

REPONSES METABOLIQUES ET ENDOCRINIENNES (INSULINEMIE ET PROLACTINEMIE) A UN STRESS CHRONIQUE A L'ETHER CHEZ LE RAT MALE NORMAL ET DIABETIQUE

Reçu le 03/02/2003 – Accepté le 26/10/2003

Résumé

Ce travail contribue à la mise en évidence d'interrelations entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire chez un modèle diabétique soumis à un stress chronique cognitif à l'éther.

Les résultats révèlent l'effet de différents traitements sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et sur le système de détoxification. En effet, l'administration de la streptozotocine a induit un diabète, révélé par une hyperglycémie durable associée à une augmentation significative des triglycérides, du cholestérol et d'une diminution du glutathion réduit. L'addition du stress montre une altération de la riposte des sujets diabétiques en comparaison avec les normo-glycémiques, au niveau métabolique et endocrinien.

Mots clés: Streptozotocine, éther, métabolisme, insuline, rat.

Abstract

This work contributes to the describe of interrelationships between the neuro-endocrine system and the immune system in a diabetic model subjected to a chronic ether stress.

The results reveal an effect of various treatments on the glucid and lipide metabolisms and on the system of detoxification. Indeed, the administration of streptozotocin induced a diabetes, revealed by a permanent hyperglycaemia associated to an important increase in triglycerides, cholesterol and a decrease in the reduced glutathion. The addition of the ether stress shows an alteration in the response of the diabetic subjects in comparison with the controls groups, at the metabolic level and endocrine system.

Keywords: Streptozotocin, ether, metabolism, insulin, rat.

K. OUALI

A. BAIRI

H. FRIH

A. TAHRAOUI

M.A. GUELLATI

Département de Biologie

Faculté des Sciences

Université Badji Mokhtar

Annaba (Algérie)

ملخص

هذا العمل يساهم في توضيح العلاقات ما بين نظام الغدي العصبي والنظام المناعي عند الفئران المصابة بالداء السكري والمعرضة إلى توتر مزمن النتائج المحصل عليها تظهر تأثير مختلف معالجات على عمالية الأيض السكري والدهني معاملة الفئران بواسطة ستر بنز وتوسين، أدت إلى هدم البنية الخلوية للغدة البكرياسية مما زاد في ارتفاع تركيز سكر الجلوكوز في الدم، وهذا كان مرفوق بتغير كبير في نسبة الكلستيرول، الدهون الثلاثية والغلوتتيون. تعرض الفئران المصابة بالداء السكري على توتر مزمن أدى إلى تغير سلبي في الوظيفة البيوكمائية والهرمونية مقاومة مع الفئران السليمة.

الكلمات المفتاحية: ستربتوزوتين، توتر اثيري، ابيض سكري، بركلكتين.

Les composantes physico-chimiques et sociales de l'environnement exercent une influence sur le développement de l'individu ; depuis longtemps, on a attribué au stress la morbidité et la mortalité qui affectent certains élevages [1].

Le stress est défini comme une stimulation ponctuelle agressive ou non qui déclenche un ensemble de réponses neuronales, neuroendocriniennes, métaboliques et comportementales. Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation ou stress qui permet à un individu d'y faire face.

Lors du stress, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique et des innervations noradrénergiques et répond à ces stimulations par la sécrétion dans le sang de nombreuses hormones (ACTH, PRL, TSH ; catécholamines) [2].

Une altération de la coopération ou de la régulation des cellules immunitaires (SI) à la suite d'un déséquilibre au niveau de tel ou tel axe neuroendocrinien (SNE) altère le métabolisme.

Des travaux récents ont démontré l'existence d'interrelations entre ces deux systèmes (SNE, SI) et le métabolisme [3].

A ce titre, plusieurs auteurs ont confirmé la responsabilité du stress dans l'induction de certaines pathologies somatiques et métaboliques [4]. Parmi ces atteintes engendrées par le stress, figure le diabète. Le diabète juvénile (insulino-dépendant DID ou le diabète de type I) résulte de la destruction du potentiel insulino-sécréteur qui serait secondaire à une réaction auto-immune provoquée par un ou plusieurs agents de l'environnement (Facteurs toxiques, infections virales) sur un terrain génétiquement prédisposé [5]. Plusieurs facteurs sont incriminés dans le déclenchement de la maladie (héréditaire, infectieux et auto-immun) mais

les facteurs psychologiques en relation avec le stress et les événements de vie demeurent les plus importants.

De nombreuses recherches expérimentales ont été orientées vers les complications physiopathologiques engendrées par le DID mais peu d'entre elles se sont focalisées sur les altérations humorales (endocrines, immunitaires ou métaboliques). A ce titre, Yogev et Scribner [6,7] ont respectivement montré l'altération de la réponse de la prolactine chez des rats diabétiques soumis au stress éther, et la corticostérone après un stress de contention. Ils ont suggéré que cette altération serait due à une modification au niveau des structures centrales responsables du contrôle de ces deux axes endocriniens. Holstad *et al.* [8] ont montré récemment que l'administration de la prolactine exerce un effet bénéfique sur l'hyperglycémie, soit par une action inhibitrice sur les mécanismes immunologiques auto-immun, soit par stimulation de la régénération des cellules β du pancréas.

En dépit des effets protecteurs de la prolactine dans le diabète insulino-dépendant, cette hormone semble être un puissant marqueur des manifestations de l'organisme vis-à-vis des contraintes de son milieu extérieur [9]

Afin d'étudier l'impact du stress chronique de l'environnement sur les réponses métaboliques et endocriniennes chez le rat mâle, nous avons choisi d'effectuer notre travail sur des animaux :

- Diabétiques, après administration d'une molécule diabéto-gène la streptozotocine,
- Stressés, après exposition aux vapeurs d'éther,
- Stressés diabétiques, après administration de la streptozotocine et exposition aux vapeurs d'éther.

MATERIELS ET METHODES

Animaux

Notre étude a donc porté sur des rats blancs mâles adultes *Rattus rattus*, de souche *Wistar*, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger.

Au début de l'expérimentation, le poids moyen des rats est de 200 ± 10 g. Les animaux sont préalablement acclimatés aux conditions de l'animalerie (température de 20 à 22°C, hygrométrie de 50% et photopériode naturelle) pendant un mois.

Ils sont élevés dans des cages (30cm/45cm), régulièrement nettoyées. Ils reçoivent une alimentation à base d'orge et de maïs, l'eau étant servie *ad libitum*. Les animaux sont répartis en quatre lots expérimentaux de 12 animaux chacun (témoin T, stressé S, diabétique D et diabétique stressé DS) dont 3 sont sacrifiés à 0J, 7J, 14J et à 21jours.

Traitements

Stress à l'éther

L'éther ou l'oxyde d'éthyle est un liquide très volatile incolore d'odeur forte et suave. Nous avons utilisé une enceinte éthérée où les rats sont exposés à ce stress quotidiennement à 9 heures, pendant 30 secondes, et ceci durant toute l'expérimentation (21 jours) [1].

Streptozotocine

C'est un dérivé du N-nitroso-glucosamine D, isolé à partir d'une culture de streptomycetes achromogenes [10]. Elle induit un diabète expérimental de type 1 « DID » en agissant sur les cellules β du pancréas. Transportée par les mêmes transporteurs que ceux du glucose (GluT2) [11], elle provoque une fragmentation de l'ADN des cellules avec formation des radicaux libres menant à une réduction des NAD et des nucléotides au niveau cellulaire, causant une nécrose rapide des cellules β [12].

La streptozotocine [Mo, Sigma Chemical] est injectée par voie intra péritonéale à raison de 50 mg/kg de poids vif, à 9 heures ; la solution mère est préparée dans du tampon citrate à pH=4.5.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués par décapitation, 10 minutes après le stress [13]. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés, puis centrifugé et le plasma obtenu est aliquoté et conservé à une température de -20°C. Le glucose, le cholestérol et les triglycérides plasmatiques sont évalués par des méthodes enzymatiques qui sont respectivement la glucose oxydase [14], la cholestérol oxydase [15] et le glycérol peroxydase GPO [16]. L'insuline et la prolactine sont déterminées par une méthode immunologique ELISA utilisant un kit Boehringer ES 22 [17]. Le glutathion hépatique a été dosé par une méthode colorimétrique selon Weckbeker et Coy [18].

Etude histologique

Après sacrifice, le pancréas est prélevé, puis fixé dans du Bouin aqueux. Après inclusion de l'organe dans de la paraffine, des coupes de $7\mu\text{m}$ sont réalisées au microtome et colorées par hémalum-éosine.

Analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes affectées de l'écart standard [$m \pm sd$]. Ils ont été analysés par le test ANOVA suivi du test de Newman et Keuls pour la comparaison multiple des moyennes.

RESULTATS

Concentration plasmatique en glucose (Tab. 1)

L'application d'un stress systémique à l'éther induit rapidement une augmentation significative de la glycémie chez les groupes traités non diabétiques et diabétiques. Ainsi, nous enregistrons en fin d'expérimentation respectivement chez les stressés (S), les diabétiques (D) et les diabétiques stressés (DS), une glycémie de $2,17 \pm 0,28$; $2,51 \pm 0,16$ et $3,19 \pm 0,11$ g/l vs $0,65 \pm 0,28$ chez les témoins. Nous remarquons, en outre, que l'hyperglycémie est plus marquée chez les DS.

Insuline plasmatique (Fig. 1)

Le traitement des rats par la streptozotocine affecte particulièrement la sécrétion d'insuline chez les animaux soumis ou non au stress. En effet, à J7, les taux d'insuline

	J0	J7	J14	J21
T	0,65 ± 0,28	0,67 ± 0,25	0,64 ± 0,26	0,65 ± 0,28
S	0,62 ± 0,25	1,11 ± 0,30*	2,37 ± 0,40**	2,17 ± 0,28
D	0,64 ± 0,26	1,26 ± 0,26*	2,42 ± 0,30**	2,51 ± 0,16**
DS	0,65 ± 0,26	1,12 ± 0,31*	2,76 ± 0,24**	3,18 ± 0,11**a

Tableau 1: Variations de la concentration plasmatique en glucose (g/l) chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther.

Valeurs exprimées en moyennes ± écart type.

*et **: S, D, DS, vs T respectivement P < 0,05 et P < 0,01.

a : S vs DS P < 0,05.

	J0	J7	J14	J21
T	66,6 ± 4,1	66,3 ± 3,7	66,2 ± 2,5	63,1 ± 2,5
S	65,2 ± 3,2	98,9 ± 4,3*	67,5 ± 2,6	59,4 ± 2,4
D	60,1 ± 5,3	90,5 ± 3,4*	97,2 ± 3,3*	102,3 ± 4,9*
DS	61,1 ± 2,9	89,3 ± 3,1*	115,7 ± 4,2*a	110 ± 4,4*a

Tableau 2: Variations de la concentration plasmatique en cholestérol (mg/dl) chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther.

Valeurs exprimées en moyennes ± écart type.

*: S, D, DS, vs T P < 0,05.

a : S vs DS P < 0,05.

	J0	J7	J14	J21
T	50,6 ± 3,6	52,7 ± 4,1	48,8 ± 2,2	50,8 ± 3,1
S	43,2 ± 2,2	69,7 ± 2,3*	54,1 ± 4,2**	52,6 ± 3,3
D	51,5 ± 1,3	78,9 ± 3,4*	119,7 ± 3,3**	125,3 ± 4,5**
DS	46,7 ± 2,2	71,7 ± 2,6*	132,8 ± 3,1**a	137,1 ± 3,5**a

Tableau 3: Variations de la concentration plasmatique des triglycérides (mg/dl) chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther.

Valeurs exprimées en moyennes ± écart type.

*et **: S, D, DS, vs T respectivement P < 0,05 et P < 0,01.

a : S vs DS P < 0,05.

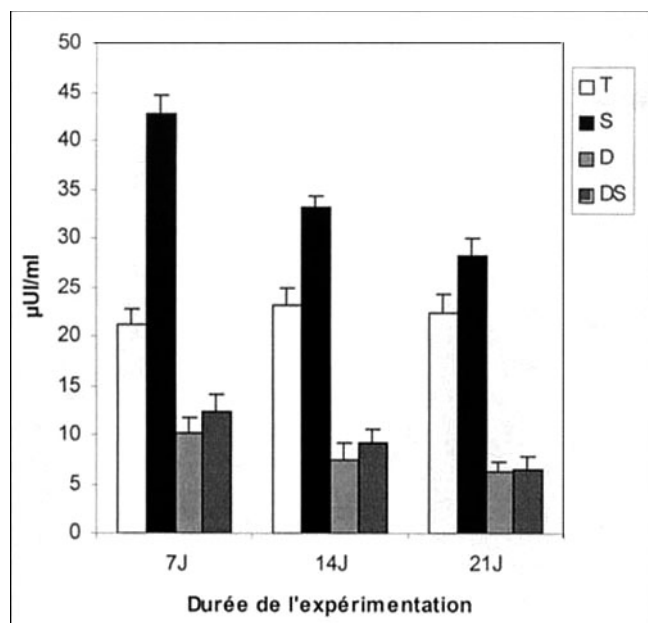


Figure 1: Variations de la concentration plasmatique en insuline (µUI/ml) chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther. (S, D, DS vs T ; P < 0,01).

chez les D et chez les DS sont de $10,2 \pm 1,6$ et $12,4 \pm 1,8$. Une diminution des taux de l'hormone est observée à J14 et s'accroît en fin d'expérimentation. En effet, la concentration plasmatique en insuline atteint à J21, $6,3 \mu\text{UI/ml}$ chez les D et $6,5 \mu\text{UI/ml}$ chez les DS. L'hyperglycémie et l'insulino-déficience enregistrées chez les lots traités par la streptozotocine va de pair avec l'altération de la structure microscopique des îlots pancréatiques (Planche 1).

Concentration plasmatique en cholestérol et triglycérides (Tab. 2 et 3)

L'évaluation du taux de cholestérolémie indique que l'exposition des rats au stress engendre une augmentation significative de ce paramètre à J7 ($98,9 \pm 4,3$ chez les S vs $66,3 \pm 3,7$ chez les T). Au-delà de cette période, à J14 et J21, les taux redeviennent comparables à ceux des témoins. En revanche, chez les D et les DS, nous notons une augmentation progressive de la cholestérolémie, et l'analyse statistique se révèle significative en fin d'expérimentation ($102,3 \pm 4,9$ chez les D ; $110 \pm 4,4 \text{ mg/dl}$ chez les DS vs $63,1 \pm 2,5$ chez les T). De même, nos résultats indiquent une augmentation significative des triglycérides chez les animaux stressés, au J7 seulement ($69,7 \pm 2,3$ chez les S vs $52,7 \pm 1,3 \text{ mg/dl}$) alors que chez les diabétiques et durant les trois périodes de l'expérimentation, nous enregistrons des valeurs statistiquement supérieures à celle des témoins ($125,3 \pm 4,5$ chez les D; $137,5 \pm 3,5 \text{ mg/dl}$ chez les DS vs $50,8 \pm 1,4$ chez les T).

Teneur en glutathion hépatique (Tab.4)

L'administration de la streptozotocine fait augmenter le taux de glutathion hépatique chez les D et DS au cours de la 1^{ère} semaine seulement. En effet, à J7 nous enregistrons $50,9 \pm 2,2$ chez les D et $47,3 \pm 1,2 \text{ nmol/mg}$ chez les DS vs $40,6 \pm 1,9$ chez les T. Entre le 14 le 21^{ème} J, nous assistons à une diminution significative du taux de l'hormone puisque au 21^{ème}J, elle est de $26,3 \pm 1,1$ chez les D et $24,5 \pm 2,2$ chez les DS vs $38,2 \pm 1,4 \text{ nmol/mg}$ chez les T.

Concentration plasmatique en prolactine (Fig.2)

Pendant toutes les périodes de l'expérimentation, la concentration de la prolactine est sensiblement plus faible chez les D que chez les T. En fin d'expérimentation, elle est de $5,68 \pm 1,31 \text{ ng/ml}$ vs $10,12 \pm 1,98 \text{ ng/ml}$ chez les T (P < 0,01).

L'application du stress à l'éther provoque une augmentation très significative de la prolactine, notamment

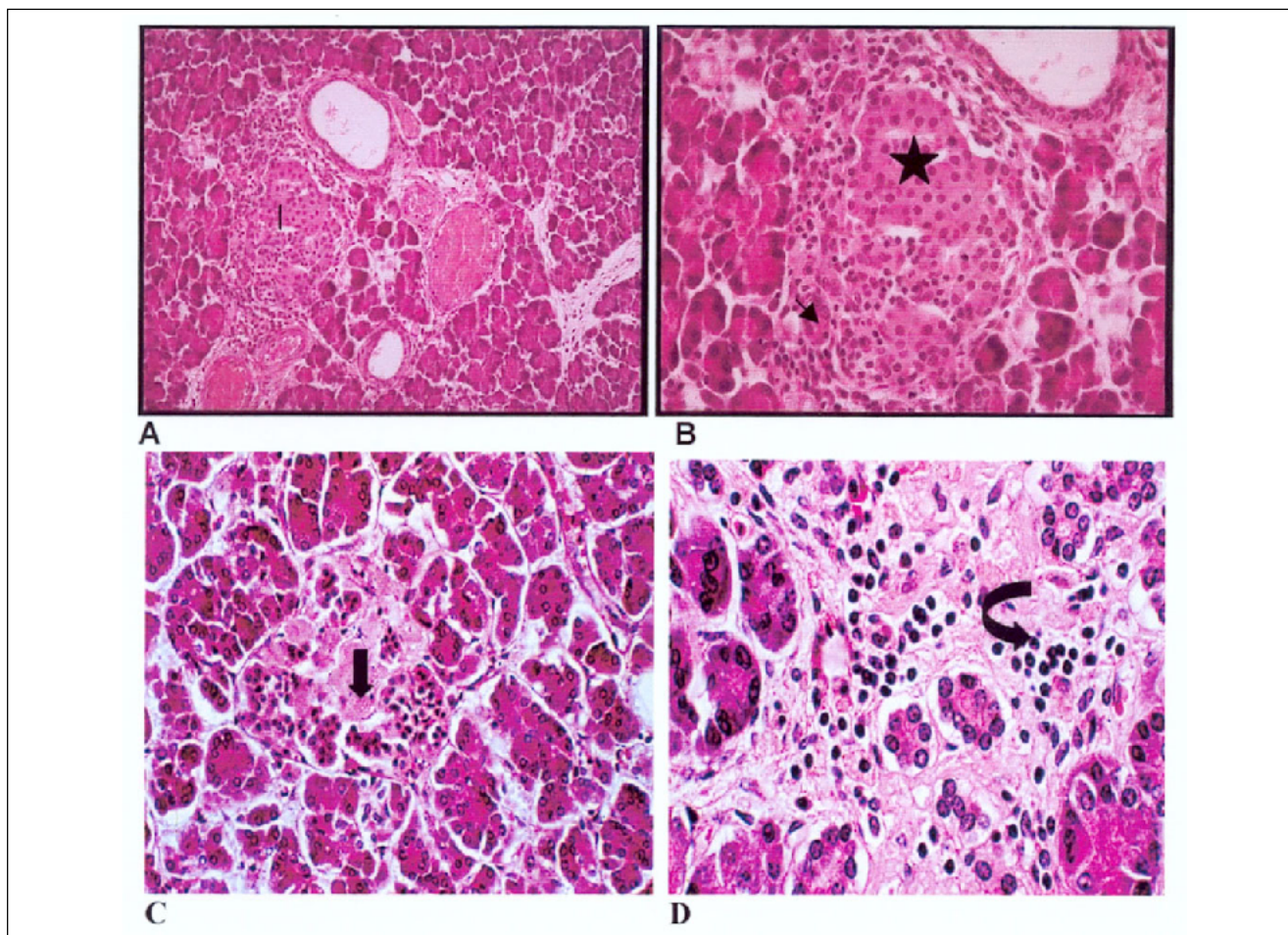


Planche 1: Coupes histologiques de pancréas de rat témoin et diabétique (coloration hémalum éosine)
A : vue générale de pancréas de rat témoin montrant un îlot (I) et les acini du tissu exocrine 132X.
B : vue détaillé montrant un îlot endocrine, cellules β au centre(étoile) et α à la périphérie (flèche) 270X.
C : coupe de pancréas de rat diabétique, montrant un îlot en voie de dégénérescence (flèche) 270X.
D : vue détaillé de l'îlot, montrant une infiltration de globules blanc mononucléaires (noyau coloré en noir, flèche) 540X.

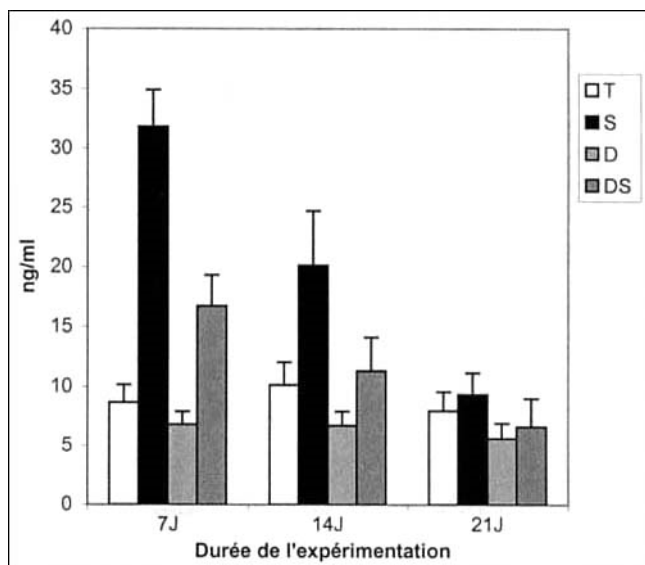


Figure 2: Variations de la concentration plasmatique en prolactine (ng/ml) chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther.(S, D, DS vs T ; $P < 0,01$ et S vs DS ; $P < 0,01$).

	J7	J14	J21
T	40,6 ± 1,94	39,3 ± 1,6	38,2 ± 1,4
S	42,1 ± 2,5	38,6 ± 2,4	36,2 ± 1,6
D	50,9 ± 2,2*	35,6 ± 1,6	26,3 ± 1,1*
DS	47,3 ± 1,2*	34,1 ± 1,3	24,5 ± 2,2*

Tableau 4: Variations de la teneur du glutathion hépatique nmol/mg protéine chez le rat témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg poids vif au cours d'un stress chronique à l'éther. Valeurs exprimées en moyennes ± écart type .
 *: D, DS, vs T $P < 0,05$.

à la fin de la première semaine. Ainsi, nous relevons 31,8 ± 3,1 ng/ml chez les S et 16,8 ± 2,6 ng/ml chez les DS vs 8,7 ± 1,5 ng/ml chez les T ($P < 0,01$). Par ailleurs, si l'on compare les deux groupes de stressés, nous notons que l'hyperprolactinémie est majorée chez les rats normoglycémiques (S) par rapport aux diabétiques (DS) ($P < 0,01$).

DISCUSSION

A ce jour, peu d'informations sont données sur la responsabilité des états de stress dans l'induction de certaines altérations métaboliques conduisant à des

pathologies redoutables, telles que les maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose et le diabète insulino-dépendant ou de type I. De ce fait, et dans le but de mieux comprendre les différents mécanismes par lesquels le stress peut affecter le métabolisme glucidique et lipidique, nous avons choisi le Rat de laboratoire connu par son aptitude à développer un diabète expérimental de type I, offrant donc un modèle de choix pour l'étude expérimentale du diabète.

Les résultats obtenus montrent que les traitements utilisés, en l'occurrence la streptozotocine et le stress systémique à l'éther, provoquent d'une part, un déséquilibre métabolique (métabolisme glucidique et lipidique) et, d'autre part, une altération du système de détoxification au niveau hépatique, révélée par une déplétion importante du taux de glutathion réduit (GSH) qui s'installe trois semaines après le traitement diabétogène.

Par ailleurs, nous avons noté que les rats normoglycémiques ripostent mieux au stress et ont tendance à équilibrer leur homéostasie (rétablissement des taux de glucose, cholestérol, triglycérides et insuline) par rapport aux rats diabétiques.

Le stress peut potentiellement participer au développement d'une hyperglycémie par la mise en jeu du système sympathique, par l'activation de la fonction corticotrope, par la sécrétion d'hormone de croissance avec l'augmentation de la production hépatique de glucose et la diminution de sa clairance périphérique et par la libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline [4].

La responsabilité des émotions dans la survenue du diabète a déjà été évoquée dès 1679 par Willis [19]. Chez l'animal, des études ont mis en évidence une action hyperglycémisante des catécholamines libérées suite à des facteurs de stress expérimentaux: "réponse de combat" [19, 20]. Chez le "BB Wistar rat", animal connu pour développer une insulite auto-immune au bout de quelques mois, Surwit *et al.* ont démontré qu'un stress expérimental permet de raccourcir le délai de survenue de la maladie [4]. Des événements de vie, qualifiés de stressants (décès, chômage chez l'adulte), sont rapportés en plus grand nombre que chez des populations témoins dans les trois années précédant le début de la maladie [21-23] pour l'adulte ou chez des enfants diabétiques au cours des deux premières années de la vie [24].

A la lumière de ces résultats, le stress peut avoir soit un rôle précipitant dans le déclenchement du diabète [21-23] soit une interaction plus directe de type psycho-immunologique dans l'étiopathogénie du DID [25].

Les études expérimentales ont montré, chez des rats ayant un diabète chimiquement induit ou chez des diabétiques adultes et juvéniles, que le stress entraîne un déséquilibre métabolique important, une hyperglycémie, l'augmentation du cholestérol et de la concentration plasmatique des triglycérides [26-28]. Shimazu [29] a rapporté que la stimulation électrique de la région ventromédiane de l'hypothalamus augmente la lipolyse dans le tissu adipeux par stimulation du système nerveux sympathique. Les catécholamines peuvent stimuler la lipolyse par l'activation de la triglycérol-lipase, enzyme qui scinde les triglycérides en acides grâce et glycérol. Les

processus cellulaires font intervenir l'interaction des catécholamines avec les récepteurs β -adrénergiques par une activation de l'adénylate-cyclase et la phosphorylation de la lipase inactive [30]. Le traitement chronique par la prazosine (un antagoniste des récepteurs α -adrénergiques) réduit les niveaux des triglycérides plasmatiques, tandis que le propranolol (un antagoniste des récepteurs β adrénergiques) augmente les niveaux de triglycérides hépatiques [31]. Par ailleurs, l'étude de Thierry [32] a montré que l'insuline inhibe la triglycéride-lipase, responsable de la lipolyse et stimule donc la lipogénèse [33].

Nos résultats montrent une déplétion de la concentration de la prolactine plasmatique après induction du diabète et une hyperprolactinémie chez les lots stressés à l'éther. Dans ce contexte, de nombreux travaux ont révélé que le stress à l'éther augmente le taux des endorphines et de la prolactine le matin, et entraîne une diminution de ces derniers, le soir, par arrêt de la sécrétion centrale de la β -endorphine [34]. Ceci suggère que la β endorphine est un élément clé dans la régulation de la sécrétion de la prolactine au cours du stress.

Par ailleurs, chez le rat diabétique, le blocage du système opioïde endogène (SOE) par la naloxone ou la sensibilisation des récepteurs opiacés par la morphine (agoniste du SOE) n'entraîne aucun effet sur la concentration plasmatique de la prolactine. Ceci serait dû à l'altération de la biosynthèse ou du mode d'action du SOE qui est associé à l'insulinopénie chronique [6]. De plus, Ratner *et al.* [35] ont remarqué que l'insulino-déficience peut affecter la réponse de la prolactine et de la corticostérone au cours d'un stress de contention chez le rat Wistar. Ces résultats montrent que la diminution de la sécrétion de la prolactine et d'autres hormones hypophysaires hyperglycémisantes telles que la somatotrophine (GH), la thyrostimuline (TSH), la corticotrophine (ACTH) chez le rat diabétique pourrait être une forme d'adaptation de ce modèle à l'hyperglycémie chronique d'une part, et que, d'autre part, l'altération de la réponse de ces hormones au stress cognitif est une conséquence des changements de la sensibilité des composants neuronaux du système neuroendocrinien à la stimulation et/ou à l'inhibition.

CONCLUSION

Notre étude a consisté à étayer un schéma multidirectionnel mettant en évidence les interactions psycho-neuro-immunologiques et leur impact sur la régulation de l'homéostasie de l'organisme, en l'occurrence le métabolisme glucidique et lipidique.

L'étude du stress dans le diabète insulino-dépendant s'intègre naturellement dans une perspective de psychologie de la santé. Ainsi, on ne peut affirmer, en l'absence de larges études prospectives, que le stress et des événements de vie dits négatifs aient un rôle dans la survenue de la maladie.

A partir de nos résultats, nous pouvons conclure que :

1/ Le stress non cognitif diabétogène (STZ) et cognitif (éther) altèrent le métabolisme glucidique et lipidique.

2/ Le stress à l'éther est un facteur activateur des structures centrales (noyaux hypothalamiques) responsables

du contrôle de la sécrétion de la prolactine impliquée dans la régulation du métabolisme. Ces structures seraient probablement altérées après installation du diabète.

REFERENCES

- [1]- Dantzer R., Kelly K.W., "Stress and immunity, an integrated view of relationship between the brain and immune system", *Life Sci.*, **44**, (1983), pp.1995-2008.
- [2]- Guellati M.A., "Les relations immuno-corticotropes, effets de la bursectomie embryonnaire et du traitement substitutif par la bursine", Thèse de doctorat. Univ. Montpellier II, (1991).
- [3]- Guellati M.A., Bayle J.D., Roux J., "Brucella abortus antigen stimulates the pituitary-adrenal axis through the extrapituitary B lymphoid system", *Pog. Immun. Neuroendocrinology*, **4**, (1991), pp.99-102.
- [4]- Surwit R.S., Schneider M.S., Feinglos M.N., "Stress and Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, **15**, **10**, (1992), pp.1413-1422.
- [5]- Robinovitch A., "Roles of cytokines in IDDM pathogenesis and islet β -cell destruction", *Diabetes reviews*, **2**, (1993), pp.215-233.
- [6]- Yogev L., Yavetz H., Gottreich A., Oppenheim D., Homonnai Z.T., Paz G., "Serum prolactin response to ether stress in diabetic rats: Opiate system contribution", *Life Sci.*, **148**, **9**, (1991), pp.887-891.
- [7]- Scribner K.A., Akana S.F., Walker C.D., Dallman N.F., "Streptozotocin - diabetic rats exhibit facilitated adrenocorticotropin responses to acute stress, but normal sensitivity to feed back by corticosteroids", *Endocrinology*, **133**, **6**, (1992), pp.2667-2674.
- [8]- Holstad M., Sandler S., "Prolactin protect against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice", *Endocrinology*, **163**, (1999), pp.229-234.
- [9]- Zhu X.H., Zellweger R., Wichmann M.W., Ayala A., Chaudry ICH., "Effect of prolactin and metoclopramide on macrophage cytokine gene expression in late sepsis", *Cytokine*, **9**, (1997), pp.437-446.
- [10]- Herr E., Bergy M.E., Jahnke H.K., "Isolation and characterization of streptozotocin", *Antibiotics Annu.*, **7**, (1959), pp.326-240.
- [11]- Fokumoto H., Seimos S., Imura H., Seino Y., Eddy R.L., Fukushima Y., Byers M.G., Shows I.B., Bell G.I., "Sequence, tissue distribution and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein", *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **85**, (1988), pp.5434-5438.
- [12]- Okamoto H., "Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes", *Mol. Cell Biochem.*, **37**, (1981), pp.323-328.
- [13]- Ramade F. Bouille G., Bayle J.D., "Adrenocortical response in chronically catheterized thalamic pigeons", *Neuroendocrinology*, **30**, (1982), pp.323-328.
- [14]- Trinder L., "Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor", *Ann. Clin. Biochem.*, **6**, (1969), pp.24-28.
- [15]- Thomas et Labor, "Colorimetric method for biological analysis", *Lab. Diag.*, **4**, (1992), pp.99-115.
- [16]- You J.S., Chang K.J., "Effect of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and blood lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats", *Adv. Exp. Med. Biol.*, **42**, (1998), pp.163-168.
- [17]- Kujlin B., Rjasnowski I., Gries F.A., Kold H., "Antibodies to proinsulin and insulin as predictive markers of type 1 diabetes", *Diabetic Med.*, **7**, (1990), pp.310-314.
- [18]- Weckbeker G., Coy Y.G., "Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione depleted mouse", *Leukimia L.*, **40**, (1976), pp.257-264.
- [19]- Willis T., "Pharmaceutice rationalis or an excitation of thoperations of medecine in human bodies", In *The Works of Thomas Willis*. London: Dring, Harper, Leigh, (1679).
- [20]- Carter, WR., Herman J., Stokes K., Cox D.J., "Promotion of diabetes onset by stress in BB rat", *Diabetologia*, **30**, (1987), pp.674-675.
- [21]- Cannon W.B., "Bodily changes in pain, hunger, fear and rage", New York., MacMillan, (1941).
- [22]- Robinson N., Fuller J.H., "Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus", *J. Psychosom. Res.*, **29**, (1985), pp.583-591.
- [23]- Robinson N., Lloyd C., Fuller J.H., Yateman N., "Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes", *Diabetic Med.*, **6**, (1988), pp.53-58.
- [24]- Vialletes B., Ozanon J.P., Kaplansky S., Farnarier C., Sauvaget E., Lassman-Vague V., Vague P., "Stress antecedents and immune status in recently diagnose type1 insulin-dependent diabetes mellitus", *Diabetes Metab.*, **15**, (1989), pp.45-50
- [25]- Thernlund M.G., Dahlquist G., Hansson K. Ivarsson S.A., "Psychological Stress and the onset of IDDM in children a case control study", *Diabetes Care*, **18**, **10**, (1995), pp.1323-1329.
- [26]- Bellush L., Rowland N.E., "Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: biochemical correlates of passive learning", *Behav Neurosci.*, **103**, (1989), pp.144-150.
- [27]- Chase H.P., Jackson G.G., "Stress and sugar control in children with IDDM", *J. Pediatr.*, **98**, (1981), pp.1011-1013.
- [28]- Viner R., Mcgrath M., Trudinger P., "Family stress and metabolic control in diabetes", *Arch. Dis. Child.*, **74**, **5**, (1996), pp.418-421.
- [29]- Shimazu T., "Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism", *Diabetologica*, **20**, (1999), pp.343-366.
- [30]- Nonogaki K., Iguchi A., "Stress acute hyperglycaemia and hyperlipidimia, role of the autonomic nervous system and cytokines", *Elsevier Sciences Inc.*, **5**, (1997), pp.192-195
- [31]- Weinberger M.H., "Antihypertensive therapy and lipids evidence mechanisms and implications", *Arch. Intern. Med.*, **145**, (1985), pp.1102-1105.
- [32]- Thierry V., "Physiologie du tissu adipeux", *Physiol.*, **57**, (2001), pp.55-65.
- [33]- Chicouri M.J., "Diabète", MA. Edition Paris, (1983), pp.195-200.
- [34]- Gala R.R., "Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system", *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **198**, (1991), pp.513-527.
- [35]- Ratner A., Pasternack L.B., Weiss G.K., "Effect of restraint stress on prolactin and corticosterone levels in streptozotocin-induced diabetic rats", *Life Science*, **54**, **4**, (1994), pp.261-266. □