



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة البليدة 1  
Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et physiologie cellulaire

*Mémoire de fin d'études*

En vue de l'obtention du diplôme de master en biologie

Option : Biochimie

*Thème*

**Statut vitaminique D et quelques paramètres  
métaboliques chez les diabétiques de type 2.**

*Présenté par :*

- Lakel Maria Yousra
- Hamiche Lydia

*Devant le jury :*

**Présidente:** Mme Amokrane Maitres Assistante Classe A, Université de Blida1.

**Examinatrice:** Mme EDDAIKRA.A. Maitre de Conférences Classe B, Université de Blida1.

**Promotrice:** Mme SOUR.S Maitre de Conférences Classe A, Université de Blida1.

**Co-promotrice :** Dr Ouabbou Zakia Maitre assistante, CHU Beni Messous.

**2021-2022**

## **Remerciement**

*Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la volonté de réaliser ce travail.*

*Nous présentons aussi nos sincères remerciements à nos parents qui ne cessent de nous porter leurs soutiens moraux et matériels durant toute notre vie.*

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions **Mme Amokrane** Maitres Assistante Classe A pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury de ce mémoire.*

*Et nous tenons à adresser notre profonde gratitude et notre grande reconnaissance et remerciement à **Mme Eddaikra A** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

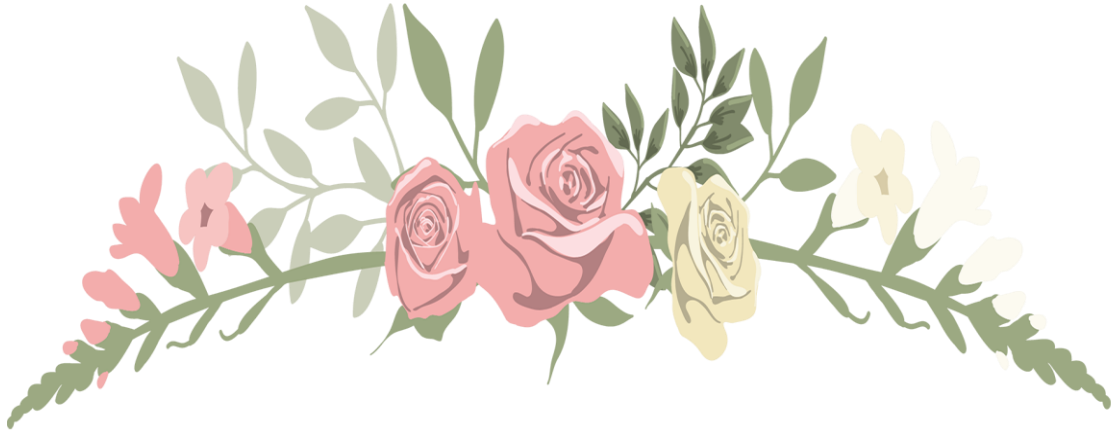
*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos vifs remerciements les plus reconnaissants à notre promotrice **Mme Sour S** Maître de Conférence Classe A au département de biologie, Université de Blida 1, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en nous orientant, dirigeant, conseillant à mieux faire.*

*Nous souhaitons remercier aussi, **Mme Saidi F** chef d'option de la spécialité Biochimie de département de Biologie.*

*Nous adressons des remerciements à **Dr Ouabbou Zakia** en laboratoire de biochimie du CHU- de Béni Messous pour sa disponibilité et son aide pour la collecte des données*

*qui, de près ou de loin, nous ont aidées à*

# *Dédicace*



*Au nom de l'amour et du respect, je dédie ce modeste travail :*

*A mon père **Hocine**.*

*A ma mère **Nacima**, a mes **grands parents** mes **tantes** et **oncles** qui ont consacré leur vie pour que je sois la meilleure, pour que je puisse continuer mes études et acquérir un savoir-faire.*

*A mes chers cousins: **Faiz**, **Anis**, **Sara**, **Maria**, **Manel**, **Imene**, **Sofia**, et **Riyad***

*A ma sœur, mon binôme **Maria**, qui a partagé les efforts pour la réalisation de ce travail.*

*A mon meilleur ami **Yacine Abbar**.*

*A la meilleure et l'unique amie **Manel Toualbia**.*

*A toutes les personnes qui me connaissent et qui m'aiment.*

**Lydia**



# *Dédicace*



*Au nom de l'amour et du respect, je dédie ce modeste travail :*

*A ma très chère mère **Belguerche Ghania** , qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance.*

*A mon très cher père **Lakel Mohamed Salim**, qui m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, et ses encouragements.*

*A mon très cher frères **Moatassem , ouhab et wail** .*

*A ma très chère sœur **Chahinez**.*

*A mon oncle : **Lakel Kamal***

*A ma meilleure amie et sœur **Amira**.*

*A mes amis : **Laghoub Nassim , Belkhiri Fatiha**.*

*A mon Prof de physique **Merabtane nourdine**.*

*A ma sœur, mon binôme **Lydia**, qui a partagé les efforts pour la réalisation de ce travail.*

**Maria**



## **Résumé**

La vitamine D occupe une place importante dans la recherche, et l'hypovitaminose D semble être un facteur de risque dans la survenue de plusieurs pathologies chroniques dont le diabète de type 2.

Le stress oxydant est actuellement considéré comme étant à l'origine de plusieurs pathologies. Des données épidémiologiques concordantes ont établi une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète ainsi que le stress oxydatif.

Notre travail a pour but d'étudier le statut vitaminique D chez des diabétiques de type 2 et d'identifier les modifications métaboliques et du stress oxydant chez ces patients.

On a effectué une étude prospective, intéressant 24 patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans, recrutés au niveau de l'hôpital CHU Beni Messous entre le mois de mars et juin. Nous avons étudié et comparé les paramètres cliniques et biologiques de l'hypovitaminose D dans cette population de diabétiques type 2.

Nos résultats, montrent que l'âge avancé, l'obésité, l'hypertension artérielle et les antécédents familiaux sont des facteurs de risques les plus fréquents chez la plupart des patients. Les diabétiques présentaient des perturbations métaboliques caractérisées principalement par une hyperglycémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Également, ils présentaient des anomalies de la balance oxydant/antioxydant traduit par une augmentation de Malondialdéhyde et une baisse significative de la vitamine C. Nos résultats ont permis de mettre en évidence le rôle de la vitamine D dans le diabète type 2, d'où la majorité des patients présentent une insuffisance (54,16%). Aucune corrélation significative n'est notée entre les taux sériques en vitamine D et les différents paramètres biologiques. Toutefois, on note une corrélation négative et significative entre la vitamine D et l'urée. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et des interactions entre facteurs de risque, statut vitaminique D et stress oxydant représente une approche permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention de diabète de type 2.

**Mots clés :** Diabète de type 2, vitamine D, corrélation, stress oxydant.

***Abstract:***

Vitamin D occupies an important place in research, and hypovitaminosis D seems to be a risk factor in the occurrence of several chronic pathologies, including type 2 diabetes.

Most epidemiological studies suggest a link between vitamin D deficiency and diabetes as well as oxidative stress.

Our research aims to study the vitamin D status in type 2 diabetics and to identify the metabolic and oxidative stress modifications in these patients. A prospective study was carried out, involving 24 patients with type 2 diabetes aged between 40 and 80 years, recruited at the Beni Messous hospital between March and June. We studied and compared the clinical and biological parameters of hypovitaminosis D for those 24 patients and we arrive to results which show that advanced age, obesity, arterial hypertension and family history are the most frequent risk factors in most patients. Diabetics presented metabolic disturbances characterized mainly by hyperglycemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Also, they presented abnormalities of the oxidant/antioxidant balance translated by an increase of Malondialdehyde and a significant decrease of vitamin C. Our results highlighted the role of vitamin D in type 2 diabetes, in which the majority of the patients were deficient (54.16%). No significant correlation was noted between serum vitamin D levels and the different biological parameters. However, there was a significant negative correlation between vitamin D and urea. The understanding of the pathophysiology of this disease and the interactions between risk factors, vitamin D status and oxidative stress represents an approach allowing an early intervention and opens new ways to the prevention of type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, vitamin D, correlation, oxidative stress.

## ملخص :

يحتل فيتامين (د) مكانا مهما في البحث ويبدو أن نقص فيتامين (د) عامل خطر في حدوث العديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك مرض السكري من النوع 2. يعتبر الإجهاد التأكسدي حاليا سبب العديد من الأمراض و يهدف عملنا هذا إلى دراسة حالة فيتامين (د) في مرضى السكري من النوع 2 وتحديد التغيرات الأيضية والإجهاد التأكسدي لدى هؤلاء المرضى. تم إجراء دراسة استباقية، شملت 24 مريضا بالسكري من النوع 2 بمستشفى بني مسوس CHU تتراوح أعمارهم من 40 إلى 80 سنة وذلك في فترة من شهري مارس الى جوان قمنا بدراسة المعلمات السريرية و البيولوجية لنقص الفيتامين د لدى هذه الحالات .

و توصلنا إلى نتائج تظهر أن التقدم في السن والسمنة وارتفاع ضغط الدم والتاريخ العائلي هي العوامل الخطرة الأكثر شيوعا عند معظم المرضى. كما يعاني مرضى السكري من اضطرابات أيضية تتميز بشكل رئيسي في ارتفاع السكر في الدم وارتفاع الكوليسترول في الدم وارتفاع الدهون الثلاثية. و لديهم أيضا تشوهات في توازن الأوكسدة / مضادات الأوكسدة سلطت نتائجنا الضوء على دور فيتامين (د) في C. مما يؤدي إلى زيادة في مالونديالديهيد و انخفاض كبير في فيتامين مرض السكري من النوع 2، وبالتالي فإن غالبية المرضى يعانون من القصور (54.16%). لا يلاحظ وجود علاقة كبيرة بين مستويات فيتامين (د) في المصل والمعايير البيولوجية المختلفة. ومع ذلك هناك علاقة سلبية وهامة بين فيتامين (د) واليوريا . يمثل فهم الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض والتفاعلات بين عوامل الخطر وحالة فيتامين (د) والإجهاد من مرض السكري من النوع (2).التأكسدي نهج التدخل المبكر ويفتح طرقا جديدة للوقاية

الكلمات المفتاحية: فيتامين (د) ، مرض السكري من النوع (2) ، علاقة مترابطة ، الإجهاد التأكسدي .

## ***Liste des abréviations***

**1,24,25(OH)3D:** 1,24,25-trihydroxyvitamine D

**1,25D3-MARRS:** Membrane Associated Rapid Response Steroid binding

**1,25(OH)D:** 1, 25-hydroxyvitamine D

**25(OH) D3:** 25 hydroxy-cholécalciférol

**25-OH-Vit D:** Calcidiol

**25O7-DHC:** 25-hydroxyvitamine D

**7-DHC:** 7-déhydrocholestérol

**ADA:** American Diabetes Association

**AVC:** accident vasculaire cérébral

**ADO:** antidiabétique oraux

**CYP:** Cytochrome P450

**CE:** cholestérol-estérase

**CYP27A1:** cytochrome 27A1

**CYP27B1:** cytochrome 27B1

**DBP:** vitamin D-Binding Protein.

**DG:** diabète gestationnel

**DT1:** diabète de type 1

**DT2:** diabète de type 2

**D2:** ergostérol

**D3:** cholécalciférol

**DBP:** vitamin binding protein

**EDTA:** Acide éthylène diamine tétra acétique

**EOA:** Espèces oxygénées activées

**ERO:** Espèces réactives oxygénées non azotées

**FGF23:** fibroblast growth factor 23

**FID:** Fédération Internationale du Diabète

**g:** gramme

**GLUT4:** transporteur de glucose-4



**GPx:** Gutathion peroxydase

**GSH:** Glutathion réduit

**HDLc:** high density lipoprotein cholesterol

**HTA:** hypertension artérielle

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peroxyde d'hydrogène

**h:** heure

**IGF-I:** insulin-like growth factor I

**IMC:** indice de masse corporelle

**IR:** insuffisance rénale

**IDM:** Infarctus du myocarde

**IRS-1:** Insulin Receptor Substrate-1

**J:** jour

**kg:** kilogramme

**LDL:** Low density lipoprotein

**L:** litre

**MARRS:** membrane associated, rapid response steroid

**MDA:** malondialdéhyde

**NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey

**NF-κB:** Facteur nucléaire Kb

**NADPH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

**NO•:** Monoxyde d'azote

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Anion superoxide

**Pdia3:** protein disulfide isomerase family A member 3

**PPAR $\alpha$ :** peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$

**PPAR $\gamma$ :** peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

**PTH :** parathormone

**Kg :** kilogramme

**RXR:** récepteur du rétinoïde X

**ROS:** Radicaux libres de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)

**SOD:** super oxyde dismutase

**TG:** triglycéride

**TRPV6:** transient receptor potential

**TBA:** Acide thiobarbiturique

**VDR:** Vitamin D Receptor

**VDRE:** éléments de réponse en vitamine D

**VLDL:** Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoprotein)

**Vit C:** Vitamine C

## LISTES DES FIGURES

FIGURE 1. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CHOLECALCIFEROL (A) ET DE L'ERGOCALCIFEROL (B) (GUILLAND, 2009) .....	5
FIGURE 2 . SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D3 A PARTIR DE LA PEAU (WILLIAM ET MARTIN, 2011). 6	6
FIGURE 3. SCHEMA DU METABOLISME DE LA VITAMINE D3 ( SOUBERBIELLE, 2013).....	9
FIGURE 4.MECANISME D'ACTION GENOMIQUE DE LA 1,25(OH) <sub>2</sub> VITAMINE D3 (GUILLAND, 2015).....	10
FIGURE 5.MECANISME DE REGULATION ET DE RETROCONTROLE DE LA VITAMINE D (HEANEY ET AL.,2009).....	14
FIGURE 6. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE DIABETE DE TYPE 2 (NICOLAS ET PATRICK., 2015).....	21
FIGURE 7 VOIES ACTIVEES PAR L'HYPERGLYCEMIE (KANG ET YANG,2020) .....	27
FIGURE 8 EFFET DU STRESS OXYDANT SUR L'INSULINO-SECRETION(VOET ET VOET, 2005) .....	27
FIGURE 9 MECANISME DE RESISTANCE A L'INSULINE INDUITE PAR LES ROS ((VOET ET VOET, 2005).....	28
FIGURE 10 LES EFFETS DE MULTIPLES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET DE LEURS INTERACTIONS QUI INFLUENT LE VIEILLISSEMENT ET LA MORT.....	29
FIGURE 11.LES REACTIONS DES TRANSAMINASES.....	36
FIGURE 12.PRINCIPE DE DOSAGE PAR CHIMILUMINESCENCE.....	36
FIGURE 13. POURCENTAGE DES PATIENTS SELON LE SEXE .....	44
FIGURE 14.REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE ET LE SEXE .....	45
FIGURE 15. REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION DU DIABETE ET SEXE.....	45
FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTS SELON IMC.....	46
FIGURE 17 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PIGMENTATION DE LA PEAU.....	46
FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES TRAITEMENTS ET LE SEXE.....	47
FIGURE 19 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PATHOLOGIES ASSOCIEES .....	47
FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX.....	48
FIGURE 21 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES .....	48
FIGURE 22 : VALEURS MOYENNES DE GLUCOSE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	49
FIGURE 23 : VALEURS MOYENNES DU CHOLESTEROL TOTAL CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	50
FIGURE 24 : VALEURS MOYENNES DU HDL-C CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	50
FIGURE 25 : VALEURS MOYENNES DU LDLC CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS. .....	51
FIGURE 26 : VALEURS MOYENNES DU TRIGLYCERIDES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	52
FIGURE 27 : VALEURS MOYENNES DU TRIGLYCERIDES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	52
FIGURE 28 : VALEURS MOYENNES DU CREATININE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS .....	53
FIGURE 29 : VALEURS MOYENNES DU ASAT CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS. .....	53

FIGURE 30 : VALEURS MOYENNES DU ALAT CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 ET LES TEMOINS.	54
.....	
FIGURE 31 : STATUT VITAMINIQUE D SELON LES TAUX SANGUINS EN VITAMINE D.	55
FIGURE 32 : STATUT VITAMINIQUE D SELON LES TAUX SANGUINS EN VITAMINE D SELON LE	
SEXE.....	55
FIGURE 33 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'IONOGRAMME SANGUIN.....	56
FIGURE 34 : TENEURS PLASMATIQUES EN MDA CHEZ LES TEMOINS ET LES DIABETIQUES TYPE 2.	
.....	56
FIGURE 35 : TENEURS PLASMATIQUES EN VITAMINES C CHEZ LES TEMOINS ET LES DT2.....	57
FIGURE 36 : Matrice de corrélation des différents paramètres biochimiques du stress oxydants et quelques ions réalisé par logiciel python.....	58

### ***Liste des tableaux***

TABLEAU I : PRINCIPALES SOURCES ALIMENTAIRES DE LA VITAMINE D (LAROUCHE, 2018).....	6
TABLEAU II : CLASSIFICATION DU DIABETE (PUNTHAKEE ET AL., 2018).....	19
TABLEAU III : COMPARAISON DES MOYENNES DES DIFFERENTS PARAMETRES BIOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS CARENCES ET CEUX NON CARENCES EN VITAMINE D.....	60

### ***Liste des tableaux en annexes***

TABLEAU I : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	84
TABLEAU II : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE.....	84
TABLEAU III : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE ET LE SEXE.....	84
TABLEAU IV : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'IMC.....	84
TABLEAU V : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES TRAITEMENTS.....	84
TABLEAU VI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	84
TABLEAU VII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX.....	85
TABLEAU VIII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES.....	85
TABLEAU IX : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TENEUR DE LA VITAMINE D.....	85
TABLEAU X : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TENEUR DE LA VITAMINE D SELON LE SEXE :.....	85
TABLEAU XI : TENEUR PLASMATIQUE DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES TEMOINS ET LES DIABETIQUES.....	85
TABLEAU XII : TENEUR PLASMATIQUE MOYENNE D'IONOGRAMME SANGUIN.....	86
TABLEAU XIII : TENEUR PLASMATIQUE DES PARAMETRES DE STRESS OXYDANT (MALONDIALDEHYDE ET VITAMINE C) CHEZ LES TEMOINS ET LES DIABETIQUES.....	86

## Sommaire

Introduction générale.....	1
<i>Première Partie</i> .....	3
<i>Synthèse bibliographique</i> .....	3
I.1 Définition .....	4
I.2 Les formes de la vitamine D.....	4
I.3 Constitution et caractéristiques chimiques.....	4
I.4 Source/besoins notionnels et synthèse de la vitamine D.....	5
I.5 Facteurs influençant le statut en vitamine D .....	7
I.6 Métabolisme et catabolisme .....	8
I.7 mécanisme d'action de la forme active.....	9
I.7.1 Les effets génomiques.....	9
I.7.2 Les effets non génomiques de la vitamine D.....	10
I.8 métabolisme phosphocalcique.....	11
I.8.1 Action classique .....	11
I.8.2 Action non classique .....	12
I.9 Régulation du métabolisme de la vitamine D.....	12
I.10 Maladies associées au métabolisme de la vitamine D .....	14
I.11 Déficit en vitamine D .....	15
I.12 Complications de l'hypovitaminose.....	16
I.12.1 Pathologies osseuses .....	16
I.12.2 Pathologies extra-osseuses .....	17
II. Généralité diabète.....	18
II.1 Définition.....	18
II.2 Critères diagnostic .....	18
II.3 Classification du diabète.....	19
II.4 Physiopathologie du diabète type 2 .....	19
III. la relation entre diabète et la vitamine D.....	22
III.1 Vitamine D et diabète sucré de type 2 .....	22
III.2 La vitamine D et l'insulino-résistance.....	22
III.3 La vitamine D et l'insulino-sécrétion.....	23
III.4 La supplémentation en vitamine D.....	24
III.5 Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2.....	24

IV. Stress oxydatif, diabète et la vitamine D.....	25
IV.1 Stress Oxydant .....	25
IV.1.1 Définition.....	25
IV.1.2 Radicaux libres .....	25
IV.1.3 Dommages causés par les radicaux libres .....	25
IV.1.4 Sources cellulaires des espèces réactives de l’oxygène .....	25
IV.1.5 Mécanisme de défense contre les réactions radicalaires.....	26
IV.2 Stress oxydant et diabète .....	26
IV.2.1 Effet du stress oxydant sur l’insulino-sécrétion.....	27
IV.2.2 Effet du stress oxydant sur l’insulino-résistance .....	28
IV.3 Stress oxydant et vitamine D.....	28
<i>Deuxième partie : étude expérimentale.....</i>	<i>31</i>
V. Matériel et méthode.....	32
V.1 Population étudiée .....	32
V.2 Matériel.....	32
V.3 Matériel biologique .....	34
V.4 Démarche expérimentale .....	34
V.4.1 Méthodes de dosage des paramètres biochimiques .....	34
V.4.2 Méthodes de dosage des paramètres lipidiques.....	37
V.4.3 Dosage des ionogrammes sanguin.....	38
V.4.4 Evaluation du statut oxydant/antioxydant .....	42
V.5 Analyse statistique.....	43
VI.1 Caractérisation de l’échantillon .....	44
VI.1.1 Répartition des patients selon l’âge et le sexe.....	44
VI.1.2 Répartition des patients selon l’évolution du diabète.....	45
VI.1.3 Répartition des patients selon IMC .....	46
VI.1.4 Répartition des patients selon la pigmentation de la peau.....	46
VI.1.5 Répartition des patients selon le traitement .....	47
VI.1.6 Répartition des patients selon les pathologies associées. ....	47
VI.1.7 Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	48
VI.1.8 Répartition des patients selon les renseignements cliniques.....	48
VI.2 Paramètres biochimiques plasmatiques chez les témoins et les diabétiques.....	49
VI.2.1 Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques et les témoins (Figure 22) .....	49
VI.2.2 Teneurs plasmatiques en cholestérol total chez les diabétiques et les témoins (Figure 23)....	49
VI.2.3 Teneurs plasmatiques en cholestérol-HDL chez les diabétiques et les témoins (Figure 24) .	50

VI.2.4	Teneurs plasmatiques en cholestérol-LDL chez les diabétiques et les témoins (Figure 25)...	51
VI.2.5	Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les diabétiques et les témoins (Figure 26) .....	51
VI.2.6	Teneurs plasmatiques en urée chez les diabétiques et les témoins (Figure 27) .....	52
VI.2.7	Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques et les témoins (Figure 28) .....	52
VI.2.8	Teneurs plasmatiques en transaminases ASAT chez les diabétiques et les témoins (Figure 29) .....	53
VI.2.9	Teneurs plasmatiques en transaminases ALAT chez les diabétiques et les témoins (Figure 30)	54
VI.2.10	Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D chez les diabétiques. ....	54
VI.3	Taux d'ionogramme Sanguins chez les diabétiques .....	55
VI.4	Les paramètres de stress oxydant .....	56
VI 4.1	Teneurs plasmatiques en Malondialdéhyde (MDA) chez les témoins et les diabétiques type 2 .....	56
VI.4.2	Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les diabétiques type 2 .....	56
VI	La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres.....	57
VI 5.1	La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres biochimiques (Figure 36) .....	57
VI.5.2	La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres d'ionogramme sanguin, MDA et vitamine C (Figure 36).....	59
VI.6	Hypovitaminose D et différents paramètres biologiques.....	60
VI.	Discussion des résultats.....	62
VIII	. Conclusion .....	68
	Références bibliographiques.....	70
	Annexes .....	83



## **Introduction générale**

Les vitamines sont des molécules organiques indispensables à la vie, elles sont classiquement réparties en vitamines hydrosolubles (groupe B, C) et liposolubles (A, D, E et K). La couverture des besoins est assurée par l'alimentation à l'exception de la vitamine D dont l'essentiel provient de la photosynthèse cutanée sous l'influence des rayons ultraviolets du rayonnement solaire **(Monnier et al., 2018)**.

Ces dernières années, le thème de la vitamine D a fait l'objet de plusieurs publications accentuant ces effets osseux et extra osseux laissant croire que la vitamine D n'est pas une simple vitamine mais un élément qui peut guérir différents états pathologiques allant du traitement d'une dépression jusqu'au traitement des cancers et la réduction de la mortalité de façon générale **(Wacker et Holick, 2013)**.

La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limité le risque de survenue et d'évolution de certaines pathologies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires et métaboliques **(Yetley, 2008)**.

C'est ainsi que l'implication de la vitamine D dans le diabète de type 2 a été évoqué. Cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulino-sécrétion, l'insulino-résistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 2 **(Vérier-Mine, 2010)**. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que les carences en vitamine D pouvaient être responsables ou pouvaient faciliter l'apparition d'un diabète insulino-dépendant chez des individus prédisposés **(Mathieu, 2015)**.

La carence en vitamine D est associée à une inflammation accrue, qui est fortement liée à un risque accru de diabète de type 2. Un mauvais statut en vitamine D est lié à la résistance à l'insuline, qui caractérise le diabète type 2 **(Bouillon et Carmeliet, 2018)**. Un grand nombre d'études de cohorte ou d'études observationnelles ont établi une association entre un faible taux sérique de 25(OH) D et un risque ou une prévalence plus élevée de diabète de type 2 **(Lucato et al., 2017 ; Mathieu, 2015)**.

L'obésité est peut-être à l'origine de la diminution du taux de vitamine D chez les patients ayant un diabète type 2. À ce jour, aucune étude ne permet de conclure à un rôle bénéfique

des suppléments en vitamine D sur l'insulinosécrétion résiduelle et sur l'insulino-sensibilité (**Monnier et Colette, 2016**).

Près de 425 millions de personnes sont atteintes du diabète dans le monde d'après la Fédération Internationale du Diabète. L'OMS prévoit 622 millions diabétiques d'ici 2040. En plus de ces chiffres alarmants, il faut tenir compte des personnes qui ignorent qu'elles sont diabétiques car le développement de la pathologie est silencieux et sournois. (**Atlas du diabète, 2017**).

De nombreuses études suggèrent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l'insulino-sécrétion, en favorisant l'insulino-résistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées. Ce stress oxydant est dû à une rupture de l'équilibre physiologique qui existe dans l'organisme entre les molécules oxydantes et les systèmes de défense antioxydants (**Burgos-Moron, 2019**). Les objectifs de notre étude ont porté essentiellement sur :

- L'étude du statut de la vitamine D chez les patients atteints du diabète type 2.
- Identifier les facteurs de risque spécifiques à cette population et étudier l'implication de quelques paramètres biochimiques (tels que les bilans lipidique, phosphocalcique et rénal), ainsi que certains paramètres de stress oxydant.
- Étudier les corrélations entre la vitamine D et les différents paramètres étudiés.

---

***Première Partie:***  
***Synthèse***  
***bibliographique***

# **I. La vitamine D**

## **I.1 Définition**

La vitamine D est un terme générique désignant tous les sécostéroïdes présentant une activité anti-rachitique. C'est une molécule présente dans notre corps, qui s'apparente à une hormone nécessaire à l'homéostasie et au bon fonctionnement de notre organisme, des prémices de la vie jusqu'à notre décès. Appelée « vitamine du soleil », elle est en effet principalement fabriquée par notre peau sous l'effet du soleil et apportée en faible quantité par quelques aliments bien spécifiques. Les deux vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalférol) diffèrent par leur origine végétale ou animale et ont une activité biologique comparable chez les mammifères (**Nino et al., 2019**).

## **I.2 Les formes de la vitamine D**

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes (**Landrier, 2014**):

- ✓ La première forme est la vitamine D2, dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol.
- ✓ La deuxième forme est la vitamine D3 (cholécalférol), d'origine animale.

Les deux formes peuvent être apportées par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D et seule la vitamine D3 qui peut être synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol.

Les vitamines D2 et D3 ont des activités différentes suivant les espèces animales. En revanche leur activité est similaire chez l'homme. Ainsi sous le terme de «vitamine D» sont regroupées les vitamines D2 et D3 pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme (**Delhoménie, 2011**).

## **I.3 Constitution et caractéristiques chimiques**

Il s'agit des sécostéroïdes, avec un système triène à double liaison, une chaîne latérale attachée au carbone 17 et un groupe hydroxyle sur le carbone 3 (Figure 1). La vitamine D est insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et l'alcool. Elle est dégradée par la lumière, l'oxygène et les acides. Moins thermosensible que la vitamine A, elle est stable jusqu'à 38 °C. Un microgramme ( $\mu\text{g}$ ) de vitamine D correspond à 40 unités internationales (UI) et à 2,6 nmol. La vitamine D2 (ergocalciférol) (figure 1 b) ne diffère de la D3 (cholécalférol) (figure 1a) que par un  $\text{CH}_3$  et une double liaison supplémentaire entre les carbones 22 et 23 dans la chaîne latérale.

En pratique, c'est la vitamine D3, dite naturelle, qui est la forme médicamenteuse la plus utilisée aujourd'hui, sa biodisponibilité semblant meilleure (Guilland, 2009).

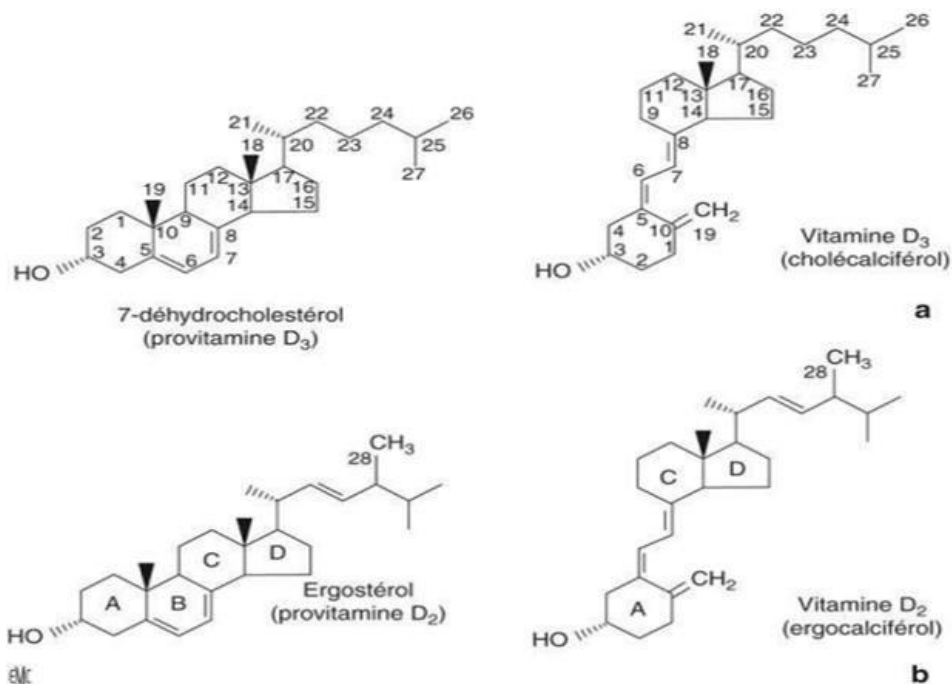


Figure 1. Structure chimique de la cholécalférol (a) et de l'ergocalciférol (b) (Guilland, 2009).

#### I.4 Source/besoins notionnels et synthèse de la vitamine D

La vitamine D n'est pas apportée exclusivement par l'alimentation comme les autres vitamines. Elle présente une origine exogène (correspond à l'apport alimentaire), ainsi qu'une origine endogène (suite à une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme).

##### I.4.1 La peau (source endogène)

C'est la principale source d'apport en vitamine D. la synthèse de la vitamine D3 se fait au niveau de la peau ayant comme précurseur la provitamine D3. La vitamine D3 est synthétisée sous l'influence de la chaleur à partir de la pré-vitamine D3. La pré-vitamine D3 et la vitamine D3 peuvent se convertir en formes inactives lors d'une exposition de longue durée (Figure 2)(William et Martin, 2011).

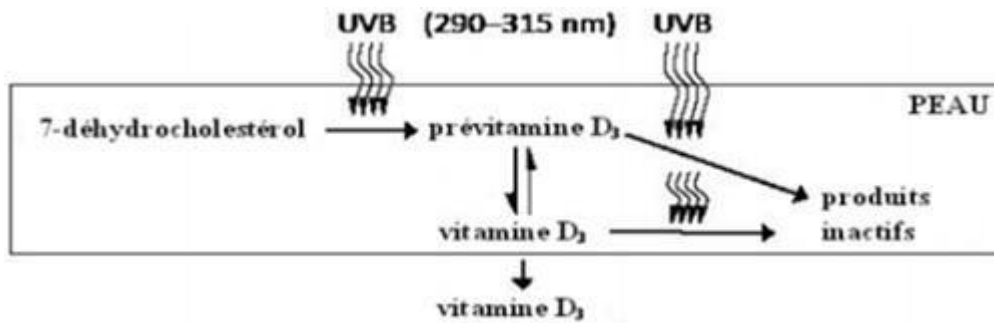


Figure 2 . Synthèse de la vitamine D3 à partir de la peau (William et Martin, 2011).

#### I.4.2 Alimentation( source exogène)

Les sources exogènes de la vitamine D3 sont peu nombreuses, les aliments qui en contiennent sont essentiellement : les poissons gras, les huiles de foie de poissons et les jaunes d’œufs. Elle est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ils sont enrichis (Tableau 1). On peut également trouver une quantité de 25- hydroxyvitamine D (25OHD) naturellement dans les aliments, cependant, elle n’est pas prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. Quant à la vitamine D2, celle-ci n’est présente que dans un certain nombre d’aliments d’origine végétale, dont les champignons et les levures (Roseland et al., 2018).

Tableau I: Principales sources alimentaires de la vitamine D (Laroche, 2018).

Sources	Teneur en vitamine D(UI/100g)
Huile de flétan	200000(D3)
Huile de foie de morue	85000(D3)
Anguille de rivière fumée	3600(D3)
Hareng	1250(D3)
Champignons shiitake séchés au soleil	1600(D2)
Saumon	650(D3)
Flétan noir	600(D3)

Anguille de mer	520(D3)
Saumon en conserve	450(D3)
Sardine, huitre, margarine	300(D3)
Jaune d'œuf liquide	220(D3+D2)
Thon, flétan	200(D3)
Foie de veau	130(D3)
Champignons shiitake, frais	100(D2)
Œuf	70(D3+D2)
Sole	60(D3)
Foie de volaille, beurre	50(D3)
Crème fraîche	40(D3)
Fromage	10-20(D3)
Lait entier	1(D3)

### **I.5 Facteurs influençant le statut en vitamine D**

La synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des rayons UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée : durée d'exposition solaire, saison, latitude, tranche horaire, pigmentation de la peau « mélanine », habillement, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air (**Briot et Katherine, 2010 ; Tonson la Tour, 2012 ; Guiland, 2015**).

Afin d'assurer des apports en vitamine D corrects, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes au soleil (dépend de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude et de la pigmentation de la peau).

## **I.6 Métabolisme et catabolisme**

### **I.6.1 Biosynthèse de la vitamine D3**

Les vitamines D3 et D2 sont tous les deux biologiquement inactifs. Pour devenir actifs elles nécessitent une conversion enzymatique très poussée. L'activation de la vitamine D (indifféremment D2 ou D3) en métabolite actif, capable de se lier à son récepteur et de l'activer, nécessite deux hydroxylations successives, l'une au niveau hépatique et l'autre au niveau rénal (**Edouard et al ., 2018**).

#### **I.6.1.1 Première hydroxylation**

La vitamine D (D2 ou D3) transportée dans le sang par la DBP « vitamin D binding protein » va rejoindre le foie où elle subit une 25-hydroxylation pour donner la 25(OH)D (calcidiol), la principale forme circulante de la vitamine D, avec une demi-vie de 2 à 3 semaines (**Chang et Lee, 2019**).

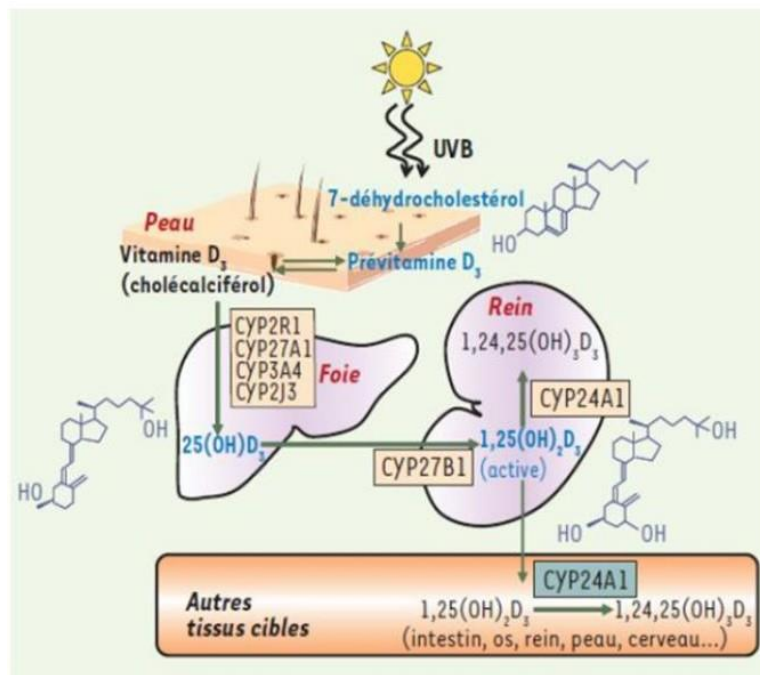
Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme de la vitamine D. Il est le siège de la synthèse de la 25(OH)D, il assure une fonction excrétrice en éliminant la vitamine D par voie biliaire. Enfin, il est le site de synthèse de la DBP et de l'albumine, les deux principales protéines de transport de la vitamine D et ses dérivés hydroxylés (**Reid, 2018**). Après cette première hydroxylation, la 25(OH) D circule dans le sang, majoritairement liée à la DBP.

#### **V.6.1.2 Deuxième hydroxylation**

La 25(OH) D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) dans les reins conduisant à la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol), la forme biologiquement active de la vitamine D avec une demi-vie de 4-6 h (**Pike et Christakos, 2017**).

Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, mais on sait aujourd'hui qu'elle est possible dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation par la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phospho-calcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH et inhibée par le FGF23 et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la 1,25OH<sub>2</sub>D « hormone » qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules (**Schlingmann et al., 2011**).





**Figure 3. Schéma du métabolisme de la vitamine D3 ( Souberbielle, 2013).**

## **I.6.2 Catabolisme**

La concentration circulante en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (vitamine D active) dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en 1,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>), première phase de dégradation de la vitamine D pour obtenir à une forme inactive d'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, situées au niveau des cellules hépatiques et rénales, la 24-hydroxylase (CYP24A1) est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D<sub>3</sub> active à l'échelle de l'organisme (Edouard et al., 2018).

## **I.7 mécanisme d'action de la forme active**

La forme active de la vitamine D, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D peut présenter des effets génomiques et non génomiques.

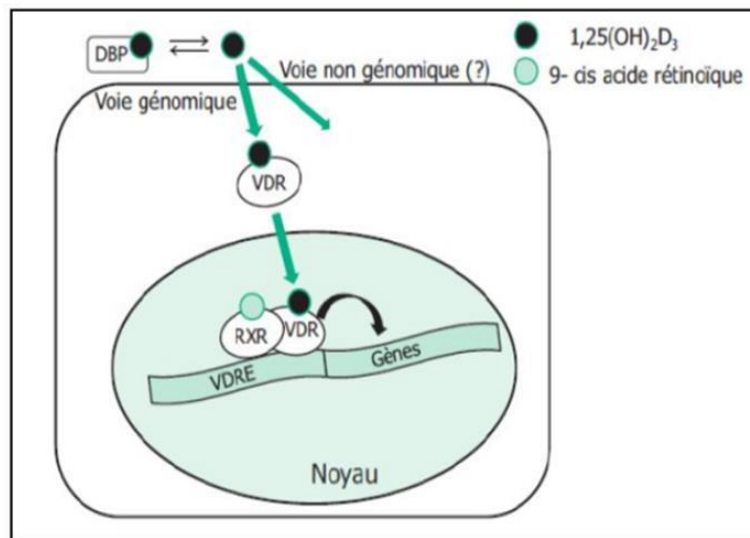
### **I.7.1 Les effets génomiques**

#### **I.7.1.1 Récepteur de la vitamine D**

Avec la découverte du récepteur de la vitamine D dans presque tous les tissus et la découverte plus récente de milliers de sites de liaison VDR dans tout le génome contrôlant des centaines de gènes, l'intérêt pour la vitamine D et son impact sur de multiples processus biologiques

s'est considérablement accéléré à mesure que en témoignent les milliers de publications chaque année depuis plusieurs années (Haussler et al., 2011). La structure du domaine de liaison au ligand a été résolue par cristallographie aux rayons X. Il est composé de 12 hélices. Il est également intéressant de noter que la vitamine D autorégule la transcription de ses propres récepteurs. Les amplificateurs du gène VDR ainsi que des sites supplémentaires de liaison au VDR ont été enregistrés dans le gène VDR. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices (Figure 4).

La vitamine D agit sur la régulation mais également le recrutement d'histone acétylases et d'histones désacétylases, permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones.



**Figure 4.** Mécanisme d'action génomique de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> (Guilland, 2015).

### 1.7.2 Les effets non génomiques de la vitamine D

Les effets non génomiques et ses métabolites dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms 1,25D<sub>3</sub>-MARRS, ERp57 et GRP58. La 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> se fixe sur le récepteur MARRS, situé à la surface des cellules, qui participent au captage rapide du calcium et de phosphore. Ce phénomène a également été identifié dans d'autres cellules comme les hépatocytes, les cellules du pancréas et les ostéoblastes (Cui et al., 2017). Après fixation de récepteur Pdia3 et activation par le calcitriol, active de diverses voies de transduction incluant, les phospholipases C et A<sub>2</sub>, la protéine kinase C, les MAP kinases, le relargage de stocks de

Ca<sup>2+</sup> intracellulaire ainsi les flux calciques peuvent être à l'origine des réponses très rapides médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol.

Il est important de mentionner que des travaux récents ont montré l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle majeur de VDR dans la médiation des actions de la vitamine D (**Landrier, 2014**).

## **I.8 métabolisme phosphocalcique**

### **I.8.1 Action classique**

Le maintien de l'homéostasie phospho-calcique constitue le rôle principale de la vitamine D, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes (**Bacchetta, 2019**) :

#### **I.8.1.1 Au niveau de l'intestin**

Deux sites d'action sont reconnus :

- Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium.
- un processus actif trans-cellulaire médié par la 1,25D qui stimule, dans l'entérocyte, différents gènes dont les produits participent à ce transport actif. Une protéine, TRPV6, crée un canal calcium au niveau de la bordure en brosse lumineuse de la cellule intestinale (**Reid, 2018**).

#### **I.8.1.2 Au niveau des reins**

Environ 70 % du calcium filtré sont réabsorbés de façon passive et par voie paracellulaire au niveau du tubule proximal, parallèlement à la réabsorption du sodium. L'énergie requise pour l'ensemble de ce processus est fournie par l'activité de la Na/K-ATPase basolatérale. L'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (**Carmeliet, 2018**).

#### **I.8.1.2 Au niveau de l'os**

L'expression de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène I, l'ostéopontine est contrôlée par la vitamine D associée à des hormones telles que la

parathormone ou PTH, la vitamine D stimule la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes impliqués dans l'initiation du remodelage osseux lors de micro-fractures (Levasseur, 2019).

### **I.8.1.3 Au niveau des glandes parathyroïdiennes**

Les glandes parathyroïdiennes possèdent des récepteurs sensibles à la calcémie. Ainsi, une baisse de la calcémie entraînera une augmentation de la sécrétion de PTH (SOUBERBIELLE, 2011). Par contre, la PTH active la vitamine D ce qui a pour effets de stimuler la réabsorption rénale du calcium et l'ostéolyse contribuant à libérer du calcium pour maintenir la calcémie.

### **I.8.2 Action non classique**

À côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération (Christakos et al., 2016).

Au niveau cellulaire, la vitamine D pourrait inhiber la voie des lymphocytes TH1 en stimulant la voie TH2, alors qu'au niveau cytokinique, l'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires. A noter également que la vitamine D entraîne une augmentation des agents anti-thrombotiques.

D'autres parts, la vitamine D a deux propriétés qui sont connues au niveau du système immunitaire: l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D d'une part, et la capacité des macrophages à synthétiser cette vitamine d'autre part. La connaissance de la biologie de la vitamine D au niveau du macrophage a en effet récemment progressé de manière considérable (Bacchetta et al., 2010).

## **I.9 Régulation du métabolisme de la vitamine D**

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH ou parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires (Emkey et Epstein, 2018).

### **I.9.1 Régulation de la synthèse**

La concentration circulante de 25D3 est peu régulée. Néanmoins, dans le foie, CYP27A1, impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transratiionnelle par des récepteurs nucléaires (**Cianferotti et al., 2015**). Dans le rein, l'activité de la CYP27B1, responsable de la production de l'hormone active 1,25, est étroitement régulée. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif.

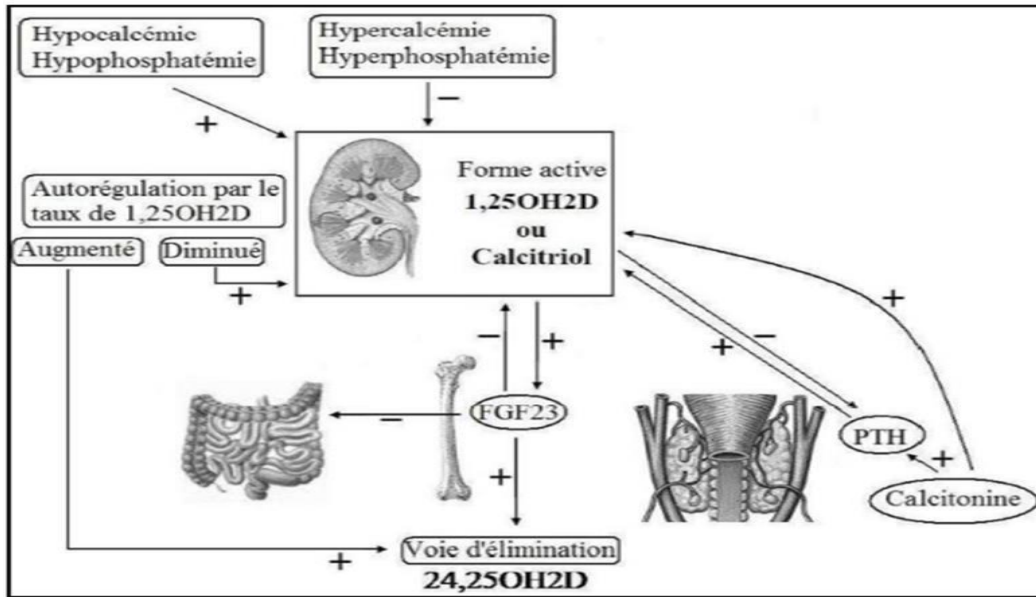
De plus, les phosphates, le calcium et la 1,25D3 peuvent également agir directement sur l'enzyme et donc sur le taux circulant de l'hormone active (**Guilland, 2015**).

De nombreux autres facteurs comme l'IGF-I, l'insuline, la calcitonine, le FGF 23 interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 (**Marsot et al., 2018 ;Levasseur, 2019**).

### **I.9.2 Régulation du catabolisme**

La dégradation de la vitamine D3 dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1. Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription activés par des ligands. La 1,25D3 stimule la transcription de CYP24A1 via sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR, le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis, qui reconnaît des séquences spécifiques dans le promoteur du gène (**Christakos, et al., 2019**).

Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. Via l'action de VDR, la 1,25D3 peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Ainsi, les médicaments anti-épileptiques ou anti-convulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaires.



**Figure 5. Mécanisme de régulation et de rétrocontrôle de la vitamine D (Heaney et al., 2009).**

### **I.10 Maladies associées au métabolisme de la vitamine D**

Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D. Cette carence entraîne un rachitisme chez le jeune en croissance. Chez la personne âgée, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse (Charoenngam et al. 2019).

Le taux de 25D<sub>3</sub> est normal chez les individus atteints du rachitisme pseudo-carentiel de type I alors que le taux de 1,25D<sub>3</sub> s'effondre. L'administration de 1,25D<sub>3</sub> est nécessaire pendant toute la vie des personnes atteintes de cette affection. Il se caractérise donc par une résistance des organes cibles à l'action de 1,25D<sub>3</sub> dont le taux est élevé.

À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinose).

## **I.11 Déficit en vitamine D**

### **I.11.1 Définition**

Le taux plasmatique de 25OH vitamine D est le meilleur paramètre pour définir la réserve en vitamine D de l'organisme car il est stable sur plusieurs semaines, n'est pas régulé activement et la production de 25OH vitamine D dépend directement du substrat à disposition (**Souberbielle, 2014**).

L'insuffisance en vitamine D a été déterminée comme étant un taux de vitamine D au-dessous duquel il existe des effets néfastes pour la santé, et en particulier pour l'os. Cette méthode est dite « healthbasedreference values » (**Benhamou et al., 2014**).

Ces définitions ont été reprises par un groupe d'experts en 2010 et le seuil qui a été retenu comme le seuil optimum à atteindre c'est 75 nmol/l (30 ng/ml) (**Souberbielle et al., 2010**).

Dans un article paru en 2011, un groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO) propose des valeurs variables en fonction de l'âge :

- ✓ Taux recommandés de 25 (OH)D: 30 à 70 ng/ml soit de 75 à 175 nmol/l.
- ✓ Carence en vitamine D : 25 (OH)D < 10ng/ml soit 25 (OH) D < 25 nmol/l.
- ✓ Insuffisance en vitamine D : le taux du 25 (OH)D est de 10 à < 30 ng/ml soit de 25 à < 75 nmol/l.
- ✓ Une possibilité d'intoxication peut survenir au-delà d'une concentration de 150 ng/ml soit 375 nmol/l (**Benhamou et al., 2011**).

### **I.11.2 Prévalence**

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance en vitamine D mais la difficulté de leur interprétation vient de la définition de cette insuffisance. Trois seuils sériques sont envisageables (**BRIOT et al., 2009**).

- ✓ celui pour lequel il existe une hyperparathyroïdie secondaire; La relation inverse entre 25(OH)D et PTH: il y a déclenchement d'une hyperparathyroïdie secondaire en cas de déficit en 25(OH)D, en-dessous de 30 ng/ml;
- ✓ celui pour lequel la PTH commence à augmenter en réponse à l'insuffisance;
- ✓ celui pour lequel il existe un effet clinique, et qui lui-même peut être variable en fonction de l'organe considéré.

Les groupes à risque de carence en vitamine D sont (**Delhoménie, 2011**) :

- ✓ les enfants allaités. Le lait maternel contient peu de vitamine D, environ 40 UI/l alors que les laits artificiels sont enrichis jusqu'à environ 400 à 600 UI/l;
- ✓ les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans;
- ✓ Les femmes enceintes et allaitantes.
- ✓ Les personnes ayant une exposition solaire limitée.
- ✓ Les personnes n'ayant pas la peau blanche.
- ✓ Les végétaliens.
- ✓ Les alcooliques chroniques.
- ✓ Les personnes ayant une pathologie héréditaire du métabolisme de la vitamine D.

## **I.12 Complications de l'hypovitaminose**

### **I.12.1 Pathologies osseuses**

#### **I.12.1.1 Rachitisme**

Le rachitisme est un syndrome clinique chez l'enfant, résultant d'un défaut de minéralisation de la plaque de croissance et de la matrice osseuse. Les rachitismes correspondent donc à des anomalies de minéralisation osseuse d'un squelette en croissance, par opposition à l'ostéomalacie, anomalie de la minéralisation d'un os adulte (**Pettifor et al., 2018**).

Il s'agit d'une maladie générale potentiellement grave voire mortelle avec notamment dans les formes sévères, des atteintes neurologiques (convulsions, coma) et cardiaques (cardiomyopathie dilatée et myopathie) (**Estrade et al., 2017**).

#### **I.12.1.2 Ostéomalacie**

L'ostéomalacie est une maladie osseuse métabolique qui peut se propager à tous les os. Elle correspond à des défauts de minéralisation osseuse qui provoquent une accumulation de tissu osseux. Le tissu osseux devient fragile et le risque de fracture est élevé. L'ostéomalacie se manifeste par des arthralgies diffuses et des difficultés à marcher dues à une faiblesse musculaire. La cause la plus fréquente d'ostéomalacie est le déficit en vitamine D, et la concentration de 25 (OH) D qui est toujours inférieure à 25 nmol/L l'absorption du calcium dans l'intestin sera réduite, et l'hypocalcémie stimulera la sécrétion de PTH, favorisant ainsi le remodelage osseux et la fragilisation. À long terme, cela favorisera la maladie « L'ostéoporose » (**Laroche, 2018**).



## **I.12.2 Pathologies extra-osseuses**

### **I.12.2.1 Chute**

Le rachitisme et l'ostéomalacie montrent une faiblesse musculaire ce qui peut conduire à un dysfonctionnement corporel .Par conséquent, 'il pourrait y avoir une relation entre les performances physiques ou les chutes avec la teneur en vitamine D, ce qui renforce l'existence des récepteurs de la vitamine D (VDR) dans les cellules musculaires (**Audran et Chappard, 2012**).

### **I.12.2.2 Cancer**

Des études épidémiologiques ont également précisé qu'il pouvait exister une association entre un faible taux de vitamine D et la survenue de certains cancers (cancer de la prostate, cancer colorectal, cancer du pancréas, cancer du poumon...). L'effet anti-tumoral est lié à la forme active de la vitamine D [1,25(OH) 2 D], qui régulerait les gènes liés à la prolifération cellulaire (**Gichuhi et al., 2014**).

## II. Généralité diabète

### II.1 Définition

Le diabète est défini comme étant un groupe hétérogène de troubles métaboliques chroniques qui se caractérise par une endocrinopathie évolutive, due à une insuffisance de la sécrétion d'insuline et/ou l'incapacité des cellules d'utiliser rentablement l'insuline qu'elles produisent, provoquant par conséquence une hyperglycémie (OMS, 2020).

Le déficit en insuline non maîtrisé peut endommager de nombreux organes et être responsable des complications aiguës ou chroniques potentiellement mortelles comme les insuffisances rénales, les accidents cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, les lésions neurologiques, les lésions oculaires ainsi que les amputations des membres inférieurs (Einarson et al., 2007-2017; Kocher et al., 2018).

### II.2 Critères diagnostic

Les critères de **American Diabetes Association** (ADA) pour diagnostiquer le diabète sont les suivants :

- Une glycémie sur plasma veineux  $\geq 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8h, vérifiée à deux reprises.
- Ou symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure  $> 2$ g/L (11,1 mmol/L)
- Ou glycémie 2h après une charge de 75g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)  $> 2$ g/L (Wens et al., 2007).

Toutefois, il existe des états frontières qu'on définit d'hyperglycémies modérées à jeun (glycémie comprise entre 1 g/L et 1,2 g/L) et d'intolérances au glucose avec au cours de l'HGPO : une glycémie à jeun inférieure à 1,26g/L et après 2 heures comprise entre 1,4 et 2 g/L (Wémeau, 2014).

A condition qu'une méthode de mesure standardisée soit utilisée et que les mises en garde soient prises en compte (Henzen, 2011) la mesure de l'HbA1c a été proposée pour établir le diagnostic du diabète et la valeur seuil serait dans ce cas supérieure à 6,5 % mais ne fait pas encore partie des recommandations professionnelles françaises (HAS) (Wémeau, 2014).

D'autres mesures de la glycémie, comme le dosage de la fructosamine, de l'albumine glycosylée et du 1,5-anhydroglucitol n'ont pas été validées pour le diagnostic du diabète (Punthakee et al., 2018).

### II.3 Classification du diabète

La majorité des cas de diabète peuvent être globalement classés en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Certains cas échappent toutefois à cette classification (Tableau 2) :

**Tableau II : Classification du diabète (Punthakee et al., 2018) :**

Type de diabète	Caractérisation
<b>diabète de type 1</b>	regroupe le diabète principalement attribuable à la destruction des cellules bêta du pancréas, qui s'accompagne d'une carence en insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction de la cellule bêta est inconnue.
<b>diabète de type 2</b>	est le plus souvent attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinaire relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline associant une insulino-résistance. La cétose n'est pas aussi courante.
diabète gestationnel	résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse
Autres types particuliers	comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments

### II.4 Physiopathologie du diabète type 2

Autrefois appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité. C'est le plus fréquent des diabètes puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde. Il s'installe progressivement et est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique. Il apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans ((Karuranga et al., 2019).

## **II. 4.1 L'insulinorésistance**

L'insulinorésistance est souvent une conséquence directe de l'obésité et se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cibles à savoir : le foie et le muscle squelettique (**Figure 6**). Les mécanismes responsables de l'insulinorésistance associée à l'obésité sont multiples. En effet, les acides gras dont les taux se trouvent élevés dans cette situation, s'accumulent dans les myocytes où ils interfèrent avec la signalisation de l'insuline. En outre, une série d'adipokines sécrétées par les adipocytes diminuent l'action de l'insuline telle que le TNF- $\alpha$ , la résistine et l'IL-6. Par contre, l'adiponectine, une autre adipocytokine favorisant la sensibilité à l'insuline, est diminuée. Un troisième facteur incriminé est celui d'un ralentissement du passage transcapillaire de l'insuline (**Guillausseau, 2013 ; Ghayati, 2019**).

## **II.4.2 Le déficit de l'insulinosécrétion**

Au moment du diagnostic du diabète, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50% et continue à décroître par la suite, indépendamment du traitement (**Féry et Paquot, 2007**). Les altérations de l'insulinosécrétion se déclinent selon des mécanismes regroupés sous le terme de dysfonction insulaire. En effet, la pulsatilité spontanée de la sécrétion d'insuline est altérée, la réponse insulinaire précoce est complètement abolie, l'hyperglycémie ambiante potentialisant l'action insulinosécrétoire des autres sécrétagogues est fortement diminuée dans le DT2. Il existe aussi une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures. L'insulinosécrétion est enfin caractérisée par sa réduction progressive avec le temps qui est expliquée par plusieurs hypothèses (**figure 6**), entre autres, la lipotoxicité, la glucotoxicité (l'hyperglycémie exerce un effet nocif sur la cellule  $\beta$  par des mécanismes complexes et multiples faisant intervenir un stress oxydatif, une augmentation de la production de cytokines et les phénomènes d'apoptose des cellules  $\beta$  qui sont accélérés (multipliés par un facteur de 3 à 10) (**Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003 ; Féry et Paquot, 2007**).

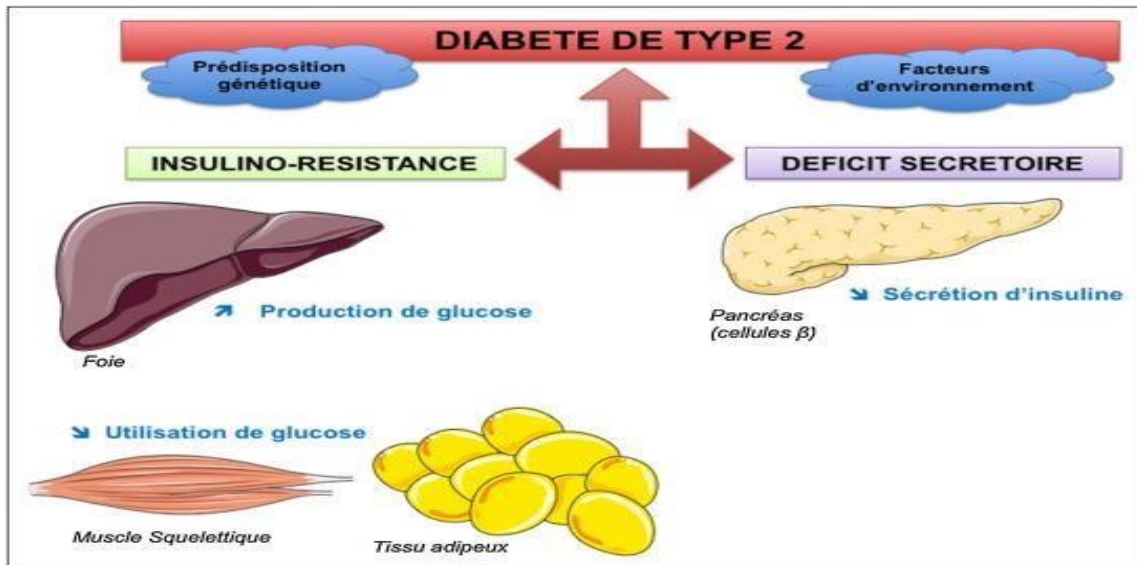


Figure 6. Mécanismes physiopathologiques de diabète de type 2 (Nicolas et Patrick., 2015).

### **III. la relation entre diabète et la vitamine D**

L'hypovitaminose D est suspectée depuis longtemps comme facteur de risque d'intolérance au glucose. En effet, la mesure des concentrations de 25OHD dans une population a révélé que celles-ci étaient plus faibles chez les patients à risque de diabète que chez ceux qui n'étaient pas à risque de diabète et d'autant plus faibles chez les patients diabétiques (**Chiu et al., 2004**).

#### **III.1 Vitamine D et diabète sucré de type 2**

Le diabète sucré de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une altération de la sécrétion d'insuline, bien que son étiopathogénie précise soit inconnue. Les facteurs environnementaux sont importants dans un tel processus et, outre leur rôle de déclencheur, ils peuvent également avoir un effet accélérateur ou protecteur. L'hypovitaminose D, due à une déplétion ou à une résistance relative à la vitamine D, a longtemps été suspectée d'être un facteur de risque d'intolérance au glucose. Par exemple, un traitement prolongé de l'ostéomalacie avec de la vitamine D augmente la sécrétion d'insuline et améliore la tolérance au glucose. De plus, il a également été suggéré que l'hyperinsulinémie était associée à une augmentation de la densité minérale osseuse chez les sujets diabétiques et non diabétiques.

D'autre part, l'administration d'une seule dose élevée de vitamine D augmente la glycémie chez les patients diabétiques. De plus, aucun bénéfice sur la tolérance au glucose n'a été trouvé avec une supplémentation en vitamine D chez des sujets sans carence en vitamine D.

#### **III.2 La vitamine D et l'insulino-résistance**

La vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement médié par le calcium (**Schlienger et al., 2010**).

La vitamine D pourrait agir à plusieurs niveaux :

- Elle stimule la transcription génique (via les VDRE) et l'expression des récepteurs à l'insuline au niveau des tissus cibles périphériques.
- Elle facilite le transport intracellulaire du glucose en réponse à l'insuline par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants.
- Elle active le facteur de transcription PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma), impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras au niveau des tissus adipeux et musculaire (tissus possédant le VDR) améliorant ainsi la sensibilité de ces tissus à

l'insuline. En modulant les flux calciques, la vitamine D régule aussi la réponse tissulaire à l'insuline (notamment dans le muscle squelettique et le tissu adipeux). Ainsi elle améliore la sensibilité post-prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance.

### **III.3 La vitamine D et l'insulino-sécrétion**

Il existe de nombreuses preuves suggérant un rôle de la vitamine D dans la sécrétion d'insuline, qui comprend la présence du VDR dans les cellules  $\beta$  et les protéines de liaison au calcium (DBP) dépendantes de la vitamine D dans le tissu pancréatique. Il a été démontré dans des modèles *in vitro* et *in vivo* que la vitamine D elle-même est essentielle à la libération normale d'insuline en réponse au glucose et au maintien de la tolérance au glucose. Une carence en vitamine D entraîne une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline, sans altérer la sécrétion de glucagon (**Schlienger et al., 2010**).

Il est important de noter que la réplétion en vitamine D aux premiers stades de la carence alimentaire expérimentale en vitamine D ou chez les sujets présentant une carence en vitamine D entraîne une amélioration partielle de la tolérance au glucose et une correction de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (**Lucato et al., 2017**).

Il existe des preuves que la vitamine D influence la sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$  par une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire via des canaux calciques voltage-dépendants non sélectifs (**Kayaniyil et al., 2010**).

En conséquence, un mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse d'insuline est susceptible d'impliquer les endopeptidases dépendantes du calcium des cellules  $\beta$ , qui produisent le clivage qui facilite la conversion de la proinsuline en insuline.

De plus, le calcium n'est pas seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline, mais également à la glycolyse des cellules  $\beta$ , qui joue un rôle dans la signalisation de la concentration de glucose circulant.

La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules  $\beta$  (**Altieri et al., 2017**).

### III.4 La supplémentation en vitamine D

Chez l'homme, la supplémentation en vitamine D améliore la sécrétion d'insuline stimulée en réponse à une charge orale en glucose (**Von Hurst, 2010**).

- ✓ chez les patients atteints de diabète de type 2 léger (glycémie à jeun normale).
- ✓ chez les sujets sains non diabétiques et chez les sujets présentant une carence en vitamine D mais pas chez les patients avec un diabète sucré de type 2 établi (**Von Hurst, 2010**).

Cela s'accompagne d'une augmentation significative des taux de calcium sérique et d'une réduction des taux sériques d'acides gras libres.

En outre, il a été démontré que la restauration des niveaux de vitamine D améliore la tolérance au glucose chez les patients présentant une carence en vitamine D et améliore la réponse à l'insuline chez les femmes atteintes de diabète de type 2 (**Pittas et al., 2020**).

### III.5 Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2

Le DT2 est associé à une inflammation systémique qui serait impliquée dans l'insulinorésistance, en particulier dans la captation du glucose. Si les taux de cytokines sont trop élevés, celles-ci peuvent en déclenchant l'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques provoquer une insulino-déficience. De ce fait, la vitamine D pourrait diminuer l'insulinorésistance et favoriser la survie des cellules  $\beta$  en ayant des effets sur les cytokines par différents mécanismes (**Karkeni et al., 2017**) :

- Des VDRE ont été identifiés dans le promoteur des gènes de cytokines. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliqués dans la production nucléaire des cytokines (**Karkeni et al., 2015**).
- Par son action d'inhibition sur le facteur NF- $\kappa$ b qui est un élément majeur dans la régulation des cytokines pro-inflammatoire (**Marcotorchino et al., 2014**).



## **IV. Stress oxydatif, diabète et la vitamine D**

### **IV.1 Stress Oxydant**

#### **IV.1.1 Définition**

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre les oxydants, espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités antioxydantes de l'organisme, résultant de l'augmentation de la production d'oxydants et / ou la réduction des antioxydants. L'accumulation de ces dommages oxydatifs nuit à la structure et la fonction des tissus entraînant apoptose ou nécrose (**Bensakhria, 2018**).

#### **IV.1.2 Radicaux libres**

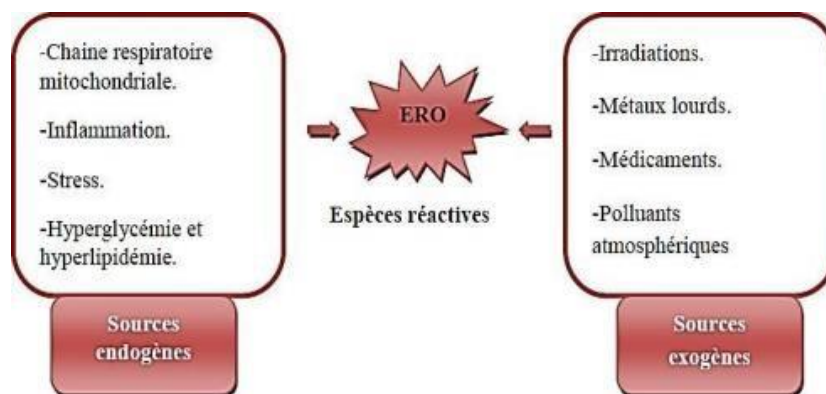
Un radical libre est une espèce chimique, ayant une existence indépendante, instable et réactive suite à une perte d'un ou plusieurs électrons, provoquée par des facteurs physiques ou chimiques (rayonnements ultraviolets, radiations ionisantes, tabac (**Migdal et Serres, 2011**)).

#### **IV.1.3 Dommages causés par les radicaux libres**

Le stress oxydatif est responsable de nombreuses affections neurodégénératives comme l'Alzheimer, les œdèmes et le vieillissement prématuré de la peau de certaines maladies cardiovasculaires, des atteintes cancéreuses en réprimant l'apoptose et en favorisant la prolifération, l'invasion ainsi que la métastase (**Bensakhria, 2018**).

#### **IV.1.4 Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène**

Les origines cellulaires des espèces oxygénées réactives sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources endogènes. Il s'agit principalement de la NADPH oxydase membranaire et du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, mais d'autres sources, cytosoliques ou présentes au sein de différents organites cellulaires peuvent également jouer un rôle dans la modulation des signalisations intracellulaires telles que la xanthine oxydase. Plusieurs inclusions intracellulaires sont des sièges importants pour la production des radicaux libres comme la mitochondrie, les microsomes, le cytosol. Aux doses faibles, les ERO sont très utiles pour l'organisme et jouent des rôles importants dans divers mécanismes physiologiques. Autres sources d'origines exogènes provoquées par plusieurs sources chimiques et physiques comme l'exposition prolongée au soleil, la lumière UV, la consommation excessive de médicaments, la pollution et la mauvaise alimentation, sont aussi à l'origine des ERO (**Figure 7**) (**Sharifi-Rad et al., 2020**).



**Figure 7. Origines des espèces réactives (Djohan, 2017).**

#### **IV.1.5 Mécanisme de défense contre les réactions radicalaires**

Ces ERO, produites de façon physiologique, sont maintenues à des concentrations faibles grâce aux systèmes de défense de l'organisme; ces systèmes peuvent être enzymatiques, tels que les superoxyde-dismutases (SOD) qui convertissent ... en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>, la catalase qui prend en charge H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, les glutathion peroxydases (GSH-Px) qui réduisent les hydro peroxydes en alcools, ou non enzymatiques et constitués par des capteurs d'ERO (glutathion, vitamines E et C, β-carotène, acide urique ...), (Vertuani et al., 2004). Tous ces éléments participent à l'équilibre redox de la cellule et assurent l'intégrité de ses fonctions.

#### **IV.2 Stress oxydant et diabète**

La chronicité de l'hyperglycémie génère un stress oxydatif responsable de l'augmentation de la glycolyse qui, par accroissement du potentiel de membrane mitochondriale augmente la production de radicaux et inhibe la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Ceci contribue à diminuer le cofacteur d'oxydoréduction NADPH, essentiel au maintien de l'homéostasie redox. La toxicité liée à l'hyperglycémie chronique est maintenant bien connue. Différentes voies sont activées en condition d'hyperglycémie et jouent un rôle dans le mécanisme de toxicité du glucose. Parmi ces voies activées par l'hyperglycémie, on peut citer : la voie des polyols, des hexosamines, de la protéine kinase C (PKC) et les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE) (Figure 7). L'activation de ces voies va entraîner une augmentation de l'inflammation et de stress oxydant (Scflienger, 2015).

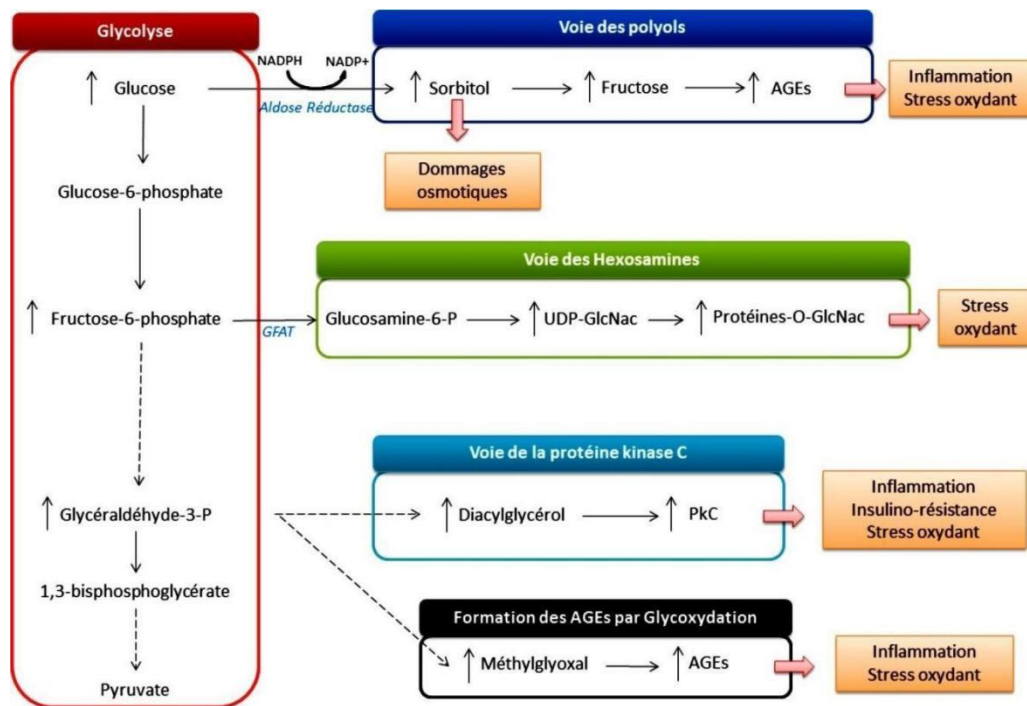


Figure 7 Voies activées par l'hyperglycémie (Kang et Yang, 2020).

#### IV.2.1 Effet du stress oxydant sur l'insulino-sécrétion

Les ROS perturbent et inhibent l'insulino-sécrétion en inhibant la transduction du signal du glucose dans les cellules  $\beta$ . En effet, le peroxyde d'hydrogène à une dose de 1mmol/L sur des îlots de souris, inhibe la sécrétion d'insuline en diminuant le ratio ATP/ADP intracellulaire. Par conséquent, une activation des canaux potassiques ATP-dépendant entraîne une hyperpolarisation membranaire qui empêche la libération de l'insuline par la cellule  $\beta$  (Krippeit-Drews et al., 1999).

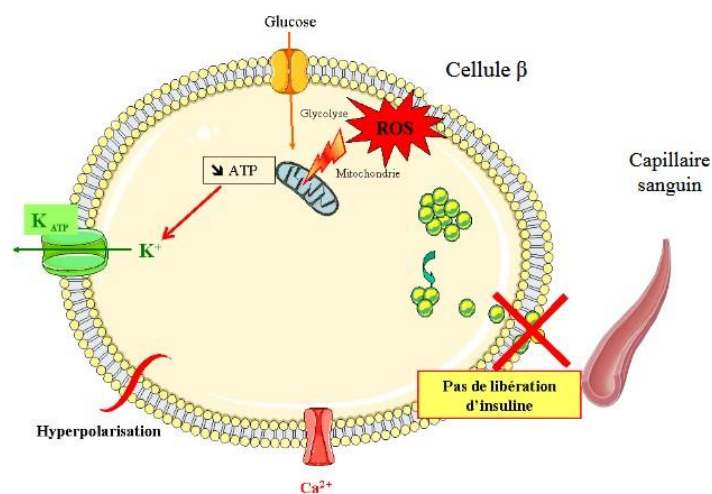


Figure 8 Effet du stress oxydant sur l'insulino-sécrétion (Voet et Voet, 2005).

#### IV.2.2 Effet du stress oxydant sur l'insulino-résistance

Les ROS sont également impliquées dans l'insulino-résistance. Des études sur des cellules en culture démontrent que les ROS inhibent la transduction du signal de l'insuline. Elles empêchent l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline et par conséquent celle de la protéine IRS-1, conduisant à un blocage des voies en amont de la PI3K. La translocation du récepteur GLUT4 est alors inhibée ne permettant pas l'entrée du glucose dans la cellule.

En effet, des concentrations de l'ordre de la micromolaire en peroxyde d'hydrogène suffisent à inhiber l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline sur des cellules en culture entraînant ou favorisant l'insulino-résistance (Pae et al., 2018) (Figure 10).

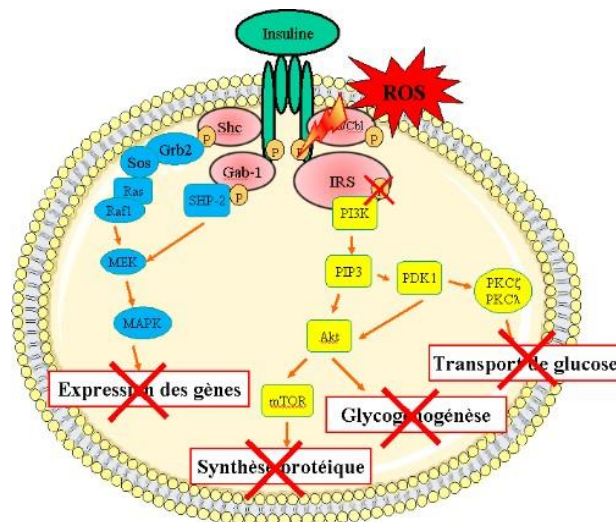
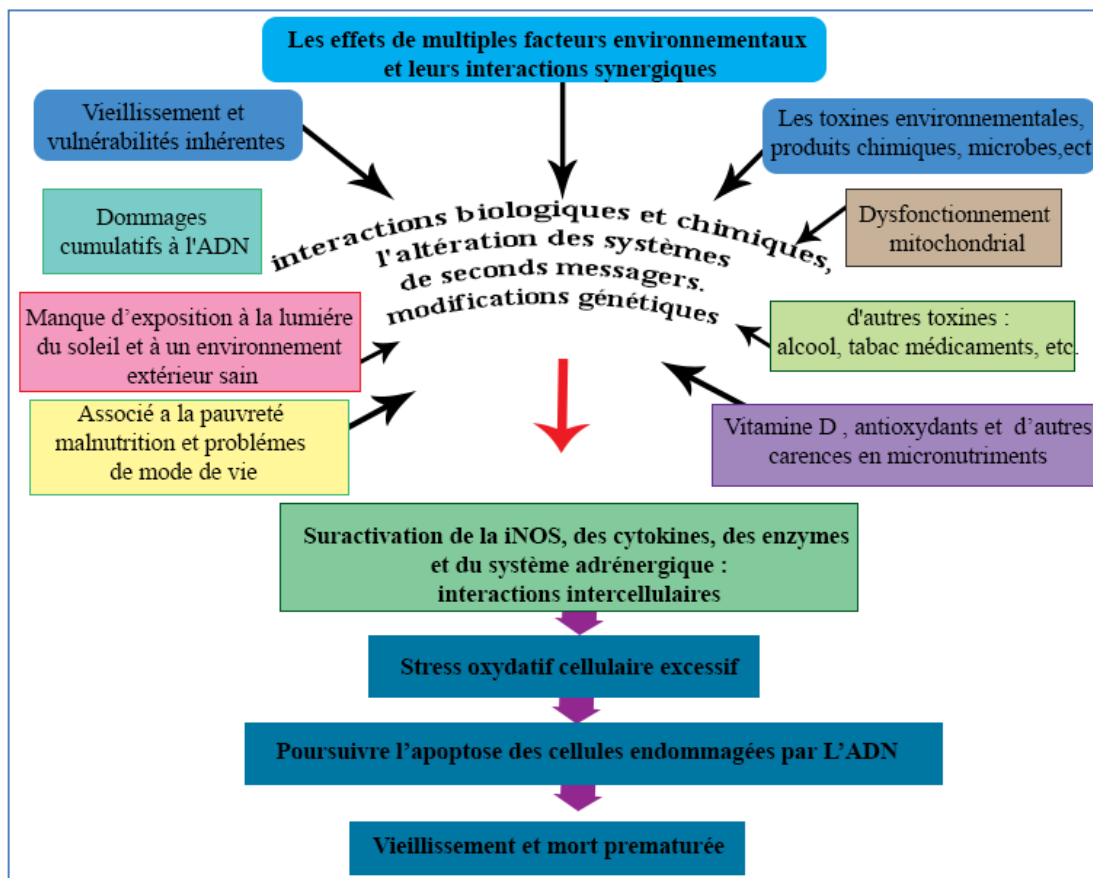


Figure 9 Mécanisme de résistance à l'insuline induite par les ROS ((Voet et Voet, 2005).

#### IV.3 Stress oxydant et vitamine D

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est impliquée dans de nombreuses activités génomiques intracellulaires et réactions biochimiques et enzymatiques, tandis que les concentrations de 25(OH)D sont importantes pour surmonter l'inflammation, la destruction des microbes et parasites envahisseurs, la minimisation du stress oxydatif suite à l'exposition quotidienne à des agents toxiques, et le contrôle du processus de vieillissement (Figure 11) (Holmes et al., 2013 ; Petersen et al., 2016). Par exemple, la présence d'une concentration physiologique de 25(OH)D augmente l'expression du facteur nucléaire Nrf2 (facteur 2 lié à l'érythroïde) (Nf-E2) (Tullet et al., 2017) ,et régule également les systèmes de signalisation cellulaire, y compris la formation d'antioxydants (Razzaque, 2012).



**Figure 10 Les effets de multiples facteurs environnementaux et de leurs interactions qui influencent le vieillissement et la mort.**

Lorsque le statut en vitamine D est adéquat, de nombreuses activités intracellulaires liées au stress oxydatif sont régulées.

Des concentrations sous-optimales de 25(OH)D sérique ne permettent pas de maîtriser les conditions de stress oxydatif, d'augmenter les dommages oxydatifs intracellulaires et le taux d'apoptose. Le niveau intracellulaire de Nrf2 est inversement corrélé avec l'accumulation de ROS mitochondriaux (Tseng et al., 2013) et l'escalade consécutive du stress oxydatif. Ainsi, Nrf2 joue un rôle clé dans la protection des cellules contre le stress oxydatif ; ce rôle est modulé par la vitamine D (Berridge, 2018).

En outre, la vitamine D contribue au contrôle de l'oxydation et de la réduction (redox) cellulaire en maintenant des fonctions mitochondriales normales (Ryan et al., 2016). La perte du contrôle redox du cycle cellulaire peut entraîner une prolifération cellulaire aberrante, la mort cellulaire, le développement de maladies neurodégénératives et un vieillissement accéléré (Ureshino et al., 2014 ; Berridge, 2015).

Le calcitriol a des effets bénéfiques globaux en régulant à la hausse l'expression de certains antioxydants et cytokines anti-inflammatoires (**Wei et Christakos, 2015**), protégeant ainsi les tissus contre les toxines, les anomalies liées aux carences en micronutriments et les dommages induits par les parasites et les microbes intracellulaires (**George et al., 2012**). Il régule les niveaux de ROS grâce à ses effets anti-inflammatoires et à l'expression mitochondriale d'antioxydants par le biais de voies de signalisation cellulaire (**Shelton et al., 2011 ; Berridge, 2015**).

En conséquence, il a été proposé que la vitamine D ait des propriétés antioxydantes. Il y a plus de deux décennies, Wiseman a signalé que la vitamine D réduisait la peroxydation lipidique liposomale dépendante du fer. Les similarités structurelles entre la vitamine D et le cholestérol et l'ergostérol ont été prises en compte pour ses propriétés antioxydantes membranaires (**Wiseman,1993**). En outre, il est bien établi qu'à l'intérieur de la cellule, la vitamine D se lie à son récepteur nucléaire (VDR) et régule l'expression du gène cible (**Brown et Slatopolsky , 2008**).

Par conséquent, la vitamine D peut réduire l'OS en régulant à la hausse le GSH cellulaire et des systèmes antioxydants tels que la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase.

De plus, la vitamine D peut inhiber la sécrétion de ROS (11). Des études récentes ont montré qu'une supplémentation en vitamine D diminue les biomarqueurs de l'OS (**Sharifi et al.,2014 ; Ghaderi et al.,2017**). La vitamine D peut réduire la concentration de MDA chez les patients atteints de maladie hépatique non alcoolique (**Sharifi et al.,2014**). Une étude précédente a montré que l'administration de 20 000 UI de vitamine D3 à des femmes âgées, diagnostiquées avec une insuffisance de vitamine D, augmentait les niveaux de TAC (**Silva et al.,2015**). Cependant, les résultats sont contradictoires et certaines études n'ont pas indiqué d'effets positifs ( **Asemi et al.,2013 ; Yiu et al.,2013**).

*Deuxième partie*  
*: étude*  
*expérimentale*

## **V. Matériel et méthode**

### **V.1 Population étudiée**

Il s'agit d'une étude transversale de type descriptive, portant sur les taux de vitamine D chez des diabétiques de type 2 connus, qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biochimie du CHU- de Béni Messous, ainsi qu'au niveau de laboratoire d'analyse de la station expérimental de la faculté de sciences de la nature et de la vie université de Blida 1. Elle s'est étalée sur une période de 2 mois (du 1 mars au 30 mai 2022).

### **V.2 Matériel**

Durant ce travail, nous avons sélectionnés 24 sujets diabétiques de type 2, dont 14 femmes et 10 hommes avec un âge compris entre 39 et 85 ans. Et 20 témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie.

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenus par les réponses des malades au questionnaire établi (annexe 1) à travers l'interrogatoire, tout en leur expliquant l'objectif de l'étude et à demander leur consentement oral.

#### **V.2.1 Critères d'inclusion**

- Patients diagnostiqués avec DT2.
- Hospitalisés ou consultés au niveau de service de médecine interne du CHU- de Béni Messous.

#### **V.2.2 Critères d'exclusion**

- Patient Diabétiques de type 1.
- Sujets souffrant de pathologies pouvant affecter le métabolisme de la vitamine D (problèmes de malabsorption, pathologies hépatiques ou rénales, hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie primaire).
- Sujets traitées avec des médicaments interagissant avec le métabolisme de la vitamine D : glucocorticostéroïdes, antiépileptiques, immunodépresseurs, antirétroviraux, antifongiques.
- Patients ayant déjà pris des compléments vitaminiques D par automédication avant le début de l'étude ou les sujets qui sont sous traitement à base de vitamine D au cours de l'étude sont également exclus.
- Femmes enceintes ou allaitantes.



Durant la période de notre étude, 37 sujets se sont présentés aux laboratoires ayant fait l'objet de notre enquête pour un dosage de la vitamine D. Cependant, 13 sujets ont été exclus de l'étude : dont 1 femme enceinte, 2 sujets souffrant d'insuffisance rénale, 4 sujets atteints de diabète type 1, et 6 sujets ayant déjà pris des suppléments en vitamine D. Notre population comporte donc 24 sujets.

### **V.2.3 Elaboration du questionnaire**

L'objectif de ce questionnaire, est de déterminer les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient être à l'origine de l'apparition de la pathologie.

### **V.2.4 Fiche de renseignement individuelle**

Cette étude est menée à l'aide d'une fiche de renseignement individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients diabétiques de type 2. Cette fiche se décline sous forme de plusieurs volets, à savoir

- **Volet 1 : Identification qui traite des données sociodémographiques**

- ✓ Nom, prénom ;
- ✓ Age, sexe ;
- ✓ Taille (cm), Poids(Kg),IMC

- **Volet 2 : Antécédents médicaux du patient et traitements associés**

- ✓ Supplémentation en vitamine D.
- ✓ Durée d'évolution du diabète.
- ✓ Type de traitement du diabète (ADO) (Insuline-ADO).
- ✓ Pigmentation de la peau.
- ✓ Exposition au soleil.
- ✓ Maladies associées (HTA, dyslipidémie, maladie cardiaque).

- **Volet 3 : Renseignements cliniques**

- ✓ Douleurs.
- ✓ Fatigue.
- ✓ Faiblesse musculaire.
- ✓ Fracture.

- **Volet 4 : Facteurs de risques**

- Antécédents familiaux (Diabète, HTA, Dyslipidémie, AVC, IDM, maladies auto-immune, insuffisance rénale).

### **V.3 Matériel biologique**

#### **V.3.1 Prélèvement sanguin**

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin, au niveau des veines du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparines, EDTA. Tous les tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise, puis centrifugés à 3000 tours/ min pendant 15 min.

Le plasma est obtenu et est conservé pour le dosage des paramètres biochimiques, et quelques marqueurs du statut oxydant/antioxydant.

#### **V.3.2 Matériel non biologique**

- Solutions et réactifs (Annexe..)
- Appareillage (Annexe..)
- Verrerie et autres (Annexe..)

#### **V.3.3 Description des automates**

- **Cobas 6000 Roche®**

L'analyseur Cobas 6000 Roche® est un système contrôlé par logiciel et entièrement automatisé, destiné à la chimie clinique et aux analyses immunologiques. Il est conçu pour les déterminations quantitatives et qualitatives in vitro à l'aide de tests variés. Il comprend une unité de contrôle, un convoyeur de racks cu 150 et deux modules d'analyses c501 et e601. Le module concerné par notre étude est le c501.

### **V.4 Démarche expérimentale**

#### **V.4.1 Méthodes de dosage des paramètres biochimiques**

##### **V.4.1.1 Dosage du glucose**

###### **Principe**

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine.

L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

#### **V.4.1.2 Dosage de l'urée**

##### **Principe**

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe (CIONA), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert:

L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

#### **V.4.1.3 Dosage de la créatinine**

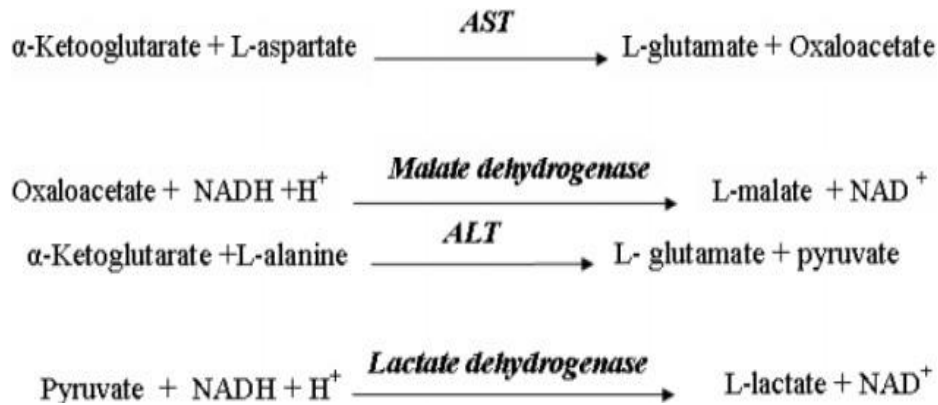
##### **Principe**

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de cette molécule avec le picrate de sodium selon la méthode décrite par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon testé.

#### **V.4.1.4 Dosage des transaminases**

Les transaminases (ou amino transférases) sont des enzymes hépatocytaires dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha aminé à un acide  $\alpha$ -cétonique. Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) AST et ALT.

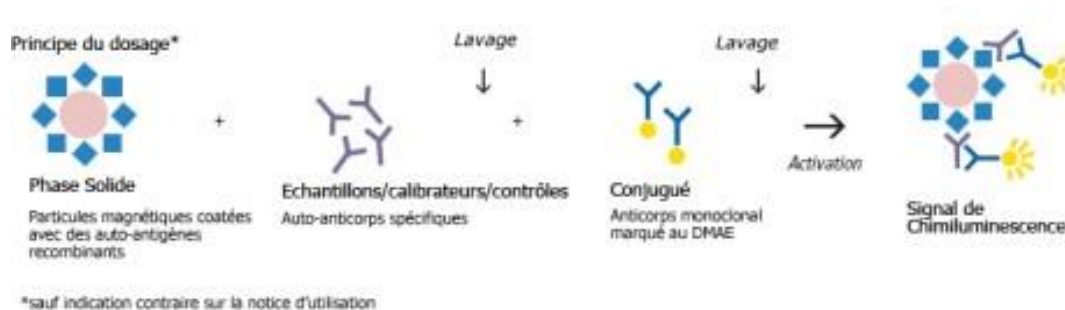
L'évaluation quantitative des transaminases dans le sérum est réalisée en utilisant des kits selon les réactions suivantes :



**Figure 11. Les réactions des transaminases**

#### V.4.1.5 Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D se fait avec la méthode de chimiluminescence (CMIA) par Compétition. L'échantillon prétraité est combiné avec un diluant de dosage et des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anti-vitamine D pour créer un mélange réactionnel. La vitamine D présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anti-vitamine D. Après incubation, un complexe conjugué biotinylé marqué à la vitamine D anti-Biotine acridinium est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison inoccupés des microparticules revêtues d'anti-vitamine D. Après lavage, des solutions de pré-déclenchement et de déclenchement sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimioluminescence résultante est mesurée en unités de lumière relative. La concentration de la vitamine D dans l'échantillon est indirectement proportionnelle à la quantité de lumière détectée.



**Figure 12. Principe de dosage par chimiluminescence.**

**Valeurs de références :** Vitamine D : 30 - 40 ng/mL

## **V.4.2 Méthodes de dosage des paramètres lipidiques**

### **V.4.2.1 Dosage du cholestérol total**

#### **Principe**

Le cholestérol total est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique. La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4-one-3 avec formation d'eau oxygénée : En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

### **V.4.2.2 Dosage du HDL-cholestérol**

#### **Principe**

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène. En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en  $\Delta^4$ -cholesténone avec formation d'eau oxygénée. Cette méthode directe de dosage du cholestérol HDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec une erreur analytique globale de 13%. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

### V.4.2.3 Détermination de la teneur de LDL-cholestérol

#### V.4.2.4 Principe

La détermination du LDL-cholestérol est majoritairement réalisée par la formule de Friedewald dont les limites sont bien connues, car la méthode de référence par ultracentrifugation est difficilement réalisable en routine de par sa durée de réalisation et l'investissement technique important.

La concentration de LDL-Cholestérol (g/L) =  $CT - HDL\ cholestérol - TG / 5$

#### V.4.2.5 Dosage des triglycérides

##### Principe

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycerol-3- phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p- chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé (Janssens, 2006).

### V.4.3 Dosage des ionogrammes sanguin

#### V.4.3.1 Dosage de calcium

Le dosage se fait par une méthode manuelle ou automatique. Pour notre étude, on a utilisé l'automate uniquement.

##### ✓ Méthode de calcium ARSENAZO automate

ELITech clinical systems calcium ARSENAZO est utilisé pour le dosage quantitatif in vitro du calcium total dans les échantillons humains de sérum, plasma et urine.

- ✓ **Principe** : En milieu neutre, le Ca<sup>2+</sup> forme avec l'arsenazo III acide 2,7-(bis (2- arsonophénylazo)) -1,8- dihydroxynaphtalène-3,6-disulfonique+, un complexe bleu dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en calcium total dans l'échantillon.

- ✓ **Réactif** : Réactif R : tampon Mes, pH = 6.5 100mmol/L, ARSENAZO III → 160 200µmol/L. (ce réactif est prêt à l'emploi).
- ✓ **Echantillon** : Sérum (ou plasma). Le calcium total dans le sérum est stable → à température ambiante pendant 7 jours, à 2-8°C pendant 3 semaines et congelé à -20°C pendant 8 mois.
- ✓ **Automate** : Associé avec un ordinateur qui contient un logiciel qui permet → de calculer et d'afficher les résultats directement.

#### V.4.3.2 Dosage du phosphore

La méthode ELITech clinical systems phosphorus ARSENAZO est utilisée pour le dosage quantitatif in vitro du phosphore inorganique dans les échantillons humains de sérum, plasma et urine.

#### ✓ Principe

Le phosphore inorganique est dosé suivant la réaction :

Phosphore Molybdate d'ammonium + acide sulfurique → phosphomolybdate

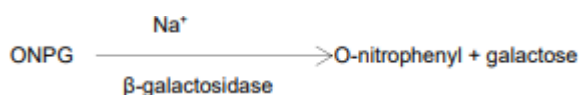
#### ✓ Matériel Réactifs (prêts à l'emploi)

- Réactif R : acide sulfurique 210 mmol/L, molybdate d'ammonium 650 µmol/L.
- Standard (std): phosphore 5 mg/dL, 1.61mmol/L.

- ✓ **Echantillon** : sérum non hémolysé de patient à jeun de préférence.
- ✓ **Automate** : associé à un ordinateur qui contient un logiciel qui permet de calculer et d'afficher les résultats directement.

#### V.4.3.23 Dosage de sodium

Le sodium est déterminé de manière enzymatique par une activité de β-galactosidase dépendante du sodium avec l'ONPG comme substrat. L'absorbance à 405 nm de l'ortho-nitrophényle est proportionnelle à la concentration en sodium.



**ONPG** = o-nitrophenyl -β-D-galactopiranosé.

✓ **Echantillon** : Sérum, le sodium est stable pendant au moins 24 heures à température ambiante et 2 semaines au réfrigérateur.

✓ **Protocole**

1. Placer les réactifs et les échantillons à température ambiante.

2. Pipeter dans les tubes étiquetés:

TUBES	Blanc	Chantillon	CAL
Reactif R1.	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL
Echantillon	-	40 µL	-
CAL Standard	-	-	40 µL
Reactif R2.	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL

3. Mélanger, incuber pendant 1 minute à 37°C et Lire l'absorbance (A1) à 405 nm.

4. Mélanger, incuber pendant 2 minutes à 37°C et Lire l'absorbance (A2) à 405 nm.

✓ **VALEURS DE REFERENCE : 136-146 mmol/L**

**V.4.3.4 Dosage de potassium**

✓ **Principe** : Le potassium est déterminé de façon spectrophotométrique par un système de dosage du couplage cinétique utilisant de la pyruvate kinase dépendante du potassium. La pyruvate générée est convertie en lactate accompagnant une conversion d'analogue de NADH en analogue de NAD. La diminution correspondante de la densité optique à 380 nm est proportionnelle à la concentration en potassium dans le sérum.

✓ **Préparation des réactifs** : Les réactifs sont fournis sous forme liquide prête à l'emploi.

✓ **Echantillon** : Sérum clair non hémolysé, séparé immédiatement du coagulât.

Aucune manipulation particulière et aucun prétraitement ne sont nécessaires.

Prélever les échantillons de façon à effectuer le test le plus rapidement possible et dans les 5 jours après le prélèvement.

✓ **Protocole**

1. Placer les réactifs et les échantillons à température ambiante.

2. Pipeter dans les tubes étiquetés:



TUBES	Blanc	Echantillon	CAL.
Reactif R1.	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL
Echantillon	-	25 µL	-
CAL.Standard	-	-	25 µL

3. Mélanger et laisser reposer les tubes 5 minute à 37°C.

4. Pipeter dans les tubes étiquetés:

Reactif R2	250 µL	250 µL	250 µL
------------	--------	--------	--------

5. Mélanger, incuber pendant 1 minutes à 37°C et Lire l'absorbance (A1) à 405 nm.

6. Mélanger, incuber pendant 3 minutes à 37°C et Lire l'absorbance (A2) à 405 nm.

✓ **VALEURS DE REFERENCE : 3.5 to 5.1 mM.**

#### V.4.3.5 Dosage de clore

✓ **Principe** : Les ions chlorure présents dans l'échantillon déplacent quantitativement le thiocyanate du thiocyanate mercurique. L'ion thiocyanate libéré réagit avec l'ion ferrique en formant un complexe rouge ferrique-thiocyanate proportionnel à la concentration de chlorure présent dans l'échantillon.

✓ **Protocole**

1- Amener les réactifs et les échantillons à température ambiante.

2- Pipeter dans des tubes à essai étiquetés :

TUBES	Blank	Sample	CAL. Standard
R1.Reagent	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL
Sample	-	10 µL	-
CAL.Standard	-	-	10 µL

3-Mélangez doucement par inversion une ou deux fois. Ne pas secouer ou remuer vigoureusement.

4-Incuber le mélange pendant 5 ou 10 minutes à une température constante choisie entre 25 et 37°C.

5-Lire l'absorbance (**A**) des échantillons et de l'étalon à **470 ± 10 nm** par rapport au blanc de réactif.

La couleur est stable pendant environ 2 heures, à température ambiante, à l'abri de la lumière.

✓ **VALEUR DE REFERENCE : 100 et 110 mmol/l.**

#### **V.4.4 Evaluation du statut oxydant/antioxydant**

##### **V.4.4.1 Dosage de malondialdéhyde (MDA) :(Nourooz-Zadeh et al., 1996).**

✓ **Principe**

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA.

✓ **Mode opératoire**

Le principe consiste à mettre 100 µl de plasma en présence de 100 µl de TBA 0,67% ; et de 500 µl de TCA 20% ; vortexer et incuber au bain-marie à 100°C pendant 20 min ; après centrifugation à 6000 t/min pendant 10 min ; on récupère le surnageant et on lit la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H<sub>2</sub>O distillée) à 532 nm.

✓ **Expression des résultats**

Calculer la concentration de MDA en utilisant le coefficient d'extinction  $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5$  mol<sup>-1</sup>.L.cm<sup>-1</sup>. Par l'équation suivante : [Malondialdéhyde] en µmol/L = **DO /  $\epsilon \cdot l$**

**DO:**Densité optique

**$\epsilon$ :**coefficient d'extinction

**l:** le trajet (longueur de la cuve) qu'est égale à 1cm.

##### **V.4.4.1 Dosage de la vitamine C : (Jacota et Dani, 1982).**

✓ **Principe**

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de **(Jacota et Dani, 1982)**

Utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant.

La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon.

**a) Mode opératoire**

❖ **Pour la gamme étalon**

- Pour chaque solution de la gamme, prendre 0.75 ml de la solution et ajouter 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
- Vortexer et incuber pendant 15 min à T° ambiante, puis lire les DO à 760 nm).

❖ **Pour les échantillons**

1. 1 ml plasma + 0.5 ml de la solution TCA à 10%.
2. Vortexer, placer les tubes dans un bain à glace pendant 30 min.
3. Centrifuger à 3000 t/min pendant 10 min.
4. Prélever 0.75 ml du surnageant auxquels on ajoute 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
5. Vortexer et incuber pendant 15 min à T° ambiante ;
6. Lire la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H<sub>2</sub>O distillée) à 769 nm

**b) Expression des résultats**

La concentration de la vitamine c est déterminée à partir de la courbe d'étalon.

**V.5 Analyse statistique**

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et patients diabétique type 2 est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à \* P < 0,05, très significatives à \*\* P < 0,001 et hautement significatives à \*\*\* P < 0,001. Des corrélations au sein de la même population, sont effectuées entre la vitamine D et les différents paramètres étudiés, les corrélation sont réalisées par un logiciel XLSTAT et Python (annexe).

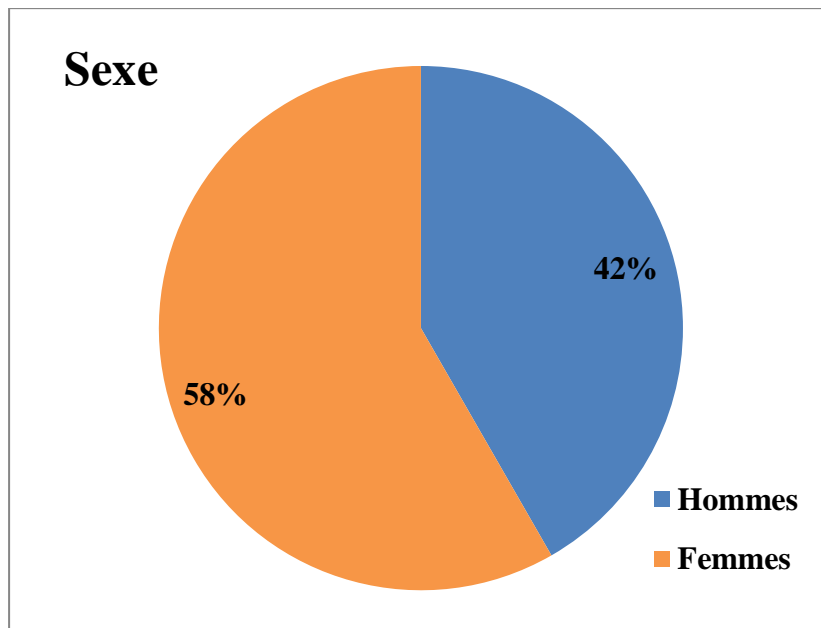
## VI. Résultats

### VI.1 Interprétation des résultats

L'échantillonnage est constitué de 44 sujets, dont 24 sujets sont atteints du diabète de type 2. Les résultats ont permis de faire les répartitions suivantes.

#### VI.1.1 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

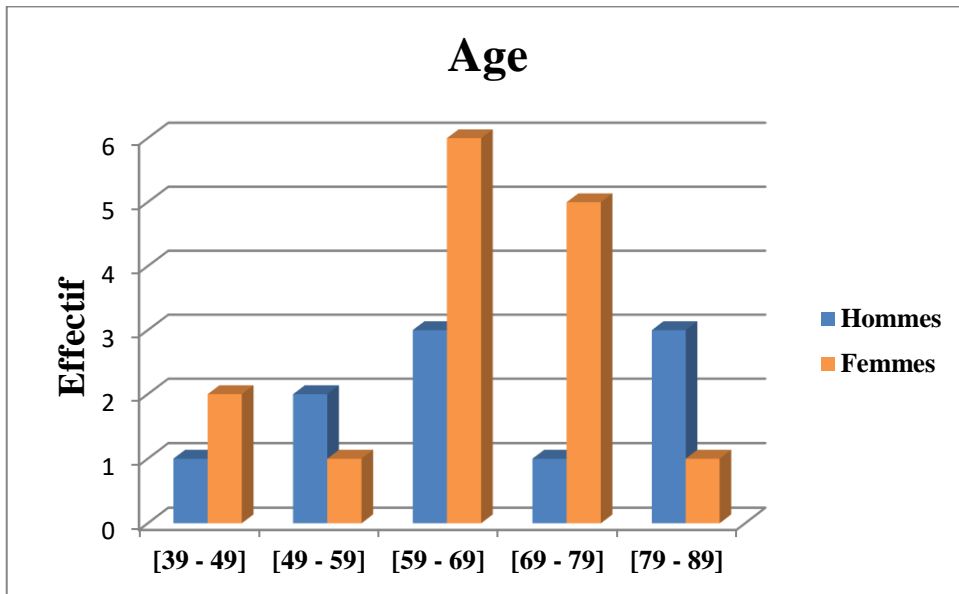
Dans notre échantillonnage, on a une prédominance du sexe féminin, avec un pourcentage de 58,3% pour les femmes et 41,7% pour les hommes (**Figure 13**).



**Figure 13. Pourcentage des patients selon le sexe.**

La prévalence de la maladie du diabète type 2 est plus élevée chez les femmes (58.3%) que les hommes (41.7%). En se basant sur la répartition par âge des patients (Figure 14), nous avons remarqué que les tranches d'âge les plus touchées sont [59-69] ans, [69-79]ans avec (24,98%,20,82%) chez les femmes ainsi que les hommes de 59 à 69 ans et de 79 à 89 ans avec (12,51%).

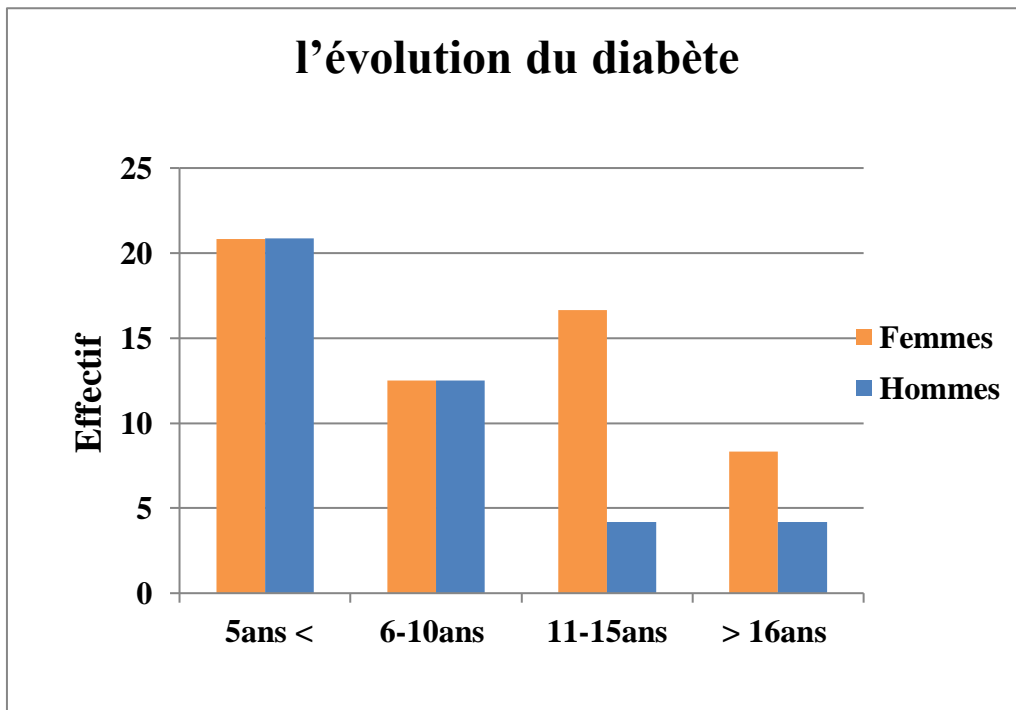
Cependant, la prévalence de la maladie dans les tranches d'âge [39-49],[49 - 59] et est relativement faible, avec (8,32% ,0%) chez les femmes et (4,17% , 8,34%) respectivement pour les hommes.



**Figure 14. Répartition des patients selon l'âge et le sexe.**

### VI.1.2 Répartition des patients selon l'évolution du diabète

Cette répartition montre une prédominance féminine pour une durée d'évolution de 11-15ans, la moyenne pour l'ancienneté du diabète de type 2 de notre population a été de 12,5 ans avec une durée minimale de deux mois et maximale de 30ans (Figure 15).



**Figure 15. Répartition des patients selon l'évolution du diabète et sexe.**

### VI.1.3 Répartition des patients selon IMC

Selon les résultats de l'indice de masse corporelle IMC (**Figure 16**) nous constatons que les patients les plus touchés par le DT2 sont obèses ( $IMC > 30$ )(45,83%) dont 16,68 % des hommes et 29,15 % des femmes. Tandis que 29,16% des cas sont en surpoids ( $25 < IMC < 30$ ), notamment 12,51% des hommes et 16,65% des femmes.

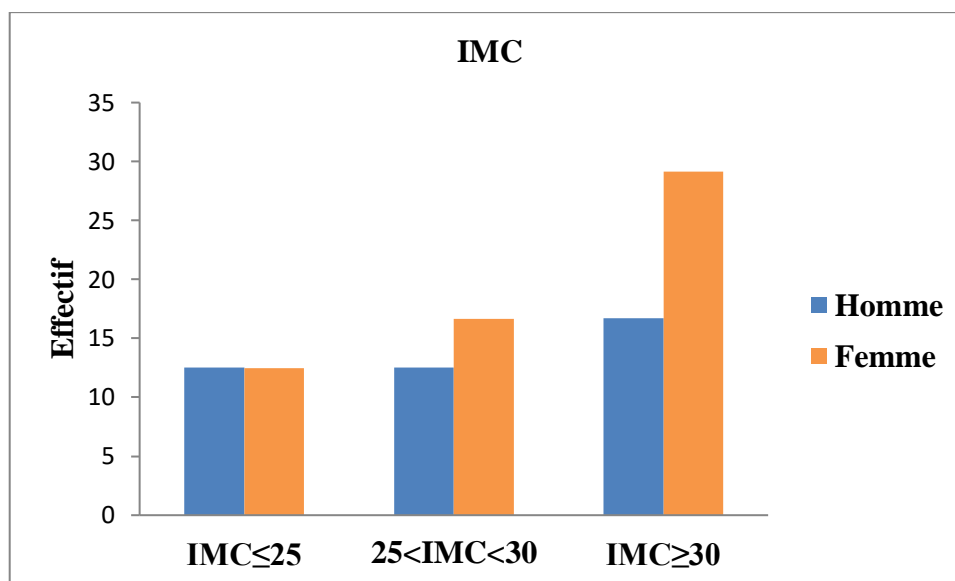


Figure 16 : Répartition des patients selon IMC.

### VI.1.4 Répartition des patients selon la pigmentation de la peau

D'après notre étude, nous constatons une prédominance féminine avec une peau blanche de 24,89% tandis que la peau mate prédomine chez les hommes avec 29,19% (**Figure 17**).

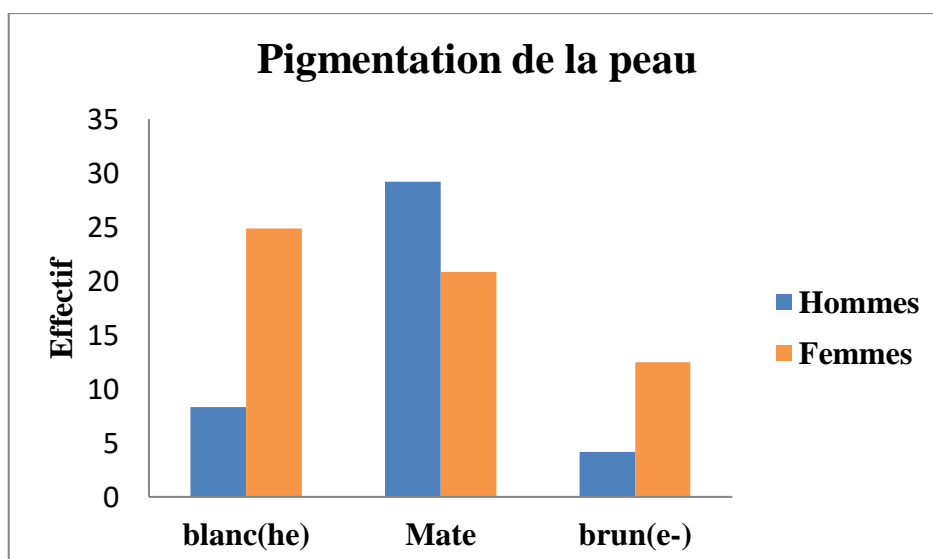


Figure 17 : Répartition des patients selon la pigmentation de la peau.

### VI.1.5 Répartition des patients selon le traitement

Dans notre étude, 41,7 % des patients sont sous antidiabétiques oraux (ADO) notamment 33,31% des femmes et 8,43% des hommes, alors que 20,8% des patients suivent des antidiabétiques oraux associés à des injections d'insuline dont 8,32% des femmes et 12,51% des hommes, tandis que 16,7 % sont sous insuline avec 12,49% des femmes et 4,17% des hommes, cependant une minorité des diabétiques qui ne suivent aucun traitement (**Figure17**).

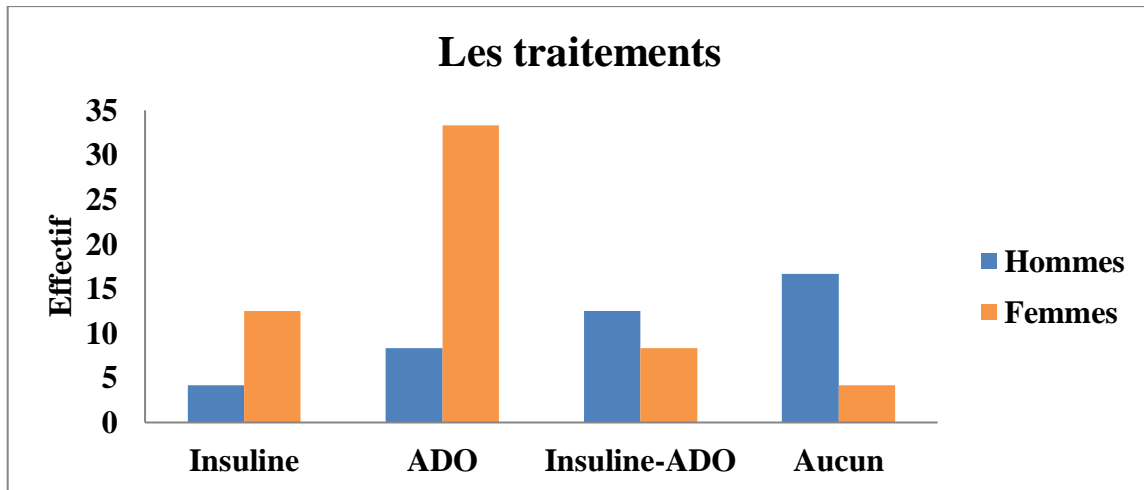


Figure 18 : Répartition des patients selon les traitements et le sexe.

### VI.1.6 Répartition des patients selon les pathologies associées

La grande majorité des patients diabétiques présente une prédominance de l'HTA, dont 41,64% des femmes sont hypertendus comparant aux hommes (29,19%), Notamment 12,49% des femmes ont une cardiopathie tandis que 8,34% des hommes sont atteints, mais aussi sont touchés par une dyslipidémie avec 8,34% et 4,16% chez les femmes. Cependant 20,83% des sujets ne présente aucune pathologie dont 12,49% des femmes et 8,34% des hommes.

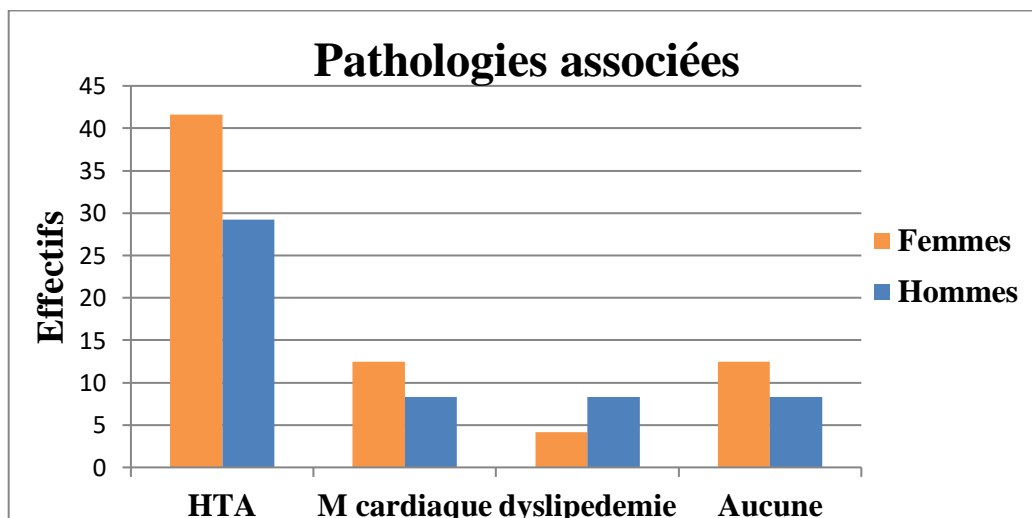


Figure 19 : Répartition des patients selon les pathologies associées.

### VI.1.7 Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Le facteur génétique représente l'une des principales causes de la maladie du diabète type 2. D'après la figure 20, les antécédents familiaux chez le sexe masculin avaient : le diabète (20,85%) l'HTA (12.51%), maladie auto-immune et dyslipidémie avec (4.17%).

Concernant le sexe féminin, les antécédents familiaux présentaient : le diabète (33,31%) l'HTA (29.15%), maladie auto-immune (12.49%) et dyslipidémie (4.16%).

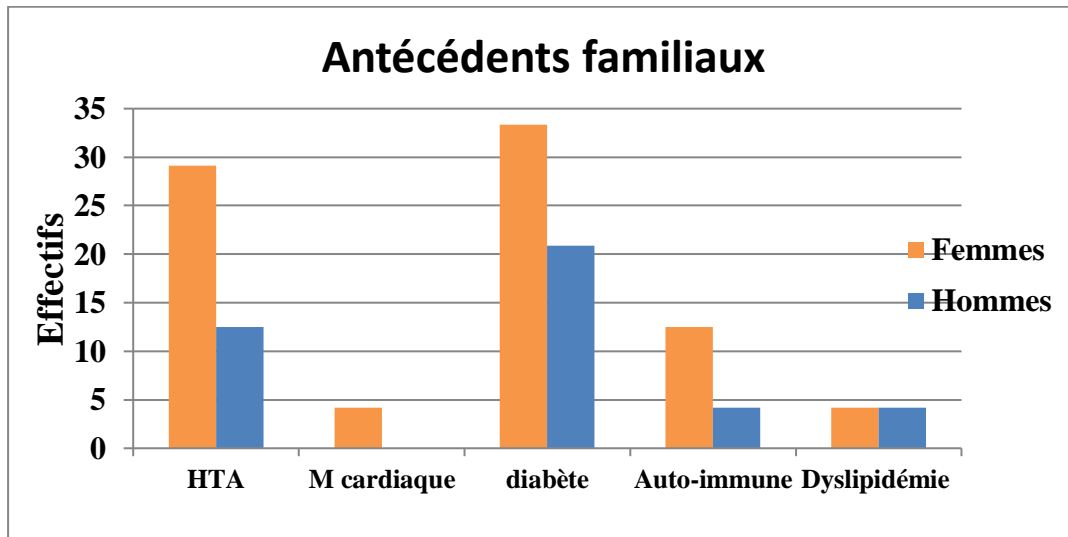


Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

### VI.1.8 Répartition des patients selon les renseignements cliniques

Selon notre étude, toute la population présente une fatigue (100%) avec une prédominance chez les femmes 58,3% en revanche 41,66% souffrent des douleurs et de faiblesse musculaire (33,33%), cependant une minorité des femmes présentent des fractures (8,32%) (Figure 21).

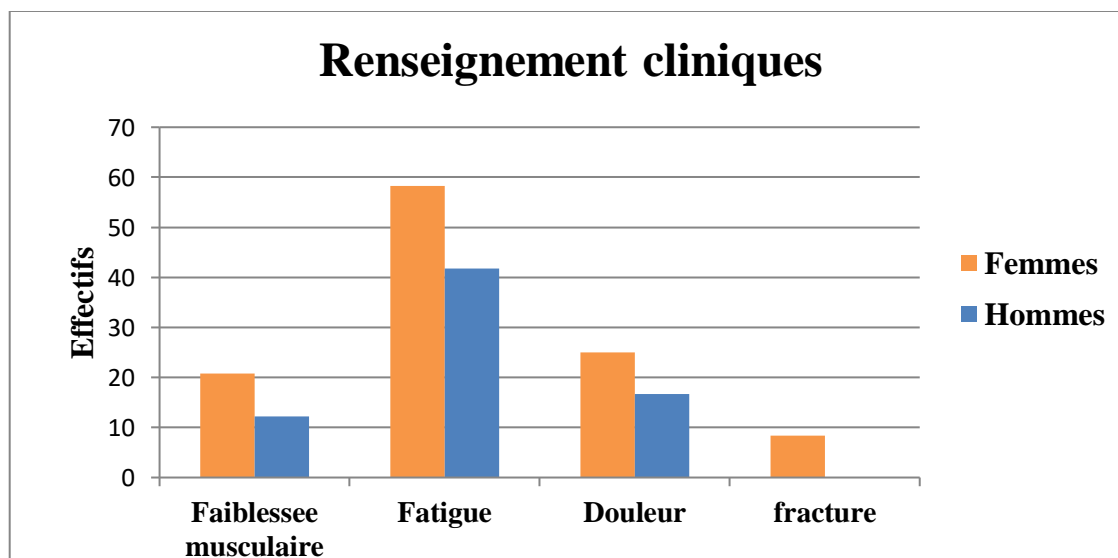


Figure 21 : Répartition des patients selon les renseignements cliniques.



## VI.2 Paramètres biochimiques plasmatiques chez les témoins et les diabétiques

### VI.2.1 Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques et les témoins (Figure 22)

Nous rappelons que le taux normal de la glycémie est limité entre 0,70g/L -1,10g/L.

La figure 22 montre que la valeur moyenne de la glycémie chez les diabétiques est de  $(1,69 \pm 0,48)$  g/L, par contre chez les témoins, elle est de  $(0,92 \pm 0,15)$ g/L. Donc comparativement aux sujets témoins, les diabétiques de type 2 présentent une hyperglycémie, et il existe une différence hautement significative chez les diabétiques de type2 comparés à leurs témoins sains ( $p < 0,001^{**}$ ).

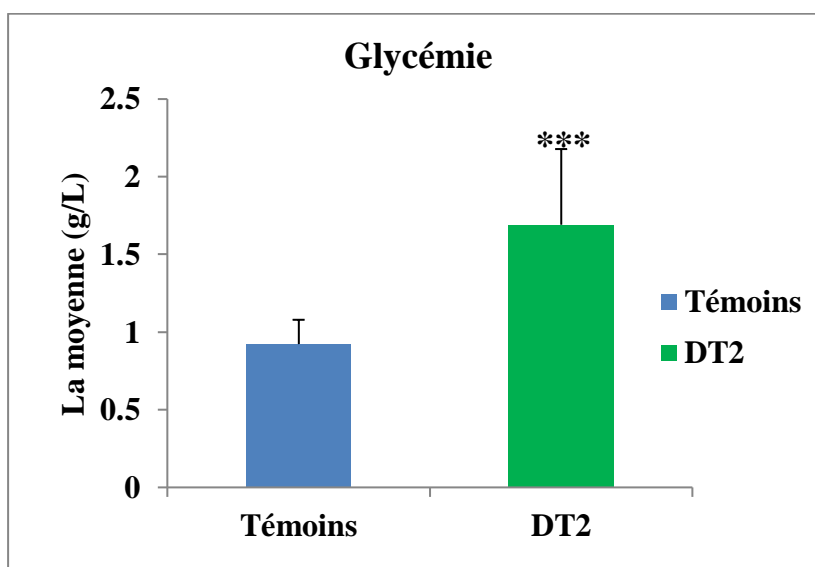
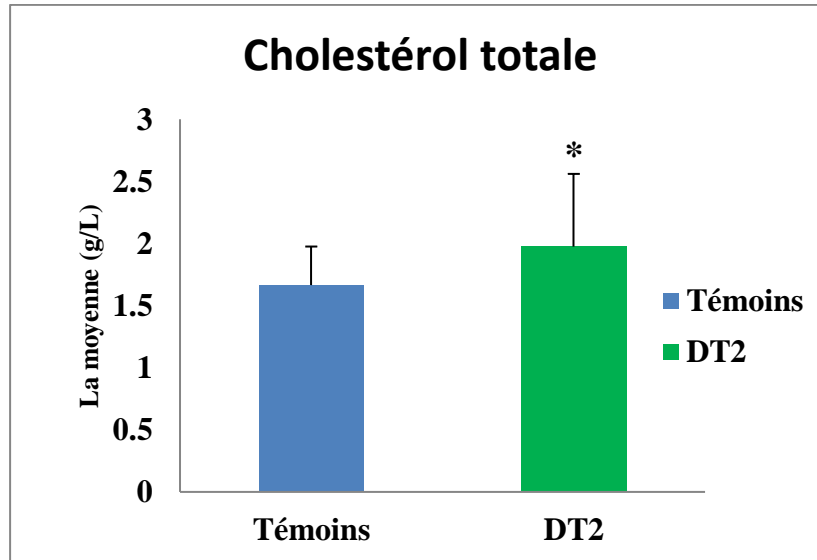


Figure 22 : Valeurs moyennes de glucose chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

### VI.2.2 Teneurs plasmatiques en cholestérol total chez les diabétiques et les témoins (Figure 23)

Nous rappelons que le taux normal du cholestérol total est varié entre 1,40- 2,20 g/L.

D'après les résultats représentés par la figure 23, nous constatons que le taux moyen de cholestérol total est élevé chez les diabétiques par rapport aux témoins avec des valeurs  $(1,97 \pm 0,58)$  g/L et  $(1,66 \pm 0,3)$  g/L. Donc comparativement aux sujets témoins, les diabétiques de type 2 présentent une hypercholestérolémie, et il existe une différence significative entre les diabétiques de type 2 et les témoins sains ( $P < 0,05^*$ ).

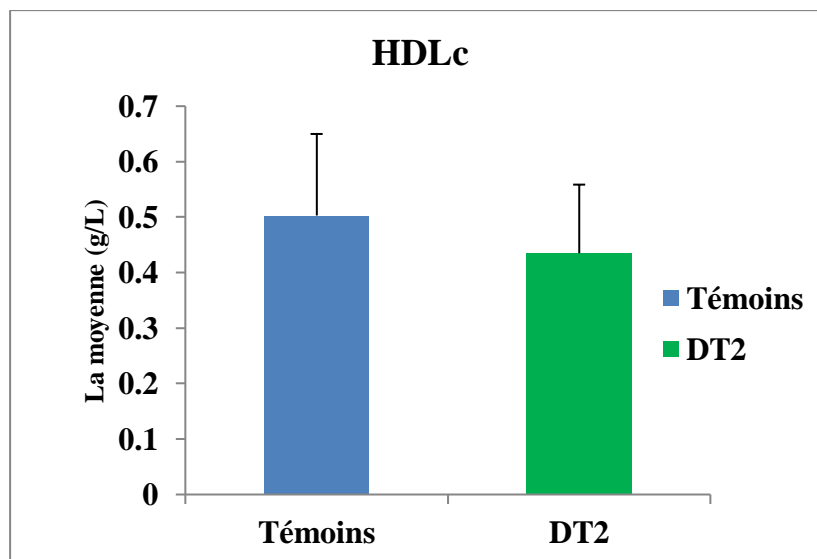


**Figure 23 : Valeurs moyennes du cholestérol total chez les diabétiques de type 2 et les témoins.**

### VI.2.3 Teneurs plasmatiques en cholestérol-HDL chez les diabétiques et les témoins (Figure 24)

Nous rappelons que le taux normal de cholestérol-HDL est  $>0,40$  g/L.

La comparaison entre les témoins sains et les diabétiques de type 2 représentés par la Figure 24, n'a montré aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) du taux de cholestérol-HDL chez les diabétiques ( $0,43 \pm 0,12$ ) g/L par rapport aux témoins ( $0,5 \pm 0,14$ ) g/L.



**Figure 24 : Valeurs moyennes du HDL-c chez les diabétiques de type 2 et les témoins.**

#### VI.2.4 Teneurs plasmatiques en cholestérol-LDL chez les diabétiques et les témoins (Figure 25)

Nous rappelons que le taux normal de cholestérol-LDL est  $<1,60$  g/L.

D'après les résultats présentés par la figure 15, nous remarquons que le taux de C-LDL chez les diabétiques est de  $(1,31 \pm 0,38)$  g/L, contre  $(1,03 \pm 0,29)$  g/L pour les témoins (Figure 25), donc il y a une différence significative ( $P < 0,05^*$ ) entre les diabétiques de type 2 et les témoins sains.

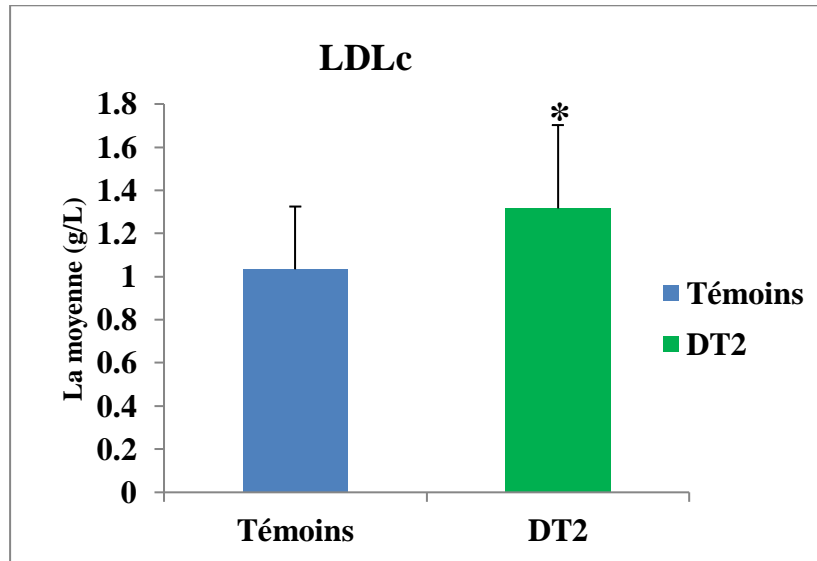


Figure 25 : Valeurs moyennes du LDLc chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

#### VI.2.5 Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les diabétiques et les témoins (Figure 26)

Nous rappelons que le taux normal des triglycérides est limité entre  $0,60$  g/L -  $1,60$  g/L.

Les résultats de la figure 26 montre que la triglycéridémie est significativement élevée ( $***P < 0,001$ ) entre les diabétiques de type 2 par rapport aux sujets sains  $(1,45 \pm 0,53)$  g/L contre  $(0,95 \pm 0,34)$  g/L respectivement, Donc comparativement aux sujets témoins, les diabétiques de type 2 présentent un hypertriglycéridémie.

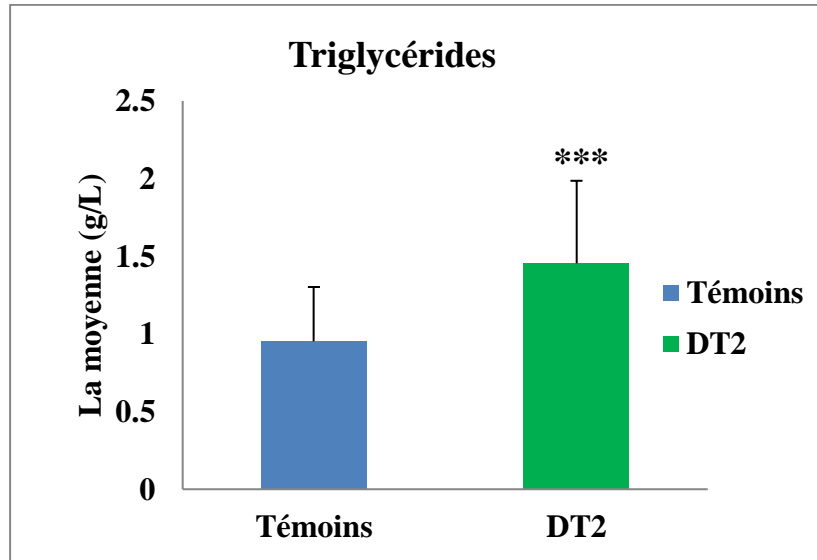


Figure 26 : Valeurs moyennes du Triglycérides chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

#### VI.2.6 Teneurs plasmatiques en urée chez les diabétiques et les témoins (Figure 27)

Nous rappelons que le taux normal de l'urée est limité entre 0,15 g/L - 0,50 g/L.

La figure 27 montre une augmentation significative ( $P < 0,01^{**}$ ) de la valeur moyenne de l'urée chez les diabétiques ( $0,48 \pm 0,21$  g/L) par rapport aux personnes témoins ( $0,32 \pm 0,1$  g/L).

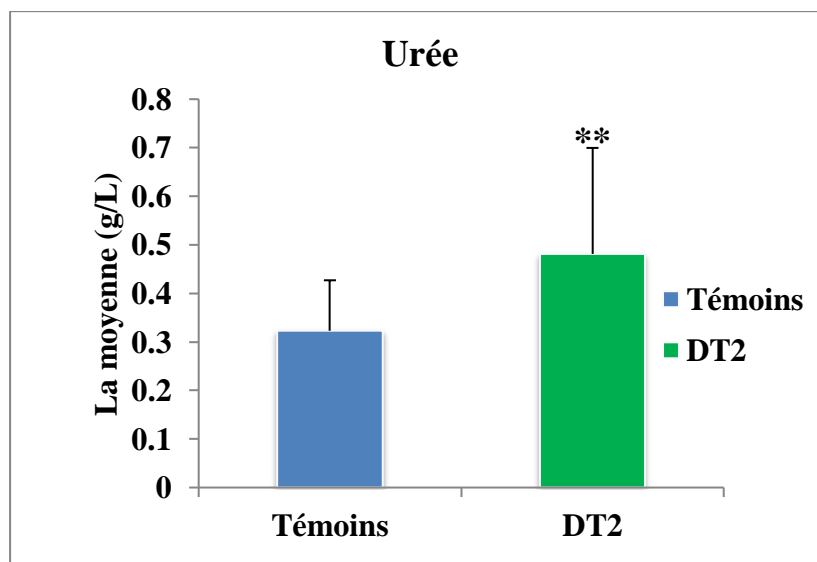


Figure 27 : Valeurs moyennes du Triglycérides chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

#### VI.2.7 Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques et les témoins (Figure 28)

Nous rappelons que le taux normal de la créatinémie est limité entre 7 mg/L - 14 mg/L.

La figure 28 montre une augmentation significative en créatinine ( $P < 0,05^*$ ) chez les diabétiques ( $11,95 \pm 3,69$ ) mg /L par rapport à leurs témoins ( $9,7 \pm 2,05$ ) mg/L..

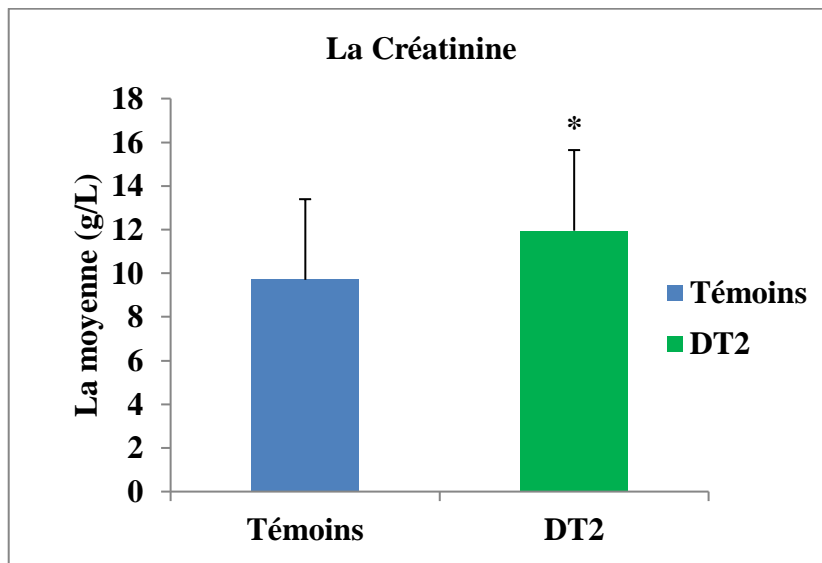


Figure 28 : Valeurs moyennes du créatinine chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

#### VI.2.8 Teneurs plasmatiques en transaminases ASAT chez les diabétiques et les témoins (Figure 29)

Nous rappelons que le taux normal des transaminases ASAT est inférieur à 41 u/L.

La figure 29 montre que la valeur moyenne des transaminases ASAT chez les diabétiques est de ( $26,72 \pm 7,24$ ) u/L, et chez les témoins ( $27,55 \pm 5,99$ ) u/L. Donc comparativement aux sujets témoins, les diabétiques de type 2 présentent un taux élevé de l'ASAT, mais il n'existe pas une différence significative entre les diabétiques de type 2 et les témoins sains ( $P > 0,05$ ).

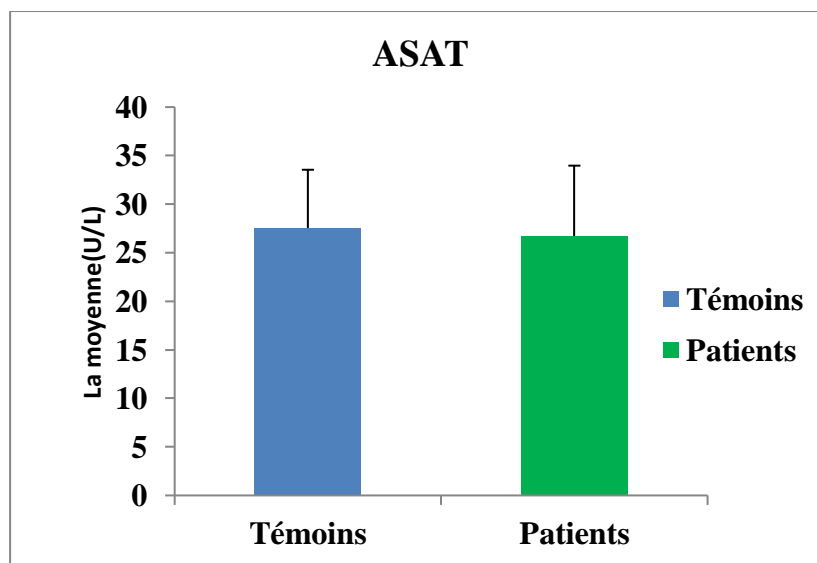


Figure 29 : Valeurs moyennes du ASAT chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

### VI.2.9 Teneurs plasmatiques en transaminases ALAT chez les diabétiques et les témoins (Figure 30)

Nous rappelons que le taux normal des transaminases ALAT est inférieur à 41 u/L.

La figure 30 montre que la valeur moyenne des transaminases ALAT chez les diabétiques est de  $(25,02 \pm 8,88)$  u/L, contre les témoins  $(26,85 \pm 4,93)$  u/L. Donc comparativement aux sujets témoins, les diabétiques de type 2 présentent un taux diminué d'ALAT, mais il n'existe pas une différence significative entre les diabétiques de type 2 et les témoins sains ( $P > 0,05$ ).

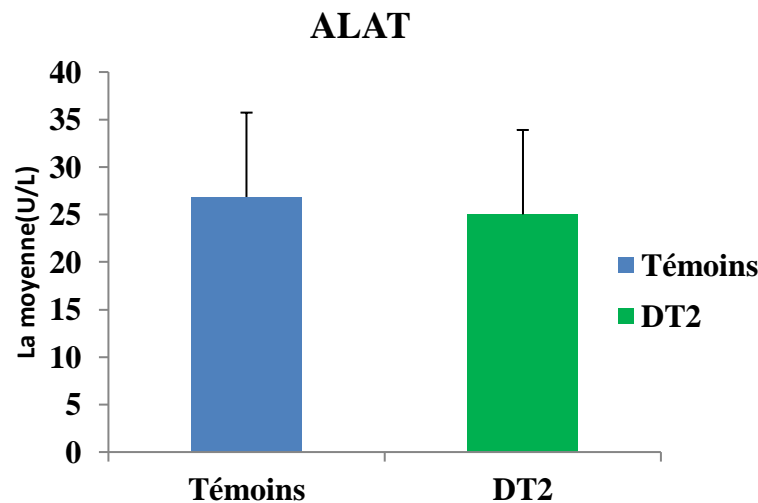


Figure 30 : Valeurs moyennes du ALAT chez les diabétiques de type 2 et les témoins.

### VI.2.10 Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D chez les diabétiques

Notre population présente un taux moyen de vitamine D  $(26,32 \pm 14,04)$  ng/ml avec un maximum de 57,85 ng/ml et un minimum de 9 ng/ml (Figure 31).

Notamment 37,5% des sujets présentent un taux souhaitable de la 25OHD ( $>30$  ng/ml) dont 20,82% des femmes et 16,68% des hommes, tandis que 54,16% ont une insuffisance de la 25OHD compris entre 10 et 30 ng/ml (29,15% des femmes et 25,02% des hommes), alors que seulement 8,33% présentent une carence en vitamine D avec une prédominance féminine (Figure 32).

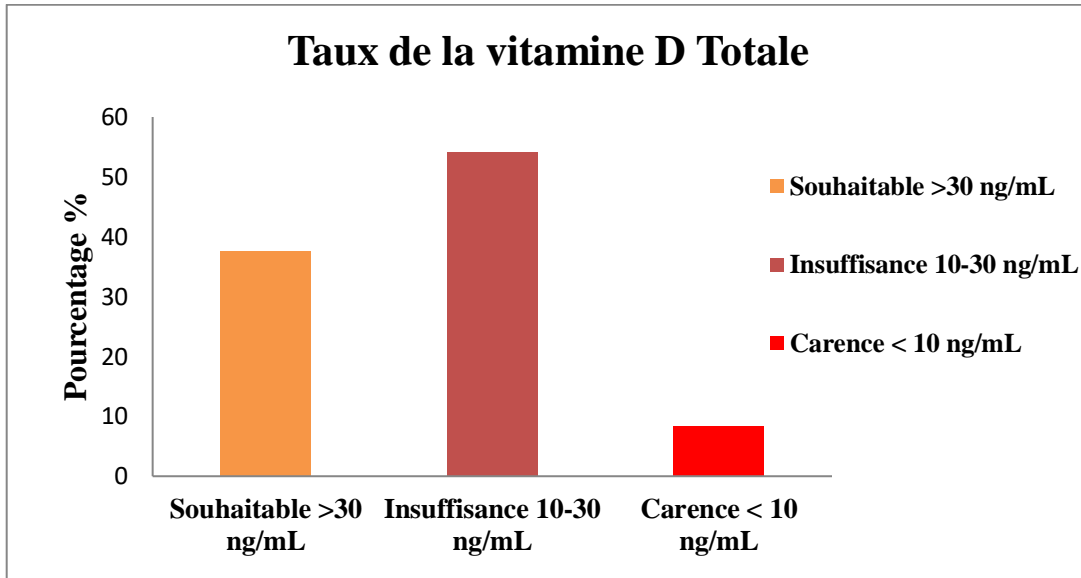


Figure 31 : Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D.

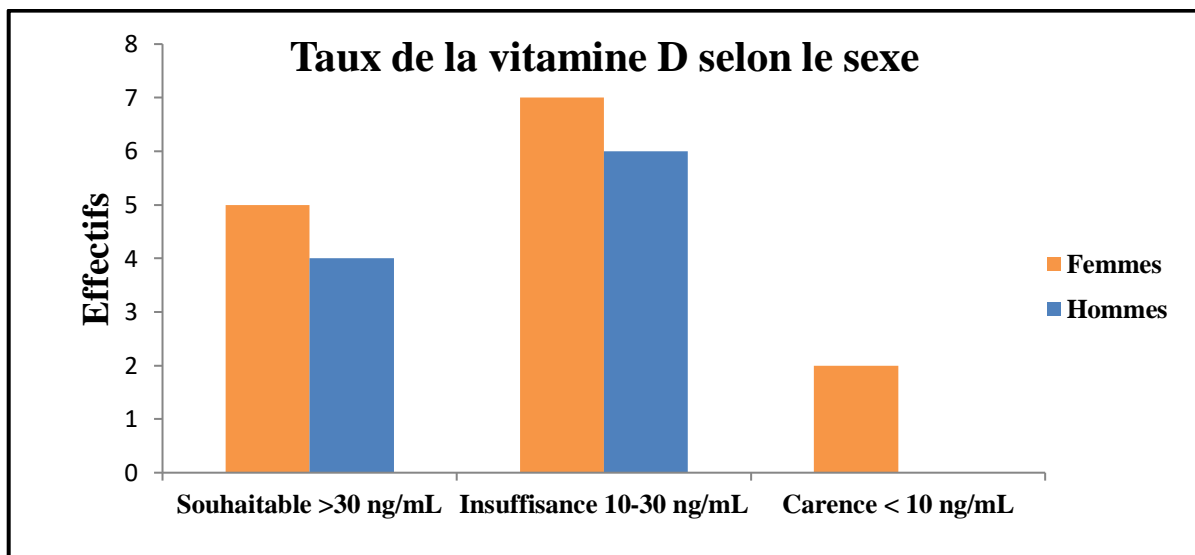


Figure 32 : Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D selon le sexe.

### VI.3 Taux d'ionogramme Sanguins chez les diabétiques

La majorité des sujets inclus dans l'étude avait une calcémie, phosphorémie, potassium, sodium et clore normal avec des concentrations compris entre (81-104mg/l, 25-46mg/ 3,6-5 mmol/l, 1, 136-145mg/l, 98-107 mmol/L) respectivement (Figure 33).

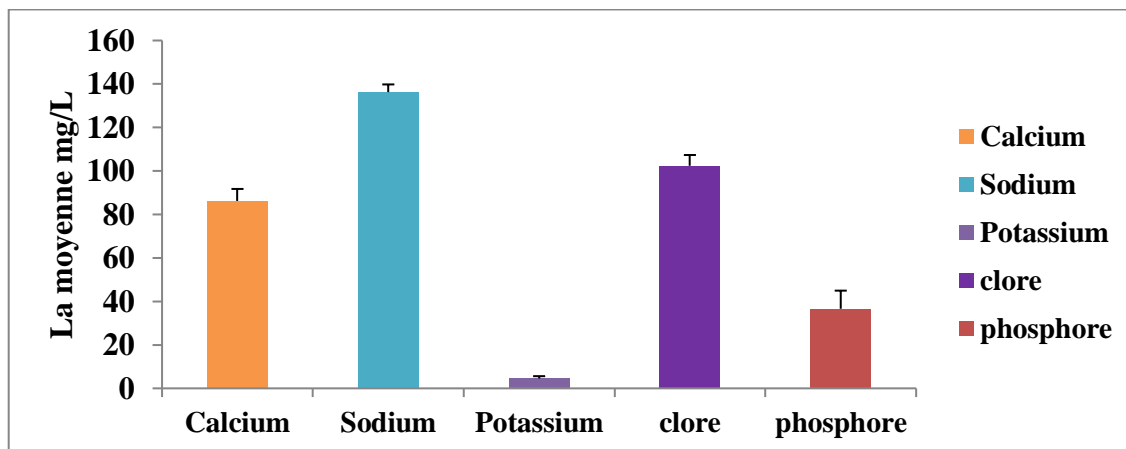


Figure 33 : Répartition des patients selon le taux d'ionogramme sanguin.

#### VI.4 Les paramètres de stress oxydant

##### VI.4.1 Teneurs plasmatiques en Malondialdéhyde (MDA) chez les témoins et les diabétiques type 2

Comme le montre la figure 33, nous constatons que les teneurs en MDA plasmatiques montrent une augmentation très significative chez les diabétique de type 2 ( $2.27 \pm 0.63$ ) comparés à leurs témoins ( $1.7 \pm 0.45$ ).

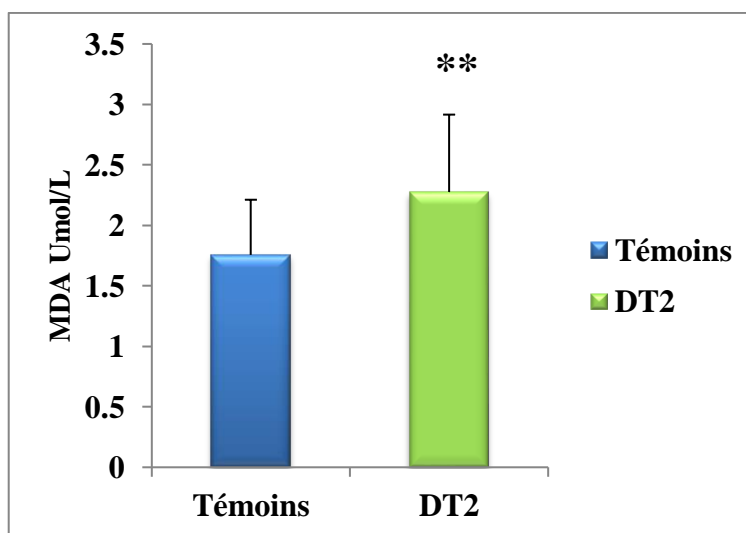


Figure 34 : Teneurs plasmatiques en MDA chez les témoins et les diabétiques type 2.

##### VI.4.2 Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les diabétiques type 2

Concernant les teneurs en vitamine C, les résultats montrent une diminution hautement significative chez les patients diabétiques comparés aux témoins (**Figure 35**)



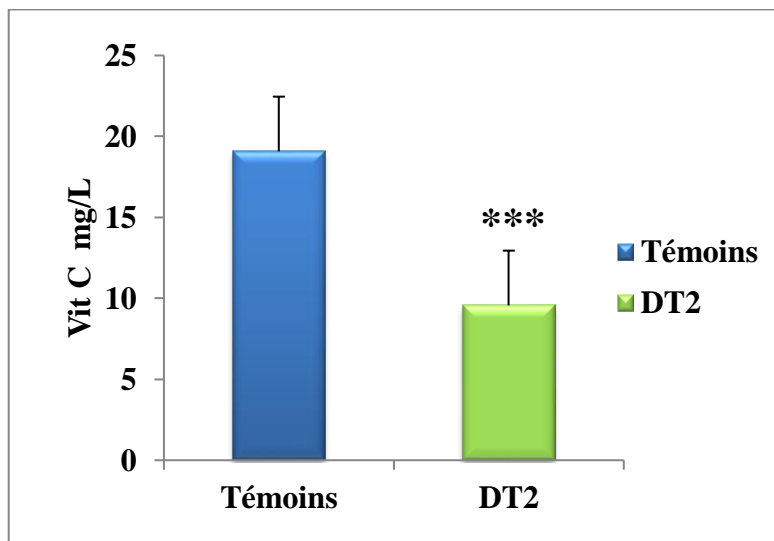


Figure 35 : Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les DT2.

### II.1 La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres

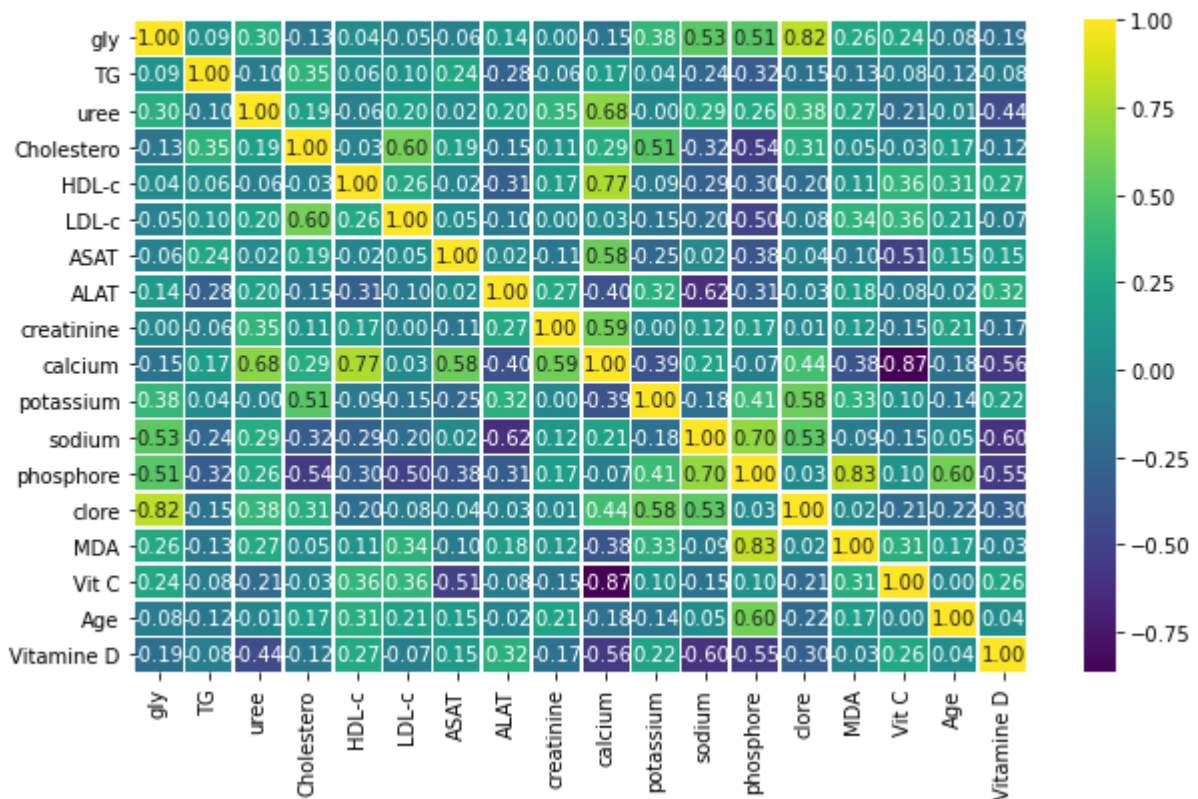


Figure 36 : Matrice de corrélation des différents paramètres biochimiques du stress oxydants et quelques ions réalisés par logiciel python.

### **II.1.1 La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres biochimiques (Figures 36)**

Comme la **figure 36**, il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre les taux sériques en vitamine D et les différents paramètres biologiques ( $p > 0.05$ ) à savoir la glycémie à jeun, le profil lipidique (CT, TG, HDL-c, LDL-c), créatinine, ALAT et ASAT. Toutefois, on note une corrélation négative ( $r = -0.44$ ) et significative ( $p = 0.034$ ) entre la vitamine D et l'urée.

Une légère corrélation négative non significative a été trouvée entre le 25(OH) D plasmatique et la glycémie (19%), le cholestérol (12%), et la créatinine (17%), tandis qu'une très faible corrélation négative non significative a été détectée entre le 25(OH) D plasmatique, les triglycérides (8%) et LDL (7%).

En revanche une légère corrélation positive non significative est trouvée entre 25(OH) D plasmatique et l'HDL-c (27%), ASAT (15%) ainsi qu'avec ALAT (32%).

### **II.1.2 La relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres d'ionogramme sanguin, MDA et vitamine C (Figure 36)**

Une forte corrélation négative non significative trouvée entre 25(OH) D plasmatique et le sodium (60%), le calcium (56%) et le phosphore (55%), tant dis qu'une légère corrélation positive non significative avec le potassium (22%) et la vitamine C (26%). En revanche une corrélation négative non significative avec le chlore (30%). Cependant une très faible corrélation détectée entre le statut vitaminique D et MDA (**Figure 36**).

### **VI.5.3 La comparaison de Hypovitaminose D et différents paramètres biologiques chez les patients diabétique**

La comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques entre les patients carencés et ceux non carencés en vitamine D, montre qu'il n'y a pas de différence significative ( $P > 0.05$ ) entre le statut en vitamine D et la glycémie, le bilan lipidique, la créatinine, quelque éléments des ionogrammes (potassium, sodium, chlore) et les paramètres de stress oxydant. Cependant, il existe une différence significative entre le 25(OH)D et le calcium, phosphore et l'urée ( $P < 0.05$ ).

**Tableau III : Comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques entre les patients carencés et ceux non carencés en vitamine D**

	<b>DT2</b>		<b>P</b>
	<b>Carencés+insuffisance</b>	<b>Non carencés</b>	
<b>Glycémie</b>	1,76±0,59	1,57±0,17	0,358
<b>CT</b>	2,03±0,53	1,868±0,675	0,500
<b>TG</b>	1,50±0,56	1,384±0,499	0,599
<b>HDLc</b>	0,42±0,08	0,46±0,17	0,454
<b>LDLc</b>	1,38±0,34	1,20±0,44	0,306
<b>ASAT</b>	26,60±7,32	26,91±7,54	0,923
<b>ALAT</b>	23±6,55	28,38±7,44	0,154
<b>Urée</b>	0,54±0,22	0,36±0,162	<b>0,05*</b>
<b>Créatinine</b>	12,15±3,15	11,57±4,79	0,746
<b>MDA</b>	2,24±0,68	2,37±0,56	0,667
<b>Vitamine C</b>	8,96±3,54	10,42±3,18	0,395
<b>Calcium</b>	88,4±2,14	83,27±4,44	<b>0,02*</b>
<b>Phosphore</b>	34,13±6,93	40,75±7,64	<b>0,04 *</b>
<b>Potassium</b>	4,53±0,96	4,52±1,14	0,987
<b>Sodium</b>	136±3,72	135,57±2,81	0,497

<b>Clore</b>	103,04±4,91	101,14±4,75	0,414
--------------	-------------	-------------	-------

## VI. Discussion des résultats

A la lumière des données épidémiologiques concordantes qui rapportent une relation entre la vitamine D, le DT2 et le stress oxydant, nous avons réalisé cette étude portant sur le statut en vitamine D chez une population de 24 sujets diabétiques de type 2 connus et consultant au sein de l'hôpital CHU de Beni Messous. Les résultats retrouvés à partir de notre travail ont été comparés aux différentes études.

### ➤ Facteurs de risque de diabète type 2

Dans notre étude, la sex-ratio est : (M/F= 10/14=0,714), cette valeur ne va pas dans le même sens que l'étude réalisée à Cote d'Ivoire par Lokrou et Diallo (2010), dont la sex-ratio obtenu était de 1.44.

Notre étude a révélé que les femmes étaient plus touchées par le diabète de type 2 que les hommes. Ces résultats étaient similaires à ceux de l'étude de **Debrah et al. (2020)** qui ont trouvé une prédominance féminine. Cela pourrait s'expliquer par la régularité des consultations médicales chez les femmes, alors que les hommes sont plus négligeant et insouciant. Cette évidence suscitée, ne peut pas masquer l'influence des hormones stéroïdiennes sexuelles sur la répartition des masses adipeuses et plus souvent sur la sensibilité à l'insuline qui survient avec la ménopause chez les femmes, et également par la prise de poids (**Debrah et al., 2020**)

➤ En se basant sur la répartition des patients selon l'âge, nous avons remarqué que le DT2 est plus fréquent chez la population ayant un âge compris entre [40-70]. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Yanling et al., 2014** qui montrent que la majorité des patients DT2 sont âgés de 45 à 64 ans, et la prévalence du DT2 augmentait avec l'âge avant 80 ans. Ce résultat est due à une élévation progressive de la glycémie au fur et à mesure que l'âge avance. En effet, plusieurs anomalies peuvent survenir avec l'âge tels que : une défaillance des récepteurs de l'insuline ainsi que de la réponse post-récepteur ; une irrégularité de transport intracellulaire du glucose par l'insuline ; une anomalie de l'expression du gène transporteur du glucose. L'ensemble de ces anomalies ont pour effet l'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques. En outre, nos résultats sont conformes à ceux obtenus par d'autres études (**Kamoun et Hajem, 2012**).

➤ Plusieurs études épidémiologiques indiquent que l'IMC est un facteur causal de diabète type 2. Nos résultats démontrent que la plupart des patients ont un  $IMC \geq 30$  surtout les femmes. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de **Azouz et al. (2015)** qui ont trouvé que

l'IMC moyen est de 29.36kg/m<sup>2</sup> en raison d'une prise de poids et d'absence de l'activité physique.

- L'augmentation de la prévalence de l'obésité a entraîné une augmentation de l'incidence et de la prévalence du diabète de type 2. Des études épidémiologiques ont rapporté une forte relation entre l'obésité et le risque de développer un diabète de type 2. Pour chaque kilogramme d'augmentation de poids corporel, le risque de développer un diabète de type 2 augmenterait de 9 % (**Oluwafemi, 2019**).
- Le teint clair constituait un facteur protecteur contre la carence en vitamine D. Dans notre étude il représente 33,23% de la population étudiée, tandis que 16,66% des patients ont une peau foncée. Les personnes ayant une teneur plus élevée en mélanine dans leur peau ont besoin d'une plus grande exposition aux rayons UV pour synthétiser la même quantité de vitamine D3 que les personnes moins pigmentées (**Correia et al.,2014 ;Palacios et al.,2014**).
- Webb et al. (**2018**) ont montré que les personnes ayant une peau brune avaient besoin d'environ 25 minutes d'exposition solaire quotidienne à midi pour avoir des taux sériques en vitamine D adéquats, soit plus longtemps que celles ayant une peau plus claire (**Webb et al.,2018**). En outre, le port de vêtement couvrant constitue un facteur de risque majeur d'hypovitaminose D. Ceci s'explique par la prédominance féminine de notre population (37%). En effet, le port de voile et les habitudes culturelles favorisent la diminution de l'exposition solaire (**Lang, 2013**).
- La plupart des patients de notre étude ont des pathologies associées à leurs DT2. Selon (**Chen et al., 2011**), les patients atteints de DT2 sont plus sensibles aux différentes formes de complications à court et à long terme. Les complications comprennent les maladies macro vasculaires (hypertension artérielle, maladie auto-immune, insuffisance rénale, AVC, IDM), et les maladies micro vasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et les cancers. Notre étude montre que l'hypertension artérielle est la complication la plus fréquente chez les diabétiques, 65.32% des malades sont hypertendus, ce résultat s'accorde à celui obtenu dans l'étude de (**Biadet al., 2016**),qui a trouvé que 66,7 % des patients diabétiques ont une hypertension artérielle au diagnostic du diabète. L'hypertension artérielle représente une comorbidité très fréquente, touchant de 20% à 60% des diabétiques (**Racine, 2003**).

➤ Le facteur génétique est un facteur prépondérant dans l'apparition de DT2. Nos résultats montrent que la majorité des patients atteints de DT2 ont des antécédents familiaux de diabète de 50% avec une prévalence féminine (33.31%) que les hommes (20.85%). Il est parfaitement établi que les facteurs psychologiques, génétiques et environnementaux interviennent dans l'initiation, le développement et l'expression clinique des maladies qui y sont aujourd'hui les plus répandues (cancers, maladies cardiovasculaires, obésité, diabète et ostéoporose...) (**Boukli, 2007 ; Berrouiguet et al, 2011**).

➤ En se basant sur le type de traitement, nous avons remarqué que la majorité de nos patients prennent des antidiabétiques oraux (41,7%) contrairement aux résultats obtenus par Faraoun et al. (**2015**), qu'ils ont trouvé que 57,97% des patients étaient sous insuline seule. Par ailleurs une minorité de nos sujets sont sous insuline ou bien associés à des antidiabétiques oraux ce qui diffère de l'étude de Michael Dansinger, (**2019**) qui suggère que la majorité des patients DT2 ont recours à l'insulinothérapie parce que d'autres médicaments ne suffisent pas à contrôler leur glycémie dans une fourchette saine. La prévalence de complication augmente avec l'ancienneté de diabète, selon notre étude 26,92% des patients qui présente un diabète ancien depuis plus que 10 ans sont atteints de plusieurs complications. Ce résultat s'accorde avec celui obtenu par Sayad et al. (**2010**) au Maroc.

#### ➤ **Altération de paramètres biochimiques et de stress oxydant**

➤ La deuxième partie de notre travail de recherche s'intéresse aux altérations métaboliques. Une des complications évidentes de DT2, l'hyperglycémie. Nos résultats montrent que la majorité des patients interrogés présente une hyperglycémie, qui est une complication du diabète type 2 provoquée par un déséquilibre alimentaire, des situations de stress ou encore par des médicaments hyperglycémiant. Ce résultat est en accord avec les résultats de **Camara, (2014)** qui a trouvé une hyperglycémie chez 93,75% des diabétiques.

➤ La dyslipidémie est un facteur de risque majeur chez les patients ayant un diabète de type 2, elle s'ajoute aux autres facteurs de risque inhérents au DT2. Dans notre étude, 45,83% des DT2 ont un taux élevé de cholestérol et/ou triglycérides. Selon **Rydén et al. (2013)**, les diabétiques de type 2 présentent des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques : augmentation de cholestérol, augmentation modérée du taux de triglycérides (TG) à cause de l'augmentation du tour de taille du patient qui entraînent un

dysfonctionnement des cellules bêta inhibant la sécrétion d'insuline et par conséquent le diabète de type 2. De plus, plusieurs études ont montré que l'obésité est une cause principale d'un métabolisme lipidique anormal prédisposant les individus au développement du diabète de type 2 (**Shoelson et al., 2006**). Cependant, certaines études notamment celle de Bonnet, (**2013**) montre que l'augmentation des TG chez les diabétiques de type 2 est le reflet d'une insulino-résistance avec une augmentation de la sécrétion hépatique des lipoprotéines de très faible densité (verylow- densitylipoproteins, VLDL).

- La fonction rénale est souvent affectée chez les diabétiques de type 2. Les résultats de notre étude estiment que presque 46 % des DT2 ont des taux supérieurs à la normale de créatinine et d'urée sanguine. Plus la fonction rénale est altérée, plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (**Suchitra et al., 2011**). Ces résultats concordent avec les recherches menées par **Fadheelah et al. (2020)** qui ont remarqué des taux élevés d'urée et de créatinine sérique chez les diabétiques de type 2 indiquent des lésions rénales progressives et sont révélés que l'hyperglycémie est la principale cause de lésions rénales progressives mais aussi selon National Kidney Foundation, le diabète peut endommager les vaisseaux sanguins des reins entraînant un dysfonctionnement rénal.
- L'aspartate amino-transférase (AST) et l'alanine amino-transférase (ALT) sont des marqueurs importants du fonctionnement hépatique. De plus, l'activité de ces transaminases est altérée au cours du diabète de type 2 (**Abdollahi et al., 2010**). Au cours du diabète de type 2, les augmentations de transaminases sont très fréquentes et elles sont souvent attribuées à une infiltration lipidique au niveau du foie (**Gouri et al., 2012**). Cependant, nos résultats ne présentent aucune différence significative entre les témoins et les diabétiques, ceci est peut-être en faveur d'une fonction hépatique normale.
- Concernant statut oxydant/antioxydant, la mesure des produits de peroxydation lipidique peut refléter le degré de stress oxydatif d'un individu. La mesure des produits de peroxydation lipidique peut refléter le degré de stress oxydatif d'un individu. D'autre part, la mesure des radicaux libres est difficile en raison de leur réactivité élevée, de leur demi-vie extrêmement courte et de leur très faible concentration. C'est pourquoi des marqueurs indirects sont utilisés pour évaluer les produits secondaires de la peroxydation lipidique, comme la réaction des aldéhydes (MDA) avec l'acide thiobarbiturique (TBAR) (**Guichardant et al., 2006**).



Nos résultats montrent une augmentation très significative en MDA chez les DT2 par rapport aux témoins. ceci concorde avec ceux de **Savu et al.** (2012). Le MDA résulte de l'attaque oxydative des acides gras polyinsaturés. Son augmentation témoigne d'une peroxydation lipidique importante chez les DT2 (**Nakhjavani et al, 2010**).

➤ L'acide ascorbique ou vitamine C, est un antioxydant plasmatique hydrosoluble. C'est un excellent piègeur des ROS, il peut facilement céder un électron à quasiment tous les radicaux libres. De plus, l'ascorbate participe à la régénération de la vitamine E afin de prévenir l'oxydation des lipides présents dans les membranes biologiques. Cette vitamine est très fragile en solution, détruite par la chaleur, le contact à l'air et l'exposition à la lumière ; elle ne peut être apportée que par des aliments frais (**Baudin, 2020**). Nos résultats montrent que par rapport au groupe témoin, la vitamine C des patients atteints de diabète type 2 est significativement plus faible. Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés par **Suchitra et al. (2011)** qui ont montré une diminution de la vitamine C chez une population atteinte de DT2. Ceci est en faveur d'une réduction des défenses antioxydants chez les malades, et peut être le résultat d'un faible apport de cette vitamine en raison d'une très faible consommation de fruits et légumes.

➤ Les résultats des dosages d'ionogrammes sanguins montrent des concentrations sériques normales de la calcémie, phosphorémie, sodium et clore chez la majorité des sujets même ceux ayant une insuffisance ou une carence en vitamine D. En effet, plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie, n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D (**Lai et al., 2017**)

#### ➤ **Statut vitaminique D et les différents paramètres biochimiques**

La plupart des recherches réalisées à ce jour rapportent la haute prévalence de l'hypovitaminose D chez les diabétiques de type 2. Dans notre population, le taux moyen de la 25OHD est de  $26,32 \pm 14,05$  ng/mL, 54,16% de nos patients présentent une insuffisance en vitamine D  $< 30$  ng/ml et 8,33% ont une carence  $< 10$  ng/ml ce qui rejoint d'autres études. En effet, **Zoppini, (2014)** a montré dans une étude intéressant 715 patients diabétiques de type 2, que plus des 2/3, soit 75,4 % des patients, avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml, tandis qu'une carence en 25 (OH) D  $< 20$  ng /ml a été retrouvée dans 36,6%. Cependant, dans l'étude de **Safi et al. (2015)**, la valeur moyenne de la 25OHD est de  $10,95 \pm 6,99$  ng/ ml et 98,1 % des patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D. D'autre

part, dans une étude tunisienne de Oueslati et *al.* (2015) le taux moyen de vitamine D était de  $9,31 \pm 7,7$  et 88% des patients présentaient une vitamine D basse

Nos résultats ne montrent qu'il n'y a pas de corrélation significative entre les taux sériques en vitamine D et les différents paramètres biologiques ( $p > 0.05$ ) à savoir la glycémie à jeun, le profil lipidique (CT, TG, HDL-c, LDL-c), créatinine, ALAT et ASAT. Toutefois, on note une corrélation négative ( $r = -0.44$ ) et significative ( $p = 0.034$ ) entre la vitamine D et l'urée. Nos résultats sont en désaccord avec les études menées par Yu et *al.* (2012) chez une population coréenne où ils ont eu une corrélation négative et significative entre la vitamine D et la glycémie. Par contre, l'étude de Oueslati et *al.* (2015) en Tunisie et de Safi et *al.* (2015) au Maroc, n'ont pas trouvé une corrélation entre le statut vitaminique D et la glycémie.

Également, notre étude concorde avec celle de Sadiya et *al.* (2014), où les résultats indiquent qu'il existe une corrélation négative entre la vitamine D et le CT, les TG, le LDL-c et une corrélation positive avec le HDL-c. Alors que, Abdessalem et *al.* (2018) en Tunisie ont trouvé une corrélation négative avec les taux du HDL-c. Cependant, l'étude marocaine de Safi et *al.* (2015) et celle de Yilmaz et *al.* (2012) en Turquie n'ont pas trouvé une différence significative entre le bilan lipidique et le statut vitaminique D.

De même, nos résultats sont en accord avec ceux de Xie et *al.* (2019) et Yu et *al.* (2015) qui ont pu mettre en évidence une corrélation significative entre la vitamine D et le bilan rénal, d'autre part Safi et *al.* (2014) et Zoppini et *al.* (2015) démontrent l'absence de corrélation entre le bilan rénal et le 25OHD.

Nos résultats montrent une forte corrélation négative trouvée entre 25(OH) D plasmatique et le sodium (60%), le calcium (56%) et le phosphore (55%), tant dis qu'une légère corrélation positive avec le potassium (22%) et la vitamine C (26%). En revanche une corrélation négative non significative avec le chlore (30%). Cependant une très faible corrélation détectée entre le statut vitaminique D et MDA

Peu de travaux ont étudié la corrélation entre les taux de vitamine D et la calcémie et la phosphatémie. Dans le nôtre, on n'a pas trouvé de corrélation significative entre le statut vitaminique D et ces deux paramètres. Nos résultats vont dans le sens contraire de l'étude Yu et *al.* (2015) ainsi que Lee et *al.* (2012) et Saedisomeolia et *al.* (2014). Par contre, l'étude de Sadiya et *al.* (2014) aux UAE, ont trouvé une corrélation positive et significative.

## VIII . Conclusion

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme de diabète la plus courante qui constitue une crise de santé publique qui menace notre pays. Plusieurs facteurs de risque peuvent déclencher ou influencer sur le développement de DT2 . Parmi les principaux résultats de cette étude, on peut tout d'abord mentionner une identification des facteurs de risque de DT2, caractérisés principalement par une obésité, hypertension artérielle, hyperglycémie, une dyslipidémie, antécédents familiaux....

Nos résultats révèlent que les sujets atteints du DT2, présentent des perturbations métaboliques caractérisés principalement par une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Ces perturbations jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie. Ceci confirme l'impact des paramètres biochimiques et lipidiques dans le diagnostic de DT2. Le contrôle de ces paramètres pourra contribuer à améliorer la stratégie d'intervention et les activités de lutte contre la maladie.

Concernant le statu redox, nos résultats montrent que les patients diabétiques présentent un stress oxydant intense, via l'accumulation des produits de peroxydation lipidiques (malondialdéhyde) parallèlement à une baisse des capacités de défenses antioxydantes (Vitamine C). Nos résultats montrent un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des premiers, témoignant d'un état de stress oxydant, mécanisme clé dans la physiopathologie de diabète type 2.

La vitamine D occupe une place prépondérante dans les publications scientifiques, c'est le nutriment de la décennie par excellence comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet. Tout déficit ou insuffisance en vitamine D peut avoir de nombreuses conséquences lourdes qui sont à l'origine de plusieurs pathologies.

Notre population présente un taux moyen de vitamine D ( $26.32 \pm 14,04$  ng/ml) avec un maximum de 57,85 ng/ml et un minimum de 9 ng/ml. Notamment, 37,5% des sujets présentent un taux souhaitable de la 25OHD ( $>30$  ng/ml), tandis que 54,16% ont une insuffisance de la 25OHD compris entre 10 et 30ng/ml, alors que seulement 8,33% présentent une carence en vitamine D avec une prédominance féminine.

Les données recueillies de cette étude ont permis de mettre en évidence des corrélations entre la vitamine D et les différents paramètres étudiés. En ce qui concerne les paramètres biologiques, notamment, l'équilibre glycémique, le profil lipidique, ionogrammes sanguins,

la fonction rénale et les marqueurs de stress oxydant, aucune corrélation significative avec les taux de la 25OHD n'a été retrouvée, cependant, une relation entre ces paramètres ne peut être écartée comme l'ont démontrée plusieurs autres études portant sur de plus grands échantillons. Toutefois, une corrélation négative et significative a été retrouvée avec les taux sanguins de l'urée.

Les résultats de cette étude ne peuvent pas être généralisés sur toute la population. Par conséquent, des études d'intervention randomisées de grande envergure restent à entreprendre pour démontrer avec certitude le rôle l'hypovitaminose D dans la survenue du diabète de type 2 et des mesures de sensibilisation et de prévention chez cette population devraient être menées.

**En perspective, nous proposons :**

- D'élargir l'échantillonnage des patients ainsi que de la population témoin afin d'appuyer nos résultats quant à l'implication de la vitamine D dans le DT2.
- Explorer l'implication de la vitamine D dans d'autres pathologies à caractère métabolique.
- Doser d'autres paramètres de stress oxydant comme les enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase ).

## Références bibliographiques.

1. **Abderrahmane, Ait. (2016).** Prévalence de l'hypovitaminose D chez les Patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans (thèse). Alger : UNIVERSITE D'ALGER BENYOUCEF BENKHEDDA.
2. **Abdessalem H, Sebai I, Jmal M, Kandara H, Amrouche C, Salem LB. (2018).** Corrélation entre la 25 OH vitamine D et les paramètres lipidiques chez le diabétique de type 2. *Ann Endocrinol.* sept 79(4):485.
3. **Abdolahi M., Zuki A B Z., Goh Y. M., Rezaeizadeh A., Noodin M M. (2010).** The effects of Momordicacharantia on the liver instreptozotocin-induced diabetes in neonatal rats. *African Journal of biotechnology.*
4. **Altieri, AH; Harrison, SB; Seemann, J; Collin, R; Diaz, R. J.; and Knowlton, N. (2017).** Tropical dead zones and mass mortalities on coral reefs.
5. **Asemi. Z, T. Hashemi, M. Karamali, M. Samimi,A. Esmailzadeh, (2013).** Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial, *Am. J. Clin. Nutr.* 98 (6) 1425–1432.
6. **Association American Diabetes. (2019).** Classification and diagnosis of diabetes.
7. **Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014).** Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82.
8. **Audran M, and Chappard. (2012).** AudraRachitismes et Ostéomalacies à l'âge adulte. *Revue du rhumatisme monographies.*
9. **Bacchetta, J. (2019).** Vitamine D en pédiatrie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.*
10. **Bacchetta, J., Ranchin, B., Dubourg, L., & Cochat, P. (2010).** Vitamine D : un acteur majeur en santé , *Archives de Pédiatrie.*
11. **Baudin .B. (2006).** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires, *Mt. Cardio.*
12. **Baudin, B. (2020).** Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires.*
13. **Benhamou C-L et al.,. (2011).** The. Vitamin D in adults: GRIO recommendations. *TheMedicalPress.*
14. **Benhamou. Cl-L, J-C Souberbielle, B. Cortet, Patrice Fardellone4, J-B. Gauvain, T. Thomas et al. (janv 2014).** Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *La Presse Médicale.* 43(1):5-8.
15. **Bensakhria, A. . (2018).** Le stress oxydatif. In book: *Toxicologie générale* (pp.70-86).Espagne: University Catolica san Antonio de Murcia.

16. **Berridge MJ. (2018).** Carence en vitamine D : Infertilité et maladies neurodéveloppementales (trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, autisme et schizophrénie) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*
17. **Berridge, M. (2015).** Vitamine D : un gardien de la stabilité de la signalisation cellulaire dans la santé et la maladie. *Biochimie. Soc. Trans.*
18. **Berrouiguet Y. A., Benyoucef M., Meguenni K., Brouri M. (2011).** Enquete sur la prevalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires a Tlemcen (Algerie). *Médecine des maladies Métaboliques.*
19. **Bess Dawson-Hughes; Myrlene A. Staten; William C. Knowler ; Jason Nelson; Ellen M. Vickery ; Erin S. LeBlanc ; Lisa M. Neff; Jean Park; Anastassios G. Pittas. (2020).** Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study.
20. **Biad A., Nibouche W.-N. (2016).** Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète de type 2 de l'adulte, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.*
21. **Bonnet F. (2013).** Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse, *Médecine des maladies Métaboliques, Vol. 7.*
22. **Bouillon R., Verstuyf A. (2013).** Vitamine D, mitochondries et muscle. *J.Clin. Endocrinol. Métab.*
23. **Bouillon, R., & Carmeliet, G. (2018).** Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.*
24. **Boukli H. L, Meguenni K. . (2007).** Facteurs de risque cardiovasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie).
25. **Boullenger L , Balcaen T , Calafiore M , Legrand B , Rochoy M , Chazard E. (2020).** Diabétique de type 2 suivis en médecine générale : séquence de traitement et évolution.
26. **Bour A et al. (2017).** Connaissance sur la vitamine D : état des lieux de la prévalence de l'hypovitaminose D chez la population marocaine. *Annales des Sciences de la Santé. ;1(15):24-31.*
27. **BRIOT Karine, AUDRAN Maurice, CORTET Bernard, et al. (2009).** Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.*
28. **Briot, Katerine. (2010).** Vitamine D. *Réflexions Rhumatologiques. .*
29. **Brown A.J., E. Slatopolsky. (2008).** Vitamin D analogs: therapeutic applications and mechanisms for selectivity, *Mol. Aspects Med.*
30. **Bugos-Moron, E. e. (2019).** Bugos-Moron, E et al. (2019). Relationship between oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *Journal of clinical medicine, 8(9), 1385.*

31. **Camara, B. D. (2014).** Les accidents vasculaires cérébraux au cours du diabète de type 2 dans le service de médecine interne CHU-PG. Thèse de Doctorat. . 10- 11.
32. **CanaudB., Leray-Moraguès H., Renaud S., Chenine L. (2014).** Néphropathie Diabétique, chapitre 11, Diabétologie, 2ème édition, Elsevier Masson SAS.. P. 229-250.
33. **Carmeliet, G. . (2018).** Vitamin D and Bone. *Vitamin D*. 419– 433.
34. **Chang, S. W., & Lee, H. C. . (2019).** Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*. 60(3),237-244.
35. **Charoenngam, N., Shirvani, A., & Holick, M. F. (2019).** Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 10(6), 1082-1093.
36. **Chen Y., Zhang J., Lin Y., Lei Q., Guan KL, Zhao S., Xiong Y. (2011).** Le suppresseur de tumeur SIRT3 désacétyle et active la manganèse superoxyde dismutase pour piéger les ROS. *EMBO Rep*. 12 :534–541.
37. **Chen, I.-C., Hill, J.K., Ohlemüller, R., Roy, D.B. & Thomas, C.D. (2011).** Rapid Range Shifts of Species Associated with High Levels of Climate Warming. *Science*. 333, 1024-1026.
38. **Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016).** Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*. 96(1), 365-408.
39. **Christakos, S., Li, S., De La Cruz, J., & Bikle, D. D. (2019).** New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 98, 112-120.
40. **Cianferotti, L., Gomes, A. R., Fabbri, S., Tanini, A., & Brandi, M. L. (2015).** The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporosis International*. 26(8), 2055-2071.
41. **Correia, A., Azevedo, M. D. S., Gondim, F., & Bandeira, F. (2014).** Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 58, 540-544.
42. **COULIBALY, S. F. (2008).** Etude de l'analyse des paramètres biochimiques à L'INRSP de 2004 à 2007.
43. **Courbebaisse M, Souberbielle JC. (2011).** Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations. *Nephrol Ther*. 7(2):118-138.
44. **Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J. J., & Eyles, D. . (2017).** Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Molecular and cellular endocrinology*. 453, 131-143.
45. **Debrah, A., Godfrey, M., Ritah, K. (2020).** Prevalence and risk factors associated with type 2 diabetes in Elderly patients aged 45-80 years at Kanungu. *Journal of*

diabetes research, 2020 (5152146), 1-5.

46. **Delhoménie., M. (2011).** La vitamine D. *Pratique en nutrition.* 25 : 44-47.
47. Diabète, **FID Fédération Internationale du ATLAS DU DIABETE. (2017).**
48. **Djohan, Y. F. . (2017).** Influence d'un régime riche en huile de palme sur le statut antioxydant, la fonction mitochondriale et les désordres métaboliques associés à l'obésité. Thèse de doctorat. Université à Montpellier.
49. **Djrolo, F. G. (2012).** Prévalence de l'obésité et de la surcharge pondérale dans population adulte à Cotonou, Bénin. *Annales d'Endocrinologie.*
50. **Edouard, T., Linglart, A., & Salles, J. P. (2018).** Vitamine D et rachitisme: débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie,* . 1(1), 40-47.
51. **Emkey, G. R., & Epstein, S. (2018).** Drug and Hormone Effects on Vitamin D Metabolism. In *Vitamin D. Academic Press.* , (pp. 331-374).
52. **Estrade, S., Majorel, C., Tahhan, N., Dulac, Y., Baunin, C., Gennero, I., ... & Edouard, T. . (2017).** Rachitisme carenciel sévère du nourrisson: de nouveau d'actualité. *Archives de Pédiatrie.* 24(8), 737-742.
53. **F. Féry, N. Paquot. . (2005).** ETIOPATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2. . *Rev Med Liege.* , ;60 (5-6) :361-8.
54. **Faraoun K, B. L.-A. (2015).** Pied diabétique : caractéristiques cliniques et prise en charge au CHU d'Oran, Oran, Algérie.
55. **Fedheelah, S.A., Safa, M.S., Lekaa, K.O., Falah, H.Y., Qais, A.N. (2020).** Estimation of urea and creatinine in type 2 diabetes mellitus patients. *Cyperspace.*
56. **Forster RE, J. P. (2011).** Le récepteur de la vitamine D contrôle l'expression du gène klotho anti-âge dans les cellules rénales humaines et de souris. *Biochimie. Biophys. Rés. Commun.* .
57. **George N., Kumar TP, Antony S., Jayanarayanan S., Paulose CS. (2012).** Effet de la vitamine D3 sur la réduction du stress métabolique et oxydatif dans le foie de rats diabétiques induits par la streptozotocine. *Br. J. Nutr.* ; 108 :1410–1418.
58. **Ghaderi. A, H.R. Banafshe, M. Motmaen, M. Rasouli-Azad, F. Bahmani, Z. Asemi,. (2017).** Clinical trial of the effects of vitamin D supplementation on psychological symptoms and metabolic profiles in maintenance methadone treatment patients, *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.patients, Prog.Neuropsych.* 79 84–89.
59. **Ghayati, Z. (2019).** Antioxydants et diabète de type 2. Thèse de doctorat, Université du Maroc à Rabat.
60. **Gichuhi C.W., Kariuki D., Nyerere A. & Riyat M.,. (2014).** Studies on Vitamin D Levels in Serum of HIV Infected Patients: Their Effect on Progression towards AIDS. *World Journal of AIDS,*. 422- 429.



- 61. Girard, J. . (2008).** Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques.* . ; 2( S16-20).
- 62. Gouri A., Dekaken A., Rouabhia S., Bentorki A A., Yakhlef A.,. (2012).** Profil des transaminases chez des patients algériens diabétiques de type 2. *Immuno analyse & Biologie Spécialisée.* 28(1) : 25-29.
- 63. Guichardant, M. B. (2006).** Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Journal ORG .*
- 64. Guichardant, M., Bacot, S., Molière, P., Lagarde, M. (2016).** Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Journal ORG ,* 13(1), 31-34.
- 65. Guillard JC. (2015).** La vitamine D. Paris : Lavoisier. :13-64.
- 66. Guillard., J-C. (2009).** Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie-Nutrition. :1-21 [Article 10-540-A-10].
- 67. Guillausseau, P J. . (2012).** Physiopathologie du diabète de type 2. *Traité de diabétologie.* Tsunami, . :54-64.
- 68. H. Wiseman,. (1993).** Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action, *FEBS Lett.*
- 69. HAIDARA N K. (2016).** Variation saisonnière de six paramètres biochimiques des patients du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux du Mali de 2011 à 2015 [Thèse pharmacie/2016].
- 70. Haussler MR, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Egan JB, Wu Y, Kubicek JL, et al. (2011).** Le récepteur nucléaire de la vitamine D contrôle l'expression des gènes codant pour les facteurs qui alimentent la « fontaine de jouvence » pour favoriser un vieillissement en bonne santé. pp 88-97.
- 71. Heaney R, Horst R, Cullen D, Armas L. (2009).** Distribution et statut de la vitamine D3 dans le corps. *J Am Coll Nutr.* 28:252-6.
- 72. Henzen., C. (2011).** Mesures du HbA1c pour le diagnostic du diabète sucré - prise de position de la SGED/SSED. *Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie.,*
- 73. Hery P. . (2009).** Cœuret diabète, insuffisance coronaire, chapitre 29, *Traité de diabétologie, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, . P. 723-728.*
- 74. Holmes S., Abbassi B., Su C., Singh M., Cunningham RL. (2013).** Le stress oxydatif définit les propriétés neuroprotectrices ou neurotoxiques des androgènes dans les cellules neuronales dopaminergiques de rat femelle immortalisées. *Endocrinologie.* 154 :4281-4.
- 75. I.G. De Medeiros Cavalcante, A.S. Silva, M.J. Costa, D.C. Persuhn, C.T. Issa, T.L. De Luna Freire , M. (2015).** Conceicao Rodrigues Goncalves, Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the

inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: vitamin D3 megadose reduces inflammatory.

76. **Kamoun, M., Hajem, S. (2012).** Epidémiologie du diabète en Tunisie. Service d'Endocrinologie, Hôpital La Rabta, Institut National de Santé Publique, Tunisie.
77. **Kang Q, Yang C. . ((2020).** Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*,. 101799.
78. **Karkeni E et al, (2017) . (13(2):156-62).** Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics*.
79. **Karkeni E et al., (2015).** Vitamin D limits chemokine expression in adipocytes and macrophage migration in vitro and in male mice. *Endocrinology*. ;156(5):1782-93.
80. **Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., Salpea, P. . (2019).** L'Atlas du Diabète .
81. **Ken C Chiu, Audrey Chu, Vay Liang W Go, Mohammed F Saad., (2004).** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction.
82. **Krippeit-Drews P, K. C. (1999).** Interference of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> with stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic beta-cells. *J.Physiol.*,. 514 (Pt 2): 471-81.
83. **Kuro-o M. . (2009).** Klotho et le vieillissement. *Biochim. Biophys. Acte*. 1790 :1049–1058.
84. **Lai, K. H., Tan, H. F., Phui, V. E., Chew, K. F., Hii, W. L., Ngu, L. L., & Tan, H. C. (2017).** 092 A STUDY ON THE PREVALENCE OF SERUM 25 (OH)-VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS IN SARAWAK GENERAL HOSPITAL. *Kidney International Reports* , ,2(4),S31.
85. **Landrier, J. F. . ((2014).** Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 245-251. Mallet, E. (2014). Vitamine D. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002.
86. **Lang, P.O. ((2013).** Supplémentation en vitamine D : pourquoi? Comment? Qui? Et avec quoi? *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*,. 13(74),63-70.
87. **Laroche, M. ((2018).** Ostéomalacie. In *Rhumatologie pour le Praticien*. . Elsevier , (pp. 177-180).
88. **Lee J-I, O. S.-J.-C.-S.-S.-S. (janv ,2012).** Serum 25- hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. . 95(1):42-7.
89. **Levasseur R. . ((2019)** Physiologie du tissu osseux. EMC – Appareil locomoteur . ;14(1):1-24 [Article 14-002-B-10].
90. **Lewis KN, Mele J., Hayes JD, Buffenstein R . ((2006).** Nrf2, gardien de la santé et gardien de la longévité des espèces. *Intégr. Comp. Biol*. ; 50 :829–843.

- 91. Lin MT, Beal MF. (2006).** Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives. *La nature.* ; 443 :787–795.
- 92. Lokrou, A. And Diallo, M.M. ((2010).** BP Level of Diabetics. *Diabetes & Metabolism.*, 36, A53.
- 93. Lucato, P., Solmi, M., Maggi, S., Bertocco, A., Bano, G., Trevisan, C., ... & Stubbs, B. . ((2017).** Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* , 100, 8-15.
- 94. Marcotorchino J et al. ((2014).** Vitamin D protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation. *J Nutr Biochem.* .;25(10):1077-83.
- 95. Mark KA, Dumas KJ, Bhaumik D., Schilling B., Davis S., Oron TR, Sorensen DJ, Lucanic M., Brem RB, Melov S., et al. ((2016).** La vitamine D favorise l'homéostasie et la longévité des protéines via les gènes skn-1, ire-1 et xbp-1 de la voie de réponse au stress. *représentant de cellule 2016.* ; 17 :1227–1237.
- 96. Marsot, C., Chanson, P., & Borson-Chazot, F. ( (2018, September).** Os et métabolisme. In *Annales d'endocrinologie.* Elsevier Masson. (Vol. 79, pp. S40-S47).
- 97. Mathieu, C. (2015).** Vitamin D and diabetes: where do we stand?. *Diabetes research and clinical practice.*, 108(2), 201-209.
- 98. Michael L Dansinger, Paul T Williams, H Robert Superko, Ernst J Schaefer, . (2019).** Effects of weight change on apolipoprotein B-containing emerging atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk factors ; *Lipids in health and disease* 18 (1), 1-10.
- 99. Migdal M.,C. & Serres. (2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Synthèse Revues, Médecine/Sciences,* 27. : 405-412.
- 100. Monnier, L., & Colette, C. (2016).** La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine des maladies Métaboliques.*, 10(3), 210-218.
- 101. Monnier, L., & Schlienger, J. L. ((2018).** Manuel de nutrition pour le patient diabétique:+ *Fiches repas téléchargeables.* . *Elsevier Health Sciences* .
- 102. N. Sharifi, R. Amani, E. Hajiani, B. Cheraghian, .(2014).** Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial, *Endocrine* 47 (1) (2014) 70–80.
- 103. Nakai K., Fujii H., Kono K., Goto S., Kitazawa R., Kitazawa S., Hirata M., Shinohara M., Fukagawa M., Nishi S. (2014).** La vitamine D active la voie antioxydante Nrf2-Keap1 et améliore la néphropathie chez les rats diabétiques. *Un m. J. Hypertens.* 2014 ; 27 : 586–.

- 104. Nakhjavani, M., Esteghamati, A., Nowroozi, S., Asgarani, F., Rashidi, A., Khalilzadeh, O. (2010).**Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*, 1(7), 5–582.
- 105. Nakhjavani, M., Esteghamati, A., Nowroozi, S., Asgarani, F., Rashidi, A., Khalilzadeh, O. (2010).**Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*, 1(7), 5–582. . .Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*, 1(7), 5–582.
- 106. Nicolas, C., Patrick, F. . (2015).** Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *La Press Medicale*, 20(10), 1-10.
- 107. Nino, S., Soin, S. P., & Avilucea, F. R. (2019).** Vitamin D and Metabolic Supplementation in Orthopedic Trauma. *The Orthopedic Clinics of North America*, 50(2), 171-179.
- 108. Oluwafemi Omoniyi Oguntibeju., Groupe de phytomédecine et phytochimie.(2019).** Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3) 45-63.
- 109. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2020).** Bibliothèque virtuelle de la santé. Campus virtuel pour la santé publique. Bibliothèque numérique de l'OPS.
- 110. Pae M, Baek Y, Lee S, Wu D(2018).** Loss of ovarian function in association with a high fat diet promotes insulin resistance and disturbs adipose tissue immune homeostasis, *J. Nutr. Biochem.* 57; 93–102.
- 111. P.R.von Hursta, W.Stonehousea,M.C.Krugerb, J.Coadb.(2010).** Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient.
- 112. Palacios, C., & Gonzalez, L.(2014).** Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144, 138-145.
- 113. Petersen KS, Smith C. . (2016).** Le stress oxydatif et l'inflammation associés au vieillissement sont atténués par les produits du raisin. *Oxyde. Méd. Cellule. Longev.* ; 2016 :6236309.
- 114. Pettifor, J. M., Thandrayen, K., & Thacher, T. D. . (2018).** Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In *Vitamin D* (pp. 179-201). Academic Press.
- 115. Pike, J.W., & Christakos,S. . (2017).** Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(4), 815-843.

- 116. Punthakee .Z , R. Goldenberg, P. Katz.(2018).** Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes.
- 117. Racine N. . (2003).** L’hypertension artérielle chez le patient diabétique : comment l’évaluer et la traiter, Le clinicien P.95.
- 118. Razzaque MS. (2012)** Interactions FGF23, klotho et vitamine D : qu'avons-nous appris des études génétiques in vivo chez la souris ? Adv. Exp. Méd. Biol. 2012 ; 728 : 84–91.
- 119. Reid,I.R. (2018).** VitaminD.ReferenceModuleinBiomedicaSciences.
- 120. Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot C. (2011).** Pourquoi la clairance de la créatinine doit-elle céder la place aux formules d’estimation du DFG ? ; Revue francophone des laboratoires. 429: 28-31.
- 121. Roseland, J. M., Phillips, K. M., Patterson, K. Y., Pehrsson, P. R.,&Taylor,C.L. (2018).** VitaminDinfoods:Anevolutionofknowledge.InVitaminD(pp.41-77).AcademicPress.
- 122. Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, Wang X., Lanza IR, Schaible NS, Salisbury JL, Nair KS, Terzic A., Sieck GC, et al. . (2016).** La 1alpha,25-dihydroxyvitamine D3 régule la consommation d'oxygène mitochondriale et la dynamique des cellules musculaires squelettiques humaines.J. Biol.Chim. 291: 1514-1528.
- 123. Rydén L et al. (2013).** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre- diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 34 (39), 3035-87
- 124. Sadiya A, Ahmed SM, Skaria S, Abusnana S (2014).** Vitamin D Status and Its Relationship with Metabolic Markers in Persons with Obesity and Type 2 Diabetes in the UAE: A CrossSectional Study. J Diabetes Res. :1-7.
- 125. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Moghadam AM, Qorbani M. (2014).** Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. J Diabetes Metab Disord. dec 13(1):7.
- 126. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al. (2015).** Statut de la Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. Médecine Mal Métaboliques.(1):67-72.
- 127. Sarsour EH, Kumar MG, Chaudhuri L., Kalen AL, Goswami PC. (2009).** Redox control of the cell cycle in health and disease. Antioxydant. Signal redox. ; 11 :2985–3011.
- 128. Savu, O., Ionescu-Tirgoviste, C., Atanasiu, V., Gaman, L., Papacoccea, R., Stoian. (2012).** Increase in total antioxydant capacity of plasma despite high levels of

oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*, 40(2), 16-709.

- 129. Sayad N-O, Errajiraji A , Benfdil N, Baha A, Moutaoukil A, Essaadouni L. (Decembre 2010).** Epidemiologie and angiofluorographic aspects of diabetic retinopathy, Marrakech, Morocco.
- 130. Schlienger Jean-Louis. (2010).** Conséquences pathologiques de l'obésité  
CHU Hautepierre-StrasbourgJean-Louis Schlienger, CHU Hautepierre-Strasbourg.
- 131. Schlienger, J.L. (2015).** Stress oxydant et diabète : mythe ou réalité.  
Diabétologie Pratique. 1-7.
- 132. Schlingmann Karl P, M.D., Martin Kaufmann, Ph.D., Stefanie Weber, M.D., Andrew Irwin, B.Sc., Caroline Goos, Ulrike John, M.D., Joachim Misselwitz, M.D., Günter Klaus, M.D., Eberhard Kuwertz-Bröking, M.D., Henry Fehrenbach, M.D., Anne M. Wingen, M.D., Tülay.Güran , M.D., et al (2011).** utations in CYP24A1 and Idipathic Infantile Hypercalcemia.
- 133. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, NV, et al. (2020).** Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioixidentes: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in physiology*, 694(11), 1-21.
- 134. Sheena Kayaniyil 1, Reinhold Vieth, Ravi Retnakaran, Julia A Knight, Ying Qi, Hertz C Gerstein, Bruce A Perkins, Stewart B Harris, Bernard Zinman, Anthony J Hanley. (2010).** Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes.
- 135. Shelton RC, Claiborne J., Sidoryk-Wegrzynowicz M., Reddy R., Aschner M., Lewis DA, Mirnics K. . (2011).** Expression altérée des gènes impliqués dans l'inflammation et l'apoptose dans le cortex frontal dans la dépression majeure. *Mol. Psychiatrie.* ; 16 : 751–762.
- 136. Shoelson, S.E., Lee,J., Goldfine, A. (2006).** Inflammation and insulin resistance. *The journal of clinical investigation*, 116(8), 1793-1801.
- 137. Song C., Fu B., Zhang J., Zhao J., Yuan M., Peng W., Zhang Y., Wu H. (2017).** Le fluorure de sodium induit une néphrotoxicité via la voie de signalisation SIRT3 mitochondriale régulée par le stress oxydatif. *Sci. Rep.* ; 7 : 672.
- 138. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. (2010).** Vitamine D et santé musculo-squelettique, maladies cardiovasculaires, auto-immunité etcancer : recommandations pour la pratique clinique. *AutoimmunRev.* Sep; 9(11) : 709-15. PubMed PMID : 20601202. Publication en ligne du 06/07/2010. ing.
- 139. SOUBERBIELLE Jean-Claude et. COURBEBAISSSE Marie. (2011).** Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Néphrol. ther.*
- 140. Souberbielle Jean-Claude. (2013).** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique* 48, 63—74.

- 141. Souberbielle, J-C. . (2014).** Épidémiologie du déficit en vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique. ;49(6):252-9.
- 142. Suchitra, M., Pallavi, M., Shivaprasd, P., Sachan, A., Rao Madusudhana, A., Aparna, R. (2011).** Uric Acid, Oxidants and Antioxidant Vitamins in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Complications. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 5(6),4-1161. .
- 143. Thomas R. Einarson, Annabel Acs, Craig Ludwig & Ulrik H. Panton. (2007-2017).** Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world.
- 144. Tonson la Tour, A. Wilhelm-Bals, E.Gonzalez Nguyen Tang, E. Girardin. (2012).** Le point sur la vitamine D . Paedtractica.;23(4).
- 145. Touvier, M. D.-G. (2015).** Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors.j.
- 146. Touvier, M., Deschasaux, M., Montourcy, M., Sutton, A., Charnaux, N., Kesse-Guyot, E., ... & Ezzedine, K. (2015).** Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. Journal of Investigative Dermatology, 135(2), 378-388.
- 147. Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. (2013).** SIRT3 désacétyle FOXO3 pour protéger les mitochondries contre les dommages oxydatifs. Radic libre. Biol. Méd. ; 63 : 222–234.
- 148. Tullet JMA, Green JW, Au C., Benedetto A., Thompson MA, Clark E., Gilliat AF, Young A., Schmeisser K., Gems D. (2017).** Le facteur de transcription SKN-1/Nrf2 peut protéger contre le stress oxydatif et augmenter la durée de vie de *C. elegans* par des mécanismes distincts. Cellule vieillissante. 16: 1191-1194.
- 149. Ureshino RP, Rocha KK, Lopes GS, Bincoletto C., Smaili SS. (2014).** Modifications de la signalisation du calcium, stress oxydatif et autophagie dans le vieillissement. Antioxydant. Signal redox. ; 21 :123–137.
- 150. Velayoudom-Cephise F-L, L. L.-P. (2011).** Prévalence du déficit en vitamine D dans une population caribéenne de diabétique de type 2 : Association aux facteurs de risque cardiovasculaire. Diabetes Metab. P223.
- 151. Vérier-Mine O. . (2010).** Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature. J Gynécol Obstet Biol Reprod 39:299-321.
- 152. Vertuani, Silvia; Angusti, Angela; Manfredini, Stefano (2004).** The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview, pp. 1677-1694(18)

- 153. Vincent, H. K. & Taylor, A. G. (2006).** Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, 30, 400-418.
- 154. Voet D, Voet JG (2005).** Biochimie, deuxième édition. Edition De Boeck.
- 155. Wacker M, Holick MF. (2013).** Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutriments* .
- 156. Wang L., Lewis T., Zhang YL, Khodier C., Magesh S., Chen L., Inoyama D., Chen Y., Zhen J., Hu L., et al. . (s.d.). 2010.** *Probe Reports du NIH Molecular Libraries Program. Centre national d'information sur la biotechnologie (États-Unis) ; Bethesda, MD, États-Unis.*
- 157. Webb, A. R., Kazantzidis, A., Kift, R. C., Farrar, M. D., Wilkinson, J., & Rhodes, L. E. . (2018).** Colour counts: sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutriments*,.
- 158. Wei R., Christakos S. . (2015).** Mécanismes sous-jacents à la régulation de l'immunité innée et adaptative par la vitamine D. *Nutriments*.
- 159. Wens .J , P. Sunaert, F. Nobels, L. Feyen, P V. Crombruggen. et al.,. (2007).** Recommandations de Bonne Pratique. DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2. Société Scientifique de Médecine Générale.
- 160. Wémeau L., J. . ((2014).** Le diabète, une pandémie à juguler : définition, épidémiologie, classification. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien.*, . :209- 13.
- 161. William G. and Martin A. Weinstock. . (2011).** Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica*.
- 162. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, et al. (2019).** Association between serum 25- hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes.
- 163. Y.F. Yiu, K.H. Yiu, C.W. Siu, Y.H. Chan, S.W. Li, L.Y. Wong, S.W. Lee, S. Tam, E.W. Wong, C.P. Lau, B.M. Cheung, H.F. . (2013).** Tse, Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes, *Atherosclerosis* (1) 140-146. . 227.
- 164. Yetley EA. (2008).** Assessing the vitamine D status of the US population. *Am J Nutr* 88:558S.
- 165. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T. (2012).** Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* janv 6(1):28-31.
- 166. Yu JR, Lee SA, Lee J-G, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al. (2012).** Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Med J* ;48(2): 108.



- 167. Z. Punthakee, R. G. ( 2018).** *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes.*
- 168. Zoppini G, Galletti A. (2015).** Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of micro vascular complications in patients with type 2 diabetes. *De Santi BMJ Open Diabetes Res Care.* .

# Annexes

CHU Beni messous  
Laboratoire central de biologie, Unité de biochimie

DATE .../.../.....

## Fiche de renseignement

Chef de service Pr D.YALA

### 1. Identité du patient

N d'enregistrement : .....

Nom : .....

Prénom : .....

Sexe : Féminin Masculin

Age : .....

Taille : .....cm.Poids : .....kg.IMC :

### 2. Consultation Diabète

- Début de diabète : .....

Diabétique : Oui  Non

Type :

### 3. Traitement

Insuline  ADO  Insuline- ADO

- Vitamine D
- Autres : .....
- Pigmentation de la peau :
- Exposition au soleil :  Moins de 15min  15-30min  plus de 30min

Goitre:

HTA :  Dyslipidémie :  Maladie cardiaque :

Insuffisance rénale:  Pied diabétique :

rature

Douleurs  Fatigue  faiblesse musculaire  f

d'autres .....

Diabète  Maladies auto-immune  Dyslipidémie  Accident vasculaire  
cérébrale AVC  HTA  IDM Infarctus de Myocarde  Insuffisance rénale

**Tableau IV : Répartition des patients selon le sexe :**

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>
<b>Nombre</b>	<b>10</b>	<b>14</b>
<b>Pourcentage %</b>	<b>41,7</b>	<b>58,3</b>

**Tableau V : Répartition des patients selon l'Age :**

<b>Age</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
[19 - 39]	<b>1</b>	<b>4</b>
[39 - 49]	<b>2</b>	<b>8</b>
[49 - 59]	<b>2</b>	<b>12</b>
[59 - 69]	<b>9</b>	<b>36</b>
[69 - 79]	<b>6</b>	<b>24</b>
[79 - 89]	<b>4</b>	<b>16</b>

**Tableau VI : Répartition des patients selon l'Age et le sexe :**

<b>Age</b>	<b>Hommes</b>	<b>10</b>	<b>Femmes</b>	<b>14</b>
[39 - 49]	<b>4,17</b>	<b>1</b>	<b>8,32</b>	<b>2</b>
[49 - 59]	<b>8,34</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
[59 - 69]	<b>12,51</b>	<b>3</b>	<b>24,98</b>	<b>6</b>
[69 - 79]	<b>4,17</b>	<b>1</b>	<b>20,82</b>	<b>5</b>
[79 - 89]	<b>12,51</b>	<b>3</b>	<b>4,16</b>	<b>1</b>

**Tableau VII : Répartition des patients selon l'IMC :**

<b>Indice de masse corporelle(IMC)</b>		<b>IMC≤25</b>	<b>25&lt;IMC&lt;30</b>	<b>IMC≥30</b>
<b>Homme</b>	<b>Effectif</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>Pourcentage %</b>	<b>12,51</b>	<b>12,51</b>	<b>16,68</b>
<b>Femme</b>	<b>Effectif</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
	<b>Pourcentage %</b>	<b>12,49</b>	<b>16,65</b>	<b>29,15</b>

**Tableau VIII : Répartition des patients selon les traitements :**

<b>Traitement</b>	<b>Insuline</b>	<b>ADO</b>	<b>Insuline-ADO</b>	<b>Aucun</b>
<b>Pourcentage</b>	<b>16,7</b>	<b>41,7</b>	<b>20,8</b>	<b>20,8</b>

**Tableau IX : Répartition des patients selon les pathologies associées :**

<b>Pathologies associées</b>				
	<b>HTA</b>	<b>M cardiaque</b>	<b>thyroïde</b>	<b>Dyslipidémie</b>
<b>femmes</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>41.642</b>	<b>12.492</b>	<b>16.657</b>	<b>4.164</b>
<b>Homme</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>%</b>	<b>29,19</b>	<b>8,34</b>	<b>0</b>	<b>8,34</b>

**Tableau X : Répartition des patients selon les antécédents familiaux :**

Antécédents familiaux					
	HTA	Maladie cardiaque	diabète	Auto-immun	dyslipidémie
Femmes	7	1	8	3	1
%	29,15	4,164	33,314	12,492	4,164
Hommes	3	0	5	1	1
%	12,51	0	20,85	4,17	4,17

**Tableau XI : Répartition des patients selon les renseignements cliniques :**

Renseignement cliniques				
	Faiblessee musculaire	Fatigue	Douleur0	fracture
Femmes	5	14	6	2
%	20,821	58,3	24,985	8,328
Hommes	3	10	4	0
%	12,51	41,7	16,68	0

**Tableau XII : Répartition des patients selon la teneur de la vitamine D :**

Taux de la vitamine D totale	Effectif	pourcentage
Souhaitable >30 ng/mL	11	45,83
Insuffisance 10-30 ng/mL	11	45,83
Carence < 10 ng/mL	2	8,33

**Tableau XIII : Répartition des patients selon la teneur de la vitamine D selon le sexe :**

Taux de la vitamine D	Femmes		Hommes	
	Effectif	pourcentage	Effectif	pourcentage
Souhaitable >30 ng/mL	6	24,9857143	5	20,85
Insuffisance 10-30 ng/mL	6	24,9857143	5	20,85
Carence < 10 ng/mL	2	8,32857143	0	0

**Tableau XIV : Teneur plasmatique des paramètres biochimiques chez les témoins et les diabétiques :**

Paramètres biochimiques	DT2	Témoin
Glycémie (g/l)	1,69 *** ±0,48	0,923±0,15
Urée (g/l)	0,48**±0,21	0,323±0,10
Créatinine (g/l)	11,95* ±3,69	9,7±2,054
Triglycéride (g/l)	1,45***±0,53	0,953±0,34
Cholestérol (g/l)	1,97*±0,58	1,66±0,30
HDL-c	0,435±0,12	0,503±0,14
LDL-c	1,31*±0,38	1,034±0,29
ASAT	26,72±7,24	27,55±5,99
ALAT	25,02±8,88	26,85±4,93

**Tableau XV : Teneur plasmatique moyenne d'ionogramme sanguin :**

<b>Ionogramme sanguin</b>	<b>DT2</b>
<b>Calcium (mmol/L)</b>	<b>86,2±5,52</b>
<b>Sodium (mmol/L)</b>	<b>136±3,49</b>
<b>Potassium (mmol/L)</b>	<b>4,563±1,05</b>
<b>Phosphore (mmol/L)</b>	<b>36,61±8,33</b>
<b>Clore (mmol/L)</b>	<b>102,38±4,95</b>

**Tableau XVI : Teneur plasmatique des paramètres de stress oxydant (Malondialdéhyde et Vitamine C) chez les témoins et les diabétiques :**

<b>Paramètres de stress</b>	<b>DT2</b>	<b>Témoin</b>
<b>MDA umol/L</b>	<b>2,276**±0,63</b>	<b>1,756±0,45</b>
<b>Vitamine C mg/L</b>	<b>9,56***±3,38</b>	<b>19,08±3,37</b>

**Logiciels de l'étude statistique :**

- ✓ **XLSTAT** est un logiciel dont le fonctionnement s'appuie sur Microsoft Excel pour la saisie des données et la publication des résultats. En revanche, les calculs sont entièrement réalisés dans des programmes autonomes. L'utilisation d'Excel comme interface rend le produit très convivial, simple d'utilisation et efficace.
- ✓ **Python** est un langage de programmation informatique souvent utilisé pour créer des sites Web et des logiciels, automatiser des tâches et effectuer des analyses de données.

 <p><b>Prélèvement sanguin tube hépariné</b></p>	 <p><b>Balance</b></p>	 <p><b>Centrifugeuse</b></p>
 <p><b>Pipette</b></p>	 <p><b>Réactifs nécessaires</b></p>	 <p><b>Vortex</b></p>



**Tubes en verre**



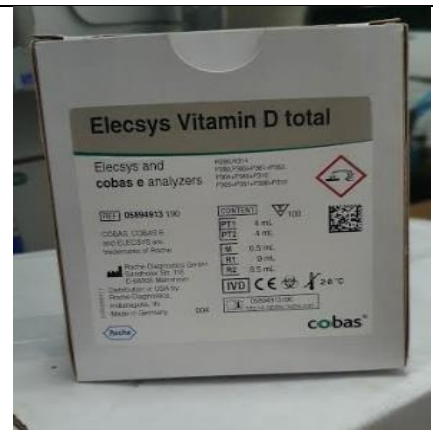
**Spectrophotomètre**



**Reactifs Cobas 6000**



**Cobas 6000**



**Réactif de la vitamine D**