont été associés à leurs activités et leurs effets protecteurs contre l'inflammation (**Sreeja et al., 2018**).

Des études récentes ont rapporté que des extraits de plantes peuvent servir de double matériau hypoglycémique et anti-inflammatoire (**Heyman et al., 2014**), ou pourraient être utilisés comme traitements hypolipémians agissant peut-être sur des voies cellulaires impliquées dans l'expression de l'adipogénèse (**Lee et al., 2014**).

Par ailleurs, les travaux de **Kim et al., (2004)** ont montré que les flavonoïdes possèdent une activité anti-inflammatoire aussi bien *in vitro* que *in vivo* via l'inhibition de la production des IL-1 β , IL-6 et TNF- α . L'extrait de *Crateva nurvala* a également montré, en raison de sa richesse en flavonoïdes, qu'il exerce un effet anti-inflammatoire remarquable chez le rat (**Choucry et al., 2018**). Les flavonoïdes expriment leur activité anti-inflammatoire, en partie, par la modulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires tels que la cyclo-oxygénase-2, les oxydes nitriques synthases et plusieurs cytokines (**Choucry et al., 2018**).

Conclusion & Perspectives

Compte tenu de la problématique de recherche relative aux maladies cardiovasculaires définie dans cette thèse, l'objectif principal de ce travail est d'étudier le potentiel biologique d'un extrait aqueux de *Zygophyllum album* (Zygophyllacées) à travers la détermination de l'homéostasie glycémique, du profil lipidique et des statuts redox et inflammatoire, chez des rats Wistar rendus hypercholestérolémiques et diabétiques.

Les résultats obtenus révèlent que le traitement avec l'extrait de *Z. album* n'entraîne aucune différence significative de la croissance pondérale et de la consommation alimentaire chez les rats hypercholestérolémiques (**HC**) et hypercholestérolémiques-diabétiques (**HC-D**). Toutefois, celles-ci sont augmentées chez le groupe diabétique (**D**). L'extrait de *Z. album* semble être bien accepté par les rats puisque la consommation alimentaire est augmentée chez le groupe diabétique traité (**D-Za**) et est stable chez les groupes **HC** et **HC-D**, traités ou non.

Une réduction du poids relatif du foie et du tissu adipeux est notée après supplémentation de *Z. album* chez les groupes étudiés. Ceci, suggère une augmentation des processus cataboliques qui résulterait d'une diminution de l'insuline et/ou de la captation du glucose dans les hépatocytes en plus d'une réduction des lipides totaux hépatiques, atténuant ainsi la stéatose hépatique provoquée expérimentalement. Ces résultats permettent de conclure que l'extrait de *Z. album* augmente efficacement la capacité du foie à excréter l'excès lipidique.

Les résultats relatifs aux effets de l'extrait aqueux de *Z. album* sur les marqueurs du diabète montrent une diminution significative de la glycémie et de l'insulinémie chez les groupes diabétiques traités (**D-Za** et **HC-D-Za**) comparés aux groupes non traités. En outre, une meilleure sensibilité à l'insuline avec un indice HOMA plus faible est obtenue chez le groupe diabétique traité. Néanmoins, cet indice est augmenté chez le groupe **HC-D-Za vs HC-D**. De plus, l'extrait aqueux de *Z. album* entraîne une réduction de l'HbA_{1c}, indicateur fiable de l'évolution du diabète, chez le groupe **D**, probablement par diminution des résidus du glucose circulants, puisqu'un effet hypoglycémiant est observé.

L'extrait de *Z. album* permet à court terme d'atténuer les anomalies du métabolisme glucidique, en assurant un meilleur équilibre glycémique, probablement de par une utilisation très active du glucose par les tissus périphériques. On peut également suggérer que l'effet hypoglycémiant de l'extrait de *Z. album* est probablement dû à des mécanismes extra-pancréatiques ainsi qu'à une stimulation de la production de l'insuline.

Chez le rat diabétique et/ou hypercholestérolémique traité avec *Z. album* comparé au rat non traité, les concentrations plasmatiques en urée et en créatinine sont diminuées, ce qui témoigne d'une amélioration du fonctionnement rénal.

Par ailleurs, l'extrait aqueux de *Z. album* induit une réduction des teneurs en triglycérides au niveau plasmatique et hépatique chez les groupes traités. De même, les concentrations en cholestérol au niveau du foie sont diminuées chez les groupes **HC-Za**, **D-Za** et **HC-D-Za** alors que seul le groupe **HC-Za** présente une réduction du cholestérol plasmatique.

L'hypotriglycémie observée après supplémentation de *Z. album* est liée d'une part, à la diminution de la production des TG par le foie et, d'autre part, à la baisse des TG des VLDL par augmentation probable de leur catabolisme. De plus, la baisse significative des concentrations en HDL₃-PL (substrat de la LCAT) et en HDL₃-CL chez les groupes hypercholestérolémiques ainsi que l'enrichissement des HDL₂ en esters de cholestérol chez le groupe **HC-D-Za**, laisse suggérer une amélioration de la voie anti-athérogène de par, l'efficacité de l'action d'estérification de la LCAT. En outre, le traitement induit une augmentation des taux circulants d'apo A-1 (cofacteur activateur de la LCAT), ce qui est en faveur d'une réduction du risque cardiovasculaire.

Ces résultats montrent que *Z. album* atténue les altérations lipidiques et lipoprotéiques probablement *via* sa composition phytochimique.

Nos résultats montrent également que *Z. album* atténue l'attaque radicalaire en réduisant les marqueurs de la peroxydation lipidique et de l'oxydation protéique. En effet, les teneurs des TBARS sont réduites au niveau des érythrocytes, des lipoprotéines et dans la plupart des tissus chez les groupes traités avec la diminution des carbonyles tissulaires et par conséquent protège les tissus des effets délétères des espèces réactives de l'oxygène. Elle agit aussi favorablement sur d'autres marqueurs du stress oxydatif au niveau plasmatique en diminuant les teneurs en acide urique ainsi que l'activité ASAT et ALAT.

De plus, le système de défense antioxydant enzymatique et non enzymatique mis en place semble agir plus efficacement puisque les activités des enzymes antioxydantes (CAT, SOD, GSSH-Red et GSH-Px) et les concentrations en GSH tissulaires et érythrocytaires sont élevées, après 28 jours de traitement.

De même, *Z. album* stimule de façon similaire l'activité de la paraoxonase1 plasmatique et celle des sous fractions HDL protégeant les LDL de l'oxydation. En outre, une amélioration de la biodisponibilité du NO au niveau des différents tissus étudiés est

constatée ce qui laisse suggérer, une amélioration de la voie de production/biodisponibilité du NO corrigeant par conséquent la dysfonction endothéliale. L'importante activité antioxydante de l'extrait aqueux de *Z. album* serait probablement due aux flavonoïdes et tanins révélés suite à l'analyse phytochimique de l'extrait.

L'extrait de *Z. album* exerce une action anti-inflammatoire en améliorant le profil des cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) et en réduisant les taux de CRP et de l'homocystéine. Ceci suggère que l'apport en composés polyphénoliques contenus dans l'extrait de *Z. album* semble être favorable dans l'amélioration de l'inflammation systémique.

En conclusion, il apparaît que l'extrait de Z. album est bénéfique pour la modulation du risque cardiovasculaire lié à l'hypercholestérolémie et/ou au diabète en :

- ***Corrigeant la dyslipidémie et le déséquilibre glycémique,***
- ***Améliorant la fonction rénale,***
- ***Atténuant l'attaque radicalaire,***
- ***Améliorant le processus anti-inflammatoire.***

Ceci peut être une cible thérapeutique prometteuse dans la réduction des complications liées à l'hypercholestérolémie et/ou au diabète.

Des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différents effets observés. Par conséquent, ce travail pourrait être complété par:

- ✧ L'isolement et l'identification des composés bioactifs de la plante responsables des effets hypoglycémisants, hypolipémisants et antioxydants,
- ✧ La détermination des teneurs en acides biliaires et en stérols neutres fécaux,
- ✧ L'estimation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme du cholestérol à savoir: la cholestérol 7 α -hydroxylase (synthèse des acides biliaires), l'hydroxy-méthyl-glutaryl-Co A réductase (HMG-CoA réductase) (synthèse du cholestérol endogène) et l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) (estérification cholestérol au niveau cellulaire),
- ✧ La détermination des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme des triglycérides, en particulier la lipoprotéine lipase (LPL) et la triglycéride lipase hépatique (HTGL),
- ✧ Le dosage des molécules biologiques antioxydantes comme les oligoéléments (zinc, sélénium, cuivre) et les vitamines (vit E, vit C et les caroténoïdes).

Références Bibliographiques

-A-

Abd Elhalim, M.E., Abo Alatta, O.K., Habib, S.A. et Abd Elbar, O.H. (2016), "The anatomical features of the desert halophytes *Zygophyllum album* L.F. and *Nitraria retusa* (Forssk.)" Asch, *Ann Agric Sci*, Vol. 61 No. 1, pp. 97-104.

Abdel-Haleem, S.A., Ibrahim, A.Y., Ismail, R.F., Shaffie, N.M., Hendawy, S.F. et Omer, E.A. (2017), "In-vivo hypoglycemic and hypolipidemic properties of *Tagetes lucida* alcoholic extract in streptozotocin-induced hyperglycemic Wistar albino rats", *Ann Agric Sci*, Vol. 62, pp. 169-181.

Abdulazeez, S.S. (2014), "Effects of freeze-dried *Fragaria ananassa* powder on alloxan induced diabetic complications in Wistar rats", *J Taibah Univ Sci*, Vol. 9 No. 4, pp. 268-273.

Abo-Elmatty, D.M., Essawy, S.S., Badr, J.M. et Sterner, O. (2013), "Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Urtica pilulifera* extracts in type 2 diabetic rats", *J Ethnopharmacol*, Vol. 145 No. 1, pp. 269-277.

Achi, N.K., Ohaeri, O.C., Ijeh, I.I. et Eleazu, C. (2017), "Modulation of the lipid profile and insulin levels of streptozotocin induced diabetic rats by ethanol extract of *Cnidioscolus aconitifolius* leaves and some fractions: Effect on the oral glucose tolerance of normoglycemic rats", *Biomed Pharmacother*, Vol. 86, pp. 562-569.

Adamopoulos, P.N., Papamichael, C.M., Zampelas, A. et Mouloupoulos, S.D. (1996), "Cholesterol and unsaturated fat diets influence lipid and glucose concentrations in rats", *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, Vol. 113 No. 3, pp. 659-663.

Adefegha, S.A., Oboh, G., Adefegha, O.M. et Henle, T. (2016), "Alligator pepper/Grain of Paradise (*Aframomum melegueta*) modulates Angiotensin-I converting enzyme activity, lipid profile and oxidative imbalances in a rat model of hypercholesterolemia", *Pathophysiology*, Vol. 23 No. 3, pp. 191-202.

Afolayan, A.J., Eis, A., Teng, R.J., Bakhutashvili, I., Kaul, S., Davis, J.M., et al. (2012), "Decreases in manganese superoxide dismutase expression and activity contribute to oxidative stress in persistent pulmonary hypertension of the newborn", *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, Vol. 303 No. 10, pp. L870-L879.

Akashi, M., Matsumura, R., Matsuo, T., Kubo, Y., Komoda, H. et Node, K. (2017), "Hypercholesterolemia Causes Circadian Dysfunction: A Potential Risk Factor for Cardiovascular Disease", *E Bio Medicine*, Vol. 20, pp. 127-136.

Al-Attar, A.M. et Alsalmi, F.A. (2017), "Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats", *Saudi Journal of Biological Sciences*, Available online 7 March 2017, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.03.002>.

Albers, J.J., Kennedy, H. et Marcovina, S.M. (2011), "Evaluation of a new homogenous method for detection of small dense LDL cholesterol: Comparison with the LDL cholesterol profile obtained by density gradient ultracentrifugation", *Clin Chim Acta*, Vol. 412 No. 7-8, pp. 556-561.

Alezandro, M.R., Granato, D. et Genovese, M.I. (2013), "Jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg), a Brazilian grape-like fruit, improves plasma lipid profile in streptozotocin-

mediated oxidative stress in diabetic rats”, *Food Research International*, Vol. 54 No. 1, pp. 650-659.

Alowaiesha, B., Singha, Z., Fangc, Z. et Kailisd, S.G. (2018), “Harvest time impacts the fatty acid compositions, phenolic compounds and sensory attributes of Frantoio and Manzanilla olive oil”, *Scientia Horticulturae*, Vol. 234, pp. 74-80.

Altenhöfer, S., Witte, I., Teiber, J.F., *et al.* (2010), “One enzyme, two functions: PON2 prevents mitochondrial superoxide formation and apoptosis independent from its lactonase activity”, *J Biol Chem*, Vol. 285 No. 32, pp. 24398-24403.

Amaya-Cruz, D.M., Rodríguez-González, S., Pérez-Ramírez, I. F., Loarca-Piña, G., Amaya-Llano, S., Gallegos-Corona, M.A. et Reynoso-Camacho, R. (2015), “Juice by-products as a source of dietary fibre and antioxidants and their effect on hepatic steatosis”, *J Funct Foods*, Vol. 17, pp. 93-102.

American Diabetes Association (ADA). (2017), “Classification and Diagnosis of Diabetes”, *Diabetes Care*, Vol. 40 (Supplement 1), pp. S11-S24.

American Heart Association. (2017), “Prevention and Treatment of High Cholesterol (Hyperlipidemia)”, *American Heart Association*, Dallas.

Andreadou, E.K., Iliodromitis, Lazou, A., Görbe, A., Giricz, Z., Schulz, R. *et al.* (2017), “Effect of hypercholesterolemia on myocardial function, ischemia-reperfusion injury and cardio protection by preconditioning, post conditioning and remote conditioning”, *Br J Pharmacol*, Vol. 174 No. 2, pp. 1555-1569.

AOAC. (1990), “Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemist International”, *15th Ed AOAC International*, Arlinton, Virginia, (USA).

AOAC. (1995), “Official Methods of Analysis”, *16th Ed AOAC International*, Gaithersburg, MD, sec. 33.2.11, Method 991.20.

Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K. et Capanoglu, E. (2016), “Antioxidant activity/capacity measurement. 1.Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays”, *J Agric Food Chem*, Vol. 64, pp. 997-1027.

APG III. (2009), “An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III”, *Bot J Linn Soc*, Vol. 161 No. 2, pp. 105-121.

Arafa, H.M. (2005), “Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats”, *Med Sci Monit*, Vol. 11 No. 7, pp. BR228-234.

Arhab, R. (2007), “Etude de la fermentescibilité *in vitro* et de la digestibilité *in vivo* de végétaux des zones arides et de sous-produits de l’agronomie saharienne par l’estimation de l’activité métabolique du microbiote ruminal d’ovins”, *Thèse de Doctorat. Université Mentouri Constantine*. Algérie.

Arrieta, F., Iglesias, P., Pedro-Botet, J., Becerra, A., Ortega, E., Obaya, J.C. *et al.* (2018), “Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2018)”, *Clin Invest Arterioscler*, Vol. 30 No. 3, pp. 137-153.

Atashak, S., Azizbeigi, K., Azarbayjani, A.M., Stannard, S.R., Dehghan, F. et Soori, R. (2017), "Changes of stress proteins and oxidative stress indices with progressive exercise training in elderly men", *Science & Sports*, Vol. 32, No. 3, pp. 152-159.

Augustin, A.J. (2010), "Oxidative tissue damage", *Klin Monbl Augenheilkd*, Vol. 227, pp. 90-98.

Ayad, R., Rahai, M., Azouzi, S., Louaar, S., Dendougui, H., Akkal, S. et Medjroubi, K. (2012), "Phytochemical investigation of the endemic plant *Zygophyllum cornutum*", *Chem Nat Compd*, Vol. 48 No. 2, pp. 313-314.

Azzi, A. (2018), "Many tocopherols, one vitamin", *Mol Aspects Med*, Vol. 61, pp. 92-103.

Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F.Z., Benmehdi, H. et Belkacem, N. (2012), "Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria", *J Med Plant Res*, Vol. 6 No. 10, pp. 2041-2050.

-B-

Bading Taika, B., Bouckandou, M., Souza, A., Bourobou Bourobou, H.P., MacKenzie, L.S. et Lione, L. (2018), "An overview of anti-diabetic plants used in Gabon: Pharmacology and Toxicology", *J Ethnopharmacol*, Vol. 216, pp. 203-228.

Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L.E., Reith, C., Bhala, N. *et al.* (2010), "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: ameta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials", *Lancet*, Vol. 376 No. 9753, pp. 1670-1681.

Balligand, J.L., Feron, O. et Dessy, C. (2009), "eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues", *Physiol Rev*, Vol. 89 No. 2, pp. 481-534.

Bansal, M. et Jaswal, S. (2009), "Hypercholesterolemia induced oxidative stress is reduced in rats with diets enriched with supplement from *Dunaliella salina*", *Am J Bio Sci*, Vol. 1 No. 3, pp. 196-204.

Barros, A.I, Nunes, F.M., Gonçalves, B., Bennett, R.N., Silvan, A.P. (2011), "Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.)", *Food Chem*, Vol. 128 No. 1, pp.165-172.

Beaudeau, J., Delattre, J., Therond, P., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A. et Peynet, J. (2006), "Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose", *Immuno-Anal Biol Spe*, Vol. 21 No. 3, pp. 144-150.

Beckman, J.S. et Koppenol, W.H. (1996), "Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly", *Am J Physiol*, Vol. 271 No. 5 Pt. 1, pp. C1424-C1437.

Bedekar, A., Shah, K. et Koffas, M. (2010), "Natural products for type II diabetes treatment", *Adv Appl Microbiol*, Vol. 71, pp. 21-73.

- Békro, Y.A., Békro, M.J.A., Boua, B.B., Tra-Bi, F.H. et Ehile, E.E. (2007), "Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Baill.) Herend. Et Zarucchi (*Caesalpinaceae*)", *Sciences et Nature*, Vol. 4 No. 2, pp. 217-225.
- Belguidoum, M., Dendougui, H. et Kendour, Z. (2015), "In vitro antioxidant properties and phenolic contents of *Zygophyllum album* L. from Algeria", *J Chem Pharmaceutical Res*, Vol. 7 No. 1, pp. 510-514.
- Belmimoun, A. (2016), "Evaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne des extraits de quelques plantes aromatiques et médicinales", *Thèse de Doctorat 3ème cycle En Sciences Biologiques, Université de Mascara, Algérie*.
- Belmimoun, A., Meddah, B., Sid Elarbi, K. et Sonnet, P. (2017), "Phytochemical study of *Zygophyllum album* extract", *Int J Eng Sci Manag Res*, Vol. 4 No. 5, pp. 1-10.
- Benaicheta, N., Labbaci, F.Z., Bouchenak, M. et Boukortt, F.O. (2016), "Effect of sardine proteins on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and lecithin: cholesterol acyltransferase activity, in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats", *Br J Nutr*, Vol. 115 No. 1, pp. 6-13.
- Benarba, B., Belabid, L., Righi, K., Bekkar, A.A., Elouissi, M., Khaldi, A. et Hamimed, A. (2015), "Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers in Mascara (North West of Algeria)", *J Ethnopharmacol*, Vol. 4 No. 175, pp. 626-637.
- Bendinelli, B., Masala, G., Saieva, C., Salvini, S., Calónico, C., Sacerdote, C., Agnoli, C., Grioni, S., Frasca, G., Mattiello, A., Chiodini, P., Tumino, R., Vineis, P., Palli, D. et Panico, S. (2011), "Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study", *Am J Clin Nutr*, Vol. 93, pp. 275-283.
- Benhamou, N. (2011), "Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien", *Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, Algérie*.
- Benhamou, N., Atik-Bekkara, F. et Kadifkova-Panovska, T. (2009), "Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*", *CR Chimie*, Vol. 12, pp. 1259-1266.
- Benyahia-Mostefaoui, A., Dehiba, F., Boualga, A., Taleb-Senouci, D. et Lamri- Senhadji, M.Y. (2014), "Milk lipids and sardine oil intake modulate differently enzymatic antioxidant defense in rats fed an atherogenic diet", *J Exper Integ Med*, Vol. 4 No. 2, pp. 115-121.
- Berrouiguet, A.Y., Benyoucef, M., Meguenni, K. et Brouri, M. (2009), "Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie)", *Médecine des maladies Métaboliques*, Vol. 3 No. 3, pp. 313-319.
- Berzou, S., Krouf, D., Dida, N., Taleb-Senouci, D. et Guenzet, A. (2016), "Effects of *Zygophyllum gaetulum* Aqueous Extract on Erythrocytes Lipid Peroxidation and Paraoxonase 1 Activity in Hypercholesterolemic Rats", *Int J Pharmacog Phytochem Res*, Vol. 8 No. 10, pp. 1689-1694.
- Berzou, S., Taleb-Senouci, D., Guenzet, A. et Krouf, D. (2014), "*Zygophyllum gaetulum* attenuates hypercholesterolemia and protects against oxidative stress in rats fed a high-cholesterol diet", *J Exp Integr Med*, Vol. 4 No. 4, pp. 255-260.

- Betanzos-Cabrera, G., Guerrero-Solano, J.A., Martínez-Pérez, M.M., Calderón-Ramos, Z.G., Belefant-Miller, H., Cancino-Diaz, J.C. (2011), "Pomegranate juice increases levels of paraoxonase1 (PON1) expression and enzymatic activity in streptozotocin-induced diabetic mice fed with a high-fat diet", *Food Res Int*, Vol. 44 No. 5, pp. 1381-1385.
- Bian, K., Doursout, M.F. et Murad, F. (2008), "Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases", *J Clin Hypertens*, Vol. 10 No. 4, pp. 304-310.
- Bissé, A. et Abraham, E.C. (1985), "New less temperature sensitive microchromatographic method for the separation and quantification of glycosylated hemoglobin using a non-cyanide buffer system", *J Chromatogr*, Vol. 344, pp. 81-91.
- Bjørklund, G. et Chirumbolo, S. (2017), "Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health", *Nutrition*, Vol. 33, pp. 311-321.
- Blankenberg, S., Rupprecht, H.J., Bickel, C. et al. (2003), "AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease", *N Engl J Med*, Vol. 349, pp. 1605-1613.
- Boodhwani, M. et Sellke, F.W. (2009), "Therapeutic angiogenesis in diabetes and hypercholesterolemia: influence of oxidative stress", *Antioxid Redox Signal*, Vol. 11 No. 8, pp. 1945-1959.
- Böse, D., Leineweber, K., Konorza, T., Zahn, A., Bröcker-Preuss, M., Mann, K. et al. (2007), "Release of TNF-alpha during stent implantation into saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its relation to plaque extrusion and restenosis", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 292 No. 5, pp. H2295-2299.
- Bouasla, A. et Bouasla, I. (2017), "Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria", *Phytomedicine*, Vol. 36, pp. 68-81.
- Bouderbala, S., Lamri-Senhadj, M., Prost, M.J., Lacaille-Dubois, M.A. et Bouchenak, M. (2008), "Changes in antioxidant defense status in hypercholesterolemic rats treated with *Ajuga iva*" *Phytomedicine*, Vol. 15 No. 6-7, pp. 453-461.
- Bouderbala, S., Lamri-Senhadj, M., Boualga, A., Belleville, J., Prost J. et Bouchenak, M. (2009), "Reverse cholesterol transport in hypercholesterolemic rats fed different proteins and lipids origins", *Nutrition & Food Science*, Vol. 39 No. 2, pp. 128-141.
- Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri D., Hendel, N., Benkhalel, A. et Ruberto, G. (2013), "Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey", *J Ethnopharmacol*, Vol. 148, pp. 395-402.
- Boughrara, B. et Belgacem, L. (2016), "Ethnobotanical study close to the population of the extreme north east of Algeria: The municipalities of El Kala National Park (EKNP)", *Ind Crops Prod*, Vol. 88, pp. 2-7.
- Boumaza, A. (2009), "Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* coss contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation", *Thèse de magister en Biologie Cellulaire et Moléculaire*, Université de Constantine, Algérie.
- Bowman, G.L., Shannon, J., Frei, B., Kaye, J.A. et Quinn, J.F. (2010), "Uric Acid as a CNS Antioxidant", *J Alzheimers Dis*, Vol. 19 No. 4, pp. 1331-1336.

Bretón-Romero, R. et Lamas, S. (2014), “Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells”, *Redox Biology*, Vol. 2 No. 1, pp. 529-534.

Brito, P., Costa, J., Gomes, N., Costa, S., Correia-Pinto, J. et Silva, R. (2018), “Serological inflammatory factors as biomarkers for anatomic response in diabetic macular edema treated with anti-VEGF”, *J Diabetes Complications*, Vol. 32 No. 7, pp. 643-649.

Brown, J.M., Grosso, M.A., Terada, L.S., Beehler, C.J., Toth, K.M., Whitman, G.J., Harken, A.H. et Repine, J.E. (1989), “Erythrocytes decrease myocardial hydrogen peroxide levels and reperfusion injury”, *Am J Physiol*, Vol. 256, pp. H584-H588.

Brown, K.A., Chu, Y., Lund, D.D., Heistad, D.D. et Faraci, F.M. (2006), “Gene transfer of extracellular superoxide dismutase protects against vascular dysfunction with aging”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 290 No. 6, pp. H2600-2605.

Buijsse, B., Feskens, E.J.M., Kwape, L., Kok, F.J. et Kromhout, D. (2008), “Both a- and b carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men”, *J Nutr*, Vol. 138 No. 2, pp. 344-350.

Bulua, A.C., Simon, A., Maddipati, R., Pelletier, M., Park, H., Kim, K.Y. *et al.* (2011), “Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1- associated periodic syndrome (TRAPS)”, *J Exp Med*, Vol. 208 No. 3, pp. 519-533.

Bursill, C.A., Abbey, M. et Roach, P.D. (2007), “Green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and up regulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit”, *Atherosclerosis*, Vol. 193 No. 1, pp. 86-93.

Burstein, M., Fine, A., Atger, V., Wirbel, E. et Girard-Globa, A. (1989). “Rapid method for isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation”, *Biochimie*, Vol. 71 No. 6, pp. 741-746.

Burstein, M., Scholnick, H.R. and Morfin, R. (1970), “Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions”, *J Lipid Res*, Vol. 11 No. 6, pp. 583-595.

Butler, R., Morris, A.D., Belch, J.J. et Hill, A. (2000), “Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension”, *Hypertension*, Vol. 35 No. 3, 746-751.

Byon, C.H., Heath, J.M. et Chen, Y. (2016), “Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells”, *Redox Biology*, Vol. 9, pp. 244-253.

-C-

Cacho, J., Sevillano, J., de Castro, J., Herrera, E. et Ramos, M.P. (2008), “Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 295 No. 5, pp. 1269-1276.

Calvo, M.I. et Cavero, R.Y. (2014), “Medicinal plants used for cardiovascular diseases in Navarra and their validation from Official sources”, *J Ethnopharmacol*, Vol. 157, pp. 268-273.

- Canuto-Belmiro, T.M., Fernandes-Pereira, C. et Silveira-Paim, A.P. (2018), "Red wines from South America: Content of phenolic compounds and chemometric distinction by origin", *Microchem J*, Vol. 133, pp. 114-120.
- Carlberg, I. et Mannervik, B. (1985), "Glutathione reductase", *Methods Enzymol*, Vol. 113, pp. 484-490.
- Cavalcanti Neto, M.P., Aquino, J.S., Romao da Silva, L.F. *et al.* (2018), "Gut microbiota and probiotics intervention: a potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease?", *Pharmacol Res*, Vol. 130, pp. 152-163.
- Cazarolli, L.H., Zanatta, L., Alberton, E.H., Figueiredo, M.S., Folador, P., et Damazio, R.G. (2008), "Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis", *Mini-Rev Med Chem.*, Vol. 8 No. 10, pp. 1032-1038.
- César, T.B., Oliveira, M.R., Mesquita, C.H. et Maranhão, R.C. (2006), "High cholesterol intake modifies chylomicron metabolism in normolipidemic young men", *J Nutr*, Vol. 136 No. 4, pp. 971-976.
- Cesari, L., Namysl, S., Canabady-Rochelle, L. et Mutelet, F. (2017), "Phase equilibria of phenolic compounds in water or ethanol", *Fluid Phase Equilibria*, Vol. 453 No.15, pp. 58-66.
- Chattopadhyay, M., Khemka, V.K., Chatterjee, G., Ganguly, A., Mukhopadhyay, S. et Chakrabarti, S. (2015), "Enhanced ROS production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects", *Mol Cell Biochem*, Vol. 399 No. 1-2, pp. 95-103.
- Chávez-Sánchez, L., Espinosa-Luna, J.E., Chávez-Rueda, K., Legorreta-Haquet, M.V., Montoya-Díaz, E. et Blanco-Favela, F., (2014), "Innate immune system cells in atherosclerosis", *Arch Med Res*, Vol. 45 No. 1, pp. 1-14.
- Chen, F., Haigh, S., Barman, S. et Fulton, D.J. (2012a), "From form to function: the role of Nox4 in the Cardiovascular system", *Front Physiol*, Vol. 3, p. 412.
- Chen, A. et Lacko, M. (1986), "Determination of endogenous cholesterol esterification by Lecithin: cholesterol acyltransferase in plasma", *Methods in Enzymol*, Vol. 129, pp. 781-782.
- Chen, A.F., Chen, D.D., Daiber, A., Faraci, F.M., Li, H., Rembold, C.M. et Laher, I. (2012b), "Free radical biology of the cardiovascular system", *Clin Sci (Lond)*, Vol. 123 No. 2, pp.73-91.
- Chen, C., Jiang, J., Lü, J.M., Chai, H., Wang, X., Lin, P.H. *et al.* (2010a), "Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 299 No. 1, pp. H193-201.
- Chen, S.J., Li, S.Y., Shih, C.C., Liao, M.H. et Wu, C.C. (2010b), "NO contributes to abnormal vascular calcium regulation and reactivity induced by peritonitis associated septic shock in rats", *Shock*, Vol. 33, pp. 473-478.
- Chenni, A., Ait Yahia, D., Boukortt, F.O., Prost, J., Lacaille-Dubois, M.A. et Bouchenak, M. (2007), "Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid and tissue antioxidant status in rats fed a high-cholesterol diet", *J Ethnopharmacol*, Vol. 109, pp. 207-213.

Chiang, C.E. *et al.* (2018), “2018 consensus of the Taiwan Society of Cardiology and the Diabetes Association of Republic of China (Taiwan) on the pharmacological management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases”, *Journal of the Chinese Medical Association*, Vol. 81 No. 3, pp. 189-222.

Choi, J.J., Park, M.Y., Lee, H.J., Yoon, D.Y., Lim, Y., Hyun, J.W., Zouboulis, C.C. et Jin, M. (2012), “TNF- α increases lipogenesis via JNK and PI3K/Akt pathways in SZ95 human sebocytes”, *J Dermatol Sci*, Vol. 65 No. 3, pp. 179-188.

Choucry, M.A., Khalil, M.N.A. et El Awdan, S.A. (2018), “Protective action of *Crateva nurvala* Buch. Ham extracts against renal ischaemia reperfusion injury in rats via antioxidant and anti-inflammatory activities”, *J Ethnopharmacol*, Vol. 214, pp. 47-57.

Chtourou, Y., Fetoui, H., Jemai, R., Bem, Slima A., Makni, M., et Gdoura, R. (2015), “Naringenin reduces cholesterol-induced hepatic inflammation in rats by modulating matrix metalloproteinases-2,9 via inhibition of nuclear factor κ B pathway”, *Eur J Pharmacol*, Vol. 746, pp. 96-105.

Colina-Coca, C., González-Peña, D., de Ancos, B. et Sánchez-Moreno C. (2017), “Dietary onion ameliorates antioxidant defence, inflammatory response, and cardiovascular risk biomarkers in hypercholesterolemic Wistar rats”, *J Funct Foods*, Vol. 36, pp. 300-309.

Cooke, A.L., Morris, J., Melchior, J.T., Street, S.E., Jerome, W.G., Huang, R., Herr, A.B., Smith, L.E., Segrest, J.P., Remaley, A.T., Shah, A.S., Thompson, T.B. et Davidson, W.S. (2018), “A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL”, *J Lipid Res*, Vol. 59 No. 7, pp. 1244-1255.

Cortas, N. et Wakid, N. (1990), “Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method”, *Clin Chem*, Vol. 36 No. 8 Pt 1, pp. 1440-1443.

Council of European Communities. (1986), “Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations”, *Off J European communities*, Vol. 358, pp. 1-28.

Cuevas, A., Saavedra, N., Cavalcante, M.F., Salazar, L.A. et Abdalla, D.S.P. (2014), “Identification of microRNAs involved in the modulation of pro-angiogenic factors in atherosclerosis by a polyphenol-rich extract from propolis”, *Arch Biochem Biophys*, Vol. 557, pp. 28-35.

Cuevas, A.M. et Germain, A.M. (2004), “Diet and endothelial function”, *Biol Res*, Vol. 37 No. 2, pp. 225-230.

Cui, H., Kong, Y. et Zhang, H. (2012), “Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging”, *J Signal Transduct*, Vol. 2012: 646354, pp. 1-13

-D-

D’Archivio, M., Annuzzi, G., Vari, R., Filesi, C., Giacco, R., Scazzocchio, B., Santangelo, C., Giovannini, C., Rivellese, A.A. et Masella, R. (2012), “Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development”, *Eur J Clin Invest*, Vol. 42 No. 1, pp. 70-78.

Daiber, A., Di Lisa, F., Oelze, M., Kroller-Schon, S., Steven, S., Schulz, E. et Munzel, T. (2017a), “Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen

species signalling and its role for vascular function”, *Br J Pharmacol*, Vol. 174 No. 12, pp. 1670-1689.

Daiber, A., Steven, S., Weber, A., Shuvaev, V.V., Muzykantov, V.R., Laher, I., Li, H., Lamas, S. et Munzel, T. (2017b), “Targeting vascular (endothelial) dysfunction”, *Br J Pharmacol*, Vol.174 No. 12, pp. 1591-1619.

De Gennes, J.L., Benlian, P., Dreux, C. et Pelegrin, P. (2007), “Blood screening of glucose and lipid disorders as coronary atherosclerosis risks factors in French adolescents 16 to 19-20 years old”, *Annales d'Endocrinologie*, Vol. 68, No. 5, pp. 372-383.

De Peretti, C., Nicolau, J., Chin, F., Tuppin, P., Danchin, N., Danet, S. et Iliou, M.C. (2014), “Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France: apports du PMSI-SSR”, *Bull Epidemiol Hebd*, Vol. 5, pp. 84-92.

De Peretti, C., Perel, C., Chin, F., Tuppin, P., Iliou, M.C., Vernay, M., Castetbon, K. et Danchin, N. (2013), “Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006- 2007”, *Bull Epidemiol Hebd*, Vol. 31, pp. 378-385.

De Souza, R.J., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A.I., Ha, V., Kishibe, T. *et al.* (2015), “Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies”, *BMJ*, Vol. 351: h3978.

Delsal, J.L. (1944), “New procedure for extraction of serum lipides with methylal. Application to microdetermination of total cholesterol, phosphoaminolipides and proteins”, *Bull Soc Chim Biol*, Vol. 26, pp. 99-105.

Desco, M.C., Asensi, M., Màrquez, R., Martínez-Valls, J., Vento, M., Pallardo, F.V. *et al.* (2002), “Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes”, *Diabetes*, Vol. 51 No. 4, pp. 1118-1124.

Devarajan, A., Bourquard, N., Hama, S. *et al.* (2011), “Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis”, *Antioxid Redox Signal*, Vol. 14 No. 3, pp. 341-351.

Devi, S. et Singh, R. (2017), “Evaluation of antioxidant and anti-hypercholesterolemic potential of *Vitis vinifera* leaves”, *Food Science and Human Wellness*, Vol. 6, pp. 131-136.

Dewanto, V., Wu, X., Adom, K.K. et Liu, R.H. (2002), “Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity”, *J Agric Food Chem*, Vol. 50 No. 10, pp. 3010-3014.

Dhanesha, N., Vázquez-Rosa, E., Cintrón-Pérez, C. J., Thedens, D., Kort, A. J., Chuong, V., et Pieper, A.A. (2018), “Treatment with Uric Acid Reduces Infarct and Improves Neurologic Function in Female Mice After Transient Cerebral Ischemia”, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, Vol. 27 No. 5, pp. 1412-1416.

Di Meo, S., Reed, T.T., Venditti, P. et Victor, V.M. (2016), “Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions”, *Oxid Med Cell Longev*, Vol. 2016: 1245049.

- Di Minno, A., Turnu, L., Porro, B., Squellerio, I., Cavalca, V., Tremoli, E. et Di Minno, M.N. (2016), "8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature", *Antioxid Redox Signal*, Vol. 24 No. 10, pp. 548-555.
- Diers, A.R., Broniowska, K.A. et Hogg, N. (2013), "Nitrosative stress and redox-cycling agents synergize to cause mitochondrial dysfunction and cell death in endothelial cells", *Redox Biology*, Vol. 1 No. 1, pp. 1-7.
- Dileep, K.V., Tintu, I., Mandal, P.K., Karthe, P., Haridas, M. et Sadasivan, C. (2012), "Binding to PLA2 may contribute to the anti-inflammatory activity of cathecol", *Chem Biol Drug Des*, Vol. 79 No. 1, pp. 143-147.
- Diniz, B.S., Mendes-Silva, A.P., Silva, L.B., Bertola, L., Vieira, M.C., Ferreira, J.D., Nicolau, M., Bristot, G., da Rosa, E.D., Teixeira, A.L. et Kapczinski, F. (2018), "Oxidative stress markers imbalance in late-life depression", *J Psychiatr Res*, Vol. 102, pp. 29-33.
- Dixona, C.J., Knightb, T., Binnsc, E., Ihakad, B., O'Brien, D. (2017), "Clinical measures of balance in people with type two diabetes: A systematic literature review", *Gait & Posture*, Vol. 58, pp. 325-332.
- Djellouli, F., Krouf, D., Bouchenak, M. et Lacaille-Dubois, M.A. (2015), "Favorable Effects of *Globularia alypum* L. Lyophilized Methanolic Extract on the Reverse Cholesterol Transport and Lipoprotein Peroxidation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats", *Int J Pharmacogn and Phytochem Res*, Vol. 6 No. 4, pp. 758-765.
- Djellouli, F., Krouf, D., Lacaille-Dubois M.A. et Bouchenak, M. (2018), "*Portulaca oleracea* Reduces Lipemia, Glycemia, and Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rats Fed Cholesterol-enriched Diet", *J Phar Res Inter*, Vol. 23 No. 4, pp. 1-12.
- Dohou, N., Yamni, K., Tahrouch, S., Idrissi Hassani, L.M., Badoc, A. et Gmira, N. (2003), "Phytochemical screening of endemic ibero-moroccan, *Thymelaea lythroides*", *Soc Pharm Bordeaux*, Vol. 142, pp. 61-78.
- Dromparis, P. et Michelakis, E.D. (2013), "Mitochondria in vascular health and disease", *Annu Rev Physiol*, Vol. 75, pp. 95-126.
- Drummond, G.R. et Sobey, C.G. (2014), "Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease?", *Trends Endocrinol Metab*, Vol. 25 No. 9, pp. 452-463.
- Drummond, G.R., Selemidis, S., Griendling, K.K. et Sobey, CG. (2011), "Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets", *Nat Rev Drug Discov*, Vol. 10 No. 6, pp. 453-471.
- Duane, W.C. (1995), "Serum lathosterol levels in human subjects reflect changes in whole body cholesterol synthesis induced by lovastatin but not dietary cholesterol", *J Lipid Res*, Vol. 36, pp. 343-348.
- Dubois, M. (1956), "Colorimetric method for determination of sugars and related substances", *Analytical Chemistry*, Vol. 28, pp. 350-356.

Durak, I., Ozbek, H., Devrim, E., Karagenç, N. et Ergtider, I.B. (2004), "Effects of cholesterol supplementation on antioxidant enzyme activities in rat hepatic tissues: possible implications of hepatic paraoxonase in atherogenesis", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, Vol. 14 No. 4, pp. 211-214.

Durmus, M., Yilmaz, H.R., Uz, E. et Özçelik, N. (2008), "The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) treatment on levels of MDA, NO and antioxidant enzymes activities in retinas of streptozotocin-induced diabetic rats", *Turk J Med Sci*, Vol. 38 No. 6, pp. 1-6.

Duru, K.C., Kovaleva, E.G., Danilova, I.G., van der Bijl, P., Belousova, A.V. (2018), "The potential beneficial role of isoflavones in type 2 diabetes mellitus", *Nutr Res*, Vol. 59, pp. 1-15.

-E-

Eguchi, K. et Nagai, R. (2017), "Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology", *J Clin Invest*, Vol. 127 No. 1, pp. 14-23.

El Ghouli, J. et Ben-Attia, M. (2014), "Vasorelaxant Effects of Aqueous Extract of *Zygophyllum Album* and Antihyperglycemic Activities in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice", *J Diabetes Metab*, Vol. 5 No. 9, pp. 426-432.

El Ghouli, J., Boughattas, N.A., et Ben-Attia, M. (2013), "Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of ethanolic extract of *Zygophyllum album* in streptozotocin induced diabetic mice", *Toxico Indust Health*, Vol. 29 No. 1, pp. 43-51

Eleazu, C.O., Okafor, P.N. et Ijeh, I. (2014), "Biochemical basis of the use of cocoyam (*Colocassia esculenta* L.) in the dietary management of diabetes and its complications in streptozotocin induced diabetes in rats", *Asia Pac J Trop Dis*, Vol. 4 No. 2, pp. S705-S711.

El-Sayyad, H.I.H., Elmansi, A.A. et Bakr, E.H. (2015), "Hypercholesterolemia induced ocular disorder: Ameliorating role of phytotherapy", *Nutrition*, Vol. 31 No. 11-12, pp. 1307-1316.

Ezuruike, U.F. et Prieto, J.M. (2014), "Review: The Use of Plants in the Traditional Management of Diabetes in Nigeria: Pharmacological and Toxicological Considerations", *J Ethnopharmacol*, Vol. 155, pp. 857-924.

-F-

Fan, P., Tan, Y., Jin, K., Lin, C., Xia, S., Han, B., Zhang, F., Wu, L. et Ma, X. (2017), "Supplemental lipoic acid relieves post-weaning diarrhea by decreasing intestinal permeability in rats", *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, Vol. 101 No. 1, pp. 136-146.

Farquharson, C., Butler, R., Hill, A., Belch, J.J. et Struthers, A.D. (2002), "Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure", *Circulation*, Vol. 106, pp. 221-226.

Farzadfar, F., Finucane, M.M., Danaei, G., Pelizzari, P.M., Cowan, M.J., Paciorek, C.J., Singh, G.M., Lin, J.K., Stevens, G.A., Riley, L.M. et Ezzati, M. (2011), "National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country and 3.0 million participants", *Lancet*, Vol. 377 No. 9765, pp. 578-586.

Fennell, J.P., Brosnan, M.J., Frater, A.J., Hamilton, C.A., Alexander, M.Y., Nicklin, S.A. *et al.* (2002), “Adenovirus-mediated overexpression of extracellular superoxide dismutase improves endothelial dysfunction in a rat model of hypertension”, *Gene Ther*, Vol. 9 No. 2, pp. 110-117.

Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., Ray, K.K., Packard, C.J., Bruckert, E. *et al.* (2017), “Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel”, *Eur Heart J*, Vol. 38 No. 32, pp. 2459-2472.

Feriani, A., Hachani, R., Kaabi, B., Ncir, M., El Feki, A. *et al.* (2016), “Protective effects of *Zygophyllum album* extract against deltamethrin-induced hyperglycemia and hepato-pancreatic disorders in rats”, *Can J Physiol Pharmacol*, Vol. 94 No. 11, pp. 1202-1210.

Ferretti, G., Bacchetti, T., Moroni, C., Savino, S., Liuzzi, A. *et al.* (2005), “Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females”, *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 90 No. 3, pp. 1728-1733.

Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Hantel, S., Salsali, A. *et al.* (2016), “Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial”, *Eur Heart J*, Vol. 37 No. 19, pp. 1526-1534.

Foresman, E.L. *et al.* Miller Jr., F.J. (2013), “Extracellular but not cytosolic superoxide dismutase protects against oxidant-mediated endothelial dysfunction”, *Redox Biol*, Vol. 1 No. 1, pp. 292-296.

Forman, H.J., Augusto, O., Brigelius-Flohe, R., Dennery, P.A., Kalyanaraman, B., Ischiropoulos, H., *et al.* (2015), “Even free radicals should follow some rules: a guide to free radical research terminology and methodology”, *Free Radic Biol Med*, Vol. 78, pp. 233-235.

Förstermann, U. (2010), “Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease”, *Pflugers Archiv*, Vol. 459 No. 6, pp. 923-939.

Frémont, L., Gozzelino, M.T., Franchi, M.P. *et al.* Linard, A. (1998), “Dietary flavonoids reduce lipid peroxidation in rats fed polyunsaturated or monounsaturated fat diets”, *J Nutr*, Vol. 128 No. 9, pp. 1495-1502.

Fujioka, T., Nara, F., Tsujita, Y., Fukushige, J., Fukami, M. *et al.* Kuroda, M. (1995), “The mechanism of lack of hypocholesterolemic effects of pravastatin sodium, α -hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rats”, *Biochem Biophys Acta.*, Vol. 1254 No. 1, pp. 7-12.

Fukai, T. *et al.* Ushio-Fukai, M. (2011), “Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases”, *Antioxid Redox Signal*, Vol. 15 No. 6, pp. 1583-1606.

Fungwe, T.V., Cagen, L., Wilcox, H.G. *et al.* Heimberg, M. (1992), “Regulation of hepatic secretion of very low density lipoprotein by dietary cholesterol”, *J Lipid Res*, Vol. 33 No. 2, pp. 179-191.

Fungwe, T.V., Cagen, L., Wilcox, H.G. et Heimberg, M. (1993), "Dietary cholesterol stimulated hepatic biosynthesis of triglyceride and reduces oxydation of fatty acids in the rat", *J Lipid Res*, Vol. 34, pp. 933- 941.

-G-

Gadi, R. et Figueredo, V. M. (2015), "Low-density lipoprotein cholesterol lowering therapies: What is on the horizon?", *Journal of Cardiovascular Medicine*, Vol. 16 No. 1, pp. 1-10.

Galano, A., Tan, D.X. et Reiter, R.J. (2013), "On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK", *J Pineal Res*, Vol. 54 No. 3, pp. 245-257.

Gandonou, D.C., Ahissou, H., Tokoudagba, J.M. et Dansou, C. (2017), "Ethnobotanical, phytochemical and toxicity analysis of a Beninese antihypertensive plant: *Lippia multiflora*", *Int J Biol Chem Sci*, Vol. 11 No. 4, pp. 1816-1828.

Ganjali, S., Dallinga-Thie, G.M., Simental-Mendía, L.E., Banach, M., Pirro, M. et Sahebkar, A. (2017), "HDL functionality in type 1 diabetes", *Atherosclerosis*, Vol. 267, pp. 99-109.

Garber, A.J., Abrahamson, M.J., Barzilay, J.I., Blonde, L., Bloomgarden, Z.T., Bush, M.A. et al. (2017), "Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary", *Endocr Pract*, Vol. 23 No. 2, pp. 207-238.

Giricz, Z., Csonka, C., Onody, A., Csont, T. et Ferdinandy, P. (2003), "Role of cholesterol-enriched diet and the mevalonate pathway in cardiac nitric oxide synthesis", *Basic Res Cardiol*, Vol. 98 No. 5, pp. 304-310.

Giustarini, D., Colombo, G., Garavaglia, M.L., Astori, E., Portinaro, N.M., Reggiani, F., Badalamenti, S., Aloisi, A.M., Santucci, A., Rossi, R., Milzani, A. et Dalle-Donne, I. (2017), "Assessment of glutathione/glutathione disulphide ratio and S-glutathionylated proteins in human blood, solid tissues, and cultured cells", *Free Radic Biol Med*, Vol. 112, pp. 360-375.

Giustarini, D., Galvagni, F., Donne, I. D., Milzani, A., Severi, F. M., Santucci, A. et Rossi, R. (2018), "N-acetylcysteine ethyl ester as GSH enhancer in human primary endothelial cells: a comparative study with other drugs", *Free Radical Biology and Medicine*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.013.

Goldfine, A.B. et Shoelson, S.E. (2017), "Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk", *J Clin Invest*, Vol. 127 No. 1, pp. 83-93.

Gomathi, D., Ravikumar, G., Kalaiselvi, M., Devaki, K. et Uma, C. (2013), "Efficacy of *Evolvulus alsinoides* (L.) on insulin and antioxidants activity in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats", *J Diab Metab Dis*, Vol. 12 No. 1, pp. 39.

Gopalsamy, R.G., Savarimuthu, I. et Michael, G.P. (2012), "Hypoglycemic and β -cells regenerative effects of *Aegle marmelos* (L.) Corr. Bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats", *Food Chem Toxicol*, Vol. 50 No. 5, pp. 1667-1674.

Gray, S.P. et Cooper, M.E. (2011), "Diabetic nephropathy in 2010: Alleviating the burden of diabetic nephropathy", *Nat Rev Nephrol*, Vol. 7, pp. 71-73.

Green, C.O., Wheatley, A.O., McGrowder, D.A., Dilworth, L.L., Asemota, H.N. (2013), "Citrus peel polymethoxylated flavones extract modulates liver and heart function parameters in diet induced hypercholesterolemic rats", *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 51, pp. 306-309.

Guenzet, A., Krouf, D., Dida, N. et Berzou, S. (2018), "Comparative study of antihypertensive and antioxidant effects of clove and metformin on renal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats", *PharmaNutrition*, Vol. 6 No 1, pp. 37-44.

Guo, Z., Ran, Q., Roberts, L.J., I.I. *et al.* (2008), "Suppression of atherogenesis by overexpression of glutathione peroxidase-4 in apolipoprotein E-deficient mice", *Free Radic Biol Med*, Vol. 44 No. 3, pp. 343-352.

Gupta, N., Binukumar, B.K., Singh, S., Sunkaria, A., Kandimalla, R., Bhansali, A. et Gill, K.D. (2011), "Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population", *Gene*, Vol. 487 No. 1, pp. 88-95.

Gupta, R.C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K. et Roufogalis, B.D. (2017), "Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications", *Diabetology & Metabolic Syndrome*, Vol 9 No. 1, pp. 59.

Gutteridge, J. M.C., et Halliwell, B. (2010), "Antioxidants: Molecules, medicines, and myths", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 393 No. 4, pp. 561-564.

Guzik, T.J., Sadowski, J., Guzik, B. et al. (2006), "Coronary artery superoxide production and nox isoform expression in human coronary artery disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 26 No. 2, pp. 333-339.

-H-

Haase, C.L. Tybjærg-Hansen, A., Qayyum, A.A., Schou, J., Nordestgaard, B.G. et Frikke-Schmidt, R. (2012), "LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals", *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 97 No. 2, pp. E248-E256.

Haendeler, J., Popp, R., Goy, C., Tischler, V., Zeiher, A.M. et Dimmeler, S. (2005), "Cathepsin D and H₂O₂ stimulate degradation of thioredoxin-1: implication for endothelial cell apoptosis", *Biol Chem*, Vol. 280 No. 52, pp. 42945-42951.

Hagymasi, K., Egresi, A. et Lengyel, G. (2015), "Antioxidants et antioxidative stress: facts and questions", *Orv Hetil*, Vol. 156, pp. 1884-1887.

Hammiche, V. et Maiza, K. (2006), "Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer", *J Ethnopharmacol*, Vol. 105 No. 3, pp. 358-367.

Hamza-Reguig, S., Louala, S., Boualga, A. et Lamri-Senhadj, M.Y. (2013), "Effect of sardine protein on redox status in hypercholesterolemic rat", *Nutr Food Sci*, Vol. 43 No. 3, pp. 277- 284.

- Han, X., et Boisvert, W.A. (2015), "Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function", *Thromb Haemost*, Vol. 113 No. 3, pp. 505-512.
- Han, X., Kitamoto, S., Wang, H., et Boisvert, W.A. (2010), "Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice", *The FASEB Journal*, Vol. 24, pp. 2869-2880.
- Hansel, B. et Giral, P. (2015), "Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire", *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vol. 50 No. 4, pp. 202-208.
- Harari, A., Abecassis, R., Relevi, N., Harats, D. et Shaish, A. (2013), "Prevention of atherosclerosis progression by 9-cis- β -carotene rich alga *dunaliella* in apoE-deficient mice", *Biomed Res Int*, Vol. 2013, pp. 7.
- Harborne, J.B. (1980), "Plant Phenolics: Encyclopedia of Plant Physiology", *New series*, Vol. 8, pp. 329-402.
- Harissa, G.I. Attia, S.M., Zoheir, K.M.A. et Alanazi, F.K. (2017), "Chitosan treatment abrogates hypercholesterolemia-induced erythrocyte's arginase activation", *Saudi Pharm J*, Vol. 25 No. 1, pp. 120-127.
- Hassan, W., Ding, L., Gao, R., Liu, J., et Shang, J. (2014), "Interleukin-6 signal transduction and its role in hepatic lipid metabolic disorders", *Cytokine*, Vol. 66 No. 2, pp.133-142.
- He, L., Eslamfam, S., Ma, X. et Li, D. (2016), "Autophagy and the nutritional signaling pathway", *Front Agr Sci Eng*, Vol. 3 No. 3, pp. 222-230.
- He, L., He, T., Farrar S., Ji, L., Liu, T. et Ma, X. (2017), "Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species", *Cell Physiol Biochem*, Vol. 44 No. 2, pp. 532-553.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R. et Bobilya, DJ. (2002), "Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships", *J Nutr Biochem*, Vol. 13 No. 10, pp. 572-584.
- Hennekens, C.H., Schneider, W.R., Barice, E.J. et Hebert, P.R. (2009), "Modest dietary reductions in blood cholesterol have important public health benefits", *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, Vol. 14 No. 2, pp. 85-88.
- Hernandez-Mijares, A., Rocha, M., Rovira, S., Bañuls, C., Bellod, L., De Pablo, C. *et al.* (2013), "Human Leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic patients and their association with silent myocardial ischemia", *Diabetes Care*, Vol. 36 No. 6, pp. 1695-1702.
- Herron, K.L., Vega-Lopez, S., Conde, K., Ramjiganesh, T., Shachter, N.S. et Fernandez, M.L. (2003), "Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism", *J Nutr*, Vol. 133 No. 4, pp. 1036-1042.
- Heshmati, J., Farsi, F., Shokri, F., Rezaeinejad, M., Almasi-Hashiani, A., Vesali, S. et Sepidarkish, M. (2018), "A systematic review and meta-analysis of the probiotics and synbiotics effects on oxidative stress", *J Funct Foods*, Vol. 46, pp. 66-84.

Heyman, L., Axling, U., Blanco, N., Sterner, O., Holm, C. et Berger, K. (2014), "Evaluation of beneficial metabolic effects of berries in high-fat fed C57BL/6J mice", *J Nutr Metab*, Vol. 2014, pp. 1-12.

Heymes, C., Swynghedauw, B. et Samuel, I.L. (2005), "Myocardial effects of nitric oxide NO, clinical and experimental evidence", *Bull Acad Natl Med*, Vol. 189 No. 5, pp. 893-901.

Hilgers, R.H., Kundumani-Sridharan, V., Subramani, J. et al. (2017), "Thioredoxin reverses age related hypertension by chronically improving vascular redox and restoring eNOS function", *Sci Transl Med*, Vol. 9 No. 376, pp. 1-30.

Hine, D., Mackness, B. et Mackness, M. (2012), "Coincubation of PON1, APO A1, and LCAT Increases the Time HDL Is Able to Prevent LDL Oxidation", *IUBMB Life*, Vol. 64 No. 2, pp. 157-161.

Horio, E., Kadomatsu, T., Miyata, K., Arai, Y., Hosokawa, K. et Doi, Y. (2014), "Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression", *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 34 No. 4, pp.790-800.

Hou, D., Liu, Z., Xu, X., Liu, Q., Zhang, X., Kong, B., Wei, J.J., Gong, Y. et Shao, C. (2018), "Increased oxidative stress mediates the antitumor effect of PARP inhibition in ovarian cancer", *Redox Biology*, Vol. 17, pp. 99-111.

Houari, E.K.D., Chehema, A. et Zerria A. (2012), "Etude de quelques paramètres d'adaptation anatomique des principales plantes vivaces spontanées dans la région de Ouargla (Algérie)", *Secheresse*, Vol. 23 No. 4, pp. 284-288.

Huang, Y., Wu, Z., Riwanto, M. et al. (2013), "Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex", *J Clin Invest*, Vol. 123 No. 9, pp. 3815-3828.

Hulsmans, M. et Holvoet, P. (2010), "The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis", *J Cell Mol Med*, Vol. 14 No. 1-2, pp. 70-78.

Hussein, S., Marzouk, M., Ibrahim, F., Kawashty, S. et Saleh N. (2011), "Flavonoids of *Zygophyllum album* L.f. and *Zygophyllum simplex* L. (Zygophyllaceae)", *Biochemical Systematics and Ecology*, Vol. 39, pp. 778-780.

Hwang, I., Lee, J., Huh, J.Y., Park, J., Lee, H.B., Ho, Y.S. et al. (2012), "Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction", *Diabetes*, Vol. 61 No. 3, pp.728-738.

-I-

Ichiishi, E., Ohtake, T., Satoh, K. et Kohgo, Y. (2016), "Oxidative Stress and Diseases: Current Topics and perspective with Clinical Application in Japan", *Aging Sci*, Vol. 4 No. 3, pp. 161.

Iida, S., Chu, Y., Francis, J., Weiss, R.M., Gunnnett, C.A., Faraci, F.M. et al. (2005), "Gene transfer of extracellular superoxide dismutase improves endothelial function in rats with heart failure", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 289 No. 2, pp. H525-H532.

Ikewuchi, J.C. et Ikewuchi, C.C. (2011), "Anti-cholesterolemic effect of aqueous extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (L) King and Robinson (Asteraceae): Potential for the Reduction of Cardiovascular Risk", *Pacific Journal of Science and Technology*, Vol. 12 No. 2, pp. 385-391.

Incalza, M.A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., Giorgino, F. (2018), "Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases", *Vascular Pharmacology*, Vol. 100, pp. 1-19.

International Diabetes Federation (FID). (2017), "Atlas du diabète de la FID", 8th edn. Brussels.

Ishizaka, Y., Yamakado, M., Toda, A., Tani, M. et Ishizaka, N. (2014), "Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general population", *Nephron Clin Pract*, Vol. 128 No. 1-2, pp. 49-56.

Islam, B., Sharma, C., Adem, A., Aburawi, E. et Ojha, S. (2015), "Insight into the mechanism of polyphenols on the activity of HMGR by molecular docking", *Drug Des Dev Ther*, Vol. 28 No. 9, pp. 4943-4951.

Islam, M.S. et Wilson, R.D. (2012), "Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes", *Methods Mol Biol*, Vol. 933, pp. 161-174.

Isnard Bagnis, C. (2013), "Hyperuricémie : mise au point sur la physiopathologie", *J Pharm Clin*, Vol. 32 No. 1, pp. 43-45.

-J-

Jagdish, K., Mehul, S. et Nehal, S. (2010), "Effect of Hesperidin on Serum Glucose, HbA1c and Oxidative Stress in Myocardial Tissue in Experimentally Induced Myocardial Infarction in Diabetic Rats", *Pharmacognosy Journal*, Vol. 2 No 7, pp. 185-189.

Jankov, R.P., Kantores, C., Pan, J. et Belik, J. (2008), "Contribution of xanthine oxidase-derived superoxide to chronic hypoxic pulmonary hypertension in neonatal rats", *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, Vol. 294, pp. L233-L245.

Jee, J.P., Lim, S.J., Park, J.S. et Kim, C.K. (2006), "Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles", *Eur J Pharm Biopharm*, Vol. 63, pp. 134-139.

Jiang, F., Roberts, S.J., Datla, S.r. et Dusting, G.J. (2006), "NO modulates NADPH oxidase function via heme oxygenase-1 in human endothelial cells", *Hypertension*, Vol. 48 No. 5, 950-957.

Julkunen-Titto, R. (1985), "Phenolic constituents in the leaves of northern willows: methods", *J Agric Food Chem*, Vol. 33 No. 2, pp. 213-217.

-K-

Kai, N.S., Nee, T.A., Ling, E.L., Ping, T.C., Kamariah, L. et Lin, N.K. (2015), "Anti-hypercholesterolemic effect of kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) seed on high-fat diet Sprague dawley rats", *Asian Pac J Trop Med*, Vol. 8 No. 1, pp. 6-13.

- Kandouli, C., Cassien, M.a., Mercier, A., Delehedde, C., Ricquebourg, E., Stocker, P., Mekaouche, M., Leulmi, Z., Mechakra, A., Thétiot-Laurent, S., Culcasi, M. et Pietri, S. (2017), "Antidiabetic, antioxidant and anti inflammatory properties of water and n-butanol soluble extracts from Saharian *Anvillea radiata* in high-fat-diet fed mice", *J Ethnopharmacol*, Vol. 207, pp. 251-267.
- Kanikarla-Marie, P. et Jain, S.K. (2015), "Role of Hyperketonemia in Inducing Oxidative Stress and Cellular Damage in Cultured Hepatocytes and Type 1 Diabetic Rat Liver", *Cell Physiol Biochem*, Vol. 37 No. 6, pp. 2160-2170.
- Karbach, S., Wenzel, P., Waisman, A., Munzel, T. et Daiber, A. (2014), "eNOS uncoupling in cardiovascular diseases the role of oxidative stress and inflammation", *Current pharmaceutical design*, Vol. 20 No. 22, pp. 3579-3594.
- Kardum, N. et Glibetic, M. (2018), "Polyphenols and Their Interactions With Other Dietary Compounds: Implications for Human Health", *Adv Food Nutr Res*, Vol. 84, pp. 103-144.
- Kato, R., Mori, C., Kitazato, K., Arata, S., Obama, T., Mori, M. et Itabe, H. (2009), "Transient increase in plasma oxidized LDL during the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice", *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, Vol. 29 No. 1, pp. 33-39.
- Kchaou, M., Ben Salah, H., Mhiri, R. et Allouche, N. (2016), "Anti-oxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Zygophyllum album*", *Bangladesh J Pharmacol*, Vol. 11, pp. 54-62.
- Keane, K.N., Cruzat, V.F., Carlessi, R., de Bittencourt Jr, P.I. et Newsholme, P. (2015), "Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction", *Oxid Med Cell Longev*, Vol. 2015, pp. 15.
- Kebièche, M., Lakroun, Z., Mraïhi, Z. et Soulimani R. (2011), "Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique", *Phytothérapie*, Vol. 9 No. 5, pp 274-282.
- Khalidi, A., Meddah, B., Moussaoui, A., Benmehdi, H. et Gouri, S. (2012), "Phytochemical Screening and in Vitro Antifungal Effect of some Plants Extracts of *Asphodelus Tenuifolius* Cavan and *Zygophyllum Album* L. on Fungi Development", *Eur J Sci Res*, Vol. 80 No. 3, pp. 311-321.
- Khan, M.F. et Wang, G. (2018), "Environmental Agents, Oxidative Stress and Autoimmunity", *Current Opinion in Toxicology*, Vol. 7, pp. 22-27.
- Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W. et Kang, S.S. (2004), "Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms", *Pharmacol Sci*, Vol. 96 No. 3, pp. 229-245.
- Kim, S.D., Antenos, M., Squires, E.J. et Kirby, G.M. (2013), "Cytochrome P450 2A5 and bilirubin: Mechanisms of gene regulation and cytoprotection", *Toxicology Appl Pharm*, Vol. 270 No. 2, pp. 129-138.
- King, A.L., Polhemus, D.J., Bhushan, S., Otsuka, H., Kondo, K., Nicholson, C.K., Bradley, J.M., Islam, K.N., Calvert, J.W., Tao, Y.X., Dugas, T.R., Kelley, E.E., Elrod, J.W., Huang, P.L., Wang, R. et Lefer, D.J. (2014), "Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent", *PNAS*, Vol. 111 No. 8, pp. 3182-3187.

Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., et Kooistra, T. (2011), "Anti-inflammatory, anti-proliferative and antiatherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models", *Atherosclerosis*, Vol. 218, pp. 44-52.

Kraus, R.M., Houmard, J.A., Kraus, W.E., Tanner, C.J., Pierce, J.R., Choi, M.D. et Hickner, R.C. (2012), "Obesity, insulin resistance, and skeletal muscle nitric oxide synthase", *J Appl Physiol*, Vol. 113, pp.758-765.

Krishnaiah, D., Sarbatly, R. et Nithyanandam, R. (2011), "A review of the antioxidant potential of medicinal plant Species", *Food and Bioproducts Processing*, Vol. 89, pp. 217-233.

Kröller-Schön, S., Steven, S., Kossmann, S., Scholz, A., Daub, S., Oelze, M., Xia, N., Hausding, M., Mikhed, Y., Zinssius, E., Mader, M., Stamm, P., Treiber, N., Scharffetter-Kochanek, K., Li, H., Schulz, E., Wenzel, P., Munzel, T. et Daiber, A. (2014), "Molecular mechanisms of the crosstalk between mitochondria and NADPH oxidase through reactive oxygen species studies in white blood cells and in animal models", *Antioxid Redox Signal* Vol. 20 No. 2, pp. 247-266.

Ksouri, W., Medini, F., Mkadmini, K., Legault, J., Magné, C., Abdelly, C. et Ksouri, R. (2013), "LC-ESI-TOF-MS identification of bioactive secondary metabolites involved in the antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the edible halophyte *Zygophyllum album* Desf.", *Food Chemistry*, Vol. 139, pp. 1073-1080.

Kumar, M. et Verma, D. (2011), "Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of *Morinda Citrifolia* and *Coccinda indica* in alloxan induced diabetic rats", *Pharmacologyonline*, Vol. 2, pp. 307-311.

Kumar, S. et Muthu, K. (2012), "Comparative evaluation of flavone from *Mucuna pruriens* and coumarin from *Ionidium suffruticosum* for hypolipidemic activity in rats fed with high Fat diet", *Lipids Health Dis*, Vol. 11, pp. 122-126.

Kuo, C.L. et La Du, B.N. (1995), "Comparison of purified and rabbit serum paraoxonases", *Drug Metab And Disp*, Vol. 23 No. 9, pp. 935-944.

Kuo, L. et Hein, T.W. (2013), "Vasomotor regulation of coronary microcirculation by oxidative stress: role of arginase", *Front Immunol*, Vol. 4, pp. 237-250.

Kuppusamy, P., David Paul Raj, R.S., Kaleeswaran, B., Govindan N., Maniam, G. P. et Ravikumar, S. (2015), "Evaluation of antihypercholesterolemic effect using *Memecylon edule* Roxb. ethanolic extract in cholesterol-induced Swiss albino mice", *J Acute Med*, Vol. 5 No. 4, pp. 85-91.

Kuppusamy, U.R., Indran, M. et Rokiah, P. (2005), "Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian Type 2 diabetes patients", *Diabet Med*, Vol. 22 No. 10, pp. 1343-1346.

-L-

La Sala, L., Cattaneo, M., De Nigris, V., Pujadas, G., Testa, R., Bonfigli, A.R. et al. (2016), "Oscillating glucose induces microRNA-185 and impairs an efficient antioxidant response in human endothelial cells", *Cardiovasc Diabetol*, Vol. 15, pp.71.

- Landmesser, U., Spiekermann, S., Preuss, C., Sorrentino, S., Fischer, D., Manes, C. *et al.* (2007), "Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation. Role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 27 No. 4, pp. 943-948.
- Lassoued, I., Trigui, M., Ghilissi, Z., Nasri, R., Jamoussi, K., Kessiss, M., Sahnoun, Z., Rebai, T., Boualga, A., Lamri-Senhadj, M., Nasri, M. et Barkia, A. (2014), "Evaluation of hypocholesterolemic effect and antioxidant activity of Boops boops proteins in cholesterol-fed rats", *Food Funct*, Vol. 5 No. 6, pp. 1224-1231.
- Latha, R.C. et Daisy, P. (2011), "Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats", *Chem Biol Interact*, Vol. 189 No. 1-2, pp. 112-118.
- Lee, I.S., Kim, D.Y. et Choi, B.Y. (2014), "Antioxidative activity of blueberry leaf extract prevents high-fat induced obesity in C57BL/6 mice", *J Cancer Prev*, Vol. 19 No. 3 pp. 209-215.
- Lee, J.H., Ikeda, I., Sugano, M. (1991), "Dietary cholesterol influences on various lipid indices and eicosanoid production in rats fed dietary fat desirable for the protection of ischemic heart disease", *J Nutr Sci Vitaminol*, Vol. 37 No. 4, pp. 389-399.
- Lee, S., Li, J., Zhou, X., Yin, J. et Yoon, J. (2018), "Recent progress on the development of glutathione (GSH) selective fluorescent and colorimetric probes", *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 366, pp. 29-68.
- Leong, X.F., Najib, M.N., Das, S., Mustafa, M.R. et Jaarin, K. (2009), "Intake of repeatedly heated palm oil causes elevation in blood pressure with impaired vasorelaxation in rats", *Tohoku J Exp Med*, Vol. 219 No. 1, pp. 71-78.
- Lerman, A. et Zeiher, A.M. (2005), "Endothelial function: cardiac events", *Circulation*, Vol. 111 No. 3, pp. 363-368.
- Leung, E.L.H., Clementi, E., Wong, W.F. (2017), "Advanced technologies charting a new path for traditional Chinese medicine drug discovery", *Pharmacological Research*, Vol. 117, pp. 65-66.
- Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W., Shaltiel, S. et Stadtman, E.R. (1990), "Determination of carbonyls content in oxidatively modified proteins", *Methods Enzymol*. Vol. 186, pp. 464-478.
- Lewis, P., Stefanovic, N., Pete, J. *et al.* (2007), "Lack of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase-1 accelerates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice", *Circulation*, Vol. 115 No. 16, pp. 2178-2187.
- Li, H. et Forstermann, U. (2013), "Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease", *Curr Opin Pharmacol*, Vol. 13 No. 3, pp. 161-167.
- Li, H., Horke, S. et Förstermann, U. (2014), "Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis", *Atherosclerosis*, Vol. 237 No. 1, pp. 208-219.

- Li, J., Adelakun, T.A., Wang, S., Ruan, J., Yang, S., Li, X., Zhang, Y. et Wang, T. (2017), "Inhibitory Effects of Constituents from the Aerial Parts of *Rosmarinus officinalis* L. on Triglyceride Accumulation", *Molecules*, Vol. 22 No. 1, pp. 110-110.
- Li, Y.H., Ueng, K.C., Jeng, J.S., Charng, M.J. et al. (2017), "2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients", *J Formos Med Assoc*, Vol. 116 No. 4, pp. 217-248.
- Li, Z., Wang, C.Y., Zhang, S.P., Wang, J.L., Zhang, X.M. et He, Q.Q. (2012), "Effect of total flavonoids in *Apocynum venetum* leaves on rat hypertension induced by high fat and high salt and its molecular mechanism", *Chin Tradit Herb Drugs*, Vol. 43 No. 3, pp. 540-545.
- Liese, A.D., Ma, X., Ma, X., Mittleman, M.A., The, N.S., Standiford, D.A., Lawrence, J.M., Pihoker, C., Marcovina, S.M., Mayer-Davis, E.J. et Puett, R.C. (2017), "Dietary Quality and Markers of Inflammation: No Association in Youth with Type 1 Diabetes in the Search for Diabetes in Youth Study", *J Diabetes Complications*, Vol. 32 No. 2, pp. 179-184.
- Lin, J., Rexrode, K.M., Hu, F., Albert, C.M., Chae, C.U., Rimm, E.B. et al. (2007), "Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women", *Am J Epidemiol*, Vol. 165 No. 11, pp. 1305-1313.
- Lin, S.Y., Wang, Y.Y., Chen, W.Y., Chuang, Y.H., Pan, P.H. et Chen, C.J. (2014), "Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury", *J Nutr Biochem*, Vol. 25 No. 11, pp. 1183-1195.
- Liu, L., Yasen, M., Tang D., Ye, J., Aisa, A.H. et Xin, X. (2018), "Polyphenol-enriched extract of *Rosa rugosa* Thunb regulates lipid metabolism in diabetic rats by activation of AMPK pathway", *Biomed Pharmacother*, Vol. 100, pp. 29-35.
- Loke, W.M., Proudfoot, J.M., Hodgson, J.M., Stocker, R. et Croft, K.D. (2010), "Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein e-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction", *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 30 No. 4, pp. 749-757.
- Longanga-Otshudi, A., Foriers, A., Vercruysse, A., Van-Zeebroeck, A. et Lauwers, S. (2000), "In vitro antimicrobial activity of six medicinal plants traditionally used for the treatment of dysentery and diarrhoea in Democratic Republic of Congo (DRC)", *Phytomedicine*, Vol.7, pp. 167-172.
- Louala, S., Lamri-Senhadj, M., Reguig, H.S., Bouderbala, S., Boualga, A. et Bouchenak, M. (2011), "Effects of highly purified sardine proteins on lipid peroxidation and reverse cholesterol transport in rats fed a cholesterol-rich diet", *J Funct Foods*, Vol. 3 No. 4, pp. 321-328.
- Low Wang, C.C., Hess, C.N., Hiatt, W.R. et Goldfine, A.B. (2016), "Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations", *Circulation*, Vol. 133 No. 24, pp. 2459-2502.
- Lu, H. et Daugherty, A. (2015), "Atherosclerosis", *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, Vol. 35 No. 3, pp. 485-491.

Lu, Y.F. et Wu, H.L. (1994), "Effect of monounsaturated fatty acids under fixed P/S and n-6/n-3 ratios on lipid metabolism in rats", *J Nutr Sci Vitaminol*, Vol. 40, pp. 189-200.

-M-

Maack, C. et Böhm, M. (2011), "Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure throttling the afterburner", *J Am Coll Cardiol*, Vol. 58 No. 1, pp. 83-86.

Mackness, M.I., Durrington, P.N. et Mackness, B. (2004), "The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention", *Am J Cardiovasc Drug*, Vol. 4 No. 4, pp. 211-217.

Mackness, M.I., Harty, D., Bhatnagar, D., Winocour, P.H., Arrol, S., Ishola, M. et Durrington, P.N. (1991), "Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus", *Atherosclerosis*, Vol. 86 No. 2-3, pp. 193-199.

Maghrani, M.A., Lemhadri, N.A., Zeggwagh, A., El Amraoui, M., Haloui, H. et Eddouks, M. (2004), "Effect of *Retama raetam* on lipid metabolism in normal and recent-onset diabetic rats", *J Ethnopharmacol*, Vol. 90 No. 2-3, pp. 323-329.

Magnuson, A., Fouts, J., Booth, A. et Foster, M. (2015), "Obesity-induced chronic low grade inflammation: Gastrointestinal and adipose tissue crosstalk", *Integr Obesity Diabetes*, Vol. 1 No. 5, pp. 103-108.

Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C. et Mollace, V. (2016), "Regulation of uric acid metabolism and excretion", *Int J of Cardiol*, Vol. 213, pp. 8-14.

Mancini, G.B.J., Cheng, A.Y., Connelly, K., Fitchett, D., Goldenberg, R., Goodman, S., Leiter, L.A., Lonn, E., Paty, B., Poirier, P., Stone, J., Thompson, D., Verma, S., Woo, V., Yale, J.F. (2018), "CardioDiabetes: Core Competencies for Cardiovascular Clinicians in a Rapidly Evolving Era of Type 2 Diabetes Management", *Can J Cardiol*, Vol. 34 No. 10, pp. 1350-1361.

Mansouri, M.T., Soltani, M., Naghizadeh, B., Farbood, Y., Mashak, A. et Sarkaki, A. (2014), "A possible mechanism for the anxiolytic-like effect of gallic acid in the rat elevated plus maze", *Pharmacol Biochem Behav*, Vol. 117, pp. 40-46.

Marik, P.E. (2019), "Chapter 76 - Endocrinology of the Stress Response During Critical Illness", *Critical Care Nephrology (Third Edition)*, pp. 446-454.e4

Marrotte, E.J., Chen, D.D., Hakim, J.S. et Chen, A.F. (2010), "Manganese superoxide dismutase expression in endothelial progenitor cells accelerates wound healing in diabetic mice", *J Clin Invest*, Vol. 120 No. 12, pp. 4207-4219.

Marsillach, J., Camps, J., Beltran-Debón, R. (2011), "Immuno histochemical analysis of paraoxonases-1 and 3 in human atheromatous plaques", *Eur J Clin Invest*, Vol. 41 No. 3, pp. 308-314.

Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A., del Cañizo-Gómez, F.J. (2014), "Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?", *World J Diabetes*, Vol. 5 No. 4, pp. 444-470.



- Maruthappan, V., et Shree K.S. (2010), "Effects of *Phyllanthus reticulatus* on lipid profile and oxidative stress in hypercholesterolemic albino rats", *Indian J Pharmacol*, Vol. 42 No. 6, pp. 388-391.
- Matsuda, M. et Shimomura, I. (2013), "Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer", *Obes Res & Clini Pract*, Vol. 7 No. 5, pp. 330-341.
- Mc Namara, D.J. (2000), "Dietary cholesterol and atherosclerosis", *Biochim Biophys Acta*, Vol. 1529, pp. 310-320.
- McCarty, M.F., O'Keefe, J.H. et DiNicolantonio, J.J., (2017), "Interleukin-1beta May Act on Hepatocytes to Boost Plasma Homocysteine - The Increased Cardiovascular Risk Associated with Elevated Homocysteine May be Mediated by this Cytokine", *Medical Hypotheses*, Vol. 102, pp. 78-81.
- McCullough, M.L., Peterson, J.J., Patel, R., Jacques, P.F., Shah, R. et Dwyer, J.T. (2012), "Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults", *Am J Clin Nutr*, Vol. 95 No. 2, pp. 454-464.
- McPherson, P.A.C., Young, I.S. et McEneny, J. (2007), "A dual role for lecithin: cholesterol acyltransferase (EC 2.3.1.43) in lipoprotein oxidation", *Free Radic Biol Med*, Vol. 43 No. 11, pp. 1484-1493.
- Menale, B., De Castro, O., Cascone, C., Muoio, R. (2016), "Ethnobotanical investigation on medicinal plants in the Vesuvio National Park (Campania, Southern Italy)", *J Ethnopharmacol*, Vol. 192, pp. 320-349.
- Mikhed, Y., Daiber, A. et Steven, S. (2015), "Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction", *Int J Mol Sci*, Vol. 16 No.7, pp. 15918-15953.
- Milagro, F., Javier, J. et Martinez, J. (2006), "Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress", *Obesity*, Vol. 14 No. 7, pp. 1118-1123.
- Mink, P.J., Scrafford, C.G., Barraj, L.M., Harnack, L., Harnack, L., Hong, C.P. *et al.* (2007), "Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women", *Am J Clin Nutr*, Vol. 85 No. 3, pp. 895-909.
- Mir, H., Krouf, D., Taleb-Senouci, D. et Taleb-Dida, N. (2015), "Combined Treatment with Sardine Proteins and *Citrus latifolia* Extract Corrects Dyslipidemia, Prevents Lipid Peroxidation and Improves Lecithin: Cholesterol Acyltransferase and Paraoxonase1 Activities in Hypercholesterolemic Rats", *Br J Appl Sci Technol*, Vol. 7 No. 2, pp. 157-167.
- Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P. et Malik, A.B. (2014), "Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury", *Antioxid Redox Signal*, Vol. 20 No. 7, pp. 1126-1167.
- Mnafigui, K., Hamden K., Ben Salah H., Kchaou M., Nasri M., Slama S., Derbali F., Allouche N., et Elfeki A. (2012), "Inhibitory Activities of *Zygophyllum album*: A Natural Weight Lowering Plant on Key Enzymes in High-Fat Diet-Fed Rats", *J Evid Based Integr Med*, Vol. 2012, pp. 1-9.

- Mnafgui, K., Kchaou, M., Ben Salah, H., Hajji, R., Khabbabi, G., Elfeki, A., Allouche, N. et Gharsallah, N. (2016), "Essential oil of *Zygophyllum album* inhibits key-digestive enzymes related to diabetes and hypertension and attenuates symptoms of diarrhea in alloxan-induced diabetic rats", *Pharm Biol*, Vol. 54 No. 8, pp. 1326-1333.
- Mnafgui, K., Kchaou, M., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Nasri, M., Ben Salah, H., Allouche, N. et Elfeki, A. (2013), "Inhibition of carbohydrate and lipid digestive enzymes activities by *Zygophyllum album* extracts: effect on blood and pancreas inflammatory biomarkers in alloxan-induced diabetic rats", *J Physiol Biochem*, Vol. 70 No. 1, pp. 93-106.
- Moreau, S., Benziene, A.S., Boudjaja, A., Gaouar, A., Kaabeche, M., Moali, A. et Sellami, D. (2005), "Plan de gestion du site de Taghit-Guir (Béchar)", Direction du Projet DGF/GEF/PNUD-ALG/00/G35/2005, pp. 18-38.
- Moustafa, A.M.Y., Khodair, A.I., Hammouda, F.M. et Husseiny, A. (2007), "Phytochemical and Toxicological Studies of *Zygophyllum album* L.f.", *J Toxicol Pharmacol*, Vol. 2, pp. 220-237.
- Muka, T., Oliver-Williams, C., Kunutsor, S., Laven, J.S., Fauser, B.C., Chowdhury, R et al. (2016), "Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta- analysis", *JAMA Cardiol*, Vol. 1 No. 7, pp. 767-776.
- Münzel, T., Camici, G.G., Maack, C., Bonetti, N.R., Fuster, V. et Kovacic, J.C. (2017), "Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature Part 2 of a 3-Part Series", *J Am Coll Cardiol*, Vol. 70 No. 2, pp. 212-229.
- Münzel, T., Gori, T., Bruno, R.M. et Taddei, S. (2010), "Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease?", *Eur Heart J*, Vol. 31 No. 22, pp. 2741-2748.
- Münzel, T., Gori, T., Keaney, J. F., Jr., Maack, C. et Daiber, A. (2015), "Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications", *Eur Heart J*, Vol. 36 No. 38, pp. 2555-2564.
- Mursu, J., Voutilainen, S., Nurmi, T., Tuomainen, T.P., Kurl, S. et Salonen, J.T. (2008), "Flavonoid intake and the risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study", *Br J Nutr*, Vol. 100 No. 4, pp. 890-895.
- Musman, J., Paradis, S., Panel, M., Pons, S., Barau, C., Caccia, C., Leoni, V., Ghaleh, B. et Morin, D. (2017), "A TSPO ligand prevents mitochondrial sterol accumulation and dysfunction during myocardial ischemia reperfusion in hypercholesterolemic rats", *Biochem Pharmacol*, Vol. 142, pp. 87-95.
- Musman, J., Pons, S., Barau, C., Caccia, C., Leoni, V., Berdeaux, A. et al. (2016), "Regular treadmill exercise inhibits mitochondrial accumulation of cholesterol and oxysterols during myocardial ischemia-reperfusion in wild-type and ob/ob mice", *Free Radic Biol Med*, Vol. 101, pp. 317-324.

-N-

- Naoki, S. (1984), "The composition of lipids and fatty acids determined at various stages of haploid and diploid generations in the fern *Adiantum capillus-veneris*", *Physiologia plantarum*, Vol. 62 No. 2, pp. 139-147.
- Napoli, C. et Ignarro, L.J. (2009), "Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases", *Arch Pharm Res*, Vol. 32 No. 8, pp. 1103-1108.
- Natalicchio, A., Tortosa, F., Perrini, S., Laviola, L. et Giorgino, F. (2011), "p66Shc, a multifaceted protein linking Erk signalling, glucose metabolism, and oxidative stress", *Arch Physiol Biochem*, Vol. 117 No. 3, pp. 116-124.
- Natsume, M. et Baba, S. (2014), "Suppressive effects of cacao polyphenols on the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice", *Subcell Biochem*, Vol. 77, pp. 189-198.
- Naughton, R., Quiney, C., Turner, S.D. et Cotter, T.G. (2009), "Bcr-Abl-mediated redox regulation of the PI3K/AKT pathway", *Leukemia*, Vol. 23 No. 8, pp. 1432-1440.
- Nazarewicz, R.R. et Dikalov, S.I. (2013), "Mitochondrial ROS in the prohypertensive immune response", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Vol. 305 No. 2, pp. R98-100.
- Ndrepepa, G. (2018), "Uric acid and cardiovascular disease", *Clinica Chimica Acta*, Vol. 484, pp. 150-163.
- Negahdari, S., Kesmati, M., Galehdari, H. et shapouri, M.S. (2017), "Analysis of VEGF and TGFB1 proteins in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, during treatment of formulations of Aloe Vera, Henna, *Adiantum capillus-veneris*, and Myrrha", *Wound Medicine*, Vol. 16, pp. 22-28.
- Ng, C.Y., Yusof, K., Othman, F. et Jaarin, K. (2012), "The role of repeatedly heated soybean oil in the development of hypertension in rats: association with vascular inflammation", *Int J Exp Pathol*, Vol. 93 No. 5, pp. 377-387.
- Nguemo Dongock, D., Laohudumaye Bonyo, A., Mapongmestem, P.M. et Bayegone, E. (2018), "Etude ethnobotanique et phytochimique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires à Moundou (Tchad) ", *Int J Biol Chem Sci*, Vol. 12 No. 1, pp. 203-216.
- Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, D.K., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L. et Lorenzo, M. (2008), "Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha", *Arch Physiol Biochem*, Vol. 114 No. 3, pp. 183-194.
- Niu, X.L., Madamanchi, N.R., Vendrov, A.E., Tchivilev, I., Rojas, M., Madamanchi, C. et al. (2010), "Nox activator 1: a potential target for modulation of vascular reactive oxygen species in atherosclerotic arteries", *Circulation*, Vol. 121 No. 4, pp. 549-559.

-O-

Obafemi, T.O., Akinmoladun, A.C., Olaleye, M.T., Agboade, S.O. et Onasanya, A.A. (2017), “Antidiabetic potential of methanolic and flavonoid-rich leaf extracts of *Synsepalum dulcificum* in type 2 diabetic rats”, *J Ayurveda Integr Med*, Vol. 8 No. 4, pp. 238-246.

Oelze, M., KröllerSchön, S., Steven, S., Lubos, E., Doppler, C., Hausding, M. *et al.* (2014), “Glutathione peroxidase1 deficiency potentiates dysregulatory modifications of endothelial nitric oxide synthase and vascular dysfunction in aging”, *Hypertension*, Vol. 63 No. 2, pp. 390-396.

Ohashi, M., Runge, M.S., Faraci, F.M. et Heistad, D.D. (2006), “MnSOD deficiency increases endothelial dysfunction in Apo E-deficient mice”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 26 No. 10, pp. 2331-2336.

Ohkawa, H., Ohishi, N. et Yagi, K. (1979), “Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction”, *Anal Biochem*, Vol. 95 No. 2, pp. 351-358.

Okamoto, T., Gohil, K., Finkelstein, E.I., Bove, P., Akaike, T. et Vander Vliet, A. (2004), “Multiple contributing roles for NOS2 in LPS-induced acute airway inflammation in mice”, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, Vol. 286 No. 1, pp. L198-209.

OMS. (2015), “A report of the consultation meeting on traditional and modern medicine: Harmonizing two approaches”, *World Health Organization*, Beijing, Geneva, Suisse.

OMS. (2016a), “Cardiovascular Diseases (CVDs)”, *World Health Organization*, Geneva, Suisse.

OMS. (2016b), “Global Report on Diabetes”, *World Health Organization*, Geneva, Suisse.

OMS. (2017), “Noncommunicable Diseases Progress Monitor”, *World Health Organization*, Geneva, Suisse.

OMS. (2018), “Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus”, *World Health Organization*, Geneva, Suisse.

Ono, K. (2012), “Current concept of reverse cholesterol transport and novel strategy for atheroprotection”, *J Cardiol*, Vol. 60 No. 5, pp. 339-343.

Onody, A., Csonka, C., Giricz, Z. et Ferdinandy, P. (2003), “Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet leads to enhanced peroxynitrite formation in rat hearts”, *Cardiovasc Res*, Vol. 58 No 3, pp. 663-700.

Orem, A., Alasalvar, C., Kural, B.V., Yaman, S., Orem, C., Karadag, A., Pelvan E. et Zawistowski J. (2017), “Cardio-protective effects of phytosterol-enriched functional black tea in mild hypercholesterolemia subjects”, *J Funct Foods*, Vol. 31, pp. 311-319.

Othman, A.I., El-Sawi, M.R., El-Missiry, M.A. et Abukhalil, M.H. (2017), “Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 94, pp. 362-373.

Otunola, G.A., Oloyede, O.B., Oladiji, A.T. et Afolayan, A.A. (2010), "Effects of diet-induced hypercholesterolemia on the lipid profile and some enzyme activities in female Wistar rats", *Afr J Biochem Res*, Vol. 4 No. 6, pp. 149-154.

Ou, Z.J., Chang, F.J., Luo, D., Liao, X.L., Wang, Z.P., Zhang, X. *et al.* (2011), "Endothelium derived microparticles inhibit angiogenesis in the heart and enhance the inhibitory effects of hypercholesterolemia on angiogenesis", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 300 No. 4, pp. E661-E668.

Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. et Walsh, K. (2011), "Adipokines in inflammation and metabolic disease", *Nat Rev Immunol*, Vol. 11 No. 2, pp. 85-97.

Ozenda, P. (1977), "Flora of the Sahara", 2nd Edition, National Center for Scientific Research, Paris, P. 622.

-P-

Pacurari, M., Kafoury, R., Tchounwou, P.B. et Ndebele, K. (2014), "The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling", *Int J Inflamm*, Vol. 2014, pp. 1-13.

Padró, T., Cubedo, J., Camino, S., Béjar, M.T., Ben-Aicha, S., Mendieta, G., Escolà-Gil, J.C., Escate, R., Gutiérrez, M., Casani, L., Badimon, L. et Vilahur, G. (2017), "Detrimental Effect of Hypercholesterolemia on High-Density Lipoprotein Particle Remodeling in Pigs", *J Am Coll Cardiol*, Vol. 70 No. 2, pp. 165-178.

Paiva, S.A. et Russell, R.M. (1999), "Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants", *J Am Coll Nutr*, Vol. 18 No. 5, pp. 426- 433.

Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Karimian, M.S., Majeed, M. et Sahebkar, A. (2017), "Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial", *Inflammopharmacology*, Vol. 25 No. 1, pp. 25-31.

Patel, D.K., Kumar, R., Laloo, D. et Hemalatha, S. (2012), "Diabetes mellitus: An overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity", *Asian Pac J Trop Biomed*, Vol. 2 No. 5, pp. 411-420.

Patel, R., Shervington, A., Pariente, J.A., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E. et Singh, J. (2006), "Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus", *Ann NY Acad Sci*, Vol. 1084, pp. 71-88.

Patel, V.B., Shah, S., Verma, S. et Oudit, G.Y. (2017), "Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease", *Heart Fail Rev*, Vol. 22 No. 6, pp. 889-902.

Patti, M.E. et Corvera, S. (2010), "The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes", *Endocr. Rev*, Vol. 31 No. 3, pp. 364-395.

Pelletier, M., Lepow, T.S., Billingham, L.K., Murphy, M.P. et Siegel, R.M. (2012), "New tricks from an old dog: mitochondrial redox signaling in cellular inflammation", *Seminars in immunology*, Vol. 24 No. 6, pp. 384-392.

Pereira, D.F., Cazarolli, L.H., Lavado, C., Mengatto, V., Bonorino-Figueiredo, M.S., Guedes, A., Pizzolatti, M.G. et Silva, F.M. (2011), “Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis”, *Nutrition*, Vol. 27 No. 11-12, pp. 1161-1167.

Perry, B., Zhang, J., Sun, C., Saleh, T., and Wang, Y. (2012), “*Liuwei Dihuang* lowers bodyweight and improves insulin and leptin sensitivity in obese rats” *J Evid Based Complementary Altern Med*, Vol 2012: 847167, pp. 1-8.

Pirchl, M., Ullrich, C., Sperner-Unterweger, B. et Humpel, C. (2012), “Homocysteine has anti-inflammatory properties in a hypercholesterolemic rat model *in vivo*”, *Mol Cell Neurosci*, Vol. 49 No. 4, pp. 456-463.

Pires, T.C.S.P., Dias, M.I., Barros, L., Calhelha, R.C., Alves, M.J., Oliveira, M.B.P.P., Santos-Buelga, C. et Ferreira I.C.F.R. (2018), “Edible flowers as sources of phenolic compounds with bioactive potential”, *Food Res Int*, Vol. 105, pp. 580-588.

Pokorny, J. et Korczak, J. (2001), “Preparation of natural antioxidant, in Antioxidants in Food: Practical Applications, 1st ed., Pokorny, J., Yanishlieva, N. and Gordon, M., Eds.”, *Wood head Publishing Limited*, Abington, Cambridge, England, pp. 311-330.

Poli, A., Barbagallo, C.M., Cicero, A.F.G., Corsini, A., Manzato, E., Trimarco, B., Bernini, F., Visioli, F., Bianchi, A., Canzone, G., Crescini, C., De Kreutzenberg, S., Ferrara, N., Gambacciani, M., Ghiselli, A., Lubrano, C., Marelli, G., Marrocco, W., Montemurro, V., Parretti, D., Pedretti, R., Perticone, F., Stella, R. et Marangoni, F. (2018), “Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper”, *Pharmacol Res*, Vol. 134, pp. 51-60.

Prak, C.J. et Seo, Y.S. (2015), “Heat Shock Proteins: A Review of the Molecular Chaperones for Plant Immunity”, *Plant Pathol J*, Vol. 31 No. 4, pp. 323-333.

Prasad, A.S., Bao, B., Beck, F.W.J., Kucuk, O. et Sarkar, F.H. (2004), “Antioxidant effect of zinc in humans”, *Free Radic Biol Med*, Vol. 37 No. 8, pp. 1182-1190.

Prieto, P., Pineda, M. et Aguilar, M. (1999), “Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to the Determination of Vitamin E”, *Anal Biochem*, Vol. 269, pp. 337-341.

Prior, R.I., WU, X.L. et Schaich, K. (2005), “Standardisez methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements”, *J Agric Food Chem*, Vol. 53 No. 10, pp. 4290-4302.

-Q-

Quiñones, M., Miguel, M. et Aleixandre, A. (2013), “Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease”, *Pharmacol Res*, Vol. 68 No. 1, pp. 125-131.

Quintanilha, A.T., Packer, L., Davies, J.M., Racanelli, T.L. et Davies, K.J. (1982), “Membrane effects of vitamin E deficiency: bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria”, *Ann NY Acad Sci*, Vol. 39, pp. 32-47.



- Raffauf, R.F. (1996), "Plant Alkaloids: A Guide to their Discovery and Distribution", *Food Products Press*, pp. 189-190.
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A. et Nasri H. (2014), "Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes", *Int J Prev Med*, Vol. 5 No. 8, pp. 927-946.
- Rajasekaran, A., Kalaivaini, M, et Sabitha, R. (2009), "Anti-Diabetic Activity of Aqueous Extract of *Monascus purpureus* Fermented Rice in High Cholesterol Diet Fed streptozotocin-Induced Rats", *Asian Journal of Scientific Research*, Vol. 2 No. 4, pp. 180-189.
- Ramakrishna, V. et Jailkhani, R. (2007), "Evaluation of oxidative stress in insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) patients", *Diagnostic Pathology*, Vol. 2 No. 1, pp. 22.
- Ramírez-Alvarado, M.M. et Sánchez-Roitz, C. (2012), "Tumor necrosis factor- α , insulin resistance, the lipoprotein metabolism and obesity in humans", *Nutr Hosp*, Vol. 27, pp. 1751-1757.
- Rassouli, A., Fatemi, A., Asadi, F. et Salehi, M. (2010), "Effects of Fig tree leaf (*Ficus carica*) extracts on serum and liver cholesterol levels in hyperlipidemic rats", *Int J Vet Sci Med*, Vol. 4, pp. 77-80.
- Ray, R., Murdoch, C.E., Wang, M., Santos, C.X., Zhang, M., Alom-Ruiz, S. et al. (2011), "Endothelial Nox4 NADPH oxidase enhances vasodilatation and reduces blood pressure in vivo", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 31 No. 6, pp. 1368-1376.
- Razavi, A.E., Ani, M., Pourfarzam, M. et Naderi, G.A. (2012), "Associations between high density lipoprotein mean particle size and serum paraoxonase-1 activity", *J Res Med Sci*, Vol. 17, No. 11, pp. 1020-1026.
- Rees, D.A. et Alcolado, J.C. (2005), "Animal models of diabetes mellitus", *Diabet Med*, Vol. 22 No. 4, pp. 359-370.
- Regragui, O. (2005), "La réponse physiologique et biochimique de la pomme de terre", *Thèse de Master académique, Université de Ouargla, Algérie*.
- Ren, T., Zhu, Y., Xia, X., Ding, Y., Guo, J. et Kan, J. (2017), "*Zanthoxylum alkylamides* ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats", *J Mol Endocrinol*, Vol. 58 No. 3, pp. 113-125.
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T. et al. (2017), "Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease", *N Engl J Med*, Vol. 377 No. 12, pp. 1119-1131.
- Rizzo, A.M., Berselli, P., Zava, S., Montorfano, G., Negroni, M., Corsetto, P. et Berra, B. (2010), "Endogenous Antioxidants and Radical Scavengers. Bio-Farms for Nutraceuticals: Functional Food and Safety Control by Biosensors", *Adv Exp Med Biol*, Vol. 698, pp. 52-67.
- Rony, K.A., Ajith, T.A., Nima, N. et Janardhanan, K.K. (2014), "Hypolipidemic activity of *Phellinus rimosus* against triton WR-1339 and high cholesterol diet induced hyperlipidemic rats", *Environ Toxicol Pharmacol*, Vol. 37 No. 2, pp. 482-492.

Russell, J.C. et Proctor, S.D. (2006), "Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis", *Cardiovasc Pathol*, Vol. 15 No. 6, pp. 318-330.

-S-

Sahebkar, A. (2014), "Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia", *Nat Rev Cardiol*, Vol. 11:123.

Saltiel, AR. et Olefsky, J.M. (2017), "Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease", *J Clin Invest*, Vol. 127 No. 1, pp.1-4.

Sanchez-Moreno, C. (2002), "Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems", *Food Sci Technol Int*, Vol. 8, pp. 121-137.

Santhakumar, A.B., Battino, M. et Alvarez-Suarez, J.M. (2018), "Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis", *Food Chem Toxicol*, Vol. 113, pp. 49-65.

Satija, A. et Hu, F.B. (2018), "Plant-based diets and cardiovascular health", *Trends Cardiovasc Med*, Vol. 28 No. 7, pp. 437-441.

Savini, I., Catani, M.V., Evangelista, D., Gasperi, V. et Avigliano, L. (2013), "Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State", *Int J Mol Sci*, Vol. 14 No. 5, pp. 10497-10538.

Savoia, C., Sada, L., Zezza, L., Pucci, L., Lauri, F.M., Befani, A. et al. (2011), "Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension", *Int J Hypertens*, Vol. 2011: 281240.

Schneider, M., Sachett, A., Schönell, A.P., Ibagy, E., Fantin, E., Bevilaqua, F., Piccinin, G., Santo, G.D., Giachini, M., Chitolina, R., Wildner, S.M., Mocelin R., Zanatta, L. et Walter, A.R.J. (2015), "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Solidago chilensis* in rats", *Rev Bras Farmacogn*, Vol. 25 No. 3, pp. 258-263.

Schröder, K., Vecchione, C., Jung, O. et al. (2006), "Xanthine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in Apo E knockout mice fed a Western-type diet", *Free Radic Biol Med*, Vol. 41 No. 9, pp. 1353-1360.

Schröder, K., Zhang, M., Benkhoff, S., Mieth, A., Pliquett, R., Kosowski, J. et al. (2012), "Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase", *Circ. Res*, Vol. 110 No. 9, pp. 1217-1225.

Schultz-Moreira, A.R., Olivero-David, R., Vázquez-Velasco, M., González-Torres, L., Benedí, J., Bastida, S. et Sánchez-Muniz, F.J. (2014), "Protective effects of sea spaghetti-enriched restructured pork against dietary cholesterol: effects on arylesterase and lipoprotein profile and composition of growing rats", *J Med Food*, Vol. 17 No. 8, pp. 921-928.

Schwarz, K., Siddiqi, N., Singh, S., Neil, C.J., Dawson, D.K. et Frenneaux, M.P. (2014), "The breathing heartmitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease", *Int J Cardiol*, Vol. 171 No. 2, pp. 134-143.

- Schweikert, E.M., Devarajan, A., Witte, I. *et al.* (2012), "PON3 is upregulated in cancer tissues and protects against mitochondrial superoxide-mediated cell death", *Cell Death Differ*, Vol. 19 No. 9, pp. 1549-1560.
- Scoditti, E., Calabriso, N., Massaro, M., Pellegrino, M., Storelli, C., Martines, G. *et al.* (2012), "Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer", *Arch Biochem Biophys*, Vol. 527 No. 2, pp.81-89.
- Sedeek, M., Callera, G., Montezano, A., Gutsol, A., Heitz, F. et Szyndralewicz, C. (2010), "Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy", *Am J Physiol Renal Physiol*, Vol. 299 No. 6, pp. F1348-F1358.
- Sedlak, J. et Lindsay, R.H. (1968), "Estimation of total protein bound and non protein sulfhydryl groups in tissues with Ellman's reagent", *Anal Biochem*, Vol. 25, pp. 192-205.
- Seetaloo, A.D., Aumeeruddy, M.Z. et Rengasamy Kannan, R.R. (2018), "Potential of traditionally consumed medicinal herbs, spices, and food plants to inhibit key digestive enzymes geared towards diabetes mellitus management. A systematic review", *South African Journal of Botany*, In Press, Corrected Proof. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.05.015>.
- Shah, A.D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C.P. *et al.* (2015), "Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1\$9 million people", *Lancet Diabetes Endocrinol*, Vol. 3 No. 2, pp.105-113.
- Shakeri, R., Khajeniazi, S. et Marjania, A. (2017), "Association between promoter polymorphism (-108C > T) of paraoxonase1 gene and it's paraoxonase activity in patients with Type2 diabetes in northern Iran", *Clin Chim Acta*, Vol. 474, pp. 34-37.
- Shehab, N.G., Gharbieh, E. et Bayoumi, F. (2015), "Impact of phenolic composition on hepatoprotective and antioxidant effects of four desert medicinal plants", *BMC BMC Complement Altern Med*, Vol. 15, p. 401.
- Silva, J.M. (2000), "Statins, high-density lipoprotein, and the low-density lipoprotein/high-density lipoprotein ratio", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 86 No. 5, pp. 593-594.
- Simpson, R.J. et Smith, S.C. (2011), "Hypercholestérolémie: évaluation et traitement", *Netter Précis de médecine interne*, Chapitre 35, Vol 35, pp. 276-283.
- Singleton, V.L. et Rossi, J.R. (1965), "Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphothungstic acid", *Am. J. Enol. Vitic*, Vol. 16, pp. 144-158.
- Sireesha, Y., Kasetti, R.B., Nabi, S.A., Swapna, S. et Apparao, C. (2011), "Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of *Setaria italica* seeds in STZ diabetic rats", *Pathophysiology*, Vol. 18 No. 2, pp. 159-164.
- Siriwardhana, N., Kalupahana, N. S., Cekanova, M., LeMieux, M., Greer, B., et Moustaid-Moussa, N. (2013), "Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds", *J Nutr Biochem*, Vol. 24 No. 4, pp. 613-623.

Siti, H.N., Kamisah, Y. et Kamsiah, J. (2015), "The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review)", *Vascul Pharmacol*, Vol. 71, pp. 40-56.

Smati, D., Longeon, A., et Guyot, M. (2004), "3-Beta-(3,4-dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of *Zygophyllum geslini* collected in the Algerian Sahara", *J Ethnopharmacol*, Vol. 95 No. 3-3, pp. 405-407.

Smati, D., Hammiche, V., Azzouz, M. et Alamir, B. (2011), "Heavy metal test in *Zygophyllum* reputed to be antidiabetic", *Toxicol Anal*, Vol. 23 No. 3, pp. 125-132.

Smit, M.J., Kuipers, F., Vonk, R.J., Temmerman, A.M., Jäckle, S. et Windler, E.E. (1993), "Effects of dietary cholesterol on bile formation and hepatic processing of chylomicron remnant cholesterol in the rat", *Hepatology*, Vol. 17, pp. 445-454.

Soliman, A.M. (2016), "Potential impact of *Paracentrotus lividus* extract on diabetic rat models induced by high fat diet/Streptozotocin", *J Basic Appl Zool*, Vol. 77, pp. 8-20.

Soran, H., Younis, N.N., Charlton-Menys, V. et Durrington, P. (2009), "Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis", *Curr Opin Lipidol*, Vol. 20 No. 4, pp. 265-274.

Souza-Junior, T., Lorenço-Lima, L., Ganini, D., Vardaris, C., Polotow, T. et Barros, M. (2014), "Delayed uric Acid accumulation in plasma provides additional anti-oxidant protection against iron-triggered oxidative stress after a wingate test", *Biol Sport*, Vol. 31 No. 4, pp. 271-276.

Sreeja, P.S., Arunachalam, K., de Oliveira Martins, D.T., da Silva Lima, J. C., Balogun, S.O., Pavan, E., Saikumar, S., Dhivya, S., Kasipandi, M. et Parimelazhagan, T. (2018), "*Sphenodesme involucre* var. *paniculata* (C.B. Clarke) Munir.: chemical characterization, anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of methanol extract of leaves", *J Ethnopharmacol*, Vol. 225, pp. 71-80.

Srinivasan, S. et Pari, L. (2012), "Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats", *Chem Biol Interact*, Vol. 195, No. 1, pp. 43-51.

Steven, S., Munzel, T. et Daiber, A. (2015), "Exploiting the Pleiotropic Antioxidant Effects of Established Drugs in Cardiovascular Disease", *Int J Mol Sci*, Vol. 16 No. 8, pp. 18185-18223.

Steyers, C.M.III et Miller, J.F.Jr. (2014), "Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases", *Int J Mol Sci*, Vol. 15 No. 7, pp. 11324-11349.

Sudhahar, V., Kumar, S. A., Mythili, Y. et Varalakshmi, P. (2007), "Remedial effect of lupeol and its ester derivative on hypercholesterolemia-induced oxidative and inflammatory stress", *Nutr Res*, Vol. 27 No. 12, pp. 778-787.

Sudhahar, V., Kumar, S. A., Mythili, Y. et Varalakshmi, P. (2007), "Remedial effect of lupeol and its ester derivative on hypercholesterolemia-induced oxidative and inflammatory stress", *Nutr Res*, Vol. 27 No. 12, pp. 778-787.

Sujithra, K., Srinivasan, S., Indumathi, D. et Vinothkumar, V. (2018), "Allyl methyl sulfide, an organosulfur compound alleviates hyperglycemia mediated hepatic oxidative stress and

inflammation in streptozotocin-induced experimental rats”, *Biomed & Pharmacother*, Vol. 107, pp. 292-302.

Surendra, K.C., Ogoshi, R., Zaleski, H.M., Hashimoto, A.G. et Khanal, S.K. (2018), “High yielding tropical energy crops for bioenergy production: Effects of plant components, harvest years and locations on biomass composition”, *Bioresour Technol*, Vol. 251, pp. 218-229.

Surendran, S., Abdul Dhaliya, S., Dawn Vallikattukuzhiyil, T., Betty, C., Ravindrakurup, A.K., Christudas, S. (2014), “Diabetes mellitus and medicinal plants-a review”, *Asian Pac J Trop Dis*, Vol. 4 No. 5, pp. 337-347.

-T-

Tabassum, A., Bristow, R.G. et Venkateswaran, V. (2010), “Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: A good thing?”, *Cancer Treat Rev*, Vol. 36 No. 3, pp. 230-234.

Taleb, A., Ahmed, K.A., Ihsan, A.U., Qu, J., Lin, N., Hezam, K., Koju, N., Hui, L. et Qilong, D. (2018), “Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases”, *Biomed Pharmacother*, Vol. 102, pp. 689-698.

Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M.A. et Bouchenak, M. (2009), “Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats”, *Phytomedicine*, Vol. 16 No. 6-7, pp. 623-631.

Taleb-Senouci, D., Lacaille-Dubois, M.A. et Bouchenak, M. (2012). “*Ajuga iva* aqueous extract improves reverse cholesterol transport in streptozotocin-induced diabetic rat”, *J Pharm Pharmacol*, Vol. 64 No. 8, pp. 1188-1194.

Tall, A. R. et Yvan-Charvet, L. (2015), “Cholesterol, inflammation and innate immunity”, *Nat Rev Immunol*, Vol. 15 No. 2, pp. 104-116.

Tang, X., Luo, X.Y., Chen, H.Z. et Liu, D.P. (2014), “Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases”, *Front Physiol*, Vol. 5, p.175. eCollection 2014.

Telli, A., Esnault, M.A., Ould, E. et Hadj Khelil, A. (2016) “An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province)”, *J Arid Environ*, Vol. 127, pp. 82-92.

Terpinc, P., Polak, T., Segatin, N., Hanzlowsky, A., Ulrih, N.P. et Abramovic, H. (2011), “Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids”, *Food Chem*, Vol. 128 No. 3, pp. 62-69.

Thomas, S.R., Witting, P.K. et Drummond, G.R. (2008), “Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities”, *Antioxid Redox Signal*, Vol 10 No. 10, pp. 1713-1765.

Tigrine-Kordjani, N., Meklatib, B.Y. et Chemat, F. (2011), “Contribution of Microwave Accelerated Distillation in the Extraction of the Essential Oil of *Zygophyllum album* L.”, *Phytochem Anal*, Vol. 22, pp. 1-9.

Tona, L., Kambu, K., Ngimbi, N., Cimanga, K. et Vlietinck, A. (1998), "Antiamoebic and phytochemical screening of some Congolese medicinal plants", *J Ethnopharmacol*, Vol. 61, pp. 57-65.

Torres, R., Faini, F., Modak, B., Urbina, F., Labbe, C. et Guerrero, J. (2006), "Antioxidant activity of coumarins and flavonols from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*", *Phytochem*, Vol. 67, pp. 984-987.

Toubane, A., Rezzoug, S.A., Besombes, C. et Daoud, K. (2017), "Optimization of Accelerated Solvent Extraction of *Carthamus Caeruleus* L. Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity of extracts", *Ind Crops Prod*, Vol. 97, pp. 620-631.

Touyz, R.M. et Montezano, A.C. (2012), "Vascular Nox4 a multifarious NADPH oxidase", *Circ Res*, Vol. 110 No. 9, pp. 1159-1161.

Tunali, S. et Yanardag, R. (2006), "Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin-induced diabetic rats", *Pharmacol Res*, Vol. 53, pp. 271-277.

Tuttle, K.R., Bakris, G.L., Bilous, R.W., Chiang, J.L., de Boer, I.H., Goldstein-Fuchs, J. *et al.* (2014), "Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference", *Diabetes Care*, Vol. 37 No. 10, pp. 2864-2883.

-v-

Umakoshi, H., Tanabe, T., Suga, K., Bui, H. T., Shimanouchi, T. et Kuboi, R. (2011), "Oxidative stress can affect the gene silencing effect of DOTAP liposome in an *in vitro* translocation system", *Int J Biol Sci*, Vol. 7 No. 3, pp. 253-260.

Uydu, H.A., Yıldırım, S., Orem, C., Calapoglu, M., Alver, A., Kural, B. et Orem, A. (2012), "The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia", *J Membr Biol*, Vol. 245 No. 11, pp. 697-705.

-v-

Verma, S., Mathew, V. et Farkouh, M.E. (2018), "Targeting Inflammation in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes", *JACC*, Vol. 71 No. 2 1, pp. 2402-2404.

Vermerris, W. et Nicholson, R. (2006), "Phenolic compound chemistry", *Ed: Springer*, pp.1-70.

Vitale, M., Vaccaro, O., Masulli, M., Bonora, E., Del Prato, S., Giorda, C.B., Nicolucci, A., Squatrito, S., Auciello, S., Babini, A.C., Bani, L., Buzzetti, R., Cannarsa, E., Cignarelli, M., Cigolini, M. *et al.* (2016), "Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA. IT study", *Clin Nutr*, Vol. 36 No. 6, pp. 1686-1692.

Volek, J.S., Phinney, S.D., Forsythe, C.E., Quann, E.E., Wood, R.J., Puglisi, M.J., Kraemer, W.J., Bibus, D.M., Fernandez, M.L. et Feinman, R.D. (2009), "Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet", *Lipids*, Vol. 44 No. 4, pp. 297-309.

-W-

Wang, L.H., Zhu, Q.J., Yang, D.N.Y. et Reinioside, C. (2008), "A triterpene saponin of *Polygala aureocauda* Dunn, exerts hypolipidemic effect on hyperlipidemic mice", *Phytother Res*, Vol. 22 No. 2, pp. 159-164.

Wang, Y., Chun, O.K. et Song, W.O. (2013), "Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: a review of human studies", *Nutrients*, Vol. 5 No. 8, pp. 2969-3004.

Wang, Y.M., Zhang, B., Xue, Y., Li, Z.J., Wang, J.F., Xue, C.H. et Yanagita, T. (2010), "The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats", *Lipids Health Dis*, Vol. 9 No. 4, pp. 4-9.

Wang, S. et Zhu, F. (2016), "Antidiabetic dietary materials and animal models", *Food Res Int*, Vol. 85, pp. 315-331.

Waring, W.S., Webb, D.J., Maxwell, S.R.J. (2001), "Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers", *J Cardiovasc Pharmacol*, Vol. 38 No. 3, pp. 365-371.

Weldy, C.S., Wilkerson, H.W., Larson, T., Stewart, J.A. et Kavanagh, T.J. (2011), "DIESEL particulate exposed macrophages alter endothelial cell expression of eNOS, iNOS, MCP1, and glutathione synthesis genes", *Toxicol in Vitro*, Vol. 25 No. 8, pp. 2064-2073.

Wendt, M.C., Daiber, A., Kleschyov, A.L., Mülsch, A., Sydow, K., Schulz, E. *et al.* (2005), "Differential effects of diabetes on the expression of the gp91phox homologues nox1 and nox4", *Free Radic Biol Med*, Vol. 39 No. 3, pp. 381-391.

Wenzel, P., Kossmann, S., Münzel, T. et Daiber, A. (2017), "Redox regulation of cardiovascular inflammation -immunomodulatory function of mitochondrial and Nox-derived reactive oxygen and nitrogen species", *Free Radic Biol Med*, Vol. 109, pp. 48-60.

Widmer, R.J., Freund, M.A., Flammer, A.J., Sexton, J., Lennon, R., Romani, A. *et al.* (2013), "Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis", *Eur J Nutr*, Vol. 52 No. 3, pp. 1223-1231.

Wind, S., Beuerlein, K., Armitage, M.E., Taye, A., Kumar, A.H., Janowitz, D. *et al.* (2010), "Oxidative stress and endothelial dysfunction in aortas of aged spontaneously hypertensive rats by NOX1/2 is reversed by NADPH oxidase inhibition", *Hypertension*, Vol. 56 No. 3, pp. 490-497.

Witte, I., Foerstermann, U., Devarajan, A., Reddy, S.T. et Horke, S. (2012), "Protectors or traitors: the roles of PON2 and PON3 in atherosclerosis and cancer", *J Lipids*, Vol. 2012, pp. 12.

Woo, M., Kim, M., Noh, J.S. et Song, Y.O. (2017), "Kimchi methanol extracts attenuate hepatic steatosis induced by high cholesterol diet in low-density lipoprotein receptor knockout micethrough inhibition of endoplasmic reticulum stress", *J Funct Foods*, Vol. 32, pp. 218-225.

-X-

Xia, N., Daiber, A., Habermeier, A. *et al.* (2010), “Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice”, *J Pharmacol Exp Ther*, Vol. 335 No. 1, pp. 149-154.

Xu, C.C., Wang, B., Pu, Y.Q., Tao, J.S. *et* Zhang, T. (2017), “Advances in extraction and analysis of phenolic compounds from plant materials”, *Chin J Nat Med*, Vol. 15 No. 10, pp. 0721-0731.

-Y-

Yadav, A., Saini, V. *et* Arora, S. (2010), “MCP-1: Chemoattractant with a role beyond immunity: A review”, *Clin Chim Acta*, Vol. 411 No. 21-22, pp. 1570-1579.

Yadav, R., Khan, S.H., Mada, S.B., Meena, S., Kapila, R. *et* Kapila, S. (2018), “Consumption of Probiotic *Lactobacillus fermentum* MTCC:5898-Fermented Milk Attenuates Dyslipidemia, Oxidative Stress, and Inflammation in Male Rats Fed on Cholesterol-Enriched Diet”, *Probiotics & Antimicro. Prot*, pp. 1-10.

Yamagishi, S.I., Edelstein, D., Du, X.L., Kaneda, Y., Guzmán, M. *et* Brownlee, M. (2001), “Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation *via* protein kinase A”, *J Biol Chem*, Vol. 276 No. 27, pp. 25096-25100.

Yamchuen, P., Aimjongjun, S. *et* Limpeanchob, N. (2014), “Oxidized low density lipoprotein increases acetylcholine esterase activity correlating with reactive oxygen species production”, *Neurochem Int*, Vol. 78, pp. 1-6.

Yang, H., Roberts, L.J., Shi, M.J. *et al.* (2004), “Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein E”, *Circ Res*, Vol. 95 No. 11, pp. 1075-1081.

Yang, L., Song, Z., Cao, W., Wang, Y., Lu, H. *et* Guo, F. (2016), “Effects of diets with different n-6/n-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in mice fed high-fat diets”, *Wei Sheng Yan Jiu*, Vol. 45 No. 3, pp. 436-441.

Yao, H.T., Chang, Y.W., Chen, C.T., Chiang, M.T., Chang, L. *et* Yeh, T.K. (2008), “Shengmai San reduces hepatic lipids and lipid peroxidation in rats fed on a high-cholesterol diet”, *J Ethnopharmacol*, Vol. 116 No. 1, pp. 49-57.

Yau, J.W., Teoh, H. *et* Verma, S. (2015), “Endothelial cell control of thrombosis”, *BMC Cardiovasc Disord*, Vol. 15, p. 130.

Yida, Z., Imam, M.U., Ismail, M., Ismail, N., Ideris, A. *et* Abdullah, MA. (2015), “High fat diet-induced inflammation and oxidative stress are attenuated by N-acetylneuraminic acid in rats”, *J Biomed Sci*, Vol. 22, pp. 1-10.

Yokomichi, H., Noda, H., Nagai, A., Hirata, M., Tamakoshi, A., Kamatani, Y., Kiyohara, Y., Matsuda, K., Muto, K., Ninomiya, T., Kubo, M. *et* Nakamura, Y. (2017), “Cholesterol levels of Japanese dyslipidaemic patients with various comorbidities: BioBank Japan”, Vol. 27 No. 3S, pp. S77-S83.

You, W.P. et Henneberg, M. (2016), "Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth", *BMJ Open Diabetes Res Care*, Vol. 4 No. 1, pp. 1-7.

-Z-

Zanchet, B., Gomes, D.B., Corralo, V.S., Diel, K.A.P., Schönell, A.P., Faust, C., Nicola, P., Muller, L.G., Zanatta, A.P., Wildner, S.M., Bevilaqua, F., Chitolina, R., Sachett, A., Zanatta, L. *et al.* (2018), "Effects of hydroalcoholic extract of *Celtis iguanaea* on markers of cardiovascular diseases and glucose metabolism in cholesterol-fed rats", *Rev Bras Farmacogn*, Vol. 28 No. 1, pp. 80-91.

Zein, S., Rachidi, S., Hininger-Favier, I. (2013), "Fer, stress oxydant et diabète gestationnel", *Médecine des Maladies Métaboliques*, Vol. 7 No. 2, pp. 144-148.

Zeini, M., López-Fontal, R., Través, P.G., Benito, G. et Hortelano, S. (2007), "Differential sensitivity to apoptosis among the cells that contribute to the atherosclerotic disease", *Biochem Biophys Res Comm*, Vol. 363 No. 2, pp. 444-450.

Zennaki, S., Krouf, D., Taleb-Senouci, D. et Bouchenak, M. (2009), "Globularia alypum L. Lyophilized Methanolic Extract Decreases Hyperglycemia and Improves Antioxidant Status in Various Tissues of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats", *J Complement Integr Med*, Vol. 6 No. 1, pp. 1-4.

Zhang, D.X., Yi, F.X., Zou, A.P. et Li, P.L. (2002), "Role of ceramide in TNF-alpha-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in coronary arteries", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 283 No. 5, pp. H1785-1794.

Zhang, M., Lv, X., Li, J., Meng, Z., Wang, Q., Chang, W.G., Li, W., Chen, L. et Liu, Y. (2012), "Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis", *Mol Cell Endocrinol*, Vol. 363 No. 1-2, pp. 122-130.

Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G. et Chen, L. (2008), "The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model", *Exp Diabetes Res*, Vol. 2008, pp. 1-9.

Zhang, S., Deng, P., Xu, Y., Lu, S. et Wang, J. (2016), "Quantification and analysis of anthocyanin and flavonoids compositions, and antioxidant activities in onions with three different colors", *J Integr Agric*, Vol. 15 No. 9, pp. 2175-2181.

Zhang, Y., Guo, W., Wen, Y., Xiong, Q., Liu, H., Wu, J., Zoo, Y. et Zhu, Y. (2012), "SCM-198 attenuates early atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits via modulation of the inflammatory and oxidative stress pathways", *Atherosclerosis*, Vol. 224 No. 1, pp. 43-50.

Zhao, X.Q., Zhang, M.W., Wang, F., Zhao, Y.X., Li, J.J., Wang, X.P. *et al.* (2011), "CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- α converting enzyme", *J Lipid Res*, Vol. 52 No. 5, pp. 923-933.

Zhou, R., Yazdi, A.S., Menu, P. et Tschopp, J. (2011), "A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation", *Nature*, Vol. 469 No. 7329, pp. 221-225.

Zidan, Y., Bouderbala, S. Bouchenak, M. (2016), “*Portulaca oleracea* aqueous extract reduces oxidative stress in erythrocytes and tissues, in rats fed enriched-cholesterol diet”, *J Exp Integr Med*, Vol. 6 No. 1, pp. 21-25.

Zidan, Y., Bouderbala, S., Djellouli, F., Lacaille-Duboisb, M.A. et Bouchenak M. (2014), “*Portulaca oleracea* reduces triglyceridemia, cholesterolemia, and improves lecithin: cholesterol acyltransferase activity in rats fed enriched-cholesterol diet”, *Phytomedicine*, Vol. 21 No. 12, pp. 1504-1508.

Annexes

Tableau XIV. Pourcentage d'inhibition du DPPH par l'acide ascorbique (AA), l'hydroxytoluène butylé (BHT) et l'extrait de *Z. album*.

[C] DPPH mg.mL ⁻¹	0	0,05	0,1	0,2	0,3
% d'inhibition du BHT	-	66,40±2	73,40±3	89,10±5	99,22±4
% d'inhibition de l'AA	-	59,10±1	67,60±3	75,91±4	97,80±2
% d'inhibition de <i>Z. album</i>	-	2,71±2 ^{*,§}	4,52±2 ^{*,§}	8,32±2 ^{*,§}	8,91±3 ^{*,§}

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type de trois essais par échantillon. La comparaison des moyennes est effectuée par le test t de Student.

AA: Acide ascorbique ; BHT: Hydroxytoluène butylé.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

* *Z. album* vs AA

§ *Z. album* vs BHT

Tableau XV. IC₅₀ de l'acide ascorbique (AA), l'hydroxytoluène butylé (BHT) et l'extrait de *Z. album*.

	AA	BHT	<i>Z. album</i>
IC ₅₀ (mg.mL ⁻¹)	0,04±0,01	0,03±0,01	1,15±0,10 ^{*,§}

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type de trois essais par échantillon. La comparaison des moyennes est effectuée par le test t de Student.

AA: Acide ascorbique ; BHT: Hydroxytoluène butylé.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

* *Z. album* vs AA

§ *Z. album* vs BHT

Tableau XVI. Nourriture ingérée (exprimée en g.j⁻¹.rat).

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
J28	26±1	24±1	30±1	29±1	28±2 [‡]	30±2

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; HC-Za: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; D: groupe diabétique, D-Za: groupe diabétique traité ; groupe HC-D ; groupe HC-D-Za.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

‡D-Za vs D ; Effet *Z. album*

§HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Tableau XVII. Évolution du poids corporel (exprimée en g).

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
J0	241,7±7,3	247,8±9,2	248,2±9,3	236,2±11,4	238,2±9,1	246,2±6,4
J7	250,8±10,3	240,3±8,7	255,1±12,8	252,5±10,5	245,3±9,3	235,5±12,9
J14	260,5±10,4	228,4±9,6	244,6±10,1	263,3±12,2	258,3±10,2	231,6±13,2
J21	271,3±12,7	203,1±7,5	252,0±9,4	279,4±10,8	271,4±8,4 [‡]	243,0±9,8
J28	297,5±10,8	185,2±6,8	252,0±12,1	295,1±10,5	287,3±9,6 [‡]	247,1±10,1

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Tableau XVIII. Évolution de la glycémie (exprimée en mmol.L⁻¹).

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
J0	5,72±1,21	15,40±2,97	15,68±2,53	5,23±0,61	15,02±2,04	14,52±0,66
J7	5,89±0,72	17,11±1,71	15,35±2,09	4,40±0,83*	10,18±1,38 [‡]	10,45±0,83 [§]
J14	5,23±0,83	16,61±1,43	18,43±2,26	4,95±0,72	12,21±0,55 [‡]	10,40±0,61 [§]
J21	5,83±0,66	16,83±2,04	19,58±1,21	5,06±0,88	13,04±1,16 [‡]	16,83±1,98 [§]
J28	5,39±0,55	15,51±1,87	20,24±2,48	4,95±0,94	6,16±1,32 [‡]	17,82±1,38 [§]

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za**.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

J0 : 48 heures après injection de la streptozotocine aux groupes **D**, **HC-D**, **D-Za** et **HC-D-Za**.

Tableau XIX. Activités enzymatiques de la LCAT (nmol.mL⁻¹.h⁻¹) et de la PON1 (U.L.L⁻¹), teneurs en apo A-1 (g.L⁻¹), HDL₃-PL (mmol.mL⁻¹), HDL₃-CL (mmol.mL⁻¹) et HDL₂-EC (mmol.mL⁻¹) plasmatiques.

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
LCAT	8,34±0,46	9,75±0,31	7,26±0,55	12,66±0,92 [*]	17,33±1,11 [‡]	13,22±1,06 [§]
PON1	6,33±0,17	7,20±0,26	4,14±0,25	10,24±0,91 [*]	11,12±0,26 [‡]	10,56±0,23 [§]
Apo A-1	1,08±0,12	1,27±0,14	0,72±0,18	2,05±0,23 [*]	2,74±0,15 [‡]	2,22±0,31 [§]
HDL-PL	0,62±0,03	0,11±0,01	0,71±0,04	0,17±0,01 [*]	0,10±0,01	0,42±0,04 [§]
HDL₃-CL	0,73±0,04	0,20±0,03	0,73±0,06	0,38±0,02 [*]	0,28±0,03 [‡]	0,66±0,05 [§]
HDL₂-EC	0,85±0,09	0,45±0,02	0,68±0,07	0,54±0,02 [*]	0,52±0,01 [‡]	0,95±0,03 [§]

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **LCAT:** lécithine cholestérol acyltransférase ; **PON1:** paraxonase 1 ; **Apo A-1:** apo lipoprotéine A-1 ; **HDL₃-PL:** phospholipides des HDL₃ ; **HDL₃-CL:** cholestérol libre des HDL₃ ; **HDL₂-EC:** esters de cholestérol des HDL₂.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

^{*}HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Tableau XX. Activités des enzymes antioxydantes tissulaires (exprimées en U.g⁻¹ tissu).

		HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
Foie	<i>SOD</i>	10,11±0,22	13,22±0,33	9,22±0,25	18,20±0,43*	28,14±0,86 [‡]	20,15±0,33 [§]
	<i>GSH-Px</i>	8,10±0,42	10,22±0,25	8,31±0,14	12,10±0,88*	16,11±0,39 [‡]	13,17±0,44 [§]
	<i>GSSH-Red</i>	6,02±0,15	8,11±0,21	6,02±0,17	7,21±0,26*	9,55±0,50 [‡]	6,11±0,20
	<i>CAT</i>	10,25±0,18	17,42±0,24	13,38±0,19	18,23±0,33*	25,44±1,25 [‡]	20,15±0,13 [§]
Cœur	<i>SOD</i>	14,07±0,41	19,22±0,17	15,03±0,16	23,15±0,15*	29,11±1,24 [‡]	23,16±0,55 [§]
	<i>GSH-Px</i>	6,13±0,15	9,05±0,22	6,05±0,22	7,13±0,14*	11,22±0,11 [‡]	8,24±0,12 [§]
	<i>GSSH-Red</i>	5,37±0,29	6,30±0,25	5,11±0,19	6,55±0,18*	7,33±0,33 [‡]	6,23±0,22 [§]
	<i>CAT</i>	12,10±0,21	16,28±0,10	10,07±0,24	19,12±0,43*	24,11±1,43 [‡]	22,10±0,12 [§]
Rein	<i>SOD</i>	13,07±0,28	15,07±0,15	10,44±0,29	20,11±0,39*	27,08±0,16 [‡]	19,25±0,19 [§]
	<i>GSH-Px</i>	9,33±0,33	14,26±0,24	14,26±0,24	11,26±0,44*	16,55±0,41 [‡]	10,44±0,33 [§]
	<i>GSSH-Red</i>	6,10±0,15	8,27±0,17	8,11±0,18	8,24±0,27*	9,11±0,44 [‡]	9,24±0,41 [§]
	<i>CAT</i>	7,54±0,14	9,61±0,22	7,44±0,17	10,20±0,33*	12,11±1,17 [‡]	8,22±0,23 [§]
Tissu adipeux	<i>SOD</i>	12,11±0,23	19,15±0,48	11,14±0,29	26,18±1,05*	32,13±1,14 [‡]	27,16±0,55 [§]
	<i>GSH-Px</i>	10,46±0,27	14,22±0,15	9,15±0,14	13,15±0,33*	17,06±0,21 [‡]	14,07±0,18 [§]
	<i>GSSH-Red</i>	8,26±0,18	8,26±0,18	7,75±0,15	8,08±0,15	10,12±0,17 [‡]	9,18±0,15 [§]
	<i>CAT</i>	8,94±0,34	10,22±0,11	8,22±0,28	9,55±0,66	13,01±1,06 [‡]	11,64±0,48 [§]

Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **SOD:** superoxyde dismutase ; **GSH-Px:** glutathion peroxydase ; **GSSH-Red:** glutathion réductase ; **CAT:** catalase.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*

Tableau XXI. Concentrations en TBARS ($\mu\text{mol.mL}^{-1}$ Hb), GSH ($\mu\text{mol.mL}^{-1}$ Hb) et activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires (U.g^{-1} protéines).

	HC	D	HC-D	HC-Za	D-Za	HC-D-Za
TBARS	142,55±3,22	166,15±3,57	109,23±6,44	80,06±1,78*	54,62±3,46 [‡]	86,33±3,11 [§]
GSH	8,32±1,53	11,42±2,25	6,42±1,53	13,41±2,26*	18,55±1,78 [‡]	12,22±2,45 [§]
SOD	180,25±4,22	225,33±3,91	105,58±3,69	275,22±2,35*	355,49±6,57 [‡]	265,48±4,23 [§]
GSH-Px	171,61±6,25	195,42±4,16	166,24±4,35	211,53±3,46*	271,64±5,13 [‡]	208,55±3,56 [§]
GSSH-Red	111,44±4,12	122,13±5,32	133,16±3,61	166,14±4,51*	88,12±3,45 [‡]	155,25±5,01 [§]
CAT	54,53±5,74	64,26±3,24	61,26±3,22	82,27±2,63*	105,26±4,16 [‡]	85,26±4,16 [§]

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ ES de 6 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Tukey-Kramer.

HC: groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol ; **HC-Za:** groupe soumis à un régime enrichi en cholestérol et traité avec l'extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) ; **D:** groupe diabétique, **D-Za:** groupe diabétique traité ; groupe **HC-D** ; groupe **HC-D-Za** ; **TBARS** : substances réactives à l'acide thiobarbiturique ; **GSH** : glutathion réduit ; **SOD** : superoxyde dismutase ; **GSH-Px** : glutathion peroxydase ; **GSSH-Red**: glutathion réductase ; **CAT**: catalase.

Les moyennes sont significativement différentes si $p < 0,05$:

*HC-Za vs HC ; Effet *Z. album*

[‡]D-Za vs D ; Effet *Z. album*

[§]HC-D-Za vs HC-D ; Effet *Z. album*



Nutrition & Food Science

Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf, Nawal Taleb-Dida,

Article information:

To cite this document:

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf, Nawal Taleb-Dida, (2018) "Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats", Nutrition & Food Science, <https://doi.org/10.1108/NFS-03-2018-0078>

Permanent link to this document:

<https://doi.org/10.1108/NFS-03-2018-0078>

Downloaded on: 28 September 2018, At: 02:38 (PT)

References: this document contains references to 55 other documents.

To copy this document: permissions@emeraldinsight.com

Access to this document was granted through an Emerald subscription provided by

Token:Eprints:9BPQFV3QZ2MES7CHQXNB:

For Authors

If you would like to write for this, or any other Emerald publication, then please use our Emerald for Authors service information about how to choose which publication to write for and submission guidelines are available for all. Please visit www.emeraldinsight.com/authors for more information.

About Emerald www.emeraldinsight.com

Emerald is a global publisher linking research and practice to the benefit of society. The company manages a portfolio of more than 290 journals and over 2,350 books and book series volumes, as well as providing an extensive range of online products and additional customer resources and services.

Emerald is both COUNTER 4 and TRANSFER compliant. The organization is a partner of the Committee on Publication Ethics (COPE) and also works with Portico and the LOCKSS initiative for digital archive preservation.

*Related content and download information correct at time of download.

Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf and Nawal Taleb-Dida

Faculté des Sciences de la Nature et la Vie - Département de Biologie,
Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Université Oran 1, Algeria

Received 8 March 2018
Revised 12 May 2018
1 June 2018
2 June 2018 Accepted
3 June 2018

Abstract

Purpose – This paper aims to study the effects of *Zygophyllum album* (*Z. album*) in hypercholesterolemic-diabetic rats.

Design/methodology/approach – Male Wistar rats ($n = 36$) weighing 200 ± 10 g, consumed an experimental diet containing 20 per cent casein were divided into three groups ($n = 12$). The first group consumed the diet enriched with 1 per cent cholesterol (CH), the second group is rendered diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (35 mg/kg body weight) (DM). The third group is hypercholesterolemic and STZ-induced diabetic (CH-DM); each group was subdivided into two groups ($n = 6$), non-treated groups (CH, DM and CH-DM) and treated groups supplemented with 1 per cent *Z. album* lyophilized aqueous extract (CH-Z, DM-Z and CH-DM-Z).

Findings – In CH-DM group, *Z. album* decreases glycemia (-15 per cent) and inversely increases insulinemia (+28 per cent) and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (+19 per cent). In liver, total cholesterol (TC) and triacylglycerols (TAG) levels were reduced by -57 per cent and -29 per cent, respectively. In plasma, TC concentration was increased by +20 per cent, whereas those of TAG level were lowered by -5±per cent. Lecithin cholesterol acyl transferase and paraoxonase 1 activities were raised by +45 and +59 per cent, respectively. Inversely, thiobarbituric acid reactive substance levels were lowered significantly in liver, heart, kidney and adipose tissue ($p < 0.05$). Superoxide dismutase activity was enhanced in liver (+54 per cent), heart (+3±per cent), kidney (+45 per cent) and adipose tissue (+59 per cent). Liver glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was enhanced by +38 per cent and heart activities of GSH-Px, and glutathione reductase (GSSH-Red) were increased by +25 and +18 per cent. In kidney, GSH-Px activity was reduced by -2±per cent; in reverse, GSSH-Red activity was increased by +14 per cent. In adipose tissue, GSH-Px and GSSH-Red activities were augmented by +35 and +15 per cent.

Originality/value – These results suggest that *Z. album* aqueous extract has antihyperglycemic and antihyperlipemic actions. Also, *Z. album* protects against tissue oxidative damage; therefore, it can help to prevent cardiovascular complications of diabetes combined with hypercholesterolemia.

Keywords Diabetes, Rats, Oxidative damage, Hypercholesterolemia, Lipids, *Zygophyllum album*

Paper type Research paper

Introduction

Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and cardiovascular disease have a very close relationship; the risk factors are largely associated (Martín-Timón *et al.*, 2014). Diabetes and hypercholesterolemia have been associated with cardiovascular abnormalities with increases of lipid biomarkers, such as total cholesterol (TC), low density lipoproteins (LDL) and triacylglycerols (TAG), and a reduction of high density lipoproteins (HDL)



(El-Sayyad *et al.*, 2015). In addition, these lipids anomalies elevate risk of vascular complications. Indeed, it has been shown that the cardiovascular complications of diabetes are multiplied by 2 or 3 in association with lipid anomalies. Hypercholesterolemia is a well-established modifiable cardiovascular risk factor, its treatment is essential in the prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis indicated that each reduction of 1.0 mmol/l (38.67 mg/dl) LDL-cholesterol (LDL-C) is associated with a reduction of 22 per cent of the morbidity and mortality associated with cardiovascular disease (Mannarino *et al.*, 2014). Hypercholesterolemia induces oxidative stress coupled with the increase of lipid peroxidation due to extra-cholesterol deposition into the membranes of vascular cells and erythrocytes, triggers of reactive oxygen species (ROS) production and membrane alteration (Harisa *et al.*, 2016). Moreover, hypercholesterolemia entails a decrease in antioxidants concentrations, resulting in free radicals generation, especially in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia (El-Sayyad *et al.*, 2015).

Many animal models have been used to study the effects of diets on the metabolism of cholesterol and diabetes. The large majority of experimental studies are performed in rodents (rats and mouse) (Rees and Alcolado, 2005; Chatzigeorgiou *et al.*, 2009). Experimentally, hypercholesterolemia induced in Wistar rats with a high-cholesterol food diet (1 per cent) for 8 weeks, caused a significant increase in TC, LDL-C, very LDLs-cholesterol (VLDL-C) and lipid peroxidation, as well as a reduction in HDL-cholesterol (HDL-C) (Otinola *et al.*, 2010). In Wistar rat, Wang *et al.* (2010) showed that a diet supplemented with 1 per cent of cholesterol for one month increases the rate of TC. Furthermore, in adult rats, intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg body weight) can provokes diabetes type 1 (Patel *et al.*, 2006), then type 2 diabetes by 35 mg/kg body weight of STZ (Zhang *et al.*, 2008).

Few studies have been done about hypercholesterolemia/diabetes association, however, Rajasekaran *et al.* (2009), shows that Wistar rats subjected to an enriched cholesterol diet and subsequently STZ injected have hypercholesterolemia and a permanent hyperglycemia.

According to the World Health Organization (WHO, 1993), about 80 per cent of the world population use medicinal plants for therapeutic purposes. Algeria is characterized by a climatic diversity, which is favorable for the growth and development of a rich flora of medicinal plants; in Algeria, phytotherapy is a part of the local culture, the population has a significant aboriginal knowledge empirically through the generations. Many patients use medicinal plants as a treatment for many conditions and serious illnesses such as diabetes, hypertension and dyslipidemia, for historical, cultural and economic reasons (Azzi *et al.*, 2012; Bouasla and Bouasla, 2017). *Zygophyllum album* (*Z. album*), aggaya in vernacular

Algerian dialect, has been used by the natives populations since long times, for its antidiabetic power, by consuming these leaves in infusion (Azzi *et al.*, 2012). Antibacterial and antioxidant activities of *Z. album* have been demonstrated (Belmimoun *et al.*, 2017). Moreover, El Ghoul and Ben-Attia (2014), reported a vaso-relaxing and antihyperglycemic effect of *Z. album* aqueous extract in STZ diabetic mice. However, there are no studies about the effects of *Z. album* extract, in rats with the presence of two combined cardiovascular risk factors (hypercholesterolemia and diabetes).

The objective of this study was to assess the effects of the *Z. album* aqueous extract supplementation on glycemia, plasma lipids and redox status in hypercholesterolemic-diabetic rats (CH-DM).

Materials and methods

Preparation of Z. album lyophilized aqueous extract

The *Z. album* plant was collected from Taghit in southwestern Algeria (Saoura, Bechar), in February 2011. The plant material was stored at room temperature in a dry place before use. Fresh aerial parts (leaves) of the *Z. album* plant were dried at ambient temperature (24°C) for

7 days and grounded to a powder. The *Z. album* extract was prepared as follows: 50 g of the powdered aerial parts was suspended in 500 ml of distilled water, and the mixture was heated (60-80°C) under reflux for 30 min, then the decoction was filtered and the filtrate was frozen at -70°C before lyophilization (Christ, alpha 1-2 LD). The crude yield of the lyophilized extract was approximately 30 per cent (wt/wt). It was stored at ambient temperature until further use.

Animals and dietary treatments

The General Guidelines on the Use of Living Animals in Scientific Investigations ([Council of European Communities, 1986](#)) were followed and all animal experiments were performed in compliance with the protocol approved by our institutional committee on animal care and use. In total, 3±male Wistar rats (Iffa Credo, l'Arbresle, Lyon, France) weighing 200 ±10 g were housed in stainless steel cages at temperature of 24°C with a 12-h light/dark cycle and relative humidity of 60 per cent.

A high-cholesterol-diet-induced hypercholesterolemia in rats

Experimental hypercholesterolemia was induced by fed a high-cholesterol diet to rats ($n = 24$) (CH) (1 per cent cholesterol + 0.5 per cent cholic acid) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany). Hypercholesterolemia was observed in all animals after 5 weeks (cholesterolemia value=5.25±0.43 mmol/l, value in normal rat < 3.90 mmol/l). Hypercholesterolemia is set up starting from 4.92 ±0.91 mmol/l ([Wang et al., 2010](#)).

Streptozotocin-induced diabetes in rats

Normoglycemic rats ($n = 12$) were fasted overnight and hyperglycemia was induced by intraperitoneal injection of a single dose of STZ (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) at a dose of 35 mg/kg of body weight. STZ was dissolved in freshly prepared 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) ([Islam and Wilson, 2012](#)). Seventy-two hours after the STZ injection, blood was drawn from the tail vein, and glucose concentration was measured by strips test using a portable glucometer (One Call Extra, ACON laboratories, San Diego, USA). Animals with fasting blood glucose of ≤7.82 mmol/l were considered diabetic (DM) ([Zhang et al., 2012](#)).

Hypercholesterolemic-diabetic rats

Rats with hypercholesterolemia ($n = 12$) were fasted overnight and diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of STZ as previously described and all the animals became CH-DM.

Z. album lyophilized aqueous extract treatment

Each rat's group was subdivided into 2 groups ($n = 6$), non-treated groups fed a 20 per cent casein diet (CH, DM and CH-DM) and treated groups fed the same diet supplemented with 1 per cent of *Z. album* lyophilized aqueous extract (CH-Z, DM-Z and CH-DM-Z), for 28 days. The composition of the experimental diet is shown in [Table 1](#). Body weight and glycemia were determined in rats weekly.

Blood and tissue samples

After 4 weeks of the experimentation, rats were fasted overnight and anesthetized with chloral hydrate 10 per cent (3 ml/kg body weight) and euthanized with an overdose. Blood was obtained from the abdominal aorta of rats and collected into tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid-Na₂ (EDTA) (Sigma, St Louis, Mo). Blood plasma was prepared by

NFS

Ingredients	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Casein ^b	20	20	20	20	20	20
Corn starch ^c	59.5	61	59.5	58.5	60	58.5
Sucrose ^d	4	4	4	4	4	4
Sunflower oil ^e	5	5	5	5	5	5
Cellulose ^b	5	5	5	5	5	5
Mineral mix ^f	4	4	4	4	4	4
Vitamin mix ^g	1	1	1	1	1	1
Cholesterol ^b	1	–	1	1	–	1
Cholic acid ^b	0.5	–	0.5	0.5	–	0.5
<i>Z. album</i> lyophilized extract ^h	–	–	–	1	1	1

Notes: ^aDiets were isocaloric (17,780 J/kg diet) and given in powdered form. ^bSigma-Aldrich Chemie. ^cONAB, Sidi Bel Abbès, Algeria. ^dENASUCRE, Sfise, Algeria. ^eCEVITAL SPA, Béjaïa, Algeria. ^fUAR 205B (Villemoisson, 1360, Epinay/S/Orge, France). Mineral mixture provided the following amounts (mg/kg diet): CaHPO₄, 17,200; KCl, 4000; NaCl, 4000; MgO, 420; MgSO₄, 2000; Fe₂O₃, 120; FeSO₄·7H₂O, 200; MnSO₄·H₂O, 98; CuSO₄·5H₂O, 20; ZnSO₄·8H₂O, 80; CuSO₄·8H₂O, 80; CuSO₄·7H₂O, 70; and KI, 0.32. ^gUAR 200 (Villemoisson, 91360). Vitamin mixture provided the following amounts (mg/kg diet): vitamin A, 39,600 UI; vitamin D₃, 5000 UI; vitamin B₁, 40; vitamin B₂, 30; vitamin B₃, 140; vitamin B₆, 20; vitamin B₇, 300; vitamin B₁₂, 0.1; vitamin C, 1600; vitamin E, 340; vitamin K, 3.80; vitamin PP, 200; choline, 2720; folic acid, 10; paraaminobenzoic acid, 180; biotin, 0.6; and cellulose, qsp, 20 g; ^h*Z. album*, prepared in our laboratory as previously described.

Table I.
Composition of the
experimental diet
(g/100 g diet^a)

low-speed centrifugation at 1,000g for 20 min at 4°C. Liver, heart, kidney and adipose tissue were removed, rinsed with cold saline and weighed. Aliquots of plasma and 50 to 100 mg of each tissue were stored at 70°C until analyzed.

Plasma glucose, insulinemia, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) measurements

Fasting glycemia was determined as described above. Insulin was measured using an enzyme immunoassay (kit; Spi-Bio). HbA_{1c} was estimated by the cyanmethemoglobin method (Kit; Cayman). HOMA-IR is calculated according to the formula: Insuline (mIU/l) x Glucose (mmol/l)/22.5.

Urea, creatinine concentrations and transaminase activities

Plasma urea was measured by an enzymatic colorimetric test (kit; Biocon), and creatinine was measured by a kinetic colorimetric assay (Kit; Biocon).

Alanine aminotransferase activity (ALAT) was determined by a coupled enzyme assay (kit; Sigma-Aldrich), and aspartate aminotransferase activity (ASAT) assay was measured by an enzymatic colorimetric test (Kit; Sigma-Aldrich).

TAG, TC, non-HDL-C and HDL-C levels

Plasma TAG and TC concentrations were assayed by standard enzymatic colometric methods (kit Biocon, Germany). Plasma HDL-C was determined after precipitation of apolipoprotein B-containing lipoproteins (kit Spinreact, Spain). Plasma non-HDL-C was obtained by calculating the difference between TC and HDL-C values.

Apolipoprotein A1 assay, plasma paraoxonase 1 and lecithin cholesterol acyl transferase activities

Apolipoprotein A1 (Apo-A1) was determined by enzyme-linked immune-sorbent colorimetric assay (ELISA kit; LSBio). Plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity measurement was performed in the absence (basal activity) and presence of NaCl (salt-stimulated activity). The rate of paraoxon hydrolysis (diethyl-p nitrophenylphosphate) was measured by monitoring the increase of absorbance at 270 nm and 25°C. For this assay, 10 ml of plasma was added to 1 ml of a solution containing 10 mM of phenyl acetate in 20 mM Tris/HCl pH 8.0 and 1 mM CaCl₂. The activity was calculated relative to the molecular extinction coefficient of the phenyl (Kuo and La Du, 1995). LCAT activity was measured using a fluorometric assay (kit; Sigma-Aldrich).

Tissues thiobarbituric acid reactive substances assay

TBARS in tissues were assessed by the complex formed between malondialdehyde and thiobarbituric acid (TBA) (Ohkawa *et al.*, 1979). Five hundred milligrams of liver, heart, kidney and adipose tissue was homogenized with 4.5 ml of KCl (1.15 per cent). The homogenate (100 ml) was mixed with 0.1 ml of sodium dodecylsulfate (8.1 per cent), 750 ml of acetic acid (20 per cent) and 750 ml of TBA reagent (0.8 per cent). The reaction mixture was heated at 95°C for 60 min. After heating, the tubes were cooled, and 2.5 ml of n-butanol pyridine (15:1) was added. After mixing and centrifugation at 4,000g for 10 min, the upper phase was taken for measurement at 532 nm. The results were expressed as nmol of TBARS/g tissue.

Antioxidant tissue enzymes activities

Superoxide dismutase (SOD, EC. 1.15.1.1) was assayed using a tetrazolium salt for detection of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and hypoxanthine (kit; Cayman). Glutathione peroxidase assay measures (GSH-Px, EC. 1.11.1.9) activity indirectly by a coupled reaction with glutathione reductase (kit; Cayman). Glutathione reductase (GSSH-Red, EC. 1.6.4.2) activity was estimated by measuring the rate of NADPH oxidation (kit; Cayman). Catalase (CAT, EC. 1.11.1.6) method is based on the reaction of the enzyme with methanol in the presence of an optimal concentration of H₂O₂ (kit; Cayman).

Statistical analyses

All data are presented as $\pm$ means SDs of 6 rats per group. Statistical analysis was carried out by STATISTICA (version 4.1; Statsoft, Tulsa, Okla). The significance of differences in response to *Z. album* supplementation was analyzed by two-way analysis of variance followed by Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Z. album* effect: ^aCH-Z vs CH; ^bDM-Z vs DM; ^cCH-DM-Z vs CH-DM.

Results

Body weight and relative weight of organs

After 4 weeks of the experiment, there was no significant difference in the body weight of CH-Z and CH-DM-Z groups compared to CH and CH-DM, respectively. However, body weight was increased in DM-Z compared to DM (+35 per cent). Liver relative weight was reduced in CH-Z compared to CH group (-32 per cent), DM-Z compared to DM group (-12 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-20 per cent). Inversely, heart relative weight was increased moderately by +17 per cent in DM-Z compared to DM group, whereas there was no significant difference in CH-Z compared to CH and CH-DM-Z vs

NFS

CH-DM groups. The kidney relative weight was decreased slightly by -21 per cent in CH-Z compared to CH group; however, it was increased by +15 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM; nevertheless, it was similar in DM-Z and DM groups. Relative weight of adipose tissue was reduced in CH-Z compared to CH group (-28 per cent) and DM-Z compared to DM group (-29 per cent); however, there was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM (Table II).

Glycemia, insulinemia, HbA_{1c} measurements and HOMA-IR index

After 28 days, there was no significant difference in plasma glucose concentration in CH-Z compared to CH group; however, glycemia was lowered by -57 per cent and -15 per cent in DM-Z and CH-DM-Z compared to DM and CH-DM groups, respectively. Insulinemia was raised in DM-Z compared to DM (+49 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+28 per cent), whereas there was no significant difference in CH-Z compared to CH group. On the other hand, HbA_{1c} percentage was increased in CH-Z compared to CH (+25 per cent) and inversely diminished in DM-Z compared to DM (-37 per cent). However, there was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM group. HOMA-IR index, which allows highlight the insulin resistance, was reduced in DM-Z compared to DM group (-17 per cent); nevertheless, there was an increase of this index in CH-DM-Z vs CH-DM by +19 per cent; however, it was similar in both CH-Z and CH groups (Table III).

Plasma urea and creatinine concentrations and transaminase activities

Plasma urea was significantly decreased in CH-Z compared to CH (-78 per cent), DM-Z as compared to DM (-44 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-90 per cent). Besides, blood creatinine levels were lowered by -25 per cent in DM-Z compared to DM group, but it was no significant differences in CH-Z compared to CH and CH-DM-Z compared to CH-DM groups. Plasma ALAT activity was reduced significantly in CH-Z compared to CH group (-60 per cent); however, it was similar in DM-Z and CH-DM-Z compared to DM and CH-DM groups, respectively. Whereas, ASAT activity was decreased by -69 per cent in CH-Z compared to CH, -28 per cent in DM-Z as compared to DM and -15 per cent in CH-DM-Z vs CH-DM groups (Table III).

Parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Body weight (g)	297.5±10.9	185.2±6.8	252.0±12.1	295.1±10.5	287.3±9.6 ^b	247.1±10.1
<i>Relative weight</i>						
Liver	3.9±0.2	2.3±0.2	3.4±0.3	2.6±0.2 ^a	2.0±0.1 ^b	2.7±0.2 ^c
Heart	0.3±0.01	0.2±0.02	0.3±0.03	0.3±0.02	0.2±0.05 ^b	0.3±0.02
Kidneys	0.9±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1 ^a	0.8±0.05	0.9±0.1 ^c
Adipose tissue	2.05±0.2	1.8±0.1	2.3±0.1	1.5±0.2 ^a	1.2±0.1 ^b	2.1±0.1

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); *Z. album*: *Zygophyllum album*. Relative weight = (organ weight/body weight) ×100. All data are presented as means ±SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table II.
Body weight and
relative weight of
organs

Plasma and liver TC and TAG concentrations, HDL-C and non-HDL-C levels and atherogenic indexes

Liver TC rate was reduced significantly in CH-Z compared to CH (-58 per cent), DM-Z compared to DM (-55 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-57 per cent) groups. Similarly, TAG liver levels were also decreased significantly in the same groups by -47 per cent, -46 per cent and -29 per cent. In plasma, there was no significant difference in TC concentrations in DM-Z compared to DM group; however, these values were diminished moderately in CH-Z compared to CH group (-24 per cent); and in reverse, augmented by +20 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM. Whereas, plasma TAG level was lowered significantly after *Z. album* extract supplementation (-66 per cent, -51 per cent and -56 per cent, respectively) in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM, groups. HDL-C amount was reduced (-25 per cent) and inversely increased (+19 per cent), in CH-Z compared to CH and DM-Z as compared to DM, groups respectively; while, it was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM. Moreover, non-HDL-C levels were reduced slightly in CH-Z compared to CH (-16 per cent), DM-Z vs DM (-15 per cent) groups; nevertheless, it was similar in CH-DM-Z and CH-DM groups. Furthermore, TC/HDL-C atherogenic index was lowered by -21 per cent in DM-Z compared to DM group; in reverse, it was augmented by +20 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM group; however, there was no significant difference between CH-Z and CH groups. On the other hand, non-HDL-C/ HDL-C atherogenic index was reduced significantly in DM-Z compared to DM group (-31 per cent), whereas it was similar in CH-Z and CH groups, as well as CH-DM-Z and CH-DM groups (Table IV).

Apo A-1 concentrations, LCAT and PON1 activities

Apo A-1 plasma concentrations were significantly increased in CH-Z compared to CH (+47 per cent), DM-Z as compared to DM (+51 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+64 per cent) groups. Likewise, after *Z. album* supplementation, plasma LCAT activity was improved significantly by +35, +45 and +45 per cent, respectively, in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups. Similarly, plasma PON1 activity was

Biochemical parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Glycemia (mmol/l)	5.4±0.5	15.5±1.9	20.2±2.5	4.9±0.9	6.2±1.3 ^b	17.8±1.4 ^c
Insulinemia (μ UI/ml)	6.7±0.2	4.5±0.4	4.02±0.2	6.9±0.1	9.5±0.2 ^b	5.7±0.2 ^c
HbA _{1c} (%)	3.9±0.3	9.8±0.3	12.2±0.4	5.2±0.5 ^a	5.8±0.5 ^b	11.2±0.4
HOMA-IR	1.6±0.01	3.1±0.03	3.6±0.02	1.5±0.01	2.6±0.01 ^b	4.5±0.01 ^c
Urea (mmol/l)	4.5±0.1	8.2±1.1	10.6±0.2	0.9±0.1 ^a	4.2±1.03 ^b	0.7±0.4 ^c
Creatinine (μ mol/l)	60.5±4.5	61.04±3.1	7.01±0.3	64.9±4.8	44.2±4.1 ^b	7.7±0.6
ALAT (UI/l)	90.3±2.1	60.1±2.7	47.3±6.1	33.7±3.7 ^a	54.2±2.5	45.5±5.8
ASAT (UI/l)	96.6±4.3	91.4±3.9	63.5±6.3	28.1±3.2 ^a	63.9±3.7 ^b	56.5±2.7 ^c

Table III.
Glycemia,
insulinemia, HbA_{1c}
percentages, HOMA-
IR measurements,
plasma levels of
creatinine, urea and
transaminases
(ALAT, ASAT)
activities of rats

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); HbA_{1c}: glycated hemoglobin; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; ALAT: Alanine Amino-Transferase; ASAT: Aspartate Amino-Transferase. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

NFS

Parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
<i>Liver</i>						
TC (μ mol/g liver)	78.2 $\pm$ 2.4	50.9 $\pm$ 3.4	73.9 $\pm$ 2.3	31.1 $\pm$ 2.4 ^a	22.4 $\pm$ 2.5 ^b	30.3 $\pm$ 2.5 ^c
TAG (μ mol/g liver)	51.5 $\pm$ 3.2	42.8 $\pm$ 3.7	46.4 $\pm$ 3.4	25.4 $\pm$ 3.4 ^a	20.7 $\pm$ 4.3 ^b	31.5 $\pm$ 3.7 ^c
<i>Plasma</i>						
TC (mmol/l)	4.03 $\pm$ 0.3	2.01 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.1 ^a	2.1 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 0.4 ^c
HDL-C (mmol/l)	1.9 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2 ^a	0.9 $\pm$ 0.2 ^b	1.7 $\pm$ 0.3
Non-HDL-C (mmol/l)	1.8 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.1 ^a	1.02 $\pm$ 0.1 ^b	0.9 $\pm$ 0.1
TAG (mmol/l)	1.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.02	1.3 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.1 ^a	0.4 $\pm$ 0.05 ^b	0.7 $\pm$ 0.1 ^c
LCAT (nmol/ml/h)	8.3 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.5	12.7 $\pm$ 0.9 ^a	17.3 $\pm$ 1.1 ^b	13.2 $\pm$ 1.1 ^c
PON1 (UI/l)	6.3 $\pm$ 0.2	7.2 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.9 ^a	11.1 $\pm$ 0.3 ^b	10.6 $\pm$ 0.2 ^c
Apo-A1 (g/l)	1.1 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	2.05 $\pm$ 0.2 ^a	2.7 $\pm$ 0.1 ^b	2.2 $\pm$ 0.3 ^c
<i>Atherogenic indexes</i>						
TC/HDL-C	2.1 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.02	2.5 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.1 ^b	1.8 $\pm$ 0.04 ^c
Non-HDL-C/HDL-C	0.9 $\pm$ 0.02	1.6 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.05	1.2 $\pm$ 0.02	1.1 $\pm$ 0.05 ^b	0.5 $\pm$ 0.03

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); TC: Total cholesterol; TAG: triacylglycerol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; LCAT: Lecithine Cholesterol Acyl Transferase; PON1: Paraoxonase 1; Apo-A-1: Apolipoprotein A1. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table IV.
Liver and plasma
lipid levels, LCAT,
PON1, Apo-A1 and
atherogenic indexes

enhanced in CH-Z compared to CH (+42 per cent), DM-Z as compared to DM (+34 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM groups (+59 per cent) (Table IV).

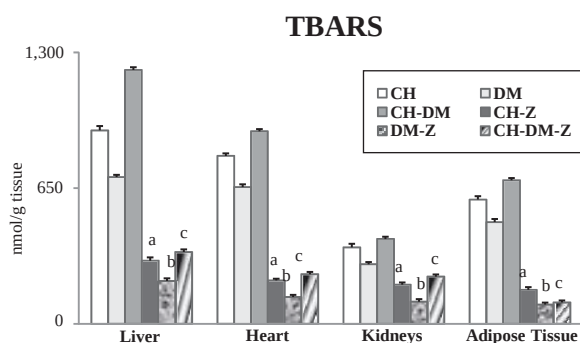
TBARS tissues concentrations

Z. album extract reduced significantly TBARS levels in all tissues (liver, heart, kidney and adipose tissue); TBARS were diminished in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups; these decreases were respectively -66, -70 and -71 per cent, in liver; -74, -79 and -73 per cent, in heart; -48, and -43 per cent, in kidney; and -71, -80 and -84 per cent in adipose tissue (Figure 1).

Tissues antioxidant enzymes activity

After *Z. album* supplementation, SOD activity was enhanced significantly in all tissues; in fact, liver SOD activity was higher in CH-Z compared to CH (+45 per cent), DM-Z as compared to DM (+53 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+54 per cent) groups. Also, heart SOD activity was enhanced in the same groups, respectively by +38, +36 and +36 per cent. Additionally, kidney SOD activity was improved by +35, +44 and +45 per cent, respectively, in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups. Furthermore, in adipose tissue, SOD activity was enhanced in CH-Z compared to CH (+55 per cent), DM-Z as compared to DM (+41 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+59 per cent) groups.

Liver GSH-Px activity was increased significantly by +34, +37 and +38 per cent, respectively, in the following groups, CH-Z as compared to CH, DM-Z compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM, while liver GSSH-Red activity was similar in CH-DM-Z and CH-DM



*Zygophyllum
album* aqueous
extract

Notes: Abbreviations: **CH:** Hypercholesterolemic rats' group; **CH-Z:** Hypercholesterolemic rats group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **DM:** Diabetic rats' group; **DM-Z:** Diabetic rats group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **CH-DM:** Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; **CH-DM-Z:** Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **TBARS:** thiobarbituric acid reactive substances. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Figure 1.
TBARS
concentrations in
tissues

groups; however, this activity was increased slightly by +17 per cent in CH-Z as compared to CH and DM-Z vs DM groups. In heart, both GSH-Px and GSSH-Red activities were enhanced significantly in CH-Z as compared to CH, DM-Z vs DM and CH-DM-Z compared to CH-DM groups ($p < 0.05$). Kidney GSH-Px activity was enhanced slightly in CH-Z as compared to CH (+17 per cent) and DM-Z vs DM (+15 per cent) groups; in reverse, it was reduced by -26 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM group. On the other hand, after *Z. album* supplementation, kidney GSSH-Red activity was improved in CH group (+27 per cent), DM group (+12 per cent) and CH-DM group (+14 per cent). In adipose tissue, GSH-Px activity was augmented in CH-Z as compared to CH (+20 per cent), DM-Z compared to DM (+17 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+35 per cent). Moreover, similar values of GSSH-Red activity were observed in the adipose tissues of both CH-Z and CH groups, whereas this activity was enhanced moderately in DM-Z compared to DM (+18 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+15 per cent) groups.

After *Z. album* treatment, CAT activity was increased significantly in liver as well as in heart, in CH, DM and CH-DM groups ($p < 0.05$); moreover, in kidney, this activity was increased in CH-Z compared to CH (+27 per cent) and DM-Z vs DM (+26 per cent) groups; however, there was no significant difference in CH-DM-Z and CH-DM groups. In adipose tissue, CAT activity was enhanced in DM-Z vs DM (+27 per cent) and CH-DM-Z compared to CH-DM (+30 per cent), whereas it was similar in CH-Z and CH groups (Table V).

NFS

Antioxidant enzymes	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
<i>Liver</i>						
<i>SOD</i>	10.1±0.2	13.2±0.3	9.2±0.2	18.2±0.4 ^a	28.1±0.7 ^b	20.1±0.3 ^c
<i>GSH-P_x</i>	8.1±0.4	10.2±0.2	8.3±0.1	12.1±0.9 ^a	16.1±0.4 ^b	13.2±0.4 ^c
<i>GSSH-Red</i>	6.02±0.1	8.1±0.2	6.02±0.2	7.2±0.3 ^a	9.5±0.5 ^b	6.1±0.2
<i>CAT</i>	10.2±0.2	17.4±0.2	13.4±0.2	18.2±0.3 ^a	25.4±1.2 ^b	20.1±0.1 ^c
<i>Heart</i>						
<i>SOD</i>	14.1±0.4	19.2±0.2	15.03±0.2	23.1±0.1 ^a	29.1±1.2 ^b	23.2±0.5 ^c
<i>GSH-P_x</i>	6.1±0.1	9.05±0.2	6.05±0.2	7.1±0.1 ^a	11.2±0.1 ^b	8.2±0.1 ^c
<i>GSSH-Red</i>	5.4±0.3	6.3±0.2	5.1±0.2	6.5±0.2 ^a	7.3±0.3 ^b	6.2±0.2 ^c
<i>CAT</i>	12.1±0.2	16.3±0.1	10.1±0.2	19.1±0.4 ^a	24.1±1.4 ^b	22.1±0.1 ^c
<i>Kidneys</i>						
<i>SOD</i>	13.1±0.3	15.1±0.1	10.4±0.3	20.1±0.4 ^a	27.1±0.1 ^b	19.2±0.2 ^c
<i>GSH-P_x</i>	9.3±0.3	14.3±0.2	14.3±0.2	11.3±0.4 ^a	16.5±0.4 ^b	10.4±0.3 ^c
<i>GSSH-Red</i>	6.1±0.1	8.3±0.3	8.1±0.2	8.2±0.3 ^a	9.1±0.4 ^b	9.2±0.4 ^c
<i>CAT</i>	7.5±0.1	9.6±0.2	7.4±0.2	10.2±0.3 ^a	12.1±1.2 ^b	8.2±0.2 ^c
<i>Adipose tissue</i>						
<i>SOD</i>	12.1±0.2	19.1±0.5	11.1±0.3	26.2±1.05 ^a	32.1±1.1 ^b	27.2±0.5 ^c
<i>GSH-P_x</i>	10.5±0.3	14.2±0.1	9.1±0.1	13.1±0.3 ^a	17.1±0.2 ^b	14.1±0.2 ^c
<i>GSSH-Red</i>	8.3±0.2	8.3±0.2	7.7±0.1	8.1±0.1	10.1±0.2 ^b	9.2±0.1 ^c
<i>CAT</i>	8.9±0.3	10.2±0.1	8.2±0.3	9.5±0.7	13.0±1.1 ^b	11.6±0.5 ^c

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); SOD: Superoxide dismutase; GSH-Px: Glutathione peroxidase; GSSH-Red: Glutathione reductase; CAT: Catalase. All data are presented as means ±SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table V.
Activities of SOD,
GSH-Px, GSSH-Red
and CAT in rat
tissues (U/g tissue)

Discussion

The aim of the present study was to investigate the beneficial effects of the lyophilized aqueous extract obtained from *Z. album* leaves after 4 weeks supplementation on diabetes biomarkers, lipid profile and redox status of some selected tissues in CH-DM rats.

Our results indicate that *Z. album* lyophilized aqueous extract supplementation increased the body weight in DM or CH rats and did not affect body weight in CH and CH-DM rats. Pérez-Beltrán *et al.* (2017) indicated that the consumption of guava purees increased significantly body weight in hyperglycemic rats and reduced the body weight in CH rats. However, Mnafigui *et al.* (2012) showed that the administration of leaves and flowers *Z. album* ethanolic extract to rats fed high-fat-diet lowered body weight, whereas body weight was increased in *Z. album*-treated DM rats (Mnafigui *et al.*, 2013). It is known that hyperglycemia or diabetes produces severe loss in, which may be the result of the inability of the body cells to produce energy from glucose. Once gluconeogenesis is activated, fat and muscle proteins are excessively mobilized for the energy production, which contributes to weight loss, along with the dehydration caused by polyuria (Alejandro *et al.*, 2013). The decrease in body weight in DM rats was related to the structural degradation of proteins due to altered carbohydrate metabolism (Ren *et al.*, 2017). Nevertheless, treatment of DM rats with *Z. album* extract increased their body weight, which might be due to an enhancement in

glycemic control and increased synthesis of structural proteins (Gopalsamy *et al.*, 2012). The weight regulation in both DM and CH groups can be attributed to the phytochemical content of the *Z. album* extract. The maintenance of a stable body weight in CH-DM rats might be related to the decrease of body weight in diabetes and its increase with hypercholesterolemia.

The hypoglycemic effect observed in both DM-Z and CH-DM-Z groups can also be attributed to the phytochemical content in *Z. album* extract. Similarly, Abdel-Haleem *et al.* (2017) demonstrated that glucose level in STZ-induced hyperglycemic Wistar albino rats underwent a significant reduction after administration of *Tagetes lucida* alcoholic extract. Therefore, supplementation of aqueous extract of *Monascus* fermented rice in STZ and high-cholesterol-diet fed rats for 30 days showed significant reduction of fasting blood glucose level (Rajasekaran *et al.*, 2009). Likewise, Iddrisu *et al.* (2015) reported the hypoglycemic effect of dandelion leaves, root or extract on diabetic in both humans and animals (rats and mice). It was shown that regulation of glucose homeostasis in DM rats can occur due to the intake of a flavonol content, which may have an antioxidant role and also may protect cells against oxidative stress caused by STZ (Abdulazeez, 2014). Previous studies reported that many plants belonging to the *Zygophyllum* genus have been suggested against hyperglycemia (Mizutani *et al.*, 2003; Smati *et al.*, 2004). In addition, Mnafigui *et al.* (2012) had revealed that leaves and flowers ethanolic extract of *Z. album* contains a high level of flavonoids and polyphenols. The potent hypoglycemic effect of *Z. album* extract might be linked to the high level of phytochemical compounds. In fact, many alkaloids or glycosides have been reported as potential antidiabetic agents because they exert a good inhibiting action against α -amylase and could have potential in diabetes mellitus prevention as part of a dietary strategy (Pereira *et al.*, 2011; Sireesha *et al.*, 2011). In other reports, it has been proposed that the inhibitory effect of some flavonoids on glucose absorption is due to competitive inhibition of the sodium-dependent glucose transporter (Cazarolli *et al.*, 2008).

Plants exert antihyperglycemic and hypoglycemic activity primarily via their ability to restore pancreatic tissue function by increasing insulin output, inhibit intestinal absorption of glucose or facilitate metabolites in insulin-dependent processes (Patel *et al.*, 2012). Our finding indicates an increased level of insulin in both DM and CH-DM-treated groups. These results are in agreement with those of other authors; ethanol *Cnidioscolus aconitifolius* leaves extracts significantly increased the insulin levels of DM rats (Achi *et al.*, 2017); also, hydroalcoholic extract of aerial parts of *Schroederichthys chilensis* may be effective in maintaining glucose homeostasis by release of insulin as well as via increasing insulinotropic activity (Schneider *et al.*, 2015). Feriani *et al.* (2016), had demonstrated that levels of both plasma glucose and insulin were significantly reversed after methanoic extract of *Z. album* leaves treatment in deltamethrin-induced hyperglycemic rats. The antihyperglycemic potential of methanoic extract of *Z. album* could be due to the increased release of insulin from the existing β -cells population of the islets of Langerhans and enhanced utilization of glucose by peripheral tissues. STZ model of diabetes could result in partial or total destruction of the β -cells of the pancreas with resultant decline in serum levels of insulin as a result of decreased synthesis (Eleazu *et al.*, 2014) which explains the decreased serum levels of insulin in the diabetic control. However, the increased serum levels of insulin observed following treatment with the extract suggest activation of some β -cells in the pancreas (Gomathi *et al.*, 2013). Additionally, in experimental DM animals, El Ghoul *et al.* (2013) have reported that the aqueous extract aerial part of *Z. album* has antihyperglycemic activity with a stimulatory effect on insulin release. Furthermore, HbA_{1c} concentrations decreased in DM-Z group; in addition, HOMA-IR index indicates an insulin resistance in CH-DM-treated or non-treated rats, while *Z. album* extract improved the insulin

resistance of DM rats. The concentration of HbA_{1c} is considered as a tool for diagnosis and prognosis of diabetes-associated complications (Abo-Elmatty *et al.*, 2013; Pereira *et al.*, 2011). Jagdish *et al.* (2010) showed that HbA_{1c} increases in serum of untreated DM rat. It is well-known that diabetic patients evidenced an increase in HbA_{1c} due to the persistent hyperglycemia and results in glycation of hemoglobin. However, *Z. album* extract exhibited a notable decrease in HbA_{1c} of DM rats, which reflects the beneficial action of this extract in control of diabetes complications. Moreover, Feriani *et al.* (2016) showed that administration of methanolic extract *Z. album* leaves for 60 days prevented a significant elevation in HbA_{1c}, thereby increasing the level of hemoglobin in deltamethrin-induced-hyperglycemic treated rats. This could be due to the restoration of blood glucose level, consequently reducing the level of hemoglobin glycosylation during the experimental period. Similarly, Mnafigui *et al.* (2016) showed that administration of essential oil of *Z. album* significantly decreased the level of HbA_{1c} in DM rats. Moreover, rats-fed high fat diet showed a significant decrease in glucose tolerance and increase of HOMA-IR value (Benaicheta *et al.*, 2016). In accordance to our results, it could be straightforward to treat one isolated cardiovascular disease risk factor than associated risks and the treatment duration may take part in the management of HbA_{1c} and HOMA-IR index.

The significant increase of urea and creatinine levels is commonly observed in rats with diabetes and hypercholesterolemia, which indicates an impaired renal function. Diabetic individuals often have high contents of nitrogen compounds (urea and creatinine) in plasma and urine as a result of the decreasing in the protein synthesis and the increase of muscle proteolysis (Gray and Cooper, 2011). Our data revealed a significant decrease in plasma urea and creatinine after *Z. album* supplementation, except blood creatinine in CH-DM group. This indicates an improvement in the functioning of the renal activity, possibly encouraged by bioactive compounds which have a positive effect in reducing kidney failure or extracellular dehydration (Alejandro *et al.*, 2013; Amaya-Cruz *et al.*, 2015).

Plasma transaminase activities were reduced significantly in *Z. album*-treated groups; the same finding were indicated with *Paracentrotus lividus* extract and polyphenol-enriched extract of *Rosa rugosa* Thunb on DM rat models induced by high fat diet/STZ (Soliman, 2016; Liu *et al.*, 2018). Besides anti-diabetic and antihyperlipidemic actions, supplementation of *Z. album* extract prevent liver–kidney dysfunctions, which was manifested by decreased serum indices of hepatic and renal toxicities, such as ASAT and ALAT activities, creatinine and urea rates. The positive effect of *Z. album* extract was confirmed by histological findings in liver–kidney tissues, where it was showed that *Z. album* ethanolic extract reduced the appearance of fat cells in liver and inhibited the increase of capsular space and glomerular condensation (Mnafigui *et al.*, 2013).

In liver, *Z. album* supplementation decreased significantly TC and TAG concentrations in CH, DM and CH-DM groups; also, the same finding was observed in plasma TAG levels, whereas TC levels were diminished in CH and inversely, increased in CH-DM group.

Our results suggest that *Z. album* extract entails inhibitory action of lipase activity which leads to decrease TC and TAG levels in both plasma and liver, and causes inhibition of lipids accumulation in liver. Similarly, Tee *et al.* (2002) showed that *Hibiscus sabdariffa* L. powder reduced TAG and TC in the serum of Sprague Dawley rats. Furthermore, non-HDL-C rate were reduced after *Z. album* supplementation in CH and DM groups and did not affect CH-DM group, while HDL-C levels were decreased in CH group and in reverse increased in DM group after *Z. album* supplementation, but

remain invariable in CH-DM group. This decrease of lipid accumulation is associated with the lowered leptin level. These results are in accordance with the study of [Perry et al. \(2012\)](#), who reported that leptin level is directly correlated to adipocyte lipid accumulation.

However, after *Z. album* supplementation, TC/HDL-C atherogenic index was increased in CH-DM-Z vs CH-DM group and decreased in DM-Z vs DM; nevertheless, non-HDL-C/HDL-C atherogenic index was reduced in DM-Z vs DM group. That might suggest that *Z. album* extract improves lipid profile in a single cardiovascular diseases risk factor better than in combined risks; therefore, time's feature can be also accused.

The supplementation of *Z. album* extract improves plasma apo-A1 concentrations, LCAT and PON1 activities. [Hine et al. \(2012\)](#) have shown that apo-A1, LCAT and PON1 act in concert to prolong the protective effect of HDL against the oxidative modification of LDL. The increase of the LCAT activity may be due to the increase of its cofactor-activator apo-A1 and/or its synthesis increased level in liver. PON1, an HDL-associated enzyme has been shown to possess antioxidant/anti-inflammatory properties to attenuate and protect against oxidation of the atherogenic LDL ([Razavi et al., 2012](#)). [Berzou et al. \(2016\)](#) have shown that *Zygophyllum gaetulum* (leaves) elevates plasma PON1 activity, in CH rats. As PON1 is known to be strongly bound with HDL-C, these data suggest that the significant increase in PON1 activity could be a consequence of an enhanced synthesis and/or secretion of HDL-C concentration.

Our study has demonstrated a significant decrease in TBARS levels and an improved antioxidant enzymes activity (SOD, GSH-PX, GSSH-Red and CAT) in all tissue after *Z. album* extract supplementation. These finding are similar with those of [Feriani et al. \(2016\)](#), who note a significant lowered lipid peroxidation in the pancreas in deltamethrin-induced hyperglycemic rats and an ameliorated levels of SOD, CAT and GSH-Px with *Z. album* extract treatment. The protective effect of *Z. album* extract could be explained by its ability to reduce the level of oxidative stress by the inhibition of ROS generation; *Z. album* extract can help to protect the β -cells structure and function in DM rats via a reduction of ROS production and the improvement of antioxidant enzymes.

In conclusion, in CH-DM rats, our results showed that *Z. album* extract supplementation reduces glycemia, dyslipidemia and protects tissues (heart, liver, kidney and adipose tissue) against oxidative damage by improving antioxidant activities, suggesting that *Z. album* can help to reduce and prevent heart disease complications.

References

- Abdel-Haleem, S.A., Ibrahima, A.Y., Ismaila, R.F., Shaffieb, N.M., Hendawya, S.F. and Omera, E.A. (2017), "In-vivo hypoglycemic and hypolipidemic properties of Tagetes Lucida alcoholic extract in streptozotocin-induced hyperglycemic Wistar albino rats", *Annals of Agricultural Sciences*, Vol. 62 No. 2, pp. 169-181.
- Abdulazeez, S.S. (2014), "Effects of freeze-dried Fragaria x ananassa powder on alloxan-induced diabetic complications in Wistar rats", *Journal of Taibah University Medical Sciences*, Vol. 9 No. 4, pp. 268-273.
- Abo-Elmatty, D.M., Essawy, S.S., Badr, J.M. and Sterner, O. (2013), "Antioxidant and anti-inflammatory effects of Urtica Pilulifera extracts in type 2 diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 145 No. 1, pp. 269-277.
- Achi, N.K., Ohaeri, O.C., Ijeh, I.I. and Eleazu, C. (2017), "Modulation of the lipid profile and insulin levels of streptozotocin induced diabetic rats by ethanol extract of cnidoscolus aconitifolius leaves and some fractions: effect on the oral glucose tolerance of normoglycemic rats", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol. 86, pp. 562-569.

- Alezandro, M.R., Granato, D. and Genovese, M.I. (2013), "Jaboticaba (myrciaria jaboticaba (vell.) berg), a Brazilian grape-like fruit, improves plasma lipid profile in streptozotocin-mediated oxidative stress in diabetic rats", *Food Research International*, Vol. 54 No. 1, pp. 650-659.
- Amaya-Cruz, D.M., Rodríguez-González, S., Pérez-Ramírez, I.F., Loarca-Piña, G., Amaya-Llano, S., Gallegos-Corona, M.A. and Reynoso-Camacho, R. (2015), "Juice by-products as a source of dietary fibre and antioxidants and their effect on hepatic steatosis", *Journal of Functional Foods*, Vol. 17, pp. 93-102.
- Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F.Z., Benmehdi, H. and Belkacem, N. (2012), "Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria", *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 10, pp. 2041-2050.
- Belmimoun, A., Meddah, B., Sid Elarbi, K. and Sonnet, P. (2017), "Phytochemical study of zygophyllum album extract", *International Journal of Engineering Technologies and Management Research*, Vol. 4 No. 5, pp. 1-10.
- Benaicheta, N., Labbaci, F.Z., Bouchenak, M. and Boukortt, F.O. (2016), "Effect of sardine proteins on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and Lecithin: cholesterol acyltransferase activity, in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats", *British Journal of Nutrition*, Vol. 115 No. 1, pp. 6-13.
- Berzou, S., Krouf, D., Dida, N., Taleb-Senouci, D. and Guenzet, A. (2016), "Effects of *Zygophyllum gaetulum* aqueous extract on erythrocytes lipid peroxidation and paraoxonase 1 activity in hypercholesterolemic rats", *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, Vol. 8 No. 10, pp. 1689-1694.
- Bouasla, A. and Bouasla, I. (2017), "Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria", *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, Vol. 36, pp. 68-81.
- Cazarolli, L.H., Zanatta, L., Alberton, E.H., Figueiredo, M.S., Foador, P., Damazio, R.G., Pizzolatti, M.G. and Silva, F.R. (2008), "Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Vol. 8 No. 10, pp. 1032-1038.
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K. and Kamper, E. (2009), "The use of animal models in the study of diabetes mellitus", *In Vivo*, Vol. 23 No. 2, pp. 245-258.
- Council of European Communities (1986), "Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations", *Official Journal of the European Communities*, Vol. 358, pp. 1-28.
- Eleazu, C.O., Okafor, P.N. and Ijeh, I. (2014), "Biochemical basis of the use of cocoyam (*Colocassia esculenta* L.) in the dietary management of diabetes and its complications in streptozotocin induced diabetes in rats", *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Vol. 4 No. 2, pp. S705-S711.
- El Ghoul, J., Boughattas, N.A. and Ben-Attia, M. (2013), "Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of ethanolic extract of zygophyllum album in streptozotocin induced diabetic mice", *Toxicology and Industrial Health*, Vol. 29 No. 1, pp. 43-51.
- El Ghoul, J. and Ben-Attia, M. (2014), "Vasorelaxant effects of aqueous extract of zygophyllum album and antihyperglycemic activities in Streptozotocin-Induced diabetic mice", *Journal of Diabetes and Metabolism*, Vol. 5 No. 9, pp. 426-432.
- El-Sayyad, H.I.H., Elmansi, A.A. and Bakr, E.H. (2015), "Hypercholesterolemia induced ocular disorder: ameliorating role of phytotherapy", *Nutrition*, Vol. 31 Nos 11/12, pp. 1307-1316.
- Feriani, A., Hachani, R., Kaabi, B., Ncir, M., El Feki, A. and Allagui, M.S. (2016), "Protective effects of Zygophyllum album extract against deltamethrin-induced hyperglycemia and hepato-pancreatic disorders in rats", *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, Vol. 94 No. 11, pp. 1202-1210.
- Gomathi, D., Ravikumar, G., Kalaiselvi, M., Devaki, K. and Uma, C. (2013), "Efficacy of *evolvulus alsinoides* (L.) on insulin and antioxidants activity in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats", *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, Vol. 12 No. 1, pp. 39.

- Gopalsamy, R.G., Savarimuthu, I. and Michael, G.P. (2012), "Hypoglycemic and *b*-cells regenerative effects of aegle marmelos (L.) corr. bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats", *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 50 No. 5, pp. 1667-1674.
- Gray, S.P. and Cooper, M.E. (2011), "Diabetic nephropathy in 2010: alleviating the burden of diabetic nephropathy", *Nature Reviews Nephrology*, Vol. 7, pp. 71-73.
- Harisa, G.I., Attia, S.M., Zoheir, K.M.A. and Alanazi, F.K. (2016), "Chitosan treatment abrogates hypercholesterolemia-induced erythrocyte's arginase activation", *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 25 No. 1, pp. 120-127.
- Hine, D., Mackness, B. and Mackness, M. (2012), "Coincubation of PON1, APO A1, and LCAT increases the time HDL is able to prevent LDL oxidation", *IUBMB Life*, Vol. 64 No. 2, pp. 157-161.
- Iddrisu, I., Oduro, I., Tandoh, M.A. and Annan, R.A. (2015), "Anti-diabetic effect of dandelion leaves and roots in type two diabetic patients", *Nutrition and Food Science*, Vol. 45 No. 3, pp. 479-492.
- Islam, M.S. and Wilson, R.D. (2012), "Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes", *Methods in Molecular Biology*, Vol. 933, pp. 161-174.
- Jagdish, K., Mehul, S. and Nehal, S. (2010), "Effect of hesperidin on serum glucose, HbA1c and oxidative stress in myocardial tissue in experimentally induced myocardial infarction in diabetic rats", *Pharmacognosy Journal*, Vol. 2 No. 7, pp. 185-189.
- Kuo, C.L. and La Du, B.N. (1995), "Comparison of purified and rabbit serum paraoxonases", *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, Vol. 23 No. 9, pp. 935-944.
- Liu, L., Yasen, M., Tang, D., Ye, J., Aisa, A.H. and Xin, X. (2018), "Polyphenol-enriched extract of *Rosa Rugosa* Thunb regulates lipid metabolism in diabetic rats by activation of AMPK pathway", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol. 100, pp. 29-35.
- Mannarino, M.R., Ministrini, S. and Pirro, M. (2014), "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia", *European Journal of Internal Medicine*, Vol. 25 No. 7, pp. 592-599.
- Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A. and del Cañizo-Gómez, F.J. (2014), "Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease", *World Journal of Diabetes*, Vol. 5 No. 4, pp. 444-470.
- Mizutani, A., Okajima, K., Uchiba, M., Isobe, H., Harada, N., Mizutani, S. and Noguchi, T. (2003), "Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation through promotion of prostacyclin production", *Blood*, Vol. 101 No. 8, pp. 3029-3036.
- Mnafgui, K., Kchaou, M., Ben Salah, H., Hajji, R., Khabbabi, G., Elfeki, A., Allouche, N. and Gharsallah, N. (2016), "Essential oil of *zygophyllum album* inhibits key-digestive enzymes related to diabetes and hypertension and attenuates symptoms of diarrhea in alloxan-induced diabetic rats", *Pharmaceutical Biology*, Vol. 54 No. 8, pp. 1326-1333.
- Mnafgui, K., Hamden, K., Ben Salah, H., Kchaou, M., Nasri, M., Slama, S., Derbali, F., Allouche, N. and Elfeki, A. (2012), "Inhibitory activities of *zygophyllum album*: a Natural Weight-Lowering Plant on key enzymes in High-Fat Diet-Fed rats", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012, p. 9.
- Mnafgui, K., Kchaou, M., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Nasri, M., Ben Salah, H., Allouche, N. and Elfeki, A. (2013), "Inhibition of carbohydrate and lipid digestive enzymes activities by *zygophyllum album* extracts: effect on blood and pancreas inflammatory biomarkers in alloxan-induced diabetic rats", *Journal of Physiology and Biochemistry*, Vol. 70 No. 1, pp. 93-106.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979), "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Analytical Biochemistry*, Vol. 95 No. 2, pp. 351-358.
- Otunola, G.A., Oloyede, O.B., Oladiji, A.T. and Afolayan, A.A. (2010), "Effects of diet-induced hypercholesterolemia on the lipid profile and some enzyme activities in female Wistar rats", *African Journal of Biochemistry Research*, Vol. 4 No. 6, pp. 149-154.

- Patel, D.K., Kumar, R., Laloo, D. and Hemalatha, S. (2012), "Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Vol. 2 No. 5, pp. 411-420.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J.A., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E. and Singh, J. (2006), "Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1084 No. 1, pp. 71-88.
- Pereira, D.F., Cazarolli, L.H., Lavado, C., Mengatto, V., Bonorino-Figueiredo, M.S., Guedes, A., Pizzolatti, M.G. and Silva, F.M. (2011), "Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis", *Nutrition*, Vol. 27 Nos 11/12, pp. 1161-1167.
- Pérez-Beltrán, Y.E., Becerra-Verdín, E.M., Sáyo-Ayerdi, S.G., Rocha-Guzmán, N.E., García-López, E. G., Castañeda-Martínez, A., Montalvo-González, R., Rodríguez-Aguayo, C. and Montalvo-González, E. (2017), "Nutritional characteristics and bioactive compound content of guava purees and their effect on biochemical markers of hyperglycemic and hypercholesterolemic rats", *Journal of Functional Food*, Vol. 35, pp. 447-457.
- Perry, B., Zhang, J., Sun, C., Saleh, T. and Wang, Y. (2012), "Liuwei dihuang lowers bodyweight and improves insulin and leptin sensitivity in obese rats", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012, p. 8.
- Rajasekaran, A., Kalaivaini, M. and Sabitha, R. (2009), "Anti-Diabetic Activity of aqueous extract of monascus purpureus fermented rice in high cholesterol diet fed streptozotocin-induced rats", *Asian Journal of Scientific Research*, Vol. 2 No. 4, pp. 180-189.
- Razavi, A.E., Ani, M., Pourfarzam, M. and Naderi, G.A. (2012), "Associations between high density lipoprotein mean particle size and serum paraoxonase-1 activity", *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, Vol. 17 No. 11, pp. 1020-1026.
- Rees, D.A. and Alcolado, J.C. (2005), "Animal models of diabetes mellitus", *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, Vol. 22 No. 4, pp. 359-370.
- Ren, T., Zhu, Y., Xia, X., Ding, Y., Guo, J. and Kan, J. (2017), "Zanthoxylum alkylamides ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats", *Journal of Molecular Endocrinology*, Vol. 58 No. 3, pp. 113-125.
- Schneider, M., Sachett, A., Schönell, A.P., Ibagy, E., Fantin, E., Bevilacqua, F., Piccinin, G., Santo, G.D., Giachini, M., Chitolina, R., Wildner, S.M., Mocelin, R., Zanatta, L. and Walter, A.R.J. (2015), "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of solidago chilensis in rats", *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Vol. 25 No. 3, pp. 258-263.
- Sireesha, Y., Kasetti, R.B., Nabi, S.A., Swapna, S. and Apparao, C. (2011), "Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of Setaria Italica seeds in STZ diabetic rats", *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, Vol. 18 No. 2, pp. 159-164.
- Smati, D., Longeon, A. and Guyot, M. (2004), "3-Beta-(3,4-dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of zygophyllum geslini collected in the Algerian Sahara", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 95 Nos 2/3, pp. 405-407.
- Soliman, A.M. (2016), "Potential impact of paracentrotus lividus extract on diabetic rat models induced by high fat diet/streptozotocin", *The Journal of Basic and Applied Zoology*, Vol. 77, pp. 8-20.
- Tee, P.L., Yusof, S., Mohamed, S., Umar, N.A. and Mustapha, N.M. (2002), "Effect of roselle (hibiscus sabdariffa L.) on serum lipids of Sprague Dawley rats", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, Vol. 32 No. 5, pp. 190-196.
- Wang, Y.M., Zhang, B., Xue, Y., Li, Z.J., Wang, J.F., Xue, C.H. and Yanagita, T. (2010), "The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats", *Lipids in Health and Disease*, Vol. 9 No. 1, pp. 4-9.
- World Health Organization (WHO) (1993), *Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, Manila.

Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G. and Chen, L. (2008), "The characterization of High-Fat diet and multiple Low-Dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model", *Experimental Diabetes Research*, Vol. 2008, p. 9.

Zhang, M., Lv, X., Li, J., Meng, Z., Wang, Q., Chang, W.G., Li, W., Chen, L. and Liu, Y. (2012), "Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 363 Nos 1/2, pp. 122-130.

Corresponding author

Djamil Krouf can be contacted at: lncmkrouf@gmail.com

For instructions on how to order reprints of this article, please visit our website:

www.emeraldgrouppublishing.com/licensing/reprints.htm

Or contact us for further details: permissions@emeraldinsight.com

Abstract

The purpose of this research was to investigate the potential beneficial effects of *Zygophyllum album* lyophilized aqueous extract (*Z. album*) (*Zygophyllaceae*) on glucose homeostasis, lipid profile and the redox and inflammatory status in Wistar rats rendered hypercholesterolemic diabetic. Male rats Wistar (n=36), weighing 200±10 g consuming an experimental diet containing 20% casein were divided into three groups (n=12). The first group was rendered hypercholesterolemic with an enriched cholesterol diet (1%) (**HC**) (total cholesterol=5.25±0.43 mmol.L⁻¹ vs normal value in the rat < 3.90 mmol.L⁻¹). The second group was rendered diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (35 mg.kg⁻¹ of body weight) (blood glucose ≥ 7.82 mmol.L⁻¹) (**D**). The third group was hypercholesterolemic and diabetic (**HC-D**) ; each group was divided into two groups (n=6), untreated groups (**HC**, **D**, **HC-D**) and treated groups with 1% *Z. album* extract (**HC-Za**, **D-Za** and **HC-D-Za**). After 28 days of treatment, our results showed that body weight increased similarly in **HC-Za vs HC** and **HC-D-Za vs HC-D** groups, nevertheless it was augmented by +35% in **D-Za** compared to **D** group ; likewise, the food intake was increased in **D-Za vs D** group (+17 %). *Z. album* extract improved glycemic homeostasis. In fact, plasma glucose and insulin concentrations were similar in **HC-Za** and **HC** groups ; however, glycemia was decreased in **D-Za vs D** (-57%) and **HC-D-Za vs HC-D** (-15%), groups ; in reverse, an increase by +48 and +28% of insulinemia respectively, was observed in the same groups. Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) percentages were increased in **HC-Za vs HC** group (+25%), and inversely reduced in **D-Za vs D** group (-37%), however similar levels were observed in **HC-D-Za** and **HC-D** groups. HOMA-IR index, commonly used to estimate insulin resistance was decreased in **D-Za vs D** group (-17%) ; conversely, it was increased by +19% in **HC-D-Za vs HC-D** group. Furthermore, no significant difference was noted in **HC-Za** compared to **HC** group. Plasma aspartate amino-transferase activity (ASAT), urea and uric acid levels were significantly reduced in *Z. album* treated groups (*p*<0.05). However, alanine amino-transferase (ALAT) activity was decreased in **HC-Za vs HC** group (-60%), whereas, there was no significant difference in **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups. On the other hand, creatinine concentrations showed no significant difference in **HC-Za vs HC** and **HC-D-Za vs HC-D** groups, however, these values were reduced by -25% in **D-Za vs D** group. Hepatic lipid profile evaluation showed a reduction in total cholesterol (TC) levels in **HC-Za vs HC** (-58%), **D-Za vs D** (-55%) and **HC-D-Za vs HC-D** (-57%) groups ; moreover, triglycerides (TG) levels were decreased by -47, -46 and 29%, respectively. TC plasma level showed no significant difference in **D-Za** and **D** groups, however, these values were reduced in **HC-Za vs HC** group (-24%) and inversely, increased by +20% in **HC-D-Za vs HC-D** group ; in addition, TG levels were reduced by -66, -51 and -56%, respectively in **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups. Reduction of HDL-C levels (-25%) and inversely, increases (+19%) were noted in **HC-Za vs HC** and **D-Za vs D** groups, respectively ; while similar values were observed in **HC-D-Za** and **HC-D** groups. Non-HDL-C rates showed no significant difference between **HC-D-Za** and **HC-D** groups, however they were reduced in **HC-Za vs HC** (-16%) and **D-Za vs D** (-15%) groups. Atherogenic index (TC/HDL-C) showed no significant difference in **HC-Za vs HC** group, however, it was decreased by -21% in **D-Za vs D** group ; and inversely, improved by +20% in **HC-D-Za vs HC-D** group ; then, non-HDL-C/HDL-C ratio was reduced in **D-Za** compared to **D** group (-31%), while it was similar in **HC-Za** and **HC** as well as in **HC-D-Za** and **HC-D** groups. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity and apolipoprotein A-1 (cofactor-activator of LCAT) concentrations were increased significantly in **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups (*p*<0.05). Plasma levels of PL-HDL₃ (acyl group donor) were reduced in **HC-Za vs HC** (-72%) and **HC-D-Za vs HC-D** (-39%) groups ; however, no significant difference was noted in **D-Za** compared to **D** group. In addition, CL-HDL₃ (acyl group acceptor) concentrations were reduced in **HC-Za vs HC** group (-48%) ; and inversely increased in **D-Za** compared to **D** group (+26%), however, similar levels were observed in **HC-D-Za** and **HC-D** groups. Furthermore, HDL₂-EC (LCAT product reaction) content was reduced in **HC-Za vs HC** group (-40%) and improved in **HC-D-Za vs HC-D** group (+23%), while no significant difference was observed in **D-Za** and **D** groups. Lipid peroxidation evaluation showed that thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) values in erythrocytes, lipoproteins and studied tissue (liver, kidneys and adipose tissue) were significantly reduced in **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups (*p*<0.05). In addition, protein oxidation determination showed a reduction of tissue carbonyl levels after *Z. album* extract supplementation, in **HC**, **D** and **HC-D** groups ; in fact we observed, respectively, a decrease of -38, -52 and -46%, in liver ; -36, -32 and 35%, in kidneys ; and -27, -39 and -27%, in adipose tissue. The extract treatment enhanced antioxidant defense, consequently in erythrocyte and tissue, a significant increase of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase), was observed in **HC-Za**, **D-Za** and **HC-D-Za** groups (*p*<0.05). It also similarly stimulated plasma paraoxonase (PON1) activity and HDL subfractions, to protect LDL oxidation ; PON1 activity was increased by +42, +34 and +59% in **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups. Likewise, an increase glutathione (GSH) levels was observed in liver, heart and adipose tissue. This rise was respectively by +31, +56 and +50% in **HC-Za vs HC**, +56, +66 and +59% in **D-Za vs D** and +68, +48, +56% in **HC-D-Za vs HC-D**. Nitric oxide (NO) bioavailability improvement was found in all explored tissues (liver, heart, kidney and adipose tissue), accordingly, a significant reduction in NO levels was noted in all *Z. album* extract treated groups (*p*<0.05). *Z. album* extract exert anti-inflammatory action by improving cytokines levels (TNF-α, IL-1β and IL-6) and reducing CRP and homocysteine rates, in plasma. In fact, IL-1β levels were reduced, respectively, by -44, -50 and -33%, in **HC**, **D** and **HC-D** groups ; similarly, a decrease in IL-6 levels by -49, -38 and -41%, was noted. Moreover, tumor necrosis factor (TNF-α) concentrations were reduced in **HC-Za vs HC** (-48%), **D-Za vs D** (-44%) and **HC-D-Za vs HC-D** (-48%) groups ; also a significant decrease in homocysteine and CRP levels was observed in **HC-Za vs HC**, **D-Za vs D** and **HC-D-Za vs HC-D** groups (*p*<0.05).

In conclusion, it appears that *Z. album* extract exerts a beneficial effect on the two risks of cardiovascular disease (hypercholesterolemia, diabetes) associated or not, by correcting lipid and carbohydrate disorders, improving renal function, reducing the free radical attack and by controlling the inflammatory process. *Z. album* may be a promising therapeutic target in the reduction of the related complications of diabetic hyperlipidemia.

Key Words: Hypercholesterolemia, Diabetes, Rats, *Zygophyllum album*, Dyslipidemia, Oxidative Stress, Inflammation

Résumé

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence les effets bénéfiques éventuels d'un extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum album* (*Z. album*) (*Zygophyllacées*) sur l'homéostasie glycémique, le profil lipidique et les statuts redox et inflammatoire chez des rats Wistar rendus hypercholestérolémiques et diabétiques. Des rats mâles Wistar ($n=36$), pesant 200 ± 10 g consommant un régime expérimental contenant 20% de caséine ont été divisés en trois groupes ($n=12$). Le premier groupe est rendu hypercholestérolémique avec un régime enrichi en cholestérol (1%) (**HC**) (cholestérol total = $5,25 \pm 0,43$ mmol.L⁻¹ vs valeur usuelle chez le rat $< 3,90$ mmol.L⁻¹), le deuxième groupe est rendu diabétique par injection intrapéritonéale de streptozotocine (STZ) (35 mg.kg⁻¹ de poids corporel) (glycémie $\geq 7,82$ mmol.L⁻¹) (**D**). Le troisième groupe est hypercholestérolémique et diabétique (**HC-D**) ; chaque groupe a été divisé en deux sous-groupes ($n=6$), groupes non traités (**HC**, **D** et **HC-D**) et groupes traités avec 1% d'extrait aqueux lyophilisé *Z. album* (**HC-Za**, **D-Za** et **HC-D-Za**). Après 28 jours de traitement, nos résultats montrent que la croissance pondérale est similaire chez les groupes **HC-Za** vs **HC** et **HC-D-Za** vs **HC-D**, elle est néanmoins augmentée de +35% chez le groupe **D-Za** comparé à **D** ; de même, la nourriture ingérée est augmentée de +17% chez le groupe **D-Za** vs **D**. L'extrait de *Z. album* améliore l'équilibre glycémique. En effet, les concentrations plasmatiques en glucose et insuline sont similaires chez les groupes **HC-Za** et **HC** ; cependant, la glycémie est diminuée chez les groupes **D-Za** vs **D** (-57%) et **HC-D-Za** vs **HC-D** (-15%), inversement ; une augmentation de l'insulinémie de +48 et +28% est observée chez les mêmes groupes, respectivement. Les pourcentages de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) sont augmentés chez le groupe **HC-Za** vs **HC** (+25%), et inversement réduits de -37% chez le groupe **D-Za** vs **D**, néanmoins des teneurs similaires sont observées chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**. L'indice HOMA-IR qui permet de mettre en évidence l'insulino-résistance, est diminué chez le groupe **D-Za** vs **D** (-17%), toutefois ; il est augmenté de +19% chez les groupes **HC-D-Za** vs **HC-D**. Par ailleurs, aucune différence significative n'est notée chez le groupe **HC-Za** par rapport à **HC**. L'activité de l'aspartate amino-transférase (ASAT) et les teneurs en urée et en acide urique plasmatiques sont significativement réduits chez les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* ($p < 0,05$). Cependant, l'activité alanine amino-transférase (ALAT) est diminuée chez le groupe **HC-Za** vs **HC** (-60%), cependant, elle ne présente aucune différence significative chez les groupes **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D**. D'autre part, les concentrations en créatinine ne montrent aucune différence significative chez les groupes **HC-Za** vs **HC** et **HC-D-Za** vs **HC-D**, toutefois, ces valeurs sont réduites de -25% chez le groupe **D-Za** vs **D**. L'évaluation du profil lipidique hépatique a montré une réduction des teneurs en cholestérol total (CT) chez les groupes **HC-Za** vs **HC** (-58%), **D-Za** vs **D** (-55%) et **HC-D-Za** vs **HC-D** (-57%) ; les teneurs en triglycérides (TG) sont également réduites de -47, -46 et -29%, respectivement. Au niveau plasmatique, les concentrations du CT ne présentent aucune différence significative chez le groupe **D-Za** et **D**, cependant, ces valeurs sont réduites chez les groupes **HC-Za** vs **HC** (-24%) et inversement, augmentées de +20% chez le groupe **HC-D-Za** vs **HC-D** ; par ailleurs, les teneurs en TG sont diminuées de -66, -51 et -56%, respectivement chez les groupes **HC-Za** vs **HC**, **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D**. Une réduction (-25%) du taux du HDL-C et inversement, une augmentation (+19%) sont notées chez les groupes **HC-Za** vs **HC** et **D-Za** vs **D**, respectivement ; alors que chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D** des valeurs similaires sont observées. Les teneurs du non-HDL-C ne montrent aucune différence significative entre les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**, cependant elles sont réduites chez les groupes **HC-Za** vs **HC** (-16%) et **D-Za** vs **D** (-15%). Le rapport d'athérogénicité CT/HDL-C ne montre pas de différence significative chez le groupe **HC-Za** vs **HC**, par contre, ce rapport est diminué de -21% chez le groupe **D-Za** vs **D** ; et inversement, augmenté de +20% chez le groupe **HC-D-Za** vs **HC-D** ; d'autre part, le rapport du non-HDL-C/HDL-C est réduit chez le groupe **D-Za** comparé à **D** (-31%), alors qu'il est similaire chez les groupes **HC-Za** et **HC** ainsi que **HC-D-Za** et **HC-D**. L'activité de la lécithine: cholestérol acyltransférase (LCAT) et les concentrations en apolipoprotéine A-1 (cofacteur de la LCAT) plasmatique sont augmentées significativement chez les groupes **HC-Za** vs **HC**, **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D** ($p < 0,05$). Les teneurs plasmatiques en HDL₃-PL (produit de la réaction de la LCAT) sont réduites chez les groupes **HC-Za** vs **HC** (-72%) et **HC-D-Za** vs **HC-D** (-39%) ; cependant, aucune différence significative n'est notée chez le groupe **D-Za** comparé à **D**. De plus, les concentrations en HDL₃-CL (accepteur du groupement acyl) sont diminuées chez le groupe **HC-Za** vs **HC** (-48%) ; et inversement augmentées, chez le groupe **D-Za** par rapport à **D** (+26%), toutefois, des teneurs similaires sont observées chez les groupes **HC-D-Za** et **HC-D**. Par ailleurs, le contenu en HDL₂-EC (produit de la réaction de la LCAT) est réduit chez le groupe **HC-Za** vs **HC** (-40%) et augmentées chez le groupe **HC-D-Za** vs **HC-D** (+23%), alors qu'aucune différence significative n'est notée chez le groupe **D-Za** et **D**. L'évaluation de la peroxydation lipidique montre que les valeurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) des érythrocytes, des lipoprotéines et des tissus étudiés (foie, reins et tissu adipeux) sont significativement diminués chez les groupes **HC-Za** vs **HC**, **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D** ($p < 0,05$). De plus, la détermination de l'oxydation protéique montre des teneurs réduites en carbonyles tissulaires après la supplémentation de l'extrait de *Z. album*, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** ; en effet, on observe respectivement, une diminution de -38, -52 et -46% dans le foie ; -36, -32 et -35% dans les reins et -27, -39 et -27%, au niveau du tissu adipeux. Le traitement avec cet extrait améliore la défense antioxydante, en effet, une augmentation significative des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion réductase et catalase) érythrocytaire et tissulaire est observée chez les groupes **HC-Za**, **D-Za** et **HC-D-Za** ($p < 0,05$). Il stimule aussi de façon similaire l'activité de la paraoxonase (PON1) plasmatique et les sous fractions HDL protégeant ainsi les LDL de l'oxydation, une élévation de +42, +34 et +59% de l'activité de la PON1 est notée chez les groupes **HC-Za** vs **HC**, **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D**. De même, une augmentation des teneurs en glutathion (GSH) est notée au niveau du foie, du cœur et du tissu adipeux. Cette élévation est respectivement de +31, +56 et +50% chez le groupe **HC-Za** vs **HC**, +56, +66 et +59% chez **D-Za** vs **D** et +68, +48, +56% chez **HC-D-Za** vs **HC-D**. Une amélioration de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) est constatée au niveau de tous les tissus explorés (foie, cœur, rein et tissu adipeux), en conséquence, une réduction significative des teneurs en NO est notée chez tous les groupes traités avec l'extrait de *Z. album* ($p < 0,05$). L'extrait de *Z. album* exerce une action anti-inflammatoire en améliorant le profil des cytokines (TNF- α , IL-1 β et IL-6) et en réduisant les taux de CRP et de l'homocystéine au niveau plasmatique. En effet, les concentrations de l'IL-1 β sont réduites respectivement, de -44, -50 et -33%, chez les groupes **HC**, **D** et **HC-D** ; de même, une diminution des teneurs en IL-6 de -49, -38 et -41%, est notée. Par ailleurs, les concentrations du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) sont réduites chez les groupes **HC-Za** vs **HC** (-48%), **D-Za** vs **D** (-44%) et **HC-D-Za** vs **HC-D** (-48%), pareillement une diminution significative des teneurs en homocystéine et en CRP est observée chez les groupes **HC-Za** vs **HC**, **D-Za** vs **D** et **HC-D-Za** vs **HC-D** ($p < 0,05$).

En conclusion, il apparaît que l'extrait de *Z. album* exerce un effet bénéfique sur deux facteurs de risques de maladies cardiovasculaires (hypercholestérolémie, diabète) associés ou non, en corrigeant les perturbations lipidiques et glucidiques, en améliorant la fonction rénale, en atténuant l'attaque radicalaire et en contrôlant le processus inflammatoire. Ceci peut être une cible thérapeutique prometteuse dans la réduction des complications liées à l'hypercholestérolémie et au diabète.

Mots Clés: Hypercholestérolémie, Cholestérol, Diabète, Hyperglycémie, Rats, *Zygophyllum album*, Polyphénols, Dyslipidémie, Stress oxydatif, Inflammation.



Nutrition & Food Science

Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf, Nawal Taleb-Dida,

Article information:

To cite this document:

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf, Nawal Taleb-Dida, (2018) "Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats", Nutrition & Food Science, <https://doi.org/10.1108/NFS-03-2018-0078>

Permanent link to this document:

<https://doi.org/10.1108/NFS-03-2018-0078>

Downloaded on: 28 September 2018, At: 02:38 (PT)

References: this document contains references to 55 other documents.

To copy this document: permissions@emeraldinsight.com

Access to this document was granted through an Emerald subscription provided by

Token:Eprints:9BPQFV3QZ2MES7CHQXNB:

For Authors

If you would like to write for this, or any other Emerald publication, then please use our Emerald for Authors service information about how to choose which publication to write for and submission guidelines are available for all. Please visit www.emeraldinsight.com/authors for more information.

About Emerald www.emeraldinsight.com

Emerald is a global publisher linking research and practice to the benefit of society. The company manages a portfolio of more than 290 journals and over 2,350 books and book series volumes, as well as providing an extensive range of online products and additional customer resources and services.

Emerald is both COUNTER 4 and TRANSFER compliant. The organization is a partner of the Committee on Publication Ethics (COPE) and also works with Portico and the LOCKSS initiative for digital archive preservation.

*Related content and download information correct at time of download.

Zygophyllum album aqueous extract reduces glycemia and ameliorates lipid profile and oxidative damage in hypercholesterolemic-diabetic rats

Zygophyllum album aqueous extract

Yasmina Bahlil, Djamil Krouf and Nawal Taleb-Dida
Faculté des Sciences de la Nature et la Vie - Département de Biologie,
Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Université Oran 1, Algeria

Received 8 March 2018
Revised 12 May 2018
1 June 2018
2 June 2018 Accepted
3 June 2018

Abstract

Purpose – This paper aims to study the effects of *Zygophyllum album* (*Z. album*) in hypercholesterolemic-diabetic rats.

Design/methodology/approach – Male Wistar rats ($n = 36$) weighing 200 ± 10 g, consumed an experimental diet containing 20 per cent casein were divided into three groups ($n = 12$). The first group consumed the diet enriched with 1 per cent cholesterol (CH), the second group is rendered diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (35 mg/kg body weight) (DM). The third group is hypercholesterolemic and STZ-induced diabetic (CH-DM); each group was subdivided into two groups ($n = 6$), non-treated groups (CH, DM and CH-DM) and treated groups supplemented with 1 per cent *Z. album* lyophilized aqueous extract (CH-Z, DM-Z and CH-DM-Z).

Findings – In CH-DM group, *Z. album* decreases glycemia (-15 per cent) and inversely increases insulinemia (+28 per cent) and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (+19 per cent). In liver, total cholesterol (TC) and triacylglycerols (TAG) levels were reduced by -57 per cent and -29 per cent, respectively. In plasma, TC concentration was increased by +20 per cent, whereas those of TAG level were lowered by -5±per cent. Lecithin cholesterol acyl transferase and paraoxonase 1 activities were raised by +45 and +59 per cent, respectively. Inversely, thiobarbituric acid reactive substance levels were lowered significantly in liver, heart, kidney and adipose tissue ($p < 0.05$). Superoxide dismutase activity was enhanced in liver (+54 per cent), heart (+3±per cent), kidney (+45 per cent) and adipose tissue (+59 per cent). Liver glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was enhanced by +38 per cent and heart activities of GSH-Px, and glutathione reductase (GSSH-Red) were increased by +25 and +18 per cent. In kidney, GSH-Px activity was reduced by -2±per cent; in reverse, GSSH-Red activity was increased by +14 per cent. In adipose tissue, GSH-Px and GSSH-Red activities were augmented by +35 and +15 per cent.

Originality/value – These results suggest that *Z. album* aqueous extract has antihyperglycemic and antihyperlipemic actions. Also, *Z. album* protects against tissue oxidative damage; therefore, it can help to prevent cardiovascular complications of diabetes combined with hypercholesterolemia.

Keywords Diabetes, Rats, Oxidative damage, Hypercholesterolemia, Lipids, *Zygophyllum album*

Paper type Research paper

Introduction

Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and cardiovascular disease have a very close relationship; the risk factors are largely associated (Martín-Timón *et al.*, 2014). Diabetes and hypercholesterolemia have been associated with cardiovascular abnormalities with increases of lipid biomarkers, such as total cholesterol (TC), low density lipoproteins (LDL) and triacylglycerols (TAG), and a reduction of high density lipoproteins (HDL)



(El-Sayyad *et al.*, 2015). In addition, these lipids anomalies elevate risk of vascular complications. Indeed, it has been shown that the cardiovascular complications of diabetes are multiplied by 2 or 3 in association with lipid anomalies. Hypercholesterolemia is a well-established modifiable cardiovascular risk factor, its treatment is essential in the prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis indicated that each reduction of 1.0 mmol/l (38.67 mg/dl) LDL-cholesterol (LDL-C) is associated with a reduction of 22 per cent of the morbidity and mortality associated with cardiovascular disease (Mannarino *et al.*, 2014). Hypercholesterolemia induces oxidative stress coupled with the increase of lipid peroxidation due to extra-cholesterol deposition into the membranes of vascular cells and erythrocytes, triggers of reactive oxygen species (ROS) production and membrane alteration (Harisa *et al.*, 2016). Moreover, hypercholesterolemia entails a decrease in antioxidants concentrations, resulting in free radicals generation, especially in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia (El-Sayyad *et al.*, 2015).

Many animal models have been used to study the effects of diets on the metabolism of cholesterol and diabetes. The large majority of experimental studies are performed in rodents (rats and mouse) (Rees and Alcolado, 2005; Chatzigeorgiou *et al.*, 2009). Experimentally, hypercholesterolemia induced in Wistar rats with a high-cholesterol food diet (1 per cent) for 8 weeks, caused a significant increase in TC, LDL-C, very LDLs-cholesterol (VLDL-C) and lipid peroxidation, as well as a reduction in HDL-cholesterol (HDL-C) (Otinola *et al.*, 2010). In Wistar rat, Wang *et al.* (2010) showed that a diet supplemented with 1 per cent of cholesterol for one month increases the rate of TC. Furthermore, in adult rats, intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg body weight) can provokes diabetes type 1 (Patel *et al.*, 2006), then type 2 diabetes by 35 mg/kg body weight of STZ (Zhang *et al.*, 2008).

Few studies have been done about hypercholesterolemia/diabetes association, however, Rajasekaran *et al.* (2009), shows that Wistar rats subjected to an enriched cholesterol diet and subsequently STZ injected have hypercholesterolemia and a permanent hyperglycemia.

According to the World Health Organization (WHO, 1993), about 80 per cent of the world population use medicinal plants for therapeutic purposes. Algeria is characterized by a climatic diversity, which is favorable for the growth and development of a rich flora of medicinal plants; in Algeria, phytotherapy is a part of the local culture, the population has a significant aboriginal knowledge empirically through the generations. Many patients use medicinal plants as a treatment for many conditions and serious illnesses such as diabetes, hypertension and dyslipidemia, for historical, cultural and economic reasons (Azzi *et al.*, 2012; Bouasla and Bouasla, 2017). *Zygophyllum album* (*Z. album*), aggaya in vernacular

Algerian dialect, has been used by the natives populations since long times, for its antidiabetic power, by consuming these leaves in infusion (Azzi *et al.*, 2012). Antibacterial and antioxidant activities of *Z. album* have been demonstrated (Belmimoun *et al.*, 2017). Moreover, El Ghoul and Ben-Attia (2014), reported a vaso-relaxing and antihyperglycemic effect of *Z. album* aqueous extract in STZ diabetic mice. However, there are no studies about the effects of *Z. album* extract, in rats with the presence of two combined cardiovascular risk factors (hypercholesterolemia and diabetes).

The objective of this study was to assess the effects of the *Z. album* aqueous extract supplementation on glycemia, plasma lipids and redox status in hypercholesterolemic-diabetic rats (CH-DM).

Materials and methods

Preparation of Z. album lyophilized aqueous extract

The *Z. album* plant was collected from Taghit in southwestern Algeria (Saoura, Bechar), in February 2011. The plant material was stored at room temperature in a dry place before use. Fresh aerial parts (leaves) of the *Z. album* plant were dried at ambient temperature (24°C) for

7 days and grounded to a powder. The *Z. album* extract was prepared as follows: 50 g of the powdered aerial parts was suspended in 500 ml of distilled water, and the mixture was heated (60-80°C) under reflux for 30 min, then the decoction was filtered and the filtrate was frozen at -70°C before lyophilization (Christ, alpha 1-2 LD). The crude yield of the lyophilized extract was approximately 30 per cent (wt/wt). It was stored at ambient temperature until further use.

Animals and dietary treatments

The General Guidelines on the Use of Living Animals in Scientific Investigations ([Council of European Communities, 1986](#)) were followed and all animal experiments were performed in compliance with the protocol approved by our institutional committee on animal care and use. In total, 3±male Wistar rats (Iffa Credo, l'Arbresle, Lyon, France) weighing 200 ±10 g were housed in stainless steel cages at temperature of 24°C with a 12-h light/dark cycle and relative humidity of 60 per cent.

A high-cholesterol-diet-induced hypercholesterolemia in rats

Experimental hypercholesterolemia was induced by fed a high-cholesterol diet to rats ($n = 24$) (CH) (1 per cent cholesterol + 0.5 per cent cholic acid) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany). Hypercholesterolemia was observed in all animals after 5 weeks (cholesterolemia value=5.25±0.43 mmol/l, value in normal rat < 3.90 mmol/l). Hypercholesterolemia is set up starting from 4.92 ±0.91 mmol/l ([Wang et al., 2010](#)).

Streptozotocin-induced diabetes in rats

Normoglycemic rats ($n = 12$) were fasted overnight and hyperglycemia was induced by intraperitoneal injection of a single dose of STZ (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) at a dose of 35 mg/kg of body weight. STZ was dissolved in freshly prepared 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) ([Islam and Wilson, 2012](#)). Seventy-two hours after the STZ injection, blood was drawn from the tail vein, and glucose concentration was measured by strips test using a portable glucometer (One Call Extra, ACON laboratories, San Diego, USA). Animals with fasting blood glucose of ≤7.82 mmol/l were considered diabetic (DM) ([Zhang et al., 2012](#)).

Hypercholesterolemic-diabetic rats

Rats with hypercholesterolemia ($n = 12$) were fasted overnight and diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of STZ as previously described and all the animals became CH-DM.

Z. album lyophilized aqueous extract treatment

Each rat's group was subdivided into 2 groups ($n = 6$), non-treated groups fed a 20 per cent casein diet (CH, DM and CH-DM) and treated groups fed the same diet supplemented with 1 per cent of *Z. album* lyophilized aqueous extract (CH-Z, DM-Z and CH-DM-Z), for 28 days. The composition of the experimental diet is shown in [Table 1](#). Body weight and glycemia were determined in rats weekly.

Blood and tissue samples

After 4 weeks of the experimentation, rats were fasted overnight and anesthetized with chloral hydrate 10 per cent (3 ml/kg body weight) and euthanized with an overdose. Blood was obtained from the abdominal aorta of rats and collected into tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid-Na₂ (EDTA) (Sigma, St Louis, Mo). Blood plasma was prepared by

NFS

Ingredients	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Casein ^b	20	20	20	20	20	20
Corn starch ^c	59.5	61	59.5	58.5	60	58.5
Sucrose ^d	4	4	4	4	4	4
Sunflower oil ^e	5	5	5	5	5	5
Cellulose ^b	5	5	5	5	5	5
Mineral mix ^f	4	4	4	4	4	4
Vitamin mix ^g	1	1	1	1	1	1
Cholesterol ^b	1	–	1	1	–	1
Cholic acid ^b	0.5	–	0.5	0.5	–	0.5
<i>Z. album</i> lyophilized extract ^h	–	–	–	1	1	1

Notes: ^aDiets were isocaloric (17,780 J/kg diet) and given in powdered form. ^bSigma-Aldrich Chemie. ^cONAB, Sidi Bel Abbès, Algeria. ^dENASUCRE, Sfiseif, Algeria. ^eCEVITAL SPA, Béjaïa, Algeria. ^fUAR 205B (Villemoisson, 1360, Epinay/S/Orge, France). Mineral mixture provided the following amounts (mg/kg diet): CaHPO₄, 17,200; KCl, 4000; NaCl, 4000; MgO, 420; MgSO₄, 2000; Fe₂O₃, 120; FeSO₄·7H₂O, 200; MnSO₄·H₂O, 98; CuSO₄·5H₂O, 20; ZnSO₄·8H₂O, 80; CuSO₄, 80; CuSO₄·7H₂O; and KI, 0.32. ^gUAR 200 (Villemoisson, 91360). Vitamin mixture provided the following amounts (mg/kg diet): vitamin A, 39,600 UI; vitamin D₃, 5000 UI; vitamin B₁, 40; vitamin B₂, 30; vitamin B₃, 140; vitamin B₆, 20; vitamin B₇, 300; vitamin B₁₂, 0.1; vitamin C, 1600; vitamin E, 340; vitamin K, 3.80; vitamin PP, 200; choline, 2720; folic acid, 10; paraaminobenzoic acid, 180; biotin, 0.6; and cellulose, qsp, 20 g. ^h*Z. album*, prepared in our laboratory as previously described.

Table I.
Composition of the
experimental diet
(g/100 g diet^a)

low-speed centrifugation at 1,000g for 20 min at 4°C. Liver, heart, kidney and adipose tissue were removed, rinsed with cold saline and weighed. Aliquots of plasma and 50 to 100 mg of each tissue were stored at 70°C until analyzed.

Plasma glucose, insulinemia, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) measurements

Fasting glycemia was determined as described above. Insulin was measured using an enzyme immunoassay (kit; Spi-Bio). HbA_{1c} was estimated by the cyanmethemoglobin method (Kit; Cayman). HOMA-IR is calculated according to the formula: Insuline (mIU/l) x Glucose (mmol/l)/22.5.

Urea, creatinine concentrations and transaminase activities

Plasma urea was measured by an enzymatic colorimetric test (kit; Biocon), and creatinine was measured by a kinetic colorimetric assay (Kit; Biocon).

Alanine aminotransferase activity (ALAT) was determined by a coupled enzyme assay (kit; Sigma-Aldrich), and aspartate aminotransferase activity (ASAT) assay was measured by an enzymatic colorimetric test (Kit; Sigma-Aldrich).

TAG, TC, non-HDL-C and HDL-C levels

Plasma TAG and TC concentrations were assayed by standard enzymatic colometric methods (kit Biocon, Germany). Plasma HDL-C was determined after precipitation of apolipoprotein B-containing lipoproteins (kit Spinreact, Spain). Plasma non-HDL-C was obtained by calculating the difference between TC and HDL-C values.

Apolipoprotein A1 assay, plasma paraoxonase 1 and lecithin cholesterol acyl transferase activities

Apolipoprotein A1 (Apo-A1) was determined by enzyme-linked immune-sorbent colorimetric assay (ELISA kit; LSBio). Plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity measurement was performed in the absence (basal activity) and presence of NaCl (salt-stimulated activity). The rate of paraoxon hydrolysis (diethyl-p nitrophenylphosphate) was measured by monitoring the increase of absorbance at 270 nm and 25°C. For this assay, 10 ml of plasma was added to 1 ml of a solution containing 10 mM of phenyl acetate in 20 mM Tris/HCl pH 8.0 and 1 mM CaCl₂. The activity was calculated relative to the molecular extinction coefficient of the phenyl (Kuo and La Du, 1995). LCAT activity was measured using a fluorometric assay (kit; Sigma-Aldrich).

Tissues thiobarbituric acid reactive substances assay

TBARS in tissues were assessed by the complex formed between malondialdehyde and thiobarbituric acid (TBA) (Ohkawa *et al.*, 1979). Five hundred milligrams of liver, heart, kidney and adipose tissue was homogenized with 4.5 ml of KCl (1.15 per cent). The homogenate (100 ml) was mixed with 0.1 ml of sodium dodecylsulfate (8.1 per cent), 750 ml of acetic acid (20 per cent) and 750 ml of TBA reagent (0.8 per cent). The reaction mixture was heated at 95°C for 60 min. After heating, the tubes were cooled, and 2.5 ml of n-butanol pyridine (15:1) was added. After mixing and centrifugation at 4,000g for 10 min, the upper phase was taken for measurement at 532 nm. The results were expressed as nmol of TBARS/g tissue.

Antioxidant tissue enzymes activities

Superoxide dismutase (SOD, EC. 1.15.1.1) was assayed using a tetrazolium salt for detection of superoxide radicals generated by xanthine oxidase and hypoxanthine (kit; Cayman). Glutathione peroxidase assay measures (GSH-Px, EC. 1.11.1.9) activity indirectly by a coupled reaction with glutathione reductase (kit; Cayman). Glutathione reductase (GSSH-Red, EC. 1.6.4.2) activity was estimated by measuring the rate of NADPH oxidation (kit; Cayman). Catalase (CAT, EC. 1.11.1.6) method is based on the reaction of the enzyme with methanol in the presence of an optimal concentration of H₂O₂ (kit; Cayman).

Statistical analyses

All data are presented as $\pm$ means SDs of 6 rats per group. Statistical analysis was carried out by STATISTICA (version 4.1; Statsoft, Tulsa, Okla). The significance of differences in response to *Z. album* supplementation was analyzed by two-way analysis of variance followed by Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Z. album* effect: ^aCH-Z vs CH; ^bDM-Z vs DM; ^cCH-DM-Z vs CH-DM.

Results

Body weight and relative weight of organs

After 4 weeks of the experiment, there was no significant difference in the body weight of CH-Z and CH-DM-Z groups compared to CH and CH-DM, respectively. However, body weight was increased in DM-Z compared to DM (+35 per cent). Liver relative weight was reduced in CH-Z compared to CH group (-32 per cent), DM-Z compared to DM group (-12 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-20 per cent). Inversely, heart relative weight was increased moderately by +17 per cent in DM-Z compared to DM group, whereas there was no significant difference in CH-Z compared to CH and CH-DM-Z vs

NFS

CH-DM groups. The kidney relative weight was decreased slightly by -21 per cent in CH-Z compared to CH group; however, it was increased by +15 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM; nevertheless, it was similar in DM-Z and DM groups. Relative weight of adipose tissue was reduced in CH-Z compared to CH group (-28 per cent) and DM-Z compared to DM group (-29 per cent); however, there was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM (Table II).

Glycemia, insulinemia, HbA_{1c} measurements and HOMA-IR index

After 28 days, there was no significant difference in plasma glucose concentration in CH-Z compared to CH group; however, glycemia was lowered by -57 per cent and -15 per cent in DM-Z and CH-DM-Z compared to DM and CH-DM groups, respectively. Insulinemia was raised in DM-Z compared to DM (+49 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+28 per cent), whereas there was no significant difference in CH-Z compared to CH group. On the other hand, HbA_{1c} percentage was increased in CH-Z compared to CH (+25 per cent) and inversely diminished in DM-Z compared to DM (-37 per cent). However, there was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM group. HOMA-IR index, which allows highlight the insulin resistance, was reduced in DM-Z compared to DM group (-17 per cent); nevertheless, there was an increase of this index in CH-DM-Z vs CH-DM by +19 per cent; however, it was similar in both CH-Z and CH groups (Table III).

Plasma urea and creatinine concentrations and transaminase activities

Plasma urea was significantly decreased in CH-Z compared to CH (-78 per cent), DM-Z as compared to DM (-44 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-90 per cent). Besides, blood creatinine levels were lowered by -25 per cent in DM-Z compared to DM group, but it was no significant differences in CH-Z compared to CH and CH-DM-Z compared to CH-DM groups. Plasma ALAT activity was reduced significantly in CH-Z compared to CH group (-60 per cent); however, it was similar in DM-Z and CH-DM-Z compared to DM and CH-DM groups, respectively. Whereas, ASAT activity was decreased by -69 per cent in CH-Z compared to CH, -28 per cent in DM-Z as compared to DM and -15 per cent in CH-DM-Z vs CH-DM groups (Table III).

Parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Body weight (g)	297.5±10.9	185.2±6.8	252.0±12.1	295.1±10.5	287.3±9.6 ^b	247.1±10.1
<i>Relative weight</i>						
Liver	3.9±0.2	2.3±0.2	3.4±0.3	2.6±0.2 ^a	2.0±0.1 ^b	2.7±0.2 ^c
Heart	0.3±0.01	0.2±0.02	0.3±0.03	0.3±0.02	0.2±0.05 ^b	0.3±0.02
Kidneys	0.9±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1 ^a	0.8±0.05	0.9±0.1 ^c
Adipose tissue	2.05±0.2	1.8±0.1	2.3±0.1	1.5±0.2 ^a	1.2±0.1 ^b	2.1±0.1

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); *Z. album*: *Zygophyllum album*. Relative weight = (organ weight/body weight) ×100. All data are presented as means ±SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table II.
Body weight and
relative weight of
organs

Plasma and liver TC and TAG concentrations, HDL-C and non-HDL-C levels and atherogenic indexes

Liver TC rate was reduced significantly in CH-Z compared to CH (-58 per cent), DM-Z compared to DM (-55 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (-57 per cent) groups. Similarly, TAG liver levels were also decreased significantly in the same groups by -47 per cent, -46 per cent and -29 per cent. In plasma, there was no significant difference in TC concentrations in DM-Z compared to DM group; however, these values were diminished moderately in CH-Z compared to CH group (-24 per cent); and in reverse, augmented by +20 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM. Whereas, plasma TAG level was lowered significantly after *Z. album* extract supplementation (-66 per cent, -51 per cent and -56 per cent, respectively) in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM, groups. HDL-C amount was reduced (-25 per cent) and inversely increased (+19 per cent), in CH-Z compared to CH and DM-Z as compared to DM, groups respectively; while, it was no significant difference in CH-DM-Z vs CH-DM. Moreover, non-HDL-C levels were reduced slightly in CH-Z compared to CH (-16 per cent), DM-Z vs DM (-15 per cent) groups; nevertheless, it was similar in CH-DM-Z and CH-DM groups. Furthermore, TC/HDL-C atherogenic index was lowered by -21 per cent in DM-Z compared to DM group; in reverse, it was augmented by +20 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM group; however, there was no significant difference between CH-Z and CH groups. On the other hand, non-HDL-C/ HDL-C atherogenic index was reduced significantly in DM-Z compared to DM group (-31 per cent), whereas it was similar in CH-Z and CH groups, as well as CH-DM-Z and CH-DM groups (Table IV).

Apo A-1 concentrations, LCAT and PON1 activities

Apo A-1 plasma concentrations were significantly increased in CH-Z compared to CH (+47 per cent), DM-Z as compared to DM (+51 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+64 per cent) groups. Likewise, after *Z. album* supplementation, plasma LCAT activity was improved significantly by +35, +45 and +45 per cent, respectively, in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups. Similarly, plasma PON1 activity was

Biochemical parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
Glycemia (mmol/l)	5.4±0.5	15.5±1.9	20.2±2.5	4.9±0.9	6.2±1.3 ^b	17.8±1.4 ^c
Insulinemia (μ UI/ml)	6.7±0.2	4.5±0.4	4.02±0.2	6.9±0.1	9.5±0.2 ^b	5.7±0.2 ^c
HbA _{1c} (%)	3.9±0.3	9.8±0.3	12.2±0.4	5.2±0.5 ^a	5.8±0.5 ^b	11.2±0.4
HOMA-IR	1.6±0.01	3.1±0.03	3.6±0.02	1.5±0.01	2.6±0.01 ^b	4.5±0.01 ^c
Urea (mmol/l)	4.5±0.1	8.2±1.1	10.6±0.2	0.9±0.1 ^a	4.2±1.03 ^b	0.7±0.4 ^c
Creatinine (μ mol/l)	60.5±4.5	61.04±3.1	7.01±0.3	64.9±4.8	44.2±4.1 ^b	7.7±0.6
ALAT (UI/l)	90.3±2.1	60.1±2.7	47.3±6.1	33.7±3.7 ^a	54.2±2.5	45.5±5.8
ASAT (UI/l)	96.6±4.3	91.4±3.9	63.5±6.3	28.1±3.2 ^a	63.9±3.7 ^b	56.5±2.7 ^c

Table III.
Glycemia, insulinemia, HbA_{1c} percentages, HOMA-IR measurements, plasma levels of creatinine, urea and transaminases (ALAT, ASAT) activities of rats

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); HbA_{1c}: glycated hemoglobin; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; ALAT: Alanine Amino-Transferase; ASAT: Aspartate Amino-Transferase. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

NFS

Parameters	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
<i>Liver</i>						
TC (μ mol/g liver)	78.2 $\pm$ 2.4	50.9 $\pm$ 3.4	73.9 $\pm$ 2.3	31.1 $\pm$ 2.4 ^a	22.4 $\pm$ 2.5 ^b	30.3 $\pm$ 2.5 ^c
TAG (μ mol/g liver)	51.5 $\pm$ 3.2	42.8 $\pm$ 3.7	46.4 $\pm$ 3.4	25.4 $\pm$ 3.4 ^a	20.7 $\pm$ 4.3 ^b	31.5 $\pm$ 3.7 ^c
<i>Plasma</i>						
TC (mmol/l)	4.03 $\pm$ 0.3	2.01 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.1 ^a	2.1 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 0.4 ^c
HDL-C (mmol/l)	1.9 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2 ^a	0.9 $\pm$ 0.2 ^b	1.7 $\pm$ 0.3
Non-HDL-C (mmol/l)	1.8 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.1 ^a	1.02 $\pm$ 0.1 ^b	0.9 $\pm$ 0.1
TAG (mmol/l)	1.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.02	1.3 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.1 ^a	0.4 $\pm$ 0.05 ^b	0.7 $\pm$ 0.1 ^c
LCAT (nmol/ml/h)	8.3 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.5	12.7 $\pm$ 0.9 ^a	17.3 $\pm$ 1.1 ^b	13.2 $\pm$ 1.1 ^c
PON1 (UI/l)	6.3 $\pm$ 0.2	7.2 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.9 ^a	11.1 $\pm$ 0.3 ^b	10.6 $\pm$ 0.2 ^c
Apo-A1 (g/l)	1.1 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	2.05 $\pm$ 0.2 ^a	2.7 $\pm$ 0.1 ^b	2.2 $\pm$ 0.3 ^c
<i>Atherogenic indexes</i>						
TC/HDL-C	2.1 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.02	2.5 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.1 ^b	1.8 $\pm$ 0.04 ^c
Non-HDL-C/HDL-C	0.9 $\pm$ 0.02	1.6 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.05	1.2 $\pm$ 0.02	1.1 $\pm$ 0.05 ^b	0.5 $\pm$ 0.03

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); TC: Total cholesterol; TAG: triacylglycerol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; LCAT: Lecithine Cholesterol Acyl Transferase; PON1: Paraoxonase 1; Apo-A-1: Apolipoprotein A1. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table IV.
Liver and plasma
lipid levels, LCAT,
PON1, Apo-A1 and
atherogenic indexes

enhanced in CH-Z compared to CH (+42 per cent), DM-Z as compared to DM (+34 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM groups (+59 per cent) (Table IV).

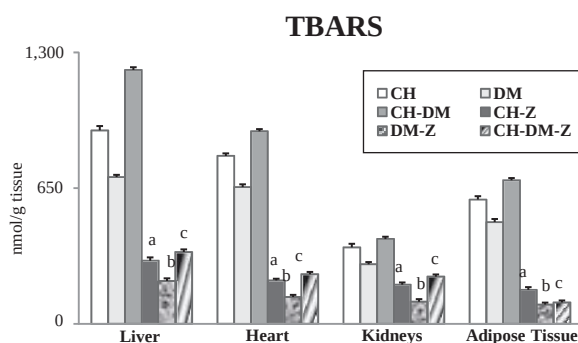
TBARS tissues concentrations

Z. album extract reduced significantly TBARS levels in all tissues (liver, heart, kidney and adipose tissue); TBARS were diminished in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups; these decreases were respectively -66, -70 and -71 per cent, in liver; -74, -79 and -73 per cent, in heart; -48, and -43 per cent, in kidney; and -71, -80 and -84 per cent in adipose tissue (Figure 1).

Tissues antioxidant enzymes activity

After *Z. album* supplementation, SOD activity was enhanced significantly in all tissues; in fact, liver SOD activity was higher in CH-Z compared to CH (+45 per cent), DM-Z as compared to DM (+53 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+54 per cent) groups. Also, heart SOD activity was enhanced in the same groups, respectively by +38, +36 and +36 per cent. Additionally, kidney SOD activity was improved by +35, +44 and +45 per cent, respectively, in CH-Z compared to CH, DM-Z as compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM groups. Furthermore, in adipose tissue, SOD activity was enhanced in CH-Z compared to CH (+55 per cent), DM-Z as compared to DM (+41 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+59 per cent) groups.

Liver GSH-Px activity was increased significantly by +34, +37 and +38 per cent, respectively, in the following groups, CH-Z as compared to CH, DM-Z compared to DM and CH-DM-Z vs CH-DM, while liver GSSH-Red activity was similar in CH-DM-Z and CH-DM



*Zygophyllum
album* aqueous
extract

Notes: Abbreviations: **CH:** Hypercholesterolemic rats' group; **CH-Z:** Hypercholesterolemic rats group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **DM:** Diabetic rats' group; **DM-Z:** Diabetic rats group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **CH-DM:** Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; **CH-DM-Z:** Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); **TBARS:** thiobarbituric acid reactive substances. All data are presented as means $\pm$ SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Figure 1.
TBARS
concentrations in
tissues

groups; however, this activity was increased slightly by +17 per cent in CH-Z as compared to CH and DM-Z vs DM groups. In heart, both GSH-Px and GSSH-Red activities were enhanced significantly in CH-Z as compared to CH, DM-Z vs DM and CH-DM-Z compared to CH-DM groups ($p < 0.05$). Kidney GSH-Px activity was enhanced slightly in CH-Z as compared to CH (+17 per cent) and DM-Z vs DM (+15 per cent) groups; in reverse, it was reduced by -26 per cent in CH-DM-Z compared to CH-DM group. On the other hand, after *Z. album* supplementation, kidney GSSH-Red activity was improved in CH group (+27 per cent), DM group (+12 per cent) and CH-DM group (+14 per cent). In adipose tissue, GSH-Px activity was augmented in CH-Z as compared to CH (+20 per cent), DM-Z compared to DM (+17 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+35 per cent). Moreover, similar values of GSSH-Red activity were observed in the adipose tissues of both CH-Z and CH groups, whereas this activity was enhanced moderately in DM-Z compared to DM (+18 per cent) and CH-DM-Z vs CH-DM (+15 per cent) groups.

After *Z. album* treatment, CAT activity was increased significantly in liver as well as in heart, in CH, DM and CH-DM groups ($p < 0.05$); moreover, in kidney, this activity was increased in CH-Z compared to CH (+27 per cent) and DM-Z vs DM (+26 per cent) groups; however, there was no significant difference in CH-DM-Z and CH-DM groups. In adipose tissue, CAT activity was enhanced in DM-Z vs DM (+27 per cent) and CH-DM-Z compared to CH-DM (+30 per cent), whereas it was similar in CH-Z and CH groups (Table V).

NFS

Antioxidant enzymes	CH	DM	CH-DM	CH-Z	DM-Z	CH-DM-Z
<i>Liver</i>						
SOD	10.1±0.2	13.2±0.3	9.2±0.2	18.2±0.4 ^a	28.1±0.7 ^b	20.1±0.3 ^c
GSH-P _x	8.1±0.4	10.2±0.2	8.3±0.1	12.1±0.9 ^a	16.1±0.4 ^b	13.2±0.4 ^c
GSSH-Red	6.02±0.1	8.1±0.2	6.02±0.2	7.2±0.3 ^a	9.5±0.5 ^b	6.1±0.2
CAT	10.2±0.2	17.4±0.2	13.4±0.2	18.2±0.3 ^a	25.4±1.2 ^b	20.1±0.1 ^c
<i>Heart</i>						
SOD	14.1±0.4	19.2±0.2	15.03±0.2	23.1±0.1 ^a	29.1±1.2 ^b	23.2±0.5 ^c
GSH-P _x	6.1±0.1	9.05±0.2	6.05±0.2	7.1±0.1 ^a	11.2±0.1 ^b	8.2±0.1 ^c
GSSH-Red	5.4±0.3	6.3±0.2	5.1±0.2	6.5±0.2 ^a	7.3±0.3 ^b	6.2±0.2 ^c
CAT	12.1±0.2	16.3±0.1	10.1±0.2	19.1±0.4 ^a	24.1±1.4 ^b	22.1±0.1 ^c
<i>Kidneys</i>						
SOD	13.1±0.3	15.1±0.1	10.4±0.3	20.1±0.4 ^a	27.1±0.1 ^b	19.2±0.2 ^c
GSH-P _x	9.3±0.3	14.3±0.2	14.3±0.2	11.3±0.4 ^a	16.5±0.4 ^b	10.4±0.3 ^c
GSSH-Red	6.1±0.1	8.3±0.3	8.1±0.2	8.2±0.3 ^a	9.1±0.4 ^b	9.2±0.4 ^c
CAT	7.5±0.1	9.6±0.2	7.4±0.2	10.2±0.3 ^a	12.1±1.2 ^b	8.2±0.2 ^c
<i>Adipose tissue</i>						
SOD	12.1±0.2	19.1±0.5	11.1±0.3	26.2±1.05 ^a	32.1±1.1 ^b	27.2±0.5 ^c
GSH-P _x	10.5±0.3	14.2±0.1	9.1±0.1	13.1±0.3 ^a	17.1±0.2 ^b	14.1±0.2 ^c
GSSH-Red	8.3±0.2	8.3±0.2	7.7±0.1	8.1±0.1	10.1±0.2 ^b	9.2±0.1 ^c
CAT	8.9±0.3	10.2±0.1	8.2±0.3	9.5±0.7	13.0±1.1 ^b	11.6±0.5 ^c

Notes: Abbreviations: CH: Hypercholesterolemic rats' group; CH-Z: Hypercholesterolemic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); DM: Diabetic rats' group; DM-Z: Diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); CH-DM: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group; CH-DM-Z: Hypercholesterolemic-diabetic rats' group treated with *Z. album* aqueous extract (1%); SOD: Superoxide dismutase; GSH-P_x: Glutathione peroxidase; GSSH-Red: Glutathione reductase; CAT: Catalase. All data are presented as means ±SDs of six rats per group. Statistical analysis was performed using the Tukey honestly significant difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. ^aCH-Z vs CH; *Z. album* effect. ^bDM-Z vs DM; *Z. album* effect. ^cCH-DM-Z vs CH-DM; *Z. album* effect

Table V.
Activities of SOD,
GSH-P_x, GSSH-Red
and CAT in rat
tissues (U/g tissue)

Discussion

The aim of the present study was to investigate the beneficial effects of the lyophilized aqueous extract obtained from *Z. album* leaves after 4 weeks supplementation on diabetes biomarkers, lipid profile and redox status of some selected tissues in CH-DM rats.

Our results indicate that *Z. album* lyophilized aqueous extract supplementation increased the body weight in DM or CH rats and did not affect body weight in CH and CH-DM rats. Pérez-Beltrán *et al.* (2017) indicated that the consumption of guava purees increased significantly body weight in hyperglycemic rats and reduced the body weight in CH rats. However, Mnafigui *et al.* (2012) showed that the administration of leaves and flowers *Z. album* ethanolic extract to rats fed high-fat-diet lowered body weight, whereas body weight was increased in *Z. album*-treated DM rats (Mnafigui *et al.*, 2013). It is known that hyperglycemia or diabetes produces severe loss in, which may be the result of the inability of the body cells to produce energy from glucose. Once gluconeogenesis is activated, fat and muscle proteins are excessively mobilized for the energy production, which contributes to weight loss, along with the dehydration caused by polyuria (Alejandro *et al.*, 2013). The decrease in body weight in DM rats was related to the structural degradation of proteins due to altered carbohydrate metabolism (Ren *et al.*, 2017). Nevertheless, treatment of DM rats with *Z. album* extract increased their body weight, which might be due to an enhancement in

glycemic control and increased synthesis of structural proteins (Gopalsamy *et al.*, 2012). The weight regulation in both DM and CH groups can be attributed to the phytochemical content of the *Z. album* extract. The maintenance of a stable body weight in CH-DM rats might be related to the decrease of body weight in diabetes and its increase with hypercholesterolemia.

The hypoglycemic effect observed in both DM-Z and CH-DM-Z groups can also be attributed to the phytochemical content in *Z. album* extract. Similarly, Abdel-Haleem *et al.* (2017) demonstrated that glucose level in STZ-induced hyperglycemic Wistar albino rats underwent a significant reduction after administration of *Tagetes lucida* alcoholic extract. Therefore, supplementation of aqueous extract of *Monascus* fermented rice in STZ and high-cholesterol-diet fed rats for 30 days showed significant reduction of fasting blood glucose level (Rajasekaran *et al.*, 2009). Likewise, Iddrisu *et al.* (2015) reported the hypoglycemic effect of dandelion leaves, root or extract on diabetic in both humans and animals (rats and mice). It was shown that regulation of glucose homeostasis in DM rats can occur due to the intake of a flavonol content, which may have an antioxidant role and also may protect cells against oxidative stress caused by STZ (Abdulazeez, 2014). Previous studies reported that many plants belonging to the *Zygophyllum* genus have been suggested against hyperglycemia (Mizutani *et al.*, 2003; Smati *et al.*, 2004). In addition, Mnafigui *et al.* (2012) had revealed that leaves and flowers ethanolic extract of *Z. album* contains a high level of flavonoids and polyphenols. The potent hypoglycemic effect of *Z. album* extract might be linked to the high level of phytochemical compounds. In fact, many alkaloids or glycosides have been reported as potential antidiabetic agents because they exert a good inhibiting action against α -amylase and could have potential in diabetes mellitus prevention as part of a dietary strategy (Pereira *et al.*, 2011; Sireesha *et al.*, 2011). In other reports, it has been proposed that the inhibitory effect of some flavonoids on glucose absorption is due to competitive inhibition of the sodium-dependent glucose transporter (Cazarolli *et al.*, 2008).

Plants exert antihyperglycemic and hypoglycemic activity primarily via their ability to restore pancreatic tissue function by increasing insulin output, inhibit intestinal absorption of glucose or facilitate metabolites in insulin-dependent processes (Patel *et al.*, 2012). Our finding indicates an increased level of insulin in both DM and CH-DM-treated groups. These results are in agreement with those of other authors; ethanol *Cnidioscolus aconitifolius* leaves extracts significantly increased the insulin levels of DM rats (Achi *et al.*, 2017); also, hydroalcoholic extract of aerial parts of *Schroederichthys chilensis* may be effective in maintaining glucose homeostasis by release of insulin as well as via increasing insulinotropic activity (Schneider *et al.*, 2015). Feriani *et al.* (2016), had demonstrated that levels of both plasma glucose and insulin were significantly reversed after methanoic extract of *Z. album* leaves treatment in deltamethrin-induced hyperglycemic rats. The antihyperglycemic potential of methanoic extract of *Z. album* could be due to the increased release of insulin from the existing β -cells population of the islets of Langerhans and enhanced utilization of glucose by peripheral tissues. STZ model of diabetes could result in partial or total destruction of the β -cells of the pancreas with resultant decline in serum levels of insulin as a result of decreased synthesis (Eleazu *et al.*, 2014) which explains the decreased serum levels of insulin in the diabetic control. However, the increased serum levels of insulin observed following treatment with the extract suggest activation of some β -cells in the pancreas (Gomathi *et al.*, 2013). Additionally, in experimental DM animals, El Ghoul *et al.* (2013) have reported that the aqueous extract aerial part of *Z. album* has antihyperglycemic activity with a stimulatory effect on insulin release. Furthermore, HbA_{1c} concentrations decreased in DM-Z group; in addition, HOMA-IR index indicates an insulin resistance in CH-DM-treated or non-treated rats, while *Z. album* extract improved the insulin

resistance of DM rats. The concentration of HbA_{1c} is considered as a tool for diagnosis and prognosis of diabetes-associated complications (Abo-Elmatty *et al.*, 2013; Pereira *et al.*, 2011). Jagdish *et al.* (2010) showed that HbA_{1c} increases in serum of untreated DM rat. It is well-known that diabetic patients evidenced an increase in HbA_{1c} due to the persistent hyperglycemia and results in glycation of hemoglobin. However, *Z. album* extract exhibited a notable decrease in HbA_{1c} of DM rats, which reflects the beneficial action of this extract in control of diabetes complications. Moreover, Feriani *et al.* (2016) showed that administration of methanolic extract *Z. album* leaves for 60 days prevented a significant elevation in HbA_{1c}, thereby increasing the level of hemoglobin in deltamethrin-induced-hyperglycemic treated rats. This could be due to the restoration of blood glucose level, consequently reducing the level of hemoglobin glycosylation during the experimental period. Similarly, Mnafigui *et al.* (2016) showed that administration of essential oil of *Z. album* significantly decreased the level of HbA_{1c} in DM rats. Moreover, rats-fed high fat diet showed a significant decrease in glucose tolerance and increase of HOMA-IR value (Benaicheta *et al.*, 2016). In accordance to our results, it could be straightforward to treat one isolated cardiovascular disease risk factor than associated risks and the treatment duration may take part in the management of HbA_{1c} and HOMA-IR index.

The significant increase of urea and creatinine levels is commonly observed in rats with diabetes and hypercholesterolemia, which indicates an impaired renal function. Diabetic individuals often have high contents of nitrogen compounds (urea and creatinine) in plasma and urine as a result of the decreasing in the protein synthesis and the increase of muscle proteolysis (Gray and Cooper, 2011). Our data revealed a significant decrease in plasma urea and creatinine after *Z. album* supplementation, except blood creatinine in CH-DM group. This indicates an improvement in the functioning of the renal activity, possibly encouraged by bioactive compounds which have a positive effect in reducing kidney failure or extracellular dehydration (Alejandro *et al.*, 2013; Amaya-Cruz *et al.*, 2015).

Plasma transaminase activities were reduced significantly in *Z. album*-treated groups; the same finding were indicated with *Paracentrotus lividus* extract and polyphenol-enriched extract of *Rosa rugosa* Thunb on DM rat models induced by high fat diet/STZ (Soliman, 2016; Liu *et al.*, 2018). Besides anti-diabetic and antihyperlipidemic actions, supplementation of *Z. album* extract prevent liver–kidney dysfunctions, which was manifested by decreased serum indices of hepatic and renal toxicities, such as ASAT and ALAT activities, creatinine and urea rates. The positive effect of *Z. album* extract was confirmed by histological findings in liver–kidney tissues, where it was showed that *Z. album* ethanolic extract reduced the appearance of fat cells in liver and inhibited the increase of capsular space and glomerular condensation (Mnafigui *et al.*, 2013).

In liver, *Z. album* supplementation decreased significantly TC and TAG concentrations in CH, DM and CH-DM groups; also, the same finding was observed in plasma TAG levels, whereas TC levels were diminished in CH and inversely, increased in CH-DM group.

Our results suggest that *Z. album* extract entails inhibitory action of lipase activity which leads to decrease TC and TAG levels in both plasma and liver, and causes inhibition of lipids accumulation in liver. Similarly, Tee *et al.* (2002) showed that *Hibiscus sabdariffa* L. powder reduced TAG and TC in the serum of Sprague Dawley rats. Furthermore, non-HDL-C rate were reduced after *Z. album* supplementation in CH and DM groups and did not affect CH-DM group, while HDL-C levels were decreased in CH group and in reverse increased in DM group after *Z. album* supplementation, but

remain invariable in CH-DM group. This decrease of lipid accumulation is associated with the lowered leptin level. These results are in accordance with the study of [Perry et al. \(2012\)](#), who reported that leptin level is directly correlated to adipocyte lipid accumulation.

However, after *Z. album* supplementation, TC/HDL-C atherogenic index was increased in CH-DM-Z vs CH-DM group and decreased in DM-Z vs DM; nevertheless, non-HDL-C/HDL-C atherogenic index was reduced in DM-Z vs DM group. That might suggest that *Z. album* extract improves lipid profile in a single cardiovascular diseases risk factor better than in combined risks; therefore, time's feature can be also accused.

The supplementation of *Z. album* extract improves plasma apo-A1 concentrations, LCAT and PON1 activities. [Hine et al. \(2012\)](#) have shown that apo-A1, LCAT and PON1 act in concert to prolong the protective effect of HDL against the oxidative modification of LDL. The increase of the LCAT activity may be due to the increase of its cofactor-activator apo-A1 and/or its synthesis increased level in liver. PON1, an HDL-associated enzyme has been shown to possess antioxidant/anti-inflammatory properties to attenuate and protect against oxidation of the atherogenic LDL ([Razavi et al., 2012](#)). [Berzou et al. \(2016\)](#) have shown that *Zygophyllum gaetulum* (leaves) elevates plasma PON1 activity, in CH rats. As PON1 is known to be strongly bound with HDL-C, these data suggest that the significant increase in PON1 activity could be a consequence of an enhanced synthesis and/or secretion of HDL-C concentration.

Our study has demonstrated a significant decrease in TBARS levels and an improved antioxidant enzymes activity (SOD, GSH-PX, GSSH-Red and CAT) in all tissue after *Z. album* extract supplementation. These finding are similar with those of [Feriani et al. \(2016\)](#), who note a significant lowered lipid peroxidation in the pancreas in deltamethrin-induced hyperglycemic rats and an ameliorated levels of SOD, CAT and GSH-Px with *Z. album* extract treatment. The protective effect of *Z. album* extract could be explained by its ability to reduce the level of oxidative stress by the inhibition of ROS generation; *Z. album* extract can help to protect the β -cells structure and function in DM rats via a reduction of ROS production and the improvement of antioxidant enzymes.

In conclusion, in CH-DM rats, our results showed that *Z. album* extract supplementation reduces glycemia, dyslipidemia and protects tissues (heart, liver, kidney and adipose tissue) against oxidative damage by improving antioxidant activities, suggesting that *Z. album* can help to reduce and prevent heart disease complications.

References

- Abdel-Haleem, S.A., Ibrahima, A.Y., Ismaila, R.F., Shaffieb, N.M., Hendawya, S.F. and Omera, E.A. (2017), "In-vivo hypoglycemic and hypolipidemic properties of Tagetes Lucida alcoholic extract in streptozotocin-induced hyperglycemic Wistar albino rats", *Annals of Agricultural Sciences*, Vol. 62 No. 2, pp. 169-181.
- Abdulazez, S.S. (2014), "Effects of freeze-dried Fragaria x ananassa powder on alloxan-induced diabetic complications in Wistar rats", *Journal of Taibah University Medical Sciences*, Vol. 9 No. 4, pp. 268-273.
- Abo-Elmatty, D.M., Essawy, S.S., Badr, J.M. and Sterner, O. (2013), "Antioxidant and anti-inflammatory effects of Urtica Pilulifera extracts in type 2 diabetic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 145 No. 1, pp. 269-277.
- Achi, N.K., Ohaeri, O.C., Ijeh, I.I. and Eleazu, C. (2017), "Modulation of the lipid profile and insulin levels of streptozotocin induced diabetic rats by ethanol extract of cnidoscolus aconitifolius leaves and some fractions: effect on the oral glucose tolerance of normoglycemic rats", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol. 86, pp. 562-569.

- Alezandro, M.R., Granato, D. and Genovese, M.I. (2013), "Jaboticaba (myrciaria jaboticaba (vell.) berg), a Brazilian grape-like fruit, improves plasma lipid profile in streptozotocin-mediated oxidative stress in diabetic rats", *Food Research International*, Vol. 54 No. 1, pp. 650-659.
- Amaya-Cruz, D.M., Rodríguez-González, S., Pérez-Ramírez, I.F., Loarca-Piña, G., Amaya-Llano, S., Gallegos-Corona, M.A. and Reynoso-Camacho, R. (2015), "Juice by-products as a source of dietary fibre and antioxidants and their effect on hepatic steatosis", *Journal of Functional Foods*, Vol. 17, pp. 93-102.
- Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F.Z., Benmehdi, H. and Belkacem, N. (2012), "Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria", *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 10, pp. 2041-2050.
- Belmimoun, A., Meddah, B., Sid Elarbi, K. and Sonnet, P. (2017), "Phytochemical study of zygophyllum album extract", *International Journal of Engineering Technologies and Management Research*, Vol. 4 No. 5, pp. 1-10.
- Benaicheta, N., Labbaci, F.Z., Bouchenak, M. and Boukortt, F.O. (2016), "Effect of sardine proteins on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and Lecithin: cholesterol acyltransferase activity, in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats", *British Journal of Nutrition*, Vol. 115 No. 1, pp. 6-13.
- Berzou, S., Krouf, D., Dida, N., Taleb-Senouci, D. and Guenzet, A. (2016), "Effects of *Zygophyllum gaetulum* aqueous extract on erythrocytes lipid peroxidation and paraoxonase 1 activity in hypercholesterolemic rats", *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, Vol. 8 No. 10, pp. 1689-1694.
- Bouasla, A. and Bouasla, I. (2017), "Ethnobotanical survey of medicinal plants in northeastern of Algeria", *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, Vol. 36, pp. 68-81.
- Cazarolli, L.H., Zanatta, L., Alberton, E.H., Figueiredo, M.S., Foador, P., Damazio, R.G., Pizzolatti, M.G. and Silva, F.R. (2008), "Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Vol. 8 No. 10, pp. 1032-1038.
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K. and Kamper, E. (2009), "The use of animal models in the study of diabetes mellitus", *In Vivo*, Vol. 23 No. 2, pp. 245-258.
- Council of European Communities (1986), "Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations", *Official Journal of the European Communities*, Vol. 358, pp. 1-28.
- Eleazu, C.O., Okafor, P.N. and Ijeh, I. (2014), "Biochemical basis of the use of cocoyam (*Colocassia esculenta* L.) in the dietary management of diabetes and its complications in streptozotocin induced diabetes in rats", *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Vol. 4 No. 2, pp. S705-S711.
- El Ghoul, J., Boughattas, N.A. and Ben-Attia, M. (2013), "Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of ethanolic extract of zygophyllum album in streptozotocin induced diabetic mice", *Toxicology and Industrial Health*, Vol. 29 No. 1, pp. 43-51.
- El Ghoul, J. and Ben-Attia, M. (2014), "Vasorelaxant effects of aqueous extract of zygophyllum album and antihyperglycemic activities in Streptozotocin-Induced diabetic mice", *Journal of Diabetes and Metabolism*, Vol. 5 No. 9, pp. 426-432.
- El-Sayyad, H.I.H., Elmansi, A.A. and Bakr, E.H. (2015), "Hypercholesterolemia induced ocular disorder: ameliorating role of phytotherapy", *Nutrition*, Vol. 31 Nos 11/12, pp. 1307-1316.
- Feriani, A., Hachani, R., Kaabi, B., Ncir, M., El Feki, A. and Allagui, M.S. (2016), "Protective effects of Zygophyllum album extract against deltamethrin-induced hyperglycemia and hepato-pancreatic disorders in rats", *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, Vol. 94 No. 11, pp. 1202-1210.
- Gomathi, D., Ravikumar, G., Kalaiselvi, M., Devaki, K. and Uma, C. (2013), "Efficacy of *evolvulus alsinoides* (L.) on insulin and antioxidants activity in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats", *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, Vol. 12 No. 1, pp. 39.

- Gopalsamy, R.G., Savarimuthu, I. and Michael, G.P. (2012), "Hypoglycemic and *b*-cells regenerative effects of aegle marmelos (L.) corr. bark extract in streptozotocin-induced diabetic rats", *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 50 No. 5, pp. 1667-1674.
- Gray, S.P. and Cooper, M.E. (2011), "Diabetic nephropathy in 2010: alleviating the burden of diabetic nephropathy", *Nature Reviews Nephrology*, Vol. 7, pp. 71-73.
- Harisa, G.I., Attia, S.M., Zoheir, K.M.A. and Alanazi, F.K. (2016), "Chitosan treatment abrogates hypercholesterolemia-induced erythrocyte's arginase activation", *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 25 No. 1, pp. 120-127.
- Hine, D., Mackness, B. and Mackness, M. (2012), "Coincubation of PON1, APO A1, and LCAT increases the time HDL is able to prevent LDL oxidation", *IUBMB Life*, Vol. 64 No. 2, pp. 157-161.
- Iddrisu, I., Oduro, I., Tandoh, M.A. and Annan, R.A. (2015), "Anti-diabetic effect of dandelion leaves and roots in type two diabetic patients", *Nutrition and Food Science*, Vol. 45 No. 3, pp. 479-492.
- Islam, M.S. and Wilson, R.D. (2012), "Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes", *Methods in Molecular Biology*, Vol. 933, pp. 161-174.
- Jagdish, K., Mehul, S. and Nehal, S. (2010), "Effect of hesperidin on serum glucose, HbA1c and oxidative stress in myocardial tissue in experimentally induced myocardial infarction in diabetic rats", *Pharmacognosy Journal*, Vol. 2 No. 7, pp. 185-189.
- Kuo, C.L. and La Du, B.N. (1995), "Comparison of purified and rabbit serum paraoxonases", *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, Vol. 23 No. 9, pp. 935-944.
- Liu, L., Yasen, M., Tang, D., Ye, J., Aisa, A.H. and Xin, X. (2018), "Polyphenol-enriched extract of *Rosa Rugosa* Thunb regulates lipid metabolism in diabetic rats by activation of AMPK pathway", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, Vol. 100, pp. 29-35.
- Mannarino, M.R., Ministrini, S. and Pirro, M. (2014), "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia", *European Journal of Internal Medicine*, Vol. 25 No. 7, pp. 592-599.
- Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A. and del Cañizo-Gómez, F.J. (2014), "Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease", *World Journal of Diabetes*, Vol. 5 No. 4, pp. 444-470.
- Mizutani, A., Okajima, K., Uchiba, M., Isobe, H., Harada, N., Mizutani, S. and Noguchi, T. (2003), "Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation through promotion of prostacyclin production", *Blood*, Vol. 101 No. 8, pp. 3029-3036.
- Mnafgui, K., Kchaou, M., Ben Salah, H., Hajji, R., Khabbabi, G., Elfeki, A., Allouche, N. and Gharsallah, N. (2016), "Essential oil of *zygophyllum album* inhibits key-digestive enzymes related to diabetes and hypertension and attenuates symptoms of diarrhea in alloxan-induced diabetic rats", *Pharmaceutical Biology*, Vol. 54 No. 8, pp. 1326-1333.
- Mnafgui, K., Hamden, K., Ben Salah, H., Kchaou, M., Nasri, M., Slama, S., Derbali, F., Allouche, N. and Elfeki, A. (2012), "Inhibitory activities of *zygophyllum album*: a Natural Weight-Lowering Plant on key enzymes in High-Fat Diet-Fed rats", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012, p. 9.
- Mnafgui, K., Kchaou, M., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Nasri, M., Ben Salah, H., Allouche, N. and Elfeki, A. (2013), "Inhibition of carbohydrate and lipid digestive enzymes activities by *zygophyllum album* extracts: effect on blood and pancreas inflammatory biomarkers in alloxan-induced diabetic rats", *Journal of Physiology and Biochemistry*, Vol. 70 No. 1, pp. 93-106.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979), "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Analytical Biochemistry*, Vol. 95 No. 2, pp. 351-358.
- Otunola, G.A., Oloyede, O.B., Oladiji, A.T. and Afolayan, A.A. (2010), "Effects of diet-induced hypercholesterolemia on the lipid profile and some enzyme activities in female Wistar rats", *African Journal of Biochemistry Research*, Vol. 4 No. 6, pp. 149-154.

- Patel, D.K., Kumar, R., Laloo, D. and Hemalatha, S. (2012), "Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Vol. 2 No. 5, pp. 411-420.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J.A., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E. and Singh, J. (2006), "Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1084 No. 1, pp. 71-88.
- Pereira, D.F., Cazarolli, L.H., Lavado, C., Mengatto, V., Bonorino-Figueiredo, M.S., Guedes, A., Pizzolatti, M.G. and Silva, F.M. (2011), "Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis", *Nutrition*, Vol. 27 Nos 11/12, pp. 1161-1167.
- Pérez-Beltrán, Y.E., Becerra-Verdín, E.M., Sáyo-Ayerdi, S.G., Rocha-Guzmán, N.E., García-López, E. G., Castañeda-Martínez, A., Montalvo-González, R., Rodríguez-Aguayo, C. and Montalvo-González, E. (2017), "Nutritional characteristics and bioactive compound content of guava purees and their effect on biochemical markers of hyperglycemic and hypercholesterolemic rats", *Journal of Functional Food*, Vol. 35, pp. 447-457.
- Perry, B., Zhang, J., Sun, C., Saleh, T. and Wang, Y. (2012), "Liuwei dihuang lowers bodyweight and improves insulin and leptin sensitivity in obese rats", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012, p. 8.
- Rajasekaran, A., Kalaivaini, M. and Sabitha, R. (2009), "Anti-Diabetic Activity of aqueous extract of monascus purpureus fermented rice in high cholesterol diet fed streptozotocin-induced rats", *Asian Journal of Scientific Research*, Vol. 2 No. 4, pp. 180-189.
- Razavi, A.E., Ani, M., Pourfarzam, M. and Naderi, G.A. (2012), "Associations between high density lipoprotein mean particle size and serum paraoxonase-1 activity", *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, Vol. 17 No. 11, pp. 1020-1026.
- Rees, D.A. and Alcolado, J.C. (2005), "Animal models of diabetes mellitus", *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, Vol. 22 No. 4, pp. 359-370.
- Ren, T., Zhu, Y., Xia, X., Ding, Y., Guo, J. and Kan, J. (2017), "Zanthoxylum alkylamides ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats", *Journal of Molecular Endocrinology*, Vol. 58 No. 3, pp. 113-125.
- Schneider, M., Sachett, A., Schönell, A.P., Ibagy, E., Fantin, E., Bevilacqua, F., Piccinin, G., Santo, G.D., Giachini, M., Chitolina, R., Wildner, S.M., Mocelin, R., Zanatta, L. and Walter, A.R.J. (2015), "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of solidago chilensis in rats", *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Vol. 25 No. 3, pp. 258-263.
- Sireesha, Y., Kasetti, R.B., Nabi, S.A., Swapna, S. and Apparao, C. (2011), "Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of Setaria Italica seeds in STZ diabetic rats", *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, Vol. 18 No. 2, pp. 159-164.
- Smati, D., Longeon, A. and Guyot, M. (2004), "3-Beta-(3,4-dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of zygophyllum geslini collected in the Algerian Sahara", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 95 Nos 2/3, pp. 405-407.
- Soliman, A.M. (2016), "Potential impact of paracentrotus lividus extract on diabetic rat models induced by high fat diet/streptozotocin", *The Journal of Basic and Applied Zoology*, Vol. 77, pp. 8-20.
- Tee, P.L., Yusof, S., Mohamed, S., Umar, N.A. and Mustapha, N.M. (2002), "Effect of roselle (hibiscus sabdariffa L.) on serum lipids of Sprague Dawley rats", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, Vol. 32 No. 5, pp. 190-196.
- Wang, Y.M., Zhang, B., Xue, Y., Li, Z.J., Wang, J.F., Xue, C.H. and Yanagita, T. (2010), "The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats", *Lipids in Health and Disease*, Vol. 9 No. 1, pp. 4-9.
- World Health Organization (WHO) (1993), *Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, Manila.

Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G. and Chen, L. (2008), "The characterization of High-Fat diet and multiple Low-Dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model", *Experimental Diabetes Research*, Vol. 2008, p. 9.

Zhang, M., Lv, X., Li, J., Meng, Z., Wang, Q., Chang, W.G., Li, W., Chen, L. and Liu, Y. (2012), "Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 363 Nos 1/2, pp. 122-130.

Corresponding author

Djamil Krouf can be contacted at: lncmkrouf@gmail.com

For instructions on how to order reprints of this article, please visit our website:

www.emeraldgrouppublishing.com/licensing/reprints.htm

Or contact us for further details: permissions@emeraldinsight.com

Résumé

L'objectif de cette étude est de voir les effets d'un extrait de *Zygophyllum album* sur l'homéostasie glycémique, le profil lipidique et les statuts redox et inflammatoire chez des rats Wistar rendus hypercholestérolémiques et diabétiques. Des rats Wistar ($n=36$), (200 ± 10 g) ont été divisés en trois groupes ($n=12$). Le premier est rendu hypercholestérolémique avec un régime enrichi en cholestérol (1%) (HC), le deuxième est rendu diabétique par injection de streptozotocine (D). Le troisième est hypercholestérolémique et diabétique (HC-D) ; chaque groupe a été divisé en deux sous-groupes ($n=6$), groupes non traités (HC, D et HC-D) et groupes traités avec 1% de *Z. album* (HC-Za, D-Za et HC-D-Za). Après 28 jours, la glycémie est diminuée chez les groupes diabétiques, et inversement une augmentation de l'insulinémie est notée. Les teneurs en CT et TG sont réduites chez les groupes traités. L'activité de la LCAT et les concentrations en apo A-1 sont augmentées chez les groupes HC-Za vs HC, D-Za vs D et HC-D-Za vs HC-D ($p < 0,05$). D'autre part, les valeurs des TBARS des érythrocytes, des lipoprotéines et des tissus étudiés sont diminués chez les groupes traités, de plus, les teneurs en carbonyles tissulaires sont réduites chez ces mêmes groupes avec une augmentation des enzymes antioxydantes érythrocytaire et tissulaire. De même, une augmentation des teneurs en GSH est notée au niveau des tissus. *Z. album* améliore le profil des cytokines, de la CRP et de l'homocystéine ($p < 0,05$). En conclusion, *Z. album* exerce un effet bénéfique sur l'hypercholestérolémie et/ou le diabète, en corrigeant les perturbations lipidiques et glucidiques, en atténuant l'attaque radicalaire et en contrôlant le processus inflammatoire.

Mots Clés:

Hypercholestérolémie; Cholestérol; Diabète; Hyperglycémie; Rats; *Zygophyllum album*; Polyphénols; Dyslipidémie; Stress oxydatif; Inflammation.