

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche
scientifique



Université Amar Téliidji de Laghouat
Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du
Doctorat en médecine générale

Le statut de la vitamine D

Chez les patients diabétiques de type 2

Présenté et soutenu publiquement le 24/06/2024

Elaboré par :

Laidi Ouahiba

Bourad Soumia

Encadré par :

Dr. Benlabidi.F

Membres de jury :

Le Président : Dr. Ziane Khouja

L'examineur : Dr. Hammache

Année universitaire : 2023/2024

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord Dieu tout puissant de nous avoir donnés le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre promotrice, chère maître Dr. BENLABIDI Fatiha pour son encadrement, pour l'aide compétente qu'elle nous a apportée, ses encouragements, et son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de notre mémoire, nous la remercions vivement.

Nous remercions vivement chère maître Dr ZIAN Khouja d'avoir acceptée de consacrer du temps à examiner et juger notre travail comme président du jury. Nous tenons à vous exprimer ici notre profonde gratitude

Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde gratitude et respect.

A notre chère maître Dr. HAMMACHE d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Sans oublier de remercier l'équipe de ksar el hirane En tête Dr Benziat
l'équipe de l'unité d'exploration, l'équipe de laboratoire de biochimie

Enfin, Tous nos remerciements à tous nos enseignants depuis le premier qui nous a accueilli à l'âge de cinq ans dans une classe, jusqu'à celles et ceux qui nous encadrent aujourd'hui et à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

DÉDICACES

Premièrement A Allah Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde puis

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail.

À ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Mohamed

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Guettaf Freiha.

A mes chers frères qui n'ont pas cessés de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon adorable petit frère qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A ma chère cousin Rayhana, Merci pour leur amour et leur encouragement.

Sans oublier Ma binôme my Souma pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Ouahiba

اهداء

الحمد لله حمداً يليق بجلالته وكريم عطائه، الحمد لله على توفيقه ولطيف مراعاته،
أعانَ وأعطى وأتمَّ على أمتِه مسيرةً مرجوةً، وحلمًا مرسومًا، بدونِه لم أكن، بدونِه لم
أصل، يا خالقي، هذا العملُ لك، وهذا السعيُّ لأجلك.

لأمي الحبيبة، التي تهبُّ دون شروط، بستار الأمومة العظيم تبذلين بل تزيدين، لقد
رأيت، شهدت كل شيء من نافذة قلبي، ودعواتك كانت سلمًا للوصول، يا أمي،
مبتغاي رضاك، والله من فيض جوده يجزي ويضاعف.

لأبي الرؤوف، الذي كدَّ وتعب، وأخذ بيميني للحلم، وحوى داخله ابنته الصغيرة،
أراني الطريق وسار معي، وطوال رحلتي وقلبي مملوء بالحب، لن أنسى، يقظتك
لحظات الفجر الأولى قبيل السفر، كيف أترجم الشعور وأحوّله لإمتنان؟ إن سافرت
فقلبي يأبى السفر .

إلى إخوتي، مصطفى، أحمد وعبد الرحمن، لن أنسى قوة أيديكم الممتدة لي، ممتنة
لمساندكم.

وأسمري الصغير حسين، لأعترف لك بشيء، الحب وقودٌ خارق، ولمحبتك أثر في
قلبي، يخبرني بصوتِ حنون "أكملي "

إلى صديقتي الوفية ، صغيرتي سمية التي تشاركت معها الخطوة منذ البداية، لم
ترخى اليد، ولم تبعدنا العوائق، وصبرنا، هذا الطريق ممتع رغم مشقته، لأنك معي،
مبارك لي ولك .

إلى ريحانة، الصدوقة القريبة، وعائلتها ذوي القلوب الرحبة، ممتنة، وسعيدة
بتواجدكم.

ونهاية لأحبابي وصديقاتي عامة وأخص بالذكر ايمان حناني الطفولة فاطنة حليلة
أمال ، إلى كل من ساندي من البداية وفي هذا العمل ،كل كلمة منكم كانت بذرة، نبتت
بوقتها وأنستني بلحظاتٍ معتمة، أشكر سحابة لطفكم

وهيبة

DÉDICACES

**Avant tout, dédié à dieu le tout puissant, pour sa guidance et sa force tout au long
de mon parcours académique et à ma vie**

**A mes chers parents Bourad Ahmed Zebbar Fatiha pour leurs amours
inconditionnels et leurs prières.**

**Maman, Papa nulle dédicace n'est susceptible de vous exprimer mes profonds
affections et mes immenses gratitudes pour tous les sacrifices que vous avez
consentis pour mes éducations et mes études. Puisse dieu vous prêter bonne santé
et longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.**

**C'est un moment de plaisir de dédiée cet œuvre à mes chers sœurs (Fatima el
zahra) la première sœur et la deuxième maman, (Sarah), (Hanane) mon exemple,
(Halima), (Salima), et ma belle (Nour el Houda) merci pour votre soutien,
Encouragement et amour.**

**A mes neveux et nièces (Ibtihale)/(Tasnim)/(Maram)/(Islam)/(Hamza) /et Mellissa
A mes grands-mères et pères merci pour votre prière**

**A mes honorables professeur de la faculté de médecine de Laghouat merci pour
vos efforts et vos confiances à nous.**

**A tous mes enseignants et particulièrement mon cher enseignant (GHOUINI
Rabeh)**

**A mes chers amis kahoul Amel, Hayat, Marry, Sarah et Farah et tous les amis
A ma mère de Laghouat Safia les mots ne suffisent pas pour exprimer ma
gratitude**

A l'âme sœur avant d'être binôme a Ouahiba Laidi (mon Violette)

**Je ne peux pas faire sans vous
A vous tous je dédiées mon modeste travail.**

Soumia

اهداء

الحمد لله الذي ما انتهى درب ولا ختم سعي الا بفضلله هاقدا كان التتويج والحصاد بعد سبع طوال
مليئة بالجهد و الاجتهاد تارة ركضا وهرولة وتارة مشيا وأخرى حبوا لم يكن الجهد المبذول كافيا
ولكن رحمة الله وفضلله علينا جعلنا نصل الى اليوم المنشود فحمدا لك ربي حتى يبلغ الحمد منتهاه
وحمدا ترضى به عنا وتوفقنا وترشدنا سبيلك المستقيم

ولأن الكلمات لاتنسب في أوقات الحاجة ، في أجمل اللحظات والأعظم في عرس التخرج لا أجد
عبارات لائقة لتعبر عن امتناني ، عن حبي وسعادتي ..أكتفي بأن أهدي تخرجي هذا الى بطلي "أبي"
وجنتي "أمي" إلى أخواتي أقرب الناس إلى قلبي إلى الأحفاد والأجداد وإلى الأصدقاء إلى رفيقة
الكفاح وإلى قططي أيضا وإلى كل المحبين.. شكرا لكل كلمة طيبة شكر لكل شعور جميل وأخيرا
أشكر نفسي على صمودها على نضالها على ثباتها كل الحب لي لأنني رغم كل الصعاب أنا هنا
اليوم!

سمية

إلى الأرض التي باركنا حولها إلى شهدائنا الأبرار إلى الصامدين

على الثغور أزيد من منئي يوم إلى الأسرى ، اليتامى ، الأرامل

والثكالى

الى رفاة كل طفل

إلى أهلنا في غزة ورفح وفي فلسطين الحبيبة كلها

وإلى كل مؤمن حر وقف بما يستطيع مع الحق و في وجه الظلم

"نصركم الله"

"وآخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين"

الحمد لله الذي ما تم جهد ولا ختم سعى الا بفضلله وما تخطى العبد من عقبات

وصعوبات الا بتوفيقه ومعونته.. لطالما كان حلماً انتظرناه

اليوم وبكل فخر تخرجنا وأصبحنا

الطبيبة وهيبة والطبيبة سمية

فالحمد لله على البدء وعند الختام

SOMMAIRE

La liste des abréviations

La liste des tableaux

La liste des figures

La liste des graphes

L'introduction

Les objectifs

CHAPITRE 1 :LA VITAMINE D

1.L'historique	5
2. La définition	5
3. La génétique de la vitamine D	6
4. Les origines de la vitamine D	6
5. Les facteurs influençant la synthèse	6
6. Le statut de la vitamine D	7
7.Le métabolisme et catabolisme	7
8.La régulation du métabolisme	8
9.Le stockage	9
10.Les effets de la vitamine D	9
10.1. Les effets classiques	9
10.1.1. Au niveau des reins	10
10.1.2. Au niveau de l'os	10
10.1.3. Au niveau des glandes parathyroïdes	11
10.2. Les effets non classiques de la vitamine D	11
10.2.1. Les effets cardiovasculaires	11
10.2.2. Les effets musculaires	12
10.2.3. Les effets sur l'immunité	12
10.2.4. Les effets oncologique	13
10.2.5. La vitamine D et système nerveux	13

11. Le dosage de vitamine D	13
11.1. Les méthodes de dosage	13
11.2. Méthodes immunologiques	13
11.3. Les méthodes chromatographiques	13
11.4. Le problème de standardisation	14
11.5. La spécificité et sensibilité	14
11.6. La détermination des valeurs de références	14
CHAPITRE 2 : L'HYPOVITAMINOSE D	
1. La définition	16
2. L'épidémiologie	16
3. Les facteurs de risques de l'hypovitaminose D	16
4. Le diagnostic et le dépistage	18
5. Supplémentation et recommandation	19
6. Les formes pharmaceutiques	21
7. surdosage et toxicité	22
CHAPITRE 3 : LE DIABETE	
1. Les généralités sur le diabète	25
1.1. Epidémiologie	25
1.2. Définition	25
1.3. Classification des différents types de diabète	26
1.4.les critères de diagnostic	27
2. Le diabète type 2	27
2.1. Physiopathologie	27
2.2. Facteurs de risque	28
3. Les complications du diabète de type 2	29
3.1. Les Complications chroniques	29
3.1.1. Les macroangiopathies	29
3.1.2. Les microangiopathies	30

3.2. Les complications aiguës	31
4. La prise en charge thérapeutique	32
4.1. Les objectifs thérapeutiques pour la glycémie, les lipides, et la tension artérielle	32
4.2. Les armes thérapeutiques	33
4.2.1. Prise en charge médicamenteuse	33
4.2.2. Prise en charge non médicamenteuse	34
4.3. La stratégie thérapeutique	35
4.4. Recommandations de L'ADA 2023	35
Chapitre 4 : La relation entre la vitamine D et diabète type 2	
1. La vitamine D et l'insulinosécrétion	38
2. La vitamine D et l'insulinorésistance	38
3. La vitamine D et les paramètres de l'homéostasie glucidique	39
4. La vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2	40
5. La vitamine D et la composante génétique du diabète de type 2	41
6. La vitamine D et le syndrome métabolique	42
7. La Vitamine D et la prévention de diabète type 2	42
8. La vitamine D et les complications microangiopathiques	43
9. La vitamine D et les complications macroangiopathiques	46
PARTIE PRATIQUE	
CHAPITRE 1 : MATERIELS ET METHODES	
1. L'objectif principal d'étude	50
2. L'objectifs secondaires	50
3. L'échantillon et lieu de recrutement	50
4. Le questionnaire	50
5. Le déroulement de l'enquête	51
6. Les méthodes statistiques	52
6.1. L'analyse statistique	52

6.2. Les tests statistiques	53
-----------------------------	----

CHAPITRE 2 : LES RESULTATS

L'étude descriptive	55
1. Les caractéristiques de l'échantillon global	55
1.1. Les caractéristiques sociodémographiques	55
1.1.1. La répartition selon l'âge	55
1.1.2. La répartition selon le sexe	55
1.1.3. La répartition selon les tranches d'âges et le sexe	56
1.1.4. L'origine des patients	56
1.1.5. La situation professionnelle	57
1.2. Les caractéristiques médicales	57
1.2.1. Les antécédents et les comorbidités	57
1.2.2. L'histoire du diabète	57
1.2.2.1. La répartition de la population selon la durée d'évolution du diabète	57
1.2.2.2. La répartition la population selon le type de traitement	59
1.2.2.3. La répartition la population selon l'équilibre glycémique	59
1.2.2.4. La répartition la population selon les complications chroniques du diabète	62
1.2.3. Le risque cardiovasculaires	63
1.2.3.1. Les marqueurs classiques	63
1.2.3.1.1. La répartition selon l'IMC	63
1.2.3.1.2. La répartition selon le tour de taille	65
1.2.3.1.3. La répartition selon la consommation de tabac	65
1.2.3.1.4. La répartition selon l'activité physique	66
1.2.3.1.5. La répartition selon les chiffres tensionnels, la présence ou l'absence d'HTA, évolution et traitement	66
1.2.3.1.6. L'évaluation du risque cardiovasculaire	69
1.2.3.2. Les marqueurs non classiques	70

1.2.3.2.1. La répartition selon l'Indice de la pression systolique (IPS)	71
1.2.3.2.2. La répartition selon l'épaisseur intima média EIM	71
1.2.3.2.3. La répartition selon l'indice de résistance IR*	72
1.2.4. La vitamine D	73
1.2.4.1. La répartition de la population selon le port de vêtements couvrants et exposition au soleil	73
1.2.4.2. La répartition la population selon les taux de la vitamine D	74
1.2.4.3. Le bilan phosphocalcique	75
1.2.4.4. Le statut de la vitamine D et âge	76
1.2.4.5. Le statut de la vitamine D des patients diabétiques de type 2 et sexe	77
1.2.4.6. Le statut de la vitamine D et la durée d'évolution du diabète	77
1.2.4.7. Le statut de la vitamine D et l'équilibre glycémique	78
1.2.4.8. Le statut de la vitamine D et les complications chroniques	80
1.2.4.9. Le statut de la vitamine D et l'indice de la masse corporelle IMC	81
1.2.4.10. Le statut de la vitamine D et le port de vêtements couvrants et exposition au soleil	82
1.2.4.11. Le statut de la vitamine D et le risque cardiovasculaire	83
1.2.4.12. Le statut de la vitamine D et l'indice de pression systolique	83
1.2.4.13. Le statut de la vitamine D et l'épaisseur intima média	84
1.2.4.14. Le statut de la vitamine D et l'indice de résistance	85

Chapitre 3 : LA DISCUSSION

1. Discussion des résultats	86
1.1. La description de la population	86
1.2. L'étude des valeurs de la vitamine D chez le diabétique de type 2	86
1.3. L'hypovitaminose D et âge	88
1.4. L'hypovitaminose D et sexe	88
1.5. L'hypovitaminose D et IMC	89
1.6. L'hypovitaminose D, exposition au soleil et port de vêtements couvrants	89

1.7. L'hypovitaminose D et durée d'évolution de diabète	90
1.8. L'hypovitaminose D et complications dégénératives	91
1.9. L'hypovitaminose D et équilibre glycémique	91
1.10. L'hypovitaminose D et HbA1c	92
1.11. L'hypovitaminose D et risque cardiovasculaire	92
1.12. Hypovitaminose D, l'indice pression systolique l'indice de résistance et l'épaisseur intima media	93
LA CONCLUSION	95

LE RESUME

L'ABSTRACT

Les REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La 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)2D : 1,25-dihydroxyvitamine D.

24,25(OH)2D : 24,25-dihydroxyvitamine D

25OHD : 25-hydroxyvitamine D

4-AAP : 4-Aminophénazone

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

Ac : anticorps

ACD : acidocétose diabétique

ADA : American Diabetes Association

ADN : acide désoxyribonucléique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANC : apports nutritionnels conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

ARNm : acide ribonucléique messenger

AVC : accident vasculaire cérébral

BBM : membrane bordant en brosse

BMI : Body masse index

C : carbone

Ca-ATPase : Adénosine triphosphatase calcium dépendante

CaBPs : calcium binding proteines

CaSR : récepteurs sensibles au calcium

CD4 : cluster of differenciation 4

CD8 : cluster of differenciation 8

CE : cholestérol-estérase

CGM : continuous glucose monitoring

CRP : protéine C réactive

CYP 450 : cytochrome P450

CYP27A1 : cytochrome 27A1

CYP27B1 : cytochrome 27B1

CYP2R1 : cytochrome 2R1

CYP3A4:cytochrome 3A4

Ddp-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DFG : débit de filtration glomérulaire

DG : diabète gestationnel

DT 1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EIM : épaisseur intima media

ERp57 : endoplasmic reticulum protein 57

ESC : European Society of Cardiology

FGF23 : fibroblast growth factor 23

FID : Fédération Internationale du Diabète

GAD : Glutamate décarboxylase

GLP-1 : Glucagon-like Peptide 1

GLUT4 : transporteur de glucose-4

GOP : glycérol-phosphate-oxydase

GRP58 : glucose-regulated protein 58-kD

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDLc : high density lipoprotein cholesterol

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HNF4 α : hepatic nuclear factor 4 α

HPLC : Chromatographie Liquide à haute performance

HTA : hypertension artérielle

IA2 : antiprotéine tyrosine phosphatase

IAPP : Islet Amyloid Polypeptide

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGF-I : insulin-like growth factor I

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IPS : indice de pression systolique

IR : insuffisance renal

IR* : indice de résistance vasculaire

KHR :kaser el hirane

LCR : liquide céphalo-rachidien

LC-MS/MS : liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

LDL : Low density lipoprotein

MAP kinases : Mitogen-activated protein kinases

MARRS : membrane associated, rapid response steroid

MCV : maladies cardiovasculaires

MEM : matrice extracellulaire du myocarde

MeTS: métabolique syndrome

MODY : maturity-onset diabetes of the young

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NCEH: national center of environmental health

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit

NRD : néphropathie diabétique

NF-kB : Facteur nucléaire kB

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NIH: national institute of health

NIST : national institute of standards and technology

NPT2b : type II sodium-dependent phosphate cotransporter

CPC : crésolphtaléine-complexon

ODS : office of dietary supplements

OHTAC : Ontario Health Technology Advisory Committee

OMD : œdème maculaire diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

PAI 1 : plasminogène activator inhibitor 1

PAP : Phosphatic Acid Phosphatase

Pdia3 : protein disulfide isomerase family A member 3

PKA : protéine kinase A

PKc : protéine kinase C

PLA2 : phospholipases A2

PLC : phospholipases C

PPAR α : peroxisome proliferator-activated receptor α

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ

PPR : photocoagulation panrétinienne

PR : Polyarthrite rhumatoïde

Préd3 : prévitamine D3

PTH : parathormone

PXR : pregnane X

Receptor RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RD : rétinopathie diabétique

RTH : Rapport Taille Hanche

RXR : récepteur du rétinoïde X

SEP : Sclérose en plaques

SGLT2 : cotransporteurs sodium glucose de type 2

SHP : small heterodimer partner

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

SPF : Sun Protection Factor

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

SRM972: standard reference material 972

T3: tri-iodothyronine

TG : triglycérade

TGF β 1 : transforming growth factors β

Th : Lymphocyte T helper

TLR : toll receptor

TNF : facteur de nécrose tumorale

Treg : Lymphocyte T régulateur

TRPV6 : transient receptor potential

UI : Unité internationale

UV : ultra-violet

VDBP : Vitamine D Binding Protein

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : éléments de réponse en vitamine D

VEGF : Vascular endothelial growth factor

WHR : Waist Hip Ratio

ZnT-8 : transporteurs du zinc 8

La liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D[9]	7
Tableau 2 : Les valeurs limites de vitamine D et répercussions cliniques	16
Tableau 3 : les formes disponibles en Algérie	22
Tableau 4: Les signes cliniques et biologiques d'un surdosage en vitamine d[39].	Error! Bookmark not defined.
Bookmark not defined.	
Tableau 5: Les principales caractéristiques des diabètes type 1 et type 2	26
Tableau 6 : les différents formes de l'insuline [54].	34
Tableau 7 : les différentes études entre les MCV et MeTS[123].	45
Tableau 8 : La répartition des patients selon le type de complications microvasculaires et macrovasculaires qu'ils présentent.	63
Tableau 9 : La répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires	70
Tableau 10 :Les différents études qui ont objectivé une hypovitaminose D chez les diabétique	Error! Bookmark not defined.
Tableau 11 :La répartition de l'hypovitaminose D selon l'âge chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.	Error! Bookmark not defined.
Tableau 12 : La répartition de l'hypovitaminose D selon l'IMC chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.	89
Tableau 13 :La répartition de l'hypovitaminose D selon la durée d'évolution chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.	Error! Bookmark not defined.
Tableau 14: La répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon leurs GAJ dans différentes études.	92
Tableau 15 : La répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon leurs HbA1c dans différentes études.	Error! Bookmark not defined.

La liste des Figures

Figure 1 : La structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs.[4].....	6
Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine D et ses modifications dans différentes conditions cliniques[10]	8
Figure 3: La régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones ; les minéraux et les récepteurs nucléaires[11]	8
Figure 4 : Les principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH[12]	9
Figure 5 : Les effets de la vitamine D sur l'absorption du calcium et des phosphates[14]	10
Figure 6 : Les effets cardiovasculaires de la vitamine D.....	12
Figure 7 : L'estimation de la prévalence de diabète chez la population adultes en 2021[40].....	25
Figure 8 : L'interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance[53].....	28
Figure 9 :L'illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes[61].	33
Figure 10 : Stratégie thérapeutique du diabète de type 2[44].....	35
Figure 11 : La mise à jour sur l'algorithme du traitements[44].	36
Figure 12 : La vitamine D et l'insulinorésistance /insolinosecretion	39
Figure 13 : La vitamine D et le composante inflammatoires du diabete type 2.....	40
Figure 14 : vitamine D et composante génétique	42
Figure15 : La vitamine D et les complications cardiovasculaires[123] ...	45
Figure 16 : L'inflammation , sterss oxydative et ND [135]	47

La liste des Graphe

Graphe 1 : La répartition des patients selon les tranches d'âges.	55
Graphe 2 : La répartition des patients diabétiques selon le sexe	56
Graphe 3 : La répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.	56
Graphe 4 : La répartition des patients selon leurs comorbidités.	57
Graphe 5 : La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète.	58
Graphe 6 : La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe.	58
Graphe 7 : La répartition des patients selon le traitement antidiabétique.	59
Graphe 8 : La répartition des patients selon leur GAJ	60
Graphe 9 : La répartition des patients selon leur GPP	60
Graphe 10 : La répartition des patients selon leur cycle glycémique	61
Graphe 11 : La répartition des patients en fonction de la valeur de l'HBA1C.	61
Graphe 12 : La répartition des patients selon la présence des complications chroniques	62
Graphe13 : La répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence des complications chroniques microvasculaires	62
Graphe 14 : La répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence des complications chroniques macrovasculaires	63
Graphe 15 : La répartition des patients selon l'IMC	64
Graphe 16 : La répartition des patients selon l'IMC et le sexe	64
Graphe 17 : La répartition des femmes selon le TT.	65
Graphe 18 : La répartition des hommes selon le TT	65
Graphe 19 : La répartition selon la consommation de tabac.	65
Graphe 20 : La répartition des patients selon l'activité physique et le sexe.	66
Graphe 21 : La répartition des patients selon leur PAS	67
Graphe 22 : La répartition des patients selon leur PAD.	67
Graphe 23 : La répartition de notre population selon la présence ou l'absence d'HTA.	68
Graphe 24 : La répartition de notre population selon l'évolution d'HTA.	68
Graphe 25 : La répartition de notre population selon leurs traitements anti hypertensive	69

Graphe 26 : La répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires	70
Graphe 27 : La répartition des patients selon le risque cardiovasculaire	70
Graphe 28 : La répartition de notre population selon leur IPS	71
Graphe 29 : La répartition des patients selon leur EIM.	72
Graphe 30 : La répartition des patients selon leur IR*.	72
Graphe 31 : La répartition des patients selon le port de vêtements couvrants et le sexe.	73
Graphe 32 : La répartition des patients selon l'exposition au soleil et le sexe.	73
Graphe 33 : La répartition des patients selon le taux sanguin de la vitamine D.	74
Graphe 34 : La répartition des patients selon la valeur de la calcémie corrigée	75
Graphe 35 : La répartition des patients selon la valeur de la phosphatémie.	75
Graphe 36 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction de l'âge.	76
Graphe 37 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et du sexe.	76
Graphe 38 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et la durée d'évolution du diabète de type 2.	77
Graphe 39 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et du cycle glycémique	78
Graphe 40 : La répartition des patients selon le statut vitaminique D et les taux de l'HBA1C	79
Graphe 41 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et les complications macrovasculaires	79
Graphe 42 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et les complications microvasculaires	80
Graphe 43 : Les variations de l'IMC en fonction du statut de la vitamine D	80
Graphe 44 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction du port des vêtements couvrants.	81
Graphe 45 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction d'exposition au soleil.	81
Graphe 46 : La répartition des taux de la vitamine D selon le risque cardiovasculaire	82
Graphe 47 : La répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'IPS	83
Graphe 48 : La répartition des taux de la vitamine D selon l'EIM	83
Graphe 49 : La répartition des taux de la vitamine D selon les IR*.	84

INTRODUCTION

Introduction :

La vitamine D est largement étudiée pour son rôle essentiel dans l'équilibre du phosphore et du calcium, crucial pour la formation et le maintien de la densité osseuse. Ces dernières années, elle a gagné en importance dans la recherche scientifique, révélant de nouvelles données régulièrement. Les recherches sur son métabolisme, sa structure, son récepteur, ainsi que ses multiples actions ont progressivement élevé ce composé du statut de vitamine à celui d'hormone. De nombreuses études soulignent les actions extra-osseuses de la vitamine D, lui conférant un rôle significatif dans diverses pathologies telles que les cancers et les maladies auto-immunes. La vitamine D est de plus en plus reconnue comme un facteur environnemental clé pouvant influencer le risque de certaines maladies. Les carences en vitamine D observées actuellement dans la population sont loin d'être rares.

Dans ce contexte, un lien a été établi entre la vitamine D et le diabète de type 2. Cette vitamine pourrait interagir avec les mécanismes physiopathologiques régissant la sécrétion d'insuline, la résistance à l'insuline et l'équilibre glycémique. Elle pourrait également influencer sur les complications associées au diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire. Cette perspective récente ouvre la voie à de nouvelles stratégies dans le traitement de cette maladie. Avec le nombre croissant de personnes atteintes de diabète dans le monde, D'ici 2045, les projections de la FID montrent qu'un adulte sur huit, soit environ 783 millions de personnes, vivra avec le diabète, ce qui représente une augmentation de 46 %, il est impératif d'adopter des approches novatrices dans la prévention et le traitement de cette pathologie. Des données épidémiologiques récentes soulignent que neuf cas de diabète de type 2 sur dix sont liés à des habitudes alimentaires et de vie inadéquates, des facteurs modifiables.

Les objectifs :

- **L'objectif principal :**

L'évaluation du statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2

- **Les objectifs secondaires :**

1. Évaluer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 et sa relation avec l'équilibre glycémique les différents paramètres cliniques, métaboliques et biologiques

2. Évaluer la corrélation entre les taux de vitamine D et les complications chroniques du diabète de type 2.

2. Analyser les variations des taux de vitamine D et leur impact sur le risque cardiovasculaire.

Chapitre (1)

La vitamine D

1. L'HISTORIQUE :

Au 17^{ème} siècle en Angleterre, Glisson s'intéressait aux enfants chétifs, aux jambes arquées et au dos bossu, vivant dans les quartiers pauvres ; ils avaient des os fragiles, déformés et malléables. Il admettait que la vie dans les logis sans soleil et le manque de lait étaient à l'origine de leur infirmité.

En 1782, toujours en Angleterre, Perceval a eu l'idée de donner de l'huile de foie de morue à des enfants rachitiques.

En 1822, Sniadecki faisait la relation entre le rachitisme et le défaut d'exposition solaire chez les enfants vivant à l'intérieur de la ville de Varsovie.

En 1921, Hess et Unger ont démontré que l'exposition des enfants rachitiques au soleil améliorait considérablement leurs lésions radiologiques.

En 1932, Widaus parvient à isoler la vitamine D2 d'origine végétale et en 1936, il isole la vitamine D3 d'origine animale (cholécalférol).

En 1952, Woodward réalise la synthèse de la vitamine D3.

En 1967, Norman découvre le récepteur de la vitamine D et que cette dernière est convertie en calcitriol dans l'organisme.

A partir des années quatre-vingt, de nombreux travaux et publications s'intéressent à la relation entre la vitamine D et la survenue de plusieurs pathologies, Cardiovasculaires, Cancéreuses, Infectieuses, Allergiques, Auto- immunes, Neurologiques et autres.

Les études épidémiologiques ont montré que la carence en vitamine D était fréquente dans pratiquement tous les pays et à travers tous les continents épidémiologiques[1].

2. La définition :

C'est une vitamine liposoluble appartient à la famille des sécostéroïdes grâce à sa structure et ses fonctions, elle est considérée comme une prohormone[2].

Sa présence dans l'organisme existe sous deux formes la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalférol)[3] [4] .

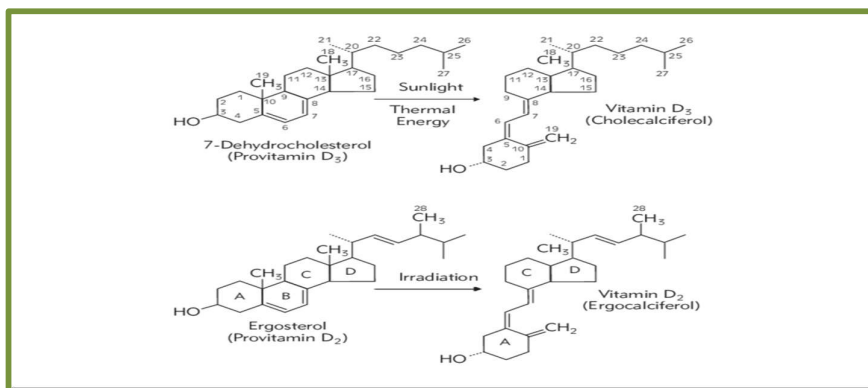


Figure 1 : la structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs.[4]

3. La génétique de la vitamine D :

Le statut vitaminique D est génétiquement déterminé, dans 28.8%[5]. quatre gènes contribuent à la variabilité des concentrations sériques en 25OHD. Ils sont impliqués dans le codage des enzymes clés : La 7-DHC réductase, la 25-hydroxylase hépatique CYP2R1, la CYP24A1, et le gène de polymorphisme GC codant pour la VDBP[6].

4. Les origines de la vitamine D :

La vitamine D2 (ergocalciférol) est d'origine exclusivement exogène et se trouve principalement les levures, les champignons, les céréales et en petites quantités dans tous les végétaux.

La vitamine D3 ou cholécalciférol a deux origines :

Endogène : Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) ou provitamine D3, issu du cholestérol, sous l'effet des rayonnements UVB.

Exogène: Elle est présente dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras (Hareng, Saumon, Sardine, Anchois, Maquereau) et les œufs essentiellement [7] .

5. Les facteurs influençant la synthèse :

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (Habillement, Pigmentation, Utilisation d'écrans solaires, Latitude, Pollution de l'air) Tableau 1 [8].

Age	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
Sexe	Chez les femmes que chez les hommes
Pigmentation	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
Masse grasse	Chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les <<< maigres >>
Habitudes vestimentaires	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants

Temps passé en extérieur	Chez les sujets qui ont très peu d'activité en << extérieur >>
Politiques de Supplémentation	Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée
Saison	En hiver
Latitude	Dans \ les pays situés loin de l'équateur

Tableau 1 : les facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D[9]

6. Le statut de la vitamine D :

Le dosage de la 25-hydroxyvitamine D « 25(OH) D » est considéré comme le principal indicateur du statut en vitamine D.

Un taux sérique de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L) est généralement associé à un statut vitaminique D normal. En revanche, un statut vitaminique D insuffisant est souvent défini par un taux inférieur à 30 ng/mL.

On distingue ainsi l'insuffisance, caractérisée par un taux de 25(OH)D compris entre 10 et 30 ng/mL, de la carence définie par un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/mL (25 nmol/L).

Il convient de noter que ces seuils font actuellement l'objet de débats et de discussions au sein de la communauté scientifique[10].

7. Le métabolisme et catabolisme :

La vitamine D alimentaire est initialement absorbée dans l'intestin grêle, liée aux chylomicrons où elle est transportée vers les vaisseaux lymphatiques pour ensuite entrer dans la circulation liée à la protéine de liaison de la vitamine D (VDBP). La forme biologiquement active de la vitamine D est obtenue par des étapes d'hydroxylation séquentielles dans le foie et les reins. La première étape d'hydroxylation au niveau du C-25 (atome de carbone-25) se produit dans le foie par la vitamine D-25-hydroxylase (CYP2R1), une enzyme cytochrome P450 mitochondriale, convertissant le cholécalférol en 25(OH)D. La demi-vie de la 25(OH)D est d'environ 2 à 3 semaines. La dernière étape d'hydroxylation se produit dans les tubules contournés proximaux rénaux par la vitamine D-1-hydroxylase (CYP27B1), une oxydase cytochrome P450 ; Convertissant la 25(OH)D en 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol), la forme active de la vitamine D. La demi-vie du calcitriol est très courte, d'environ 6 à 8 heures.

Tant la 25(OH)D que le calcitriol peut également être hydroxylés par la vitamine D-24-hydroxylase (CYP24A1), présente dans plusieurs tissus humains différents, générant les métabolites de la vitamine D 24,25(OH)2D3 et 1,24,25(OH)3D3, qui n'ont pas de rôle biologique majeur. Ces formes de vitamine D sont excrétées dans la bile, les selles et l'urine.

Étant donné que la plupart de la vitamine D est endogène, les personnes âgées, les personnes institutionnalisées et/ou les individus à la peau foncée sont plus prédisposés à faire des carences en vitamine D.

À ce jour, la quantité précise de lumière UV-B nécessaire pour générer une quantité définie de vitamine D ou de 25(OH)D sérique est encore incertaine et peut varier d'un individu à l'autre. En effet, des études divergentes rapportent qu'une exposition au soleil pendant une journée entière peut générer environ 800 à plus de 20 000 UI[10].

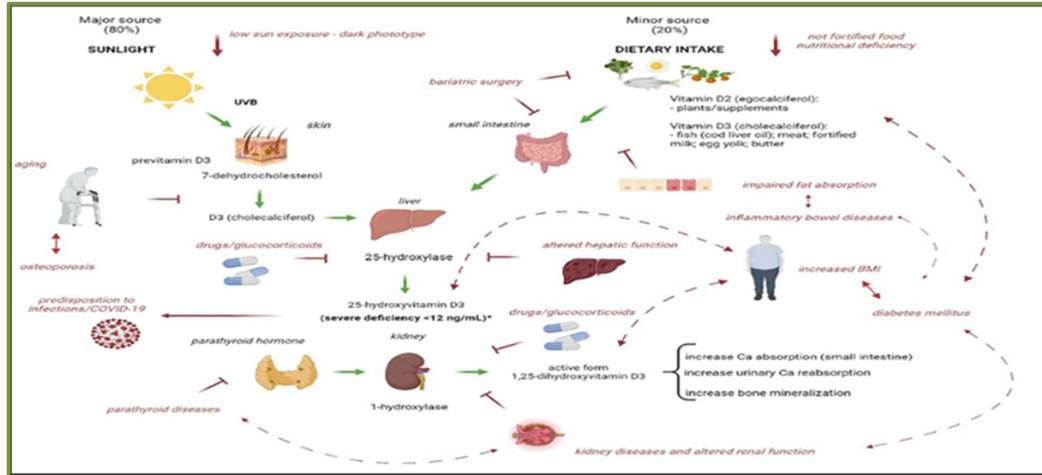


Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine D et ses modifications dans différentes conditions cliniques .[10]

8. La régulation du métabolisme :

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 se fait par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires. Dans le foie, l'expression de la CYP27A1 est stimulée par les récepteurs nucléaires HNF4 α (hepatic nuclear factor 4 α) et PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) et inhibée par PPAR α et SHP (small heterodimer partner).

Dans le rein, la parathormone (PTH) est le régulateur positif principal de la CYP27B1, Enzyme responsable de la production de la vitamine D 3 active. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

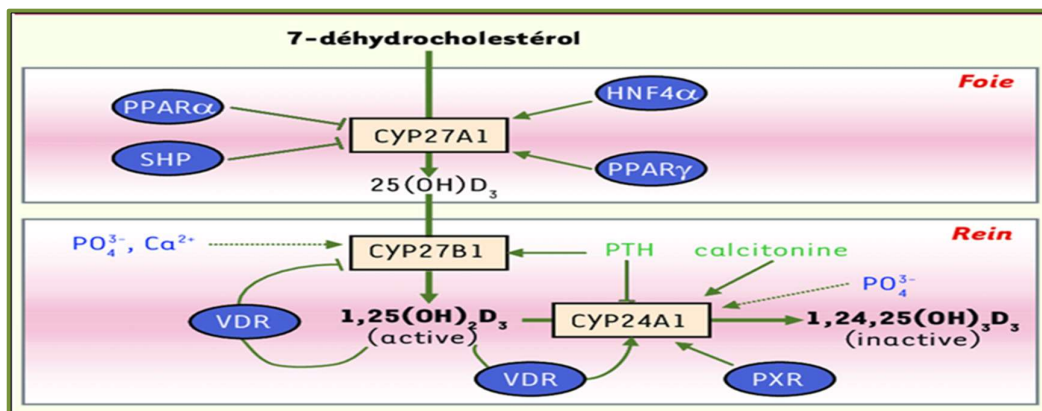


Figure 3: la régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones ; les minéraux et les récepteurs nucléaires [11].

La 1,25(OH)₂D₃, via son interaction avec le VDR (Vitamin D receptor) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D₃. La CYP24A1 est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH. Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression [11].

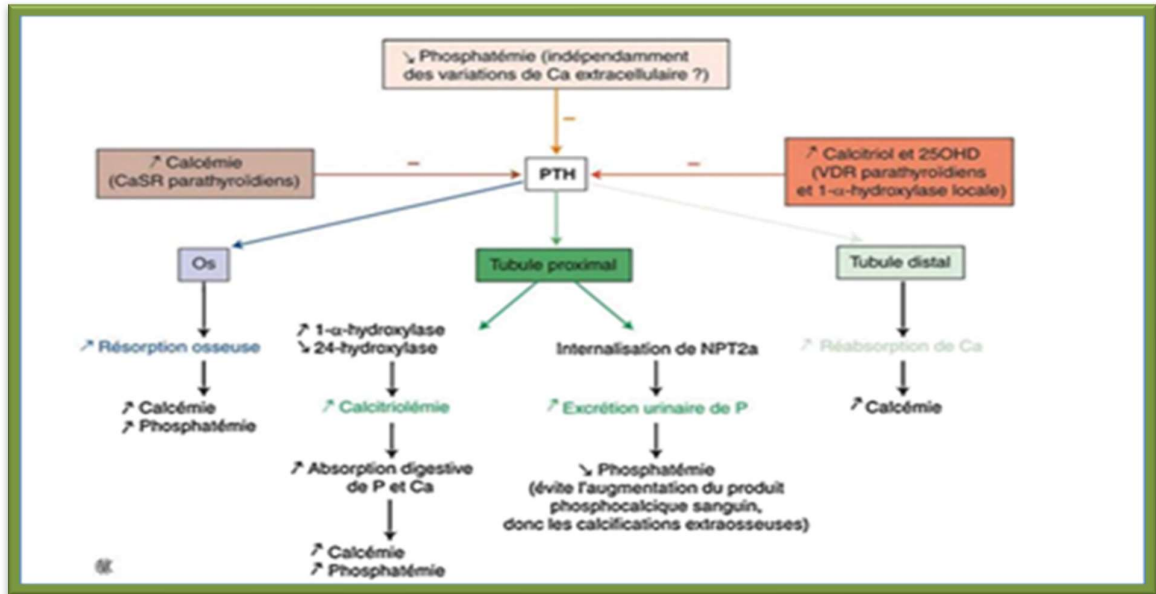


Figure 4 : Les principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH [12].

9. Le stockage :

On pourrait penser que la vitamine D à l'instar d'autres vitamines peut être stockée dans différents tissus sous forme native ou sous forme de 25(OH)D ; Au niveau du tissu adipeux (35%), au niveau du sérum (30%), au niveau du muscle (20%) ou encore dans les autres tissus (15%), sous forme native ou sous forme de 25OHD.

En effet, il semble concevable qu'au cours de l'été, la forte synthèse endogène de vitamine D permette de mettre en réserve une quantité de vitamine D pour faire face aux saisons où la synthèse endogène est moindre voire nulle [7] [13].

10. Les effets de la vitamine D :

10.1. Les effets classiques :

La vitamine D a pour fonction principale de maintenir l'équilibre phospho-calcique, ce qui entraîne une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. Afin d'accomplir cela, elle intervient principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique : l'intestin

(absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage), auxquels il est nécessaire d'ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes :

En ce qui concerne l'intestin : la 1,25(OH)₂D a pour principale fonction de favoriser l'assimilation intestinale du calcium et des phosphates. Celle du calcium se produit principalement au duodénum et au jéjunum, ce qui implique un double processus. Le calcium pénètre dans la membrane bordante en brosse (BBM) en suivant un gradient électrochimique, ce qui constitue un processus passif. Il est nécessaire de lutter contre ce gradient pour éliminer le calcium au niveau de la membrane basolatérale, ce qui constitue un processus actif. La CaATPase (PMCA1b), une enzyme induite par la 1,25(OH)₂D dans l'intestin, assure cette fonction.

Le mouvement du calcium à travers la cellule se produit avec une élévation minimale de la concentration intracellulaire libre en calcium en emballant le calcium dans des vésicules contenant de la calbindine qui se forment dans le réseau terminal suite à l'administration de 1,25(OH)₂D[7].

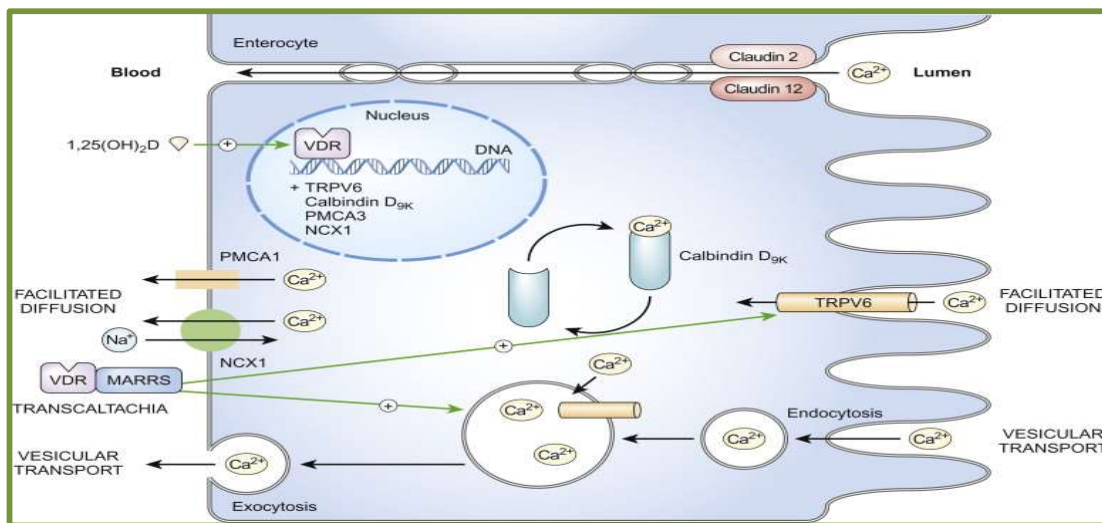


Figure 5 : Les effets de la vitamine D sur l'absorption du calcium et des phosphates [14]

10.1.1. Au niveau des reins :

La 1,25(OH)₂D, en se fixant sur son récepteur permet de diminuer la fuite urinaire de calcium par une augmentation de sa réabsorption au niveau du tubule distal.

Il a été montré que lors d'un déficit en Vitamine D, la réabsorption tubulaire du calcium est diminuée[12].

10.1.2. Au niveau de l'os :

La 1,25(OH)₂D augmente l'expression du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire B dans les cellules ostéoblastiques, favorisant l'ostéoclastogenèse et stimulant la libération de calcium des os. L'effet antirachitique de la vitamine D est principalement indirect, résultant de niveaux suffisants de calcium dans le plasma[15].

10.1.3. Au niveau des glandes parathyroïdes :

Afin d'assurer une minéralisation osseuse efficace. La parathyroïde possède des récepteurs de calcium , en cas de l'hypocalcémie, il y aura une activation de sécrétion de la PTH qui prend le rôle d'augmenter la synthèse de 1,25(OH)₂D par voie directe sur la 1- α - hydroxylase au niveau rénal et osseux .La 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH, limitant ainsi l'hyperplasie parathyroïdienne en cas d'hyperparathyroïdie[16].

10.2. Les effets non classiques de la vitamine D :

10.2.1. Les effets cardiovasculaires :

La vitamine D pourrait promouvoir la survenue d'événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde, les accidents cérébrovasculaires et l'hypertension artérielle.

Plusieurs mécanismes ont été incriminés comme :

- La dysfonction endothéliale
- L'altération de la compliance vasculaire secondaire à une dysfonction des cellules musculaires lisses vasculaires et myocardiques,
- L'inflammation vasculaire,
- L'activation du système rénine angiotensine aldostérone,
- L'activation du stress oxydatif
- L'augmentation de la concentration du peptide natriurétique atrial[17].

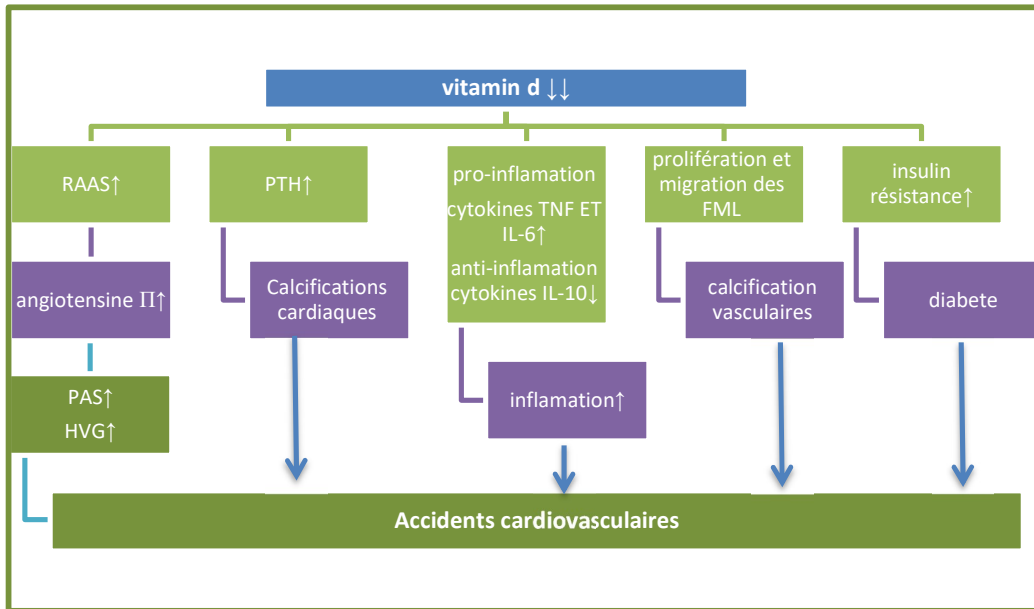


Figure 6 : Les effets cardiovasculaires de la vitamine D

10.2.2. Les effets musculaires :

La vitamine D aurait des effets sur le myocyte par l'intermédiaire du VDR en ayant une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2. Certaines études ont retrouvé une association entre les taux sériques abaissés de 25OHD et une sarcopénie et aussi l'augmentation du risque de chutes chez les sujets âgés. Les hypovitaminoses D sévères peuvent être responsables de tableaux d'une myopathie parfois sévères régressifs après supplémentation. Le déficit en vitamine D pourrait favoriser par ailleurs myalgie ou de fibromyalgie dans certaines populations[9] [18].

10.2.3. Les effets sur l'immunité :

La 1,25(OH)₂D est un puissant modulateur immunitaire. Elle est impliquée dans la régulation de la réponse innée, tout en exerçant une action inhibitrice sur le système immunitaire adaptatif via la modulation des profils de cytokines inflammatoires. La majorité des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B et les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et les macrophages, expriment du VDR et de la CYP27B1.

Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFβ 1 et d'Interleukine 4 (IL-4) et nécessite la présence de calcium.

Des associations entre le niveau de vitamine D et les maladies inflammatoires ont été signalées. Ces dernières incluent la psoriasis, l'arthrose rhumatoïde, la lupus érythémateux disséminé, la maladie inflammatoire intestinale, l'encéphalopathie multiple l'asthme, le diabète de type 1 et la maladie thyroïdienne auto-immune[19] [20].

10.2.4. Les effets oncologiques :

Des études ont montré que les patients qui avaient des taux élevés de 25(OH) D, présentant un risque minime de cancers : (colorectaux, prostate, pancréas et poumon). L'explication la plus probable de cet effet antitumoral est liée à la présence des récepteurs VDR de la 1,25(OH) 2D, qui assurent la régulation d'un certain nombre de gènes responsables de la stimulation et du contrôle de la prolifération cellulaire, et inhibent l'angiogenèse, induisant la programmation de l'apoptose des cellules tumorales[13] [19] [21].

10.2.5. La vitamine D et système nerveux :

Le VDR est largement exprimé dans le cerveau. La 1,25(OH)2D agit de manière paracrine ou autocrine au niveau du système nerveux puisque sa synthèse locale est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1- α -hydroxylase. De plus, elle est également présente dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). D'abord, elle régule l'expression de facteurs neurotrophiques. Elle peut également agir sur des processus de la plasticité neuronale. Enfin, la vitamine D exerce des effets neuroprotecteurs directs, notamment en induisant la synthèse de protéines de liaison au calcium et en diminuant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants de type L[22]. Le déficit en vitamine D est associé au risque de développer des maladies neurologique est aussi corrélé à des formes plus sévères (ex : sclérose en plaque ; Alzheimer Parkinson ...etc.)[23].

11. Le dosage de la vitamine D :

Les doses de vitamine D sont couramment exprimées en unité internationale (UI), une UI correspondant à l'activité biologique de 0,025 μ g de vitamine D. Autrement dit, 1 μ g de la vitamine D correspond à 40 UI[4].

11.1. Les méthodes de dosage :

Le dosage sanguin de la 25(OH)D peut se faire indifféremment dans le sérum ou dans le plasma mais il est plus généralement pratiqué dans le sérum. On distingue deux méthodes [9].

11.2. Les méthodes immunologiques :

Elles sont basées sur des réactions antigène-anticorps, mises en évidence par un traceur.

Selon la nature du traceur, on peut définir trois types de méthodes immunologiques : des méthodes radio-immunologiques ; des méthodes enzymoimmunologiques, ce sont des méthodes automatisées et les plus utilisées par les laboratoires[24].

11.3. Les méthodes chromatographiques :

Sont plutôt utilisées par les laboratoires de biologie clinique hospitalière et par les centres de recherche, avec pour avantage la séparation quantitative de la 25(OH)D2 et de la 25(OH)D3. Ce sont des méthodes à détection directe, contrairement aux précédentes. Les techniques utilisées sont la chromatographie liquide à haute performance, et la spectrométrie de masse [24].

11.4. Le problème de standardisation :

Le dosage de la vitamine D est facile à mettre en œuvre mais fait face à quelques problèmes, notamment un problème de standardisation. Afin d'apporter une solution à ce problème, le National Institute of Standards and Technology (NIST) a proposé en 2009 un calibrant, le SRM972, utilisé pour la calibration d'une technique de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)[25] .

Cette mesure a été suivie par un programme de standardisation lancé par l'Office of Dietary Supplements (ODS) du National Institute of Health (NIH), en collaboration avec le NIST l'université de Gant et le National Center of Environmental Health (NCEH) en 2010. Ce programme est toujours en développement à l'heure actuelle, sa progression peut être suivie régulièrement sur le site du NIH[26].

11.5. La spécificité et sensibilité :

Ces techniques ne présentent pas une sensibilité et une spécificité importante qui est bien montrée suite à l'étude de l'Afssaps en 2009 sur les différentes techniques de dosage. Qui a mis une recommandation de contrôler la pertinence des résultats et respecter les traitements prescrits et les dispositifs utilisés dans le diagnostic in vitro [27] .

11.6. La détermination des valeurs des références :

La détermination d'une valeur de référence, est considérée comme une constante pour permettre l'évaluation de son statut au niveau sérique dans une population de référence avec un intervalle de confiance, la valeur de référence de la 25OHD situe entre 25 à 137.5 nmol/l (10 à 55 ng/ml). En raison de la présence de plusieurs facteurs influençant les résultats comme (la pigmentation de la peau, l'âge, latitude, la saison et la qualité de l'échantillon...). Ce qui rend difficilement la validation et le consensuellement de cette méthode la détermination peut être influencé par d'autres critères comme l'hyperparathyroïdie secondaire, a des maladies osseuses et l'absorption intestinale de calcium [28] [29].

Chapitre (2)
L'HYPOVITAMINOSE D

1. Définition :

Selon tous les experts, il est préférable de déterminer les niveaux de 25(OH)D inférieurs et supérieurs auxquels il peut y avoir des conséquences néfastes d'un manque ou d'un excès de vitamine D. Il sera donc question de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « classiques » ou « de référence » [9]. Une classification des valeurs-limites de vitamine D ainsi que les retombées cliniques correspondantes sont représentées ci-dessous :

Classification	25(OH) D (ng/ml)	Retombées cliniques
Carence grave en vitamine D	<10	Risque accru de rachitisme, d'ostéomalacie, d'hyperparathyroïdie e secondaire, de myopathie liée à une carence en vitamine D, de chutes et de fractures
Carence en vitamine D	10 à 20	Risque accru de résorption osseuse, d'hyperparathyroïdie e secondaire, de chutes et de fractures
Taux de vitamine D adéquat	>20	Faible risque de résorption osseuse, effet neutre sur les chutes et les fractures
Taux-cible souhaité pour prévention des fractures	30	Réduction optimale de la résorption osseuse, suppression de la parathormone, diminution du risque de chutes et de fractures

Tableau 2 : Les valeurs limites de vitamine D et répercussions cliniques

2. Epidémiologie :

2.1. Dans le monde :

La carence en vitamine D est un problème de santé public important, La prévalence de la carence en vitamine D varie selon les populations, avec des taux plus élevés rapportés chez les personnes âgées, les femmes enceintes et les immigrants non occidentaux. Dans la population adulte, 70% des adultes aux France sont déficitaires en vitamine D, tandis que plus de 7% des adultes sont carencés en vitamine D[30].

2.2. En Algérie :

En Algérie, peu de travaux se sont intéressés à l'épidémiologie de la carence en vitamine D. Une étude intitulée (Épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en Algérie) montrée que (7,4 %) des sujets avaient une concentration normale en 25(OH) D dont 84.28% étaient des hommes, (27,5 %) présentaient une insuffisance et (65,1 %) étaient carencés. Donc La prévalence de l'hypovitaminose D est de 92,6 %[31]

3. Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D :

3.1. L'exposition solaire :

- La cause majeure de déficience en vitamine D est la faible exposition solaire qui est due aux plusieurs facteurs tel que :
- La saison : en hiver, le rayonnement solaire est moins important.
- Les grandes hauteurs supérieures à 40.
- La peau noir foncé.
- Le port des vêtements couvrants.
- L'utilisation de crèmes de protection solaire [15].

3.2. L'âge : par diminution de 7-dehydrocholesterole le précurseur de vitamine D3 dans la peau humaine [15].

3.3. Le régime alimentaire :

La majorité des aliments contenant de la vitamine D étant d'origine animale donc Les végétariens et surtout les végétaliens ont un risque très élevé d'hypovitaminose D [15].

3.4. Les troubles gastro-intestinaux :

Ils peuvent provoquer une malabsorption de la vitamine D et une carence ultérieure tel que les maladies obstructives du foie, les allergies alimentaires, la maladie cœliaque, la cholestase, les obstructions biliaires, le syndrome inflammatoire de l'intestin et la mucoviscidose. Les patients ayant bénéficié d'une gastrectomie [15].

3.5. Les maladies rénales chroniques :

Elles sont également associées à un faible taux d'activation de la vitamine D, notamment en raison de la perte du CYP27B1 et de la suppression de cette enzyme suite à l'hyperphosphatémie.

Les syndromes néphrotiques sont incriminés par la perte de 25(OH)D lié au VDBP dans les urines [15].

3.6. Les mutations génétiques :

Les mutations des enzymes responsables du métabolisme de la vitamine D peuvent provoquer une carence en vitamine D en raison d'une faible synthèse ou d'accélération de catabolisme des métabolites actifs [15].

3.7. Les tumeurs :

Une insuffisance en vitamine D peut également être causée par les tumeurs, qui sont souvent bénignes, (par production du FGF23) [15].

3.8. Les troubles endocriniennes :

Des études ont montré une corrélation entre des niveaux réduits de vitamine D et une augmentation de la sécrétion de parathormone (PTH) pour compenser la baisse de la concentration de calcium sérique.

L'hyperthyroïdie peut entraîner une augmentation du métabolisme, ce qui peut affecter l'absorption du calcium par les os, contribuant ainsi à des déséquilibres dans le métabolisme phosphocalcique et à une éventuelle carence en vitamine D [15].

3.9. La grossesse et l'allaitement :

Pendant la grossesse, la vitamine D est transportée à travers le placenta jusqu'au fœtus, un apport accru en vitamine D est nécessaire pour prévenir une carence chez la mère et le fœtus. Les nourrissons recevant uniquement du lait maternel ont un risque de carence en vitamine D en raison de sa faible concentration [15].

3.10. Les médicaments :

Certains médicaments sont capables d'altérer le métabolisme de la vitamine D. Et provoquer une carence en vitamine D. La phénytoïne, la carbamazépine, l'isoniazide et la rifampicine peuvent provoquer une carence en vitamine D en raison de l'induction des enzymes CYP et par la suite d'une augmentation du catabolisme du 25(OH)D et du calcitriol.

La cholestyramine et les médicaments similaires qui est une résine chélatrice des sels biliaires ainsi que l'orlistat, Ce médicament est un adjuvant au régime hypocalorique peuvent réduire l'absorption de la vitamine D. De plus, le kétoconazole bloque l'activation du 25(OH) D au niveau des reins[15].

3.11. L'obésité :

Les concentrations de 25OHD les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé[32].

4. Les diagnostic et dépistage :

En 2010, la British Columbia et l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) ne recommandent pas les dosages de 25OHD pour dépister une insuffisance, ou au cours d'une supplémentation en vitamine D à l'exception des patients souffrant d'ostéoporose, de rachitisme, d'ostéopénie, de douleurs osseuses inexplicables, de fractures inhabituelles, de syndrome de malabsorption, de maladies rénales ou traités par des médicaments affectant le métabolisme de cette vitamine.

En 2011, la Société américaine d'endocrinologie ajoute comme indication le dosage de la vitamine dans l'hyperparathyroïdie (I ou II), l'insuffisance hépatocellulaire, l'obésité (IMC > 30), certains lymphomes et les maladies granulomateuses. Le dosage est également recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes, les populations migrantes issues de pays ensoleillés, les personnes âgées avec antécédents de chutes ou de fractures non traumatiques. Pour ceux considérés à faible risque de déficit en vitamine D, le dosage n'est pas recommandé.

En 2012, Souberbielle et *al.* ajoutent les cas pour lesquels la symptomatologie est fortement évocatrice d'un déficit sévère (douleurs osseuses, chutes fréquentes du sujet âgé), ou d'une intoxication (calcifications extrasquelettiques, néphrocalcinose) non expliquée[33].

Dans une méta-analyse de plus de 40 000 patients semble que l'apport de vitamine D à des doses minimum de 1 000 unités par jour chez les sujets ayant un prédiabète semble réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2. Cependant, il est important de souligner que l'intérêt d'une dosage ou supplémentation systématique chez tous les patients à risque reste à confirmer[34].

Bien que des recherches ont suggéré une corrélation entre des niveaux bas de vitamine D et un risque accru de maladies cardiovasculaires, des méta-analyses n'ont pas révélé d'effet significatif de la supplémentation sur la diminution des maladies cardiovasculaires donc l'intérêt d'un dépistage chez les sujets à haut risque cardiovasculaires peut être recommander[35].

5. Supplémentation et recommandation :

Les activités de Vit D2/D3 sont similaires, mais la pharmacocinétique et la biodisponibilité de D3 sont plus élevées (le 25(OH) D3 (durée de demi-vie de 2-3 semaines) et de 1,25(OH)2D (durée de demi-vie de 4 heures))c'est pour cela on prescrire la 25(OH)D3[36].

5.1. Prévention chez la population générale :

5.1.1. Nouveau-né et nourrisson :

Âge 0-6 mois : 400 IU/jour (10 µg/jour) de cholécalciférol à partir des premiers jours de vie, quels que soient le mode d'alimentation.

Âge 6-12 mois : 400-600 IU/jour (10-15 µg/jour) de cholécalciférol, en fonction de la quantité de vitamine D consommée avec les repas.

Chez les nouveaux nés à terme et les nourrissons sains, le calcifediol n'est pas recommandé.

5.1.2. Les enfants (1a 10 ANS) :

Chez les enfants en bonne santé de 1 à 3 ans, la prise de cholécalciférol en dose quotidienne de 600 IU (15 µg/jour) est recommandée tout au long de l'année en raison des contraintes liées à l'âge pour l'exposition au soleil.

Les enfants sains âgés de 4 à 10 ans, doivent être exposés au soleil pendant 15-30 minutes entre 0 heures et 15 heures, sans utiliser de crème solaire., à partir de Mai jusqu'à la fin de Septembre, la supplémentation en cholécalciférol n'est pas nécessaire, bien qu'elle soit toujours recommandée et sécurisée.

Si ces recommandations ne sont pas respectées chez les enfants sains âgés de 4 à 10 ans, une Supplémentation en cholécalciférol en dose de 600 à 1000 IU/jour (15 à 25 µg/jour) est recommandée tout au long de l'année, en fonction du poids corporel et de la consommation alimentaire en vitamine D.

Chez les enfants sains âgés de 1 à 10 ans, le calcifediol n'est pas recommandé.

5.1.3. Les adolescents :

Chez les adolescents sains, l'ensoleillement avec des avant-bras et des jambes non recouverts pendant 30-45 minutes entre 10 h et 15 h sans crème anti solaire, à partir de Mai jusqu'à la fin de

Septembre, la Supplémentation en cholécalciférol n'est pas nécessaire, bien qu'elle soit toujours recommandée et sécurisée.

Si ces recommandations ne sont pas respectées, une Supplémentation basée sur le cholécalciférol en dose de 1000-2000 IU/jour (25-50 µg/jour) est recommandée tout au long de l'année, en fonction du poids corporel et de la consommation alimentaire de vitamine D.

Si les recommandations ci-dessus ne sont pas respectées, une prévention alternative basée sur le calcifédiol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) est recommandée tout au long de l'année et le dosage de contrôle du 25(OH)D devrait être effectué 6-8 jours après le début de la supplémentation.

5.1.4. Les adultes (19_65ans) :

Chez les adultes sains, l'ensoleillement avec des avant-bras et des jambes non recouverts pendant 30-45 minutes entre 10 h et 15 h sans crème anti solaire, à partir de Mai jusqu'à la fin de Septembre, la supplémentation en cholécalciférol n'est pas nécessaire, bien qu'elle soit toujours recommandée et sécurisée."

Si ces recommandations ne sont pas respectées, une supplémentation basée sur le cholécalciférol en dose de 1000-2000 IU/jour (25-50 µg/jour) est recommandée tout au long de l'année, en fonction du poids corporel et de la consommation alimentaire de vitamine D.

Si les recommandations ci-dessus ne sont pas respectées, une prévention alternative basée sur le calcifédiol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) est recommandée tout au long de l'année et le dosage de contrôle du 25(OH) D devrait être effectué 6-8 jours après le début de la supplémentation.

5.1.5. Les sujets âgés (sup a 65 ans) :

En raison de la diminution de l'efficacité de la synthèse cutanée, la supplémentation basée sur le cholécalciférol en dose de 1000-4000 IU/jour (25-100µg/jour), en fonction du poids et de la consommation alimentaire de vitamine D, est recommandée tout au long de l'année.

Si les recommandations ci-dessus ne sont pas respectées, une prévention alternative basée sur le calcifédiol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) est recommandée tout au long de l'année et le dosage de contrôle du sérum 25(OH)D devrait être effectué 6-8 jours après le début de la supplémentation.

5.1.6. La grossesse et l'allaitement :

Lorsque la grossesse est confirmée jusqu'à la fin de l'allaitement, la supplémentation en cholécalciférol devrait être effectuée après la dosage de 25(OH)D pour atteindre et maintenir des concentrations optimales dans les intervalles de >30-50 ng/mL.

Si l'évaluation de dosage de 25(OH)D n'est pas accessible, il est recommandé d'utiliser le cholécalciférol à une dose de 2000 IU/jour (50 µg/jour) tout au long de la grossesse et de l'allaitement.

Dans certaines conditions médicales très spécifiques, le calcifediol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) pourrait être considéré comme une prévention alternative tout au long de la grossesse et de l'allaitement avec un suivi médical spécial.

5.2. La prévention chez les patients à risque :

Chez les patients à risque de carence en vitamine D, la supplémentation en cholécalciférol ou en calcifediol devrait être sous le contrôle des concentrations sériques de 25(OH)D pour atteindre et maintenir des concentrations optimales supérieures à 30-50 ng/mL.

Si l'évaluation de la concentration sérique de 25(OH)D n'est pas possible dans les groupes à risque, la dose de cholécalciférol devrait être ajustée en fonction des directives pour la population générale pour l'âge correspondant. Alternativement, le calcifediol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) peut être considéré pour un traitement préventif.

L'obésité nécessite généralement une dose double de cholécalciférol par rapport aux doses recommandées pour les pairs d'âge avec un poids corporel normal. Dans les individus obèses, le calcifediol en dose quotidienne de 10 µg (solution orale) peut être considéré comme une deuxième option de prévention[37].

Il est recommandé de doser la vitamine D et de corriger une éventuelle carence en fonction des résultats du dosage, avec des protocoles de correction adaptés.

Une supplémentation en vitamine D à des doses minimales de 1000 UI par jour chez les sujets présentant un prédiabète semble réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2, surtout chez les personnes en surpoids ou obèses[34].

La vitamine D3 est recommandée car sa demi-vie est beaucoup plus longue que celle de la 25OHD2, ce qui permet de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps. La réaction à la prise de vitamine D varie en fonction des concentrations initiales de 25OHD et de la quantité de graisse corporelle. Chez les personnes obèses, âgées et les mélanodermes, il est nécessaire d'utiliser des quantités de vitamine D plus élevées. Selon Souberbielle et ses collègues, il a été suggéré d'administrer 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la concentration de 25OHD est inférieure ou égale à 10 ng/mL. Pendant 6 semaines, si la concentration est comprise entre 11 ng/mL et 20 ng/mL, et pendant 4 semaines si elle dépasse 21 ng/mL[9].

6. Les formes pharmaceutiques :

En France, les experts recommandent majoritairement une supplémentation de D3, plutôt que D2: pour une même quantité de VD, la D3, permettrait d'augmenter la concentration de 25(OH)D de façon plus importante et plus prolongée que la D2.

Parmi les spécialités de D3, existant en Algérie nous citerons la vitamine D3 BON®, le Dédroyl® et la Un Alfa® Tableau 03 [38] [16].

Nom de spécialité	Dose
Vitamine D3 (cholécalficérol)	200 000 UI par ampoule (voie orale ou IM)
Vitamine D3 BON®	
Vitamine D3 Dedrogyl® (Calcifédiol ou cholécalficédiol)	1 goutte=5microg de Calcifédiol =200UI
Vitamine 3 Un alfa® (Alfacalcidiol)	Capsules à 0.25, 0.5,1 µg L'alfacalcidiol est le premier précurseur de synthèse du métabolite actif de la D3.

Tableau 3 : Les formes disponibles en Algérie

7. Surdosage et toxicité :

Les taux de toxicité se situent au-delà de 250 nmol/L. Il n'y a pas de risques de toxicité liés à la synthèse cutanée de vitamine D et l'intoxication est extrêmement rare. Les principaux signes cliniques d'un surdosage en vitamine D chez l'adulte allant des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales), Perte d'appétit, Fatigue excessive, Maux de tête, Vertiges, Douleurs articulaires et chez la femme: problèmes menstruels (syndromes prémenstruels) à l'effet secondaire le plus redouté qui est l'hypercalcémie, soit une augmentation excessive du calcium dans le sang, pouvant entraîner des dommages aux reins et

Signes cliniques		Signes biologiques
Signes généraux	Asthénie, anorexie, amaigrissement, déshydratation, fièvre	Hypercalcémie Hypercalciurie Concentration en 25(OH)D > 250 nmol/L
Signes cardiovasculaires	Tachycardie, troubles du rythme, collapsus, hypertension artérielle	
Troubles digestifs	Constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales diffuses	
Troubles rénaux	Polyurie osmotique et Polydipsie, lithiase rénale calcique, néphrocalcinose, insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale chronique Calcifications ectopiques (rein, artères, peau)	

au cœur[39].

Tableau 4: Les signes cliniques et biologiques d'un surdosage en vitamine D [39].

Les posologies recommandées sont en général très éloignées de ces valeurs toxiques[38].

En cas d'intoxication, il est nécessaire de mettre fin immédiatement à la thérapie de la vitamine D. Il est nécessaire d'évaluer la calcémie et la calciurie, et de suivre la concentration sérique de 25(OH)D à intervalles de 1 mois jusqu'à ce que la concentration de 25(OH)D atteigne moins de 50 ng/ml.

Chez les patients présentant des signes cliniques d'intoxication à la vitamine D, un traitement approprié devrait être initié immédiatement.

Une fois que la normocalcémie et la normocalciurie ont été atteinte, ainsi que des concentrations de 25(OH)D inférieures à 50 ng/mL, il est possible de reprendre la gestion prophylactique ou l'intervention thérapeutique après avoir exclu la sensibilité à la vitamine D[37].

Chapitre (3)
LE DIABETE

1. Généralités sur le diabète :

1.1. Epidémiologie :

Au niveau international :

L'Atlas du diabète de la FID (2021) indique que 10,5 % de la population adulte (20-79 ans) est atteinte de diabète et que près de la moitié d'entre eux ignorent qu'ils vivent avec cette condition.

D'ici 2045, les projections de la FID montrent qu'un adulte sur huit, soit environ 783 millions de personnes, vivra avec le diabète, ce qui représente une augmentation de 46 %.

Plus de 90 % des personnes atteintes de diabète ont un diabète de type 2[40].

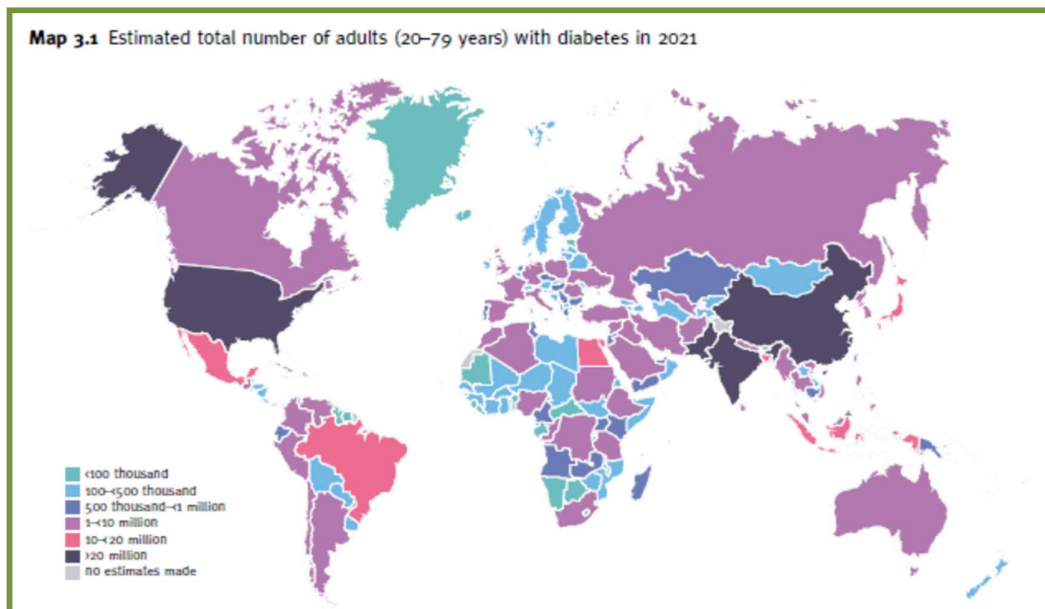


Figure 7 :L'estimation de la prévalence de diabète chez la population adultes en 2021[40].

En Algérie :

la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018.et que le taux moyen de l'HbA_{1c} était de 8,5 %, et que seuls 18,7 % des patients atteignaient un taux < 7 % [41] [42].

1.2. Définition :

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou les deux

L'hyperglycémie chronique est associée au long terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux[43].

1.3. Classification des différents types de diabète :

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'ADA classe le diabète selon le mécanisme physiopathologiques en plusieurs types[44].

1.3.1. Diabète de type 1 :

Le diabète insulino-dépendant, ou diabète juvénile, ce type représente 5 à 10% des cas de diabète. Il est défini comme une maladie auto-immune, à médiation cellulaire, qui s'attaque aux cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques. D'autres marqueurs auto-immuns tels que les auto anticorps anti-insuline et les anti-GAD (Glutamate décarboxylase) ont été mis en évidence, et la présence d'un ou de plusieurs auto anticorps définit le DT1[44].

1.3.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de Type 2 (DT2) est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90% de tous les cas. Son développement est généralement lent [45].

Ce type de diabète se manifeste le plus souvent après l'âge de 40 ans, dont l'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, des facteurs génétiques et environnementaux[46].

Critères	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge	Plutôt jeune	Plutôt âgé
Poids	Normal ou maigre	Surpoids ou obésité
Début clinique	Brutal	Insidieux
Présence de corps cétoniques	Fréquente	Rare
Antécédents familiaux de diabète	Rares (0-15 %)	Fréquent (50-100 %)
Association des éléments du syndrome métabolique	Rare	Fréquente
Antécédents obstétricaux	0	Antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie
Sensibilité aux hypoglycémiantes oraux	Exceptionnelle et transitoire	Très fréquente
Ac anticellules β	+++	0

Tableau 5: Les principales caractéristiques des diabètes type 1 et type 2 .

1.3.2. Le diabète gestationnel :

Il est défini par l'OMS comme "un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Deux situations doivent ainsi être considérées : le diabète latent qui est révélé par la grossesse, et une anomalie de la tolérance glucidique qui disparaît post-partum[47].

1.3.3. Les autres types de diabètes :

Le diabète monogénique ou le diabète MODY est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, qui cause une altération de la fonction des cellules β [43],

Il peut aussi être secondaire à des affections pancréatiques[48][49], à diverses endocrinopathies [50] et des causes médicamenteuses, chimiques ou toxiques.

1.4. Les critères diagnostique :

Les critères de diagnostic du diabète selon l'Association Américaine du Diabète (ADA 2017) 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 inexplicé, 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.
- Taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (chez les adultes)[44].

2. Diabète type 2 :

2.1. Physiopathologie :

2.2.1. L'insulinorésistance :

C'est la diminution de la sensibilité des tissus aux effets de l'insuline, L'obésité est le principal facteur de risque impliqué dans cette diminution.

L'hyperlipidémie entraîne une augmentation de la production d'adipocytokines proinflammatoires (comme le TNF alpha/IL-6...), ce qui diminue la réactivité à l'insuline.

En outre, la résistance à l'insuline est également liée au ralentissement du passage transcapillaire de l'insuline[51].

2.2.2. Le déficit de l'insulinosécrétion :

L'hyperglycémie ambiante potentialise la sécrétion insulinique induite par d'autres sécrétagogues. Dans le diabète de type 2 Cette potentialisation est diminuée. Lors du diagnostic, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50%. L'insulinopénie est la conséquence de l'apoptose résultant de l'exposition prolongée aux cytokines proinflammatoires, de la diminution de la prolifération et de la néogènes, ainsi que de l'activation du stress du réticulum

endoplasmique. En outre, l'IAPP (ilet amyloïde polypeptide) sous forme de dépôts d'amyloïdes détectables dans 90% des biopsies chez les diabétiques[52].

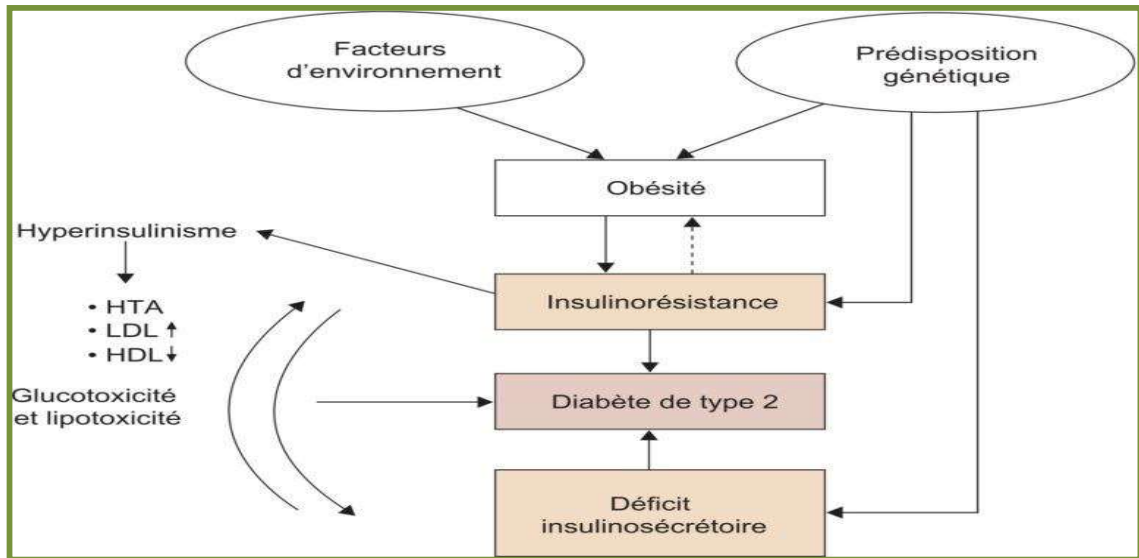


Figure 8 : L'interrelation entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance [53].

2.2. Les Facteurs de risque :

Les origines de ce diabète sont encore mal connues, cependant, certains facteurs de risque ont pu être identifiés dont la hiérarchie n'a pas été établie[54].

2.3.1. L'Âge :

Les mécanismes physiologiques associés à l'âge, tels que la résistance à l'insuline et la diminution de la fonction des cellules β pancréatiques, contribuent à accroître le risque de développer la maladie le risque augment surtout après les 45 ans[55].

2.3.2. Facteurs génétiques :

L'influence génétique sur l'étiologie du diabète de type 2 (DT2) est considérable, le risque de développer un diabète de type 2 augmente lorsqu'au moins un parent est atteint : il est estimé à environ 30% si un parent est diabétique, tandis que ce risque peut atteindre près de 70% si les deux parents ont le diabète. Cela suggère que l'hérédité du diabète de type 2 est fortement associée aux caractéristiques génétiques.

Cependant, malgré ces données, aucun gène spécifique ne semble avoir une influence majeure dans la forme courante du diabète de type 2 [52].

2.3.3. L'obésité :

une longue période de surpoids et/ou une prise de poids rapide sont parmi les principaux facteurs favorisant l'insulinorésistance, la défaillance des cellules β et la diminution de la glucotolérance, ce qui constitue l'un des facteurs de risque les plus importants dans le développement du diabète[55].

2.3.4. La sédentarité :

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime et activité physique[54].

2.3.5. L'alimentation :

la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète[56].

2.3.6. Le tabac :

le risque de développer un diabète augmente de manière proportionnelle avec la quantité de cigarettes consommées quotidiennement[57].

2.3.7. Le syndrome métabolique :

Il est défini comme une association de facteurs de risque cardiovasculaires survenant en présence d'une surcharge graisseuse viscérale et d'une insulino-résistance et affirmé si au moins trois de ces critères sont présents .Pour les personnes atteintes du syndrome métabolique, le risque de développer le DT2 est de l'ordre de 3[58].

2.3.8. Les autres facteurs :

Le diabète gestationnel[59],le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)[60] , la schizophrénie[61], mais également la prise de certains médicaments tels que les immunosuppresseurs [62]les antipsychotiques et les traitements antirétroviraux (les antiprotéases)[63].

3. Les complications du diabète de type 2 :

3. 1. Les complications chroniques :

3.1.1. Les macroangiopathies :

Les événements athérotrombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques. Les résultats de recherches expérimentales ont montré que l'hyperglycémie et l'insulino-résistance sont des facteurs majeurs dans la pathogenèse de l'athérosclérose, et que ces facteurs sont également liés à d'autres risques cardiovasculaires, tels que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie[64] [65].

En général, l'insulino-résistance crée un état prothrombotique, étant donné que l'insuline inhibe normalement la thrombose et favorise la fibrinolyse. L'absence d'insuline entraîne des changements biochimiques et une plus grande quantité de calcium dans les plaquettes, ce qui renforce l'agrégation plaquettaire et intensifie ainsi l'état prothrombotique. Des niveaux élevés de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) peuvent influencer le processus de fibrinolyse chez les patients atteints de DT2, contribuant davantage au risque accru d'occlusion vasculaire. Par conséquent, il existe des preuves solides d'une adhérence plaquettaire accrue et d'une hypercoagulabilité[66]. L'hyperglycémie constitue le deuxième facteur majeur contribuant à la pathogenèse de l'athérosclérose initiale et donc aux complications macrovasculaires du diabète de type 2[67].

3.1.1.1. Les complications cardiovasculaires :

Les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 sont significatives. Après 65 ans, la prévalence des événements cardiovasculaires dépasse 20%, avec un triplement du nombre d'infarctus asymptomatiques et de morts subites chez les diabétiques.

Les patients diabétiques présentent des lésions coronaires plus sévères, diffuses et souvent silencieuses, avec un pronostic plus grave et une mortalité plus élevée, indépendamment du type de syndrome coronarien aigu[68].

Le risque d'insuffisance coronaire est 2 à 4 fois plus élevé chez les diabétiques, et la mortalité coronaire est similaire entre les diabétiques sans antécédent d'infarctus et les non-diabétiques avec antécédent d'infarctus[69].

La cardiomyopathie diabétique, une forme spécifique d'insuffisance cardiaque non coronarienne, est associée à des dysfonctions diastoliques liées à divers facteurs tels que l'hyperinsulinisme, l'accumulation d'acides gras non estérifiés et de TG[68], ainsi que l'hyperglycémie. Cette condition peut évoluer vers une insuffisance cardiaque dont la prévalence est 2,5 fois plus élevée chez les patients diabétiques, avec une mortalité estimée à environ 20% après un an et 50% après cinq ans[70] [71].

3.1.1.2. Les complications vasculaires cérébrales :

Parmi les principales complications macrovasculaires du diabète sucré se trouve l'accident vasculaire cérébral (AVC) surtout d'origine ischémique.

L'hyperglycémie accroît le risque d'AVC. Ce risque accru souvent observé chez les personnes atteintes de diabète type 2 est associé à de moins bons résultats cliniques (notamment une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important.), en particulier après un AVC ischémique. Plusieurs études cliniques ont montré qu'une augmentation de 35 % du risque d'AVC a été observée chez les patients diabétiques.

Ces patients présentaient un risque 2,3 fois plus élevé de développer un AVC ischémique et un risque 1,6 fois plus élevé de développer un AVC hémorragique par rapport aux sujets normaux[72]

3.1.1.3. Les artériopathies des membres inférieurs :

L'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) est fréquemment associée au diabète. Dans une étude clinique contrôlée croisée en Allemagne, des médecins généralistes ont déterminé l'index de pression systolique (IPS) de 6,880 patients consécutifs et non sélectionnés, âgés de 65 ans ou plus, avec des mesures Doppler ultrasonographiques bilatérales.

Les diabétiques avaient une prévalence plus élevée d'AOMI définie comme un IPS < 0,9, la prévalence de l'AOMI était très élevée (64 %). Même chez les patients avec une AOMI établie, ceux avec le diabète ont une probabilité de développement d'une ischémie ulcéreuse à trois fois plus élevée (65 %)[73]. Aussi bien les signes cliniques classiques de l'artériopathie ne sont pas spécifiques chez le patient diabétique, elle n'est que très rarement isolée et s'associe souvent à la neuropathie et à l'infection, pour aboutir à l'entité du « pied diabétique »[74]

3.2. Les microangiopathies :

3.2.1. La rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication microvasculaire courante du diabète type 2 et la première cause de cécité avant 65 ans [75]. L'hyperglycémie et l'altération des voies métaboliques, entraînant une neurodégénérescence au stade initial de la RD ,

Le développement de la RD est fortement corrélé à une durée plus longue du diabète, une hyperglycémie plus importante et à l'hypertension.

Un taux élevé d'HbA1c est significativement associé à la progression de la RD et un contrôle glycémique intensif réduit l'incidence et l'aggravation de la rétinopathie[76]

3.2.2. La néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique (NRD) se caractérise par une albuminurie, une élévation progressive de la tension artérielle et une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG). La physiopathologie de la NRD implique : la glucotoxicité , le stress oxydatif et enfin, l'hypertension intraglomérulaire joue un rôle important dans la genèse de la néphropathie diabétique, de plus, elle est présente aux différents stades d'évolution de la NRD[77].

3.2.3. La neuropathie diabétique :

La ND diabétique est un dysfonctionnement des activités normales des nerfs. Sa prévalence serait d'environ %50 après 65 ans. L'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, On distingue par ordre de fréquence Les polynévrites diabétiques, Les Neuropathies douloureuses, Neuropathie végétative ou autonome et les Mono-neuropathies[78].

3.2.4. Le pied diabétique :

Le pied diabétique regroupe toute infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associé à une ND et /ou AOMI.

C'est une complication fréquente et grave du diabète avec un taux d'amputation de membres inférieurs très élevé et des conséquences souvent dramatiques sur le plan socio-économique et psychologique[79].

3.3. Les complications aiguës :

3.2.1. Les hypoglycémies :

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. L'insuline, les sulfamides et l'alcool sont les principales causes.

La majorité des patients atteints de diabète de type 2 ont une résistance à l'insuline, ce qui diminue le risque d'hypoglycémie chez eux par rapport aux diabétiques de type 1[80].

3.2.2. Le coma hyperosmolaire :

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Il se caractérise par l'association d'une hyperglycémie (≥ 6 g/L (33 mmol/L)) et d'une déshydratation majeure (une osmolalité plasmatique $\geq 320 - 350$ mOsm/kg) avec troubles de la conscience sans cétose.

Les causes les plus fréquemment retrouvées sont les infections mais un certain nombre de médicaments peuvent en être la cause (les diurétiques, corticoïdes...)[81].

3.2.3. L'acidocétose :

L'acidocétose diabétique résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation : les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance. Elle peut survenir chez un patient de manière inaugurale du diabète, ou chez un patient diabétique connu, sous-dosé en insuline. Elle est la conséquence d'une hyperglycémie, d'une hyperosmolalité, d'une lipolyse augmentée et d'une cétogenèse.

En l'absence d'administration d'insuline, de fluides et d'électrolytes, l'issue peut être fatale par acidose métabolique et déshydratation [82]

3.2.4. L'acidose lactique :

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique. Elle est susceptible de se développer chez le patient traité par metformine soit à la faveur d'une intoxication par le produit (insuffisance rénale), soit à l'occasion d'une ischémie tissulaire. La mortalité causée par celle-ci reste élevée (supérieure à 30 %) Elle est définie par la présence d'un trou anionique supérieur à 12 mmol/L, un pH artériel inférieur ou égal à 7,35 et une lactatémie supérieure à 5-6 mmol/L[80]

4. La prise en charge thérapeutique :

4.1. Les objectifs thérapeutiques pour la glycémie, les lipides, et la tension artérielle :

- Les cibles glycémiques, selon l'ADA:

-L'objectif recommandé d'HbA1c est de 7% (53 Mmol / mol) : pour la majorité des diabétiques.

-Objectif plus strict, avec un HbA1c de 6.5% [48 Mmol / mol], si:

- Pas risque d'hypoglycémie.
- Pas d'effets secondaires.
- Durée courte de diabète.
- Sous MHD seul ou metformine seul.
- Longue espérance de vie.
- Absence de comorbidité cardiovasculaire.

-HbA1C moins rigoureux de 8% [64 mmol / mol], pour les patients ayant:

- ATCD d'hypoglycémie sévère.
- Espérance de vie limitée.
- Complication microvasculaire ou macro-vasculaire avancée.
- Comorbidité associée.
- Ancien diabétique.
- Si l'objectif glycémique est difficile à atteindre, malgré l'éducation thérapeutique, l'auto surveillance appropriée et des doses efficaces de multiples agents hypoglycémifiants y compris l'insuline.
- Cibles lipidiques:

-Cibles pour le LDL-cholestérol graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant:

- LDL- cholestérol < 1.9 g/l t réservé pour les diabétiques depuis moins de 5 ans, les patients sans autre facteur de risque additionnel, sans microangiopathie.
- LDL- cholestérol < 1.6 g/l chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel.
- LDL- cholestérol < 1.3 g/l chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

- LDL- cholestérol < 1 g/l chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : soit ayant une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/j ou DFG < 60 ml /min) ; soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels.
- Cibles tensionnelles, selon l'ADA:
- Seuil diagnostique $\geq 140/90$ mm Hg (160 après 80 ans - ESH 2023 et 130/80 selon ADA 2023)
- Cible générale : 120-129 / 70-79 mm Hg (ESH 2023)
- Bithérapie d'emblée IEC + TZD/Ica ou ARA2 + TZD/Ica "Considérer si albuminurie sans hypertension"[44].

4.2 Les armes thérapeutique :

4.2.1 Prise en charge médicamenteuse :

Les agents hypoglycémiant :

Jusqu'en 2008, 5 types d'agents hypoglycémiant oraux étaient disponibles : les Sulfonylurées (ou sulfamides), les glinides, les biguanides, les thiazolidinediones et les Inhibiteurs des alphaglucosidases. L'action hypoglycémiant de ces 5 classes de médicaments est bien établie, leurs mécanismes d'action différents. Ces 5 classes ont été prises en compte dans les recommandations HAS.

D'autres classes thérapeutiques ont été récemment mises à disposition, il s'agit des Analogues du glucagonlike peptide 1 (GLP1) et des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) et les inhibiteurs du SGLT2.[64].

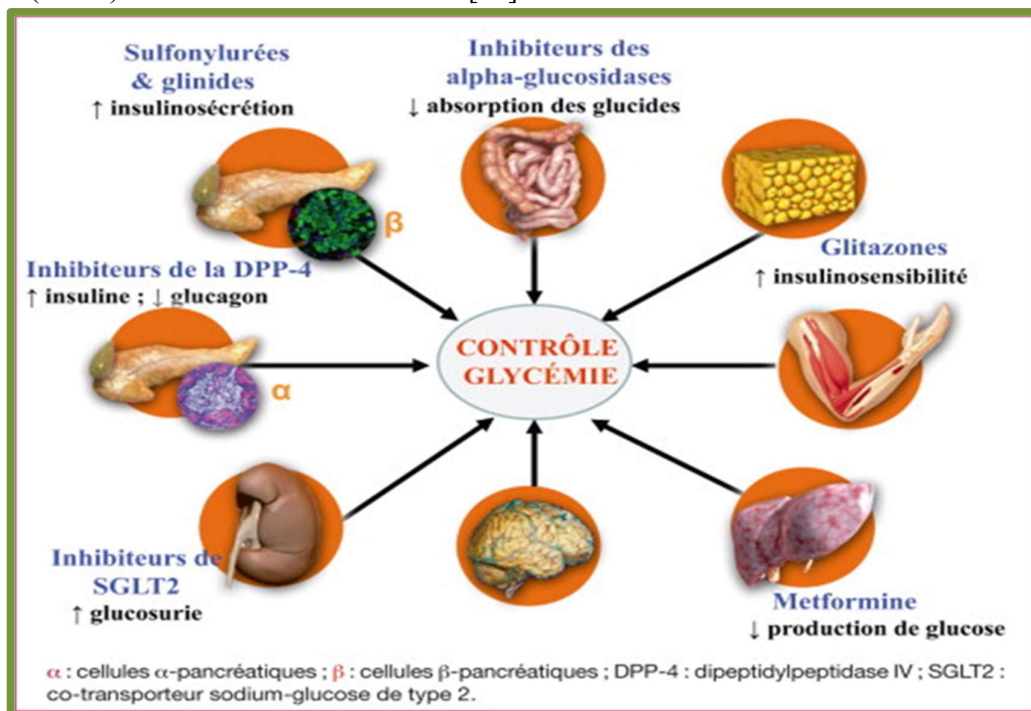


Figure 9 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes[61].

L'Insuline :

Les insulines rapides : est une insuline fabriquée en laboratoire, avec une durée d'action d'environ 6 heures.

Les insulines lentes : Pour pouvoir atteindre des effets sur 12 à 24 heures,

LES Analogues de l'insuline lente : Ces produits agissent de façon beaucoup plus constante dans les 12 heures qui suivent leur injection. Ils peuvent agir 24 heures mais dans ce cas leur action décroît progressivement entre la 12^{ème} et la 24^{ème}.

Les insulines mixtes : Pour éviter de multiplier les injections d'insuline [54].

	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insuline rapide	0.5-1 h	2-3 h	3-6 h
Insuline intermédiaire	2-4 h	7-8 h	10-12 h
Analogues rapides	10-20 min	1h	3-5 h
Analogues lents	1-2 h	-	24 h
Analogues biphasiques	10-20 min	1-4 h	24 h

Tableau 6 : les différentes formes de l'insuline [54].

4.2.2 La prise en charge non médicamenteuse :

Les composantes clés de la prise en charge comprennent : la thérapie nutritionnelle médicale, l'activité physique régulière, le sommeil suffisant, le soutien comportemental, l'arrêt du tabagisme et l'évitement de tous les produits du tabac.

La prise en charge nutritionnel :

Une perte de 5% du poids initial est susceptible d'améliorer l'action de l'insuline ainsi que les facteurs de risque des MCV .Lorsque nous parlons de nutrition, nous devons nous assurer que la consommation d'aliments se fait de manière à ce que la quantité des glucides et des lipides soit bien équilibrée (60 à 70 % de l'énergie totale consommée doit provenir des glucides et des graisses monoinsaturées tandis que la consommation des graisses saturées doit être inférieure à (10 %) et la consommation des protéines ne doit pas dépasser 15 % de l'apport énergétique. Enfin, cette population devrait être incitée à consommer des fibres (30 à 50 g/jour), ce qui améliore également le contrôle glycémique[55].

L'activité physique :

Elle est essentielle dans la prévention du DT2 chez les personnes à risque (avec une réduction de 50 % de l'incidence du DT2) ainsi que dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. Non seulement une activité physique régulière contribue à maintenir un équilibre glycémique sain (réduction du taux d'HbA1c en moyenne de 0,7 %), mais elle joue également un rôle dans la diminution des comorbidités cardiovasculaires liées au DT2, comme l'amélioration des chiffres de la tension artérielle et du profil lipidique et la réduction de l'insulinorésistance. Ce faisant, les individus diminuent non seulement la mortalité, mais améliorent également leur qualité de vie (124). À cette fin, l'objectif est de pratiquer régulièrement une activité d'intensité modérée (comme la marche rapide) cinq fois par semaine pour un total de 150 minutes par semaine ou trente minutes par jour[40].

L'éducation thérapeutique :

L'éducation des diabétiques de type 2 sur la prise en charge de leur maladie recommandée car il augmente l'observance du traitement, il favorise la perte de poids et il est liée à un contrôle accru du niveau glycémique. L'autosurveillance de la glycémie est une méthode bénéfique pour ce processus. L'effort éducatif doit être personnalisé. Il sera exprimé en termes des objectifs et doit être menée avec le plus haut degré de connaissance. L'entourage du patient doit être associé au projet éducatif. L'éducation des diabétiques doit être fréquemment évaluée, pour s'assurer de la manière dont le patient intègre progressivement à sa vie quotidienne les objectifs d'éducation[64].

4.3. La stratégie thérapeutique :

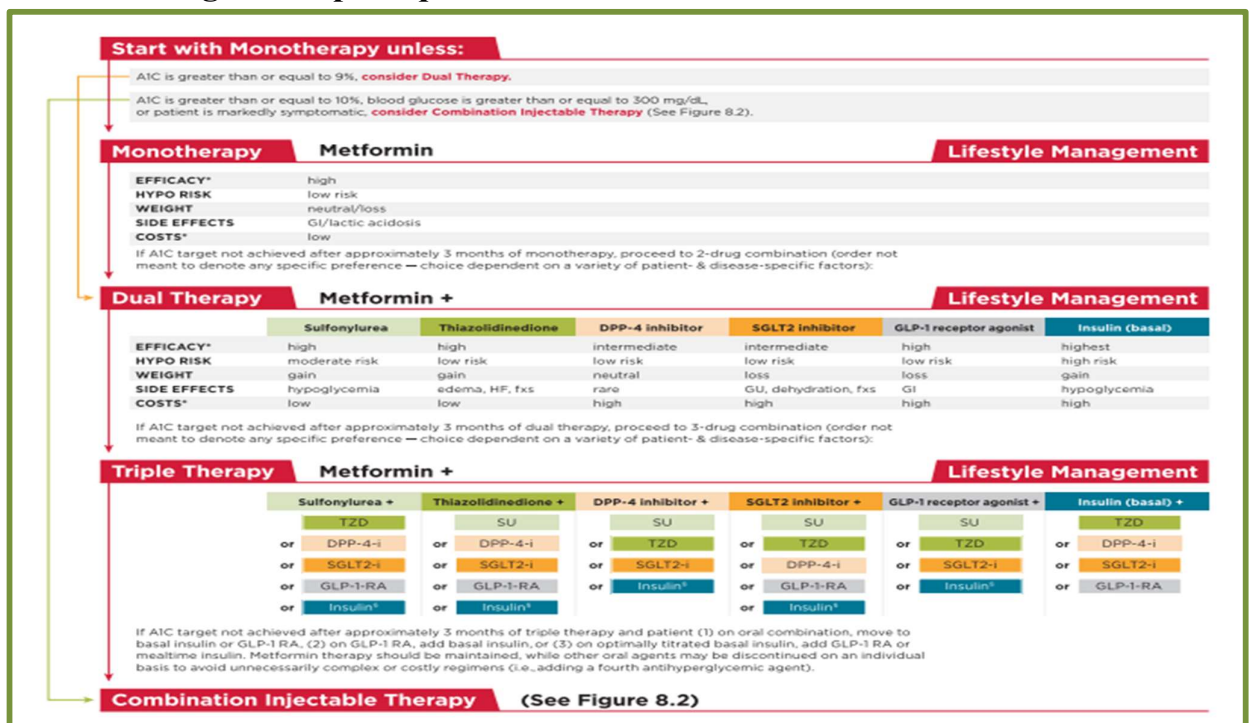


Figure 10 : La stratégie thérapeutique du diabète de type 2[44]

4.4. Recommandation de l'ADA 2023 :

- L'hygiène de vie est essentielle et primordial chez tous les diabétiques
- Baisse du poids chez tous les patients diabétiques obèses ou en surpoids.
- L'objectif de l'HbA1c recommandé est défini en fonction de :
L'âge, espérance de vie, comorbidité, âge de diabète, risque d'hypoglycémie la motivation du patient.
- L'HbA1c < ou égal 7% est le taux optimal et souhaitable mais dans certains cas un taux plus élevée peut être toléré.
- Détermination de l'objectif glycémique recommandé à partir des dosages de l'autosurveillance.
- Choisir la thérapeutique adaptée pour chaque patient, ce choix doit prendre en considération les effets secondaires du traitement risque de prise de poids, la tolérance au traitement, coûts.
- Diminuez le risque de l'hypoglycémie sévère et non sévère.

- Le choix de l’algorithme thérapeutique en fonction de l’HbA1c initial
- Associations thérapeutiques souvent requise et doit impliquer deux agents complémentaires par leur mécanisme d’action
- Prise en charge et contrôle de la tension artérielle et taux des lipides.
- Surveillance rapprochée jusqu’à stabilisation des patients on se basant sur de nombreux critères : HbA1c, valeurs de la glycémie capillaire (GAJ - GPP), les hypoglycémies, lipides, TA, (prise de poids, rétention d’eau, fonction hépatique et rénal, incidents cardio-vasculaires), comorbidités, traitement associées, complications, facteurs psychosociaux.
- La diminution du rythme de surveillance est tolérée il objectif glycémique est acquis.
- La prise en charge thérapeutique doit être simple pour faciliter l’adhérence des patients[44].

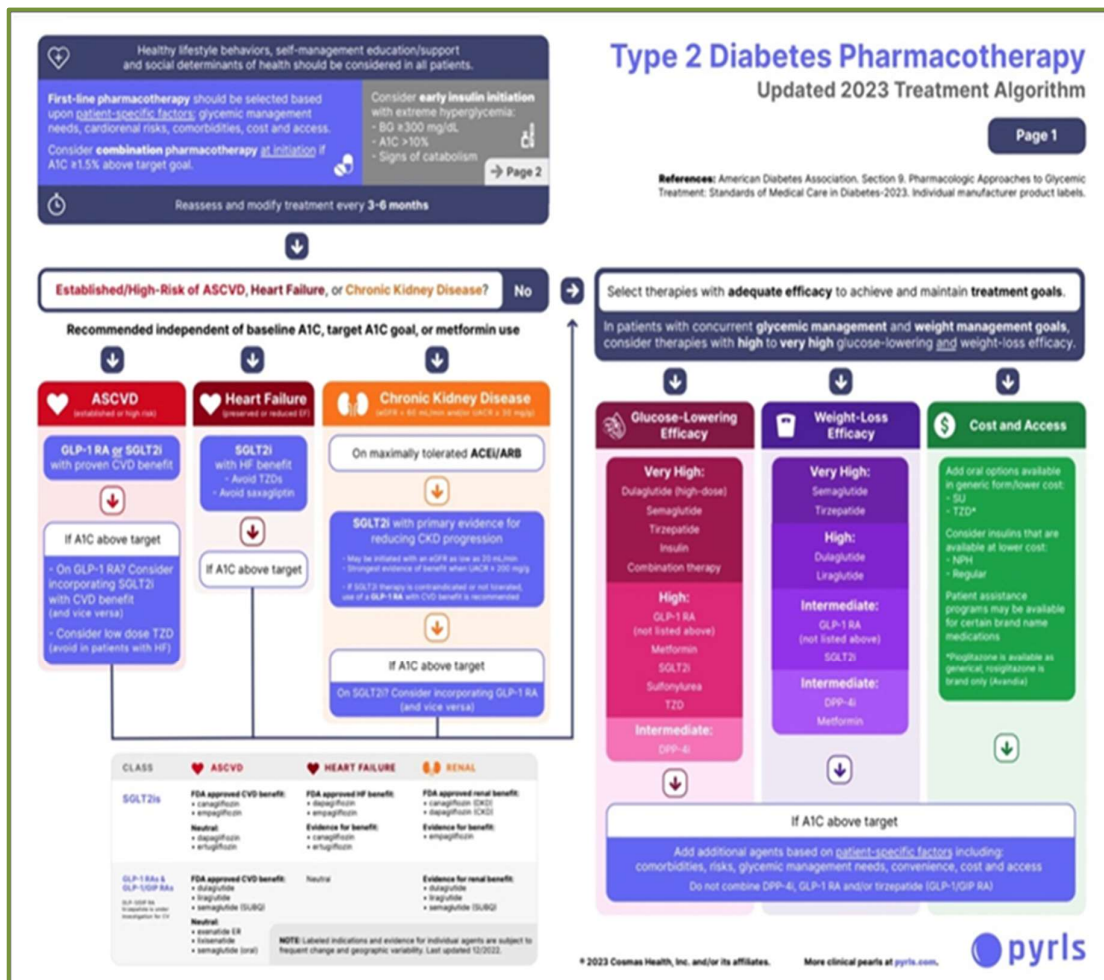


Figure 11 : La mise à jour sur l’algorithme du traitement [44].

Chapitre (4)

La relation entre la vitamine D et diabète type 2

1. La vitamine D et l'insulinosécrétion :

Effet direct :

Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂ vitamine D₃ ou calcitriol.

Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur y est également présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène, la preuve étant que des Eléments de Réponse à la Vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline, la vitamine D favorise la survie des cellules bêta en les protégeant de l'apoptose et en contrôlant la production (par inactivation de NF κ B) et l'effet des cytokines proinflammatoires[83].

Des études ont démontré que l'hypovitaminose D altère la synthèse et la sécrétion de l'insuline pouvant ainsi prédisposer à l'intolérance au glucose, à la modification de la sécrétion d'insuline.

La supplémentation en vitamine D améliore la glycémie et la sécrétion d'insuline chez les patients atteints de DT2 avec une hypovitaminose D établie, suggérant ainsi un rôle pour la vitamine D dans sa pathogenèse[84].

Effet indirect :

D'une façon indirecte, la vitamine D de par son rôle dans la régulation du calcium extracellulaire assure un afflux normal de calcium à travers les membranes cellulaires et un pool de calcium cytosolique intracellulaire adéquat[85].

La sécrétion d'insuline est un processus dépendant du calcium[86]. Le calcium est essentiel pour les processus intracellulaires médiés par l'insuline dans les tissus à réponse insulinique tels que les muscles squelettiques et les tissus adipeux, une étroite concentration de calcium permet d'obtenir une réponse optimale d'insuline.

Des modifications de la concentration du calcium dans les tissus cibles primaires de l'insuline peuvent contribuer à la résistance périphérique de l'insuline, via une altération de la transduction du signal de l'insuline, conduisant à une diminution de l'activité du GLUT4[87].

Une étude réalisée en 2010, a permis de rendre compte non seulement après ajustement, une corrélation positive significative entre la concentration sérique en 25(OH) D et la sécrétion d'insuline, mais également avec la sensibilité à l'insuline[88].

2. La vitamine D et l'insulinorésistance :

La vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline. Elle stimule l'expression des récepteurs de l'insuline situés au niveau des tissus cibles périphériques et active le facteur de transcription PPAR- δ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma), facteur régulateur du métabolisme des acides gras au niveau des tissus adipeux et musculaire.

En modulant les flux calciques, la vitamine D régule aussi la réponse tissulaire à l'insuline en facilitant le transport intracellulaire du glucose en réponse à l'insuline par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulindépendants ou GLUT4[89] [4] .

Elle est impliquée dans l'IR par ses interactions avec le RAAS. En effet, l'angiotensinogène 2 inhibe l'action de l'insuline sur le tissu vasculaire et le muscle squelettique, ce qui altère le captage du glucose au niveau de ces cellules. Ainsi, une expression élevée du gène de récepteur à l'insuline maintient une bonne voie de signalisation de l'insuline.

Ces données confirment que la carence en vitamine D semble être impliquée dans l'apparition de la résistance à l'insuline en raison de la diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline[90] [91].

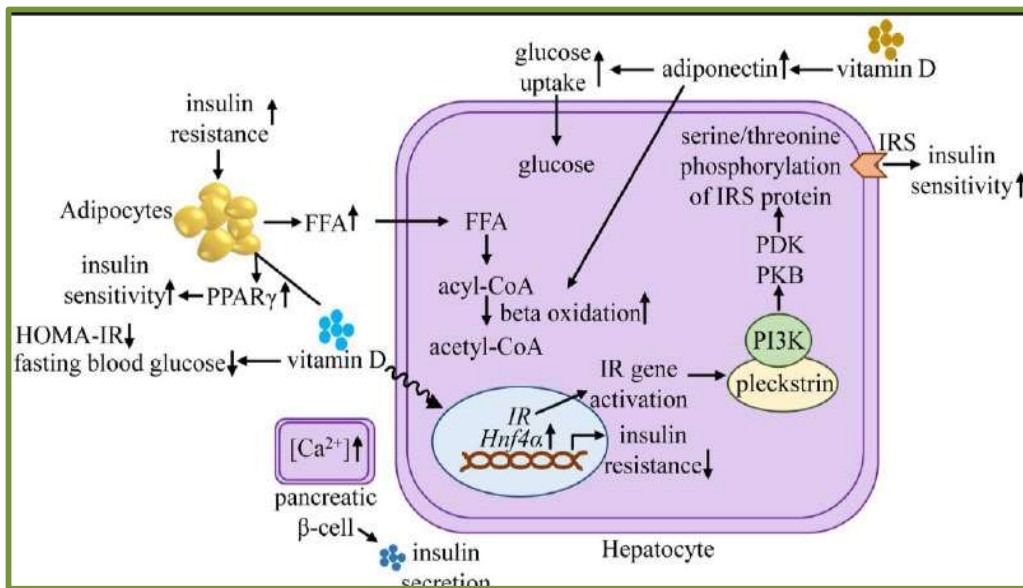


Figure 12 : La vitamine D et l'insulinorésistance /insulinosécrétion.

3. La vitamine d et les paramètres de l'homéostasie glucidique :

Des études ont été effectuées sur l'influence de la vitamine D sur les paramètres de l'homéostasie glucidique : glycémie, taux d'hémoglobine glyquée et IMC.

D'après une étude prospective chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans, une corrélation inverse entre le statut du patient en vitamine D et la glycémie mesurée à 60 minutes et l'insulinémie mesurée à 0, 60 et 120 minutes suite à une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) a été observée

En revanche, peu de différences ont été observées entre le statut vitaminique D et la glycémie mesurée à jeun ou après 120 min lors d'une HGPO.

D'autres chercheurs ont montré une diminution de la glycémie à jeun et après 2 h lors d'une HGPO a été observée chez 3206 sujets américains supplémentés en vitamine D lors de l'étude de la NHANES réalisée de 2003 à 2006.

Après ajustement de IMC cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h (HGPO) mais pas pour la glycémie à jeun[92] .

Concernant l'HbA1c, elle serait en relation inverse avec 25(OH)D et plus marquée quand l'IMC augmente[93] ; En conformité avec les études récentes, la supplémentation en vitamine D est impliquée dans la réduction du taux de HbA1c dans le plasma, ce qui suggère que la vitamine D peut contribuer à réduire le développement des complications diabétiques[94].

4. La vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2 :

Dans le contexte du diabète de type 2 (DT2), des anomalies dans de nombreux marqueurs systémiques de l'inflammation ont été détectées, notamment le facteur de nécrose tumorale TNF- α et TNF- β , l'interleukine 6 (IL-6) et son récepteur, la protéine C réactive (CRP) et l'activateur du plasminogène inhibiteur. Ces médiateurs immunitaires, tels que le TNF- α et l'IL-6, peuvent interférer directement avec la signalisation de l'insuline, entraînant une résistance à l'insuline par plusieurs mécanismes. L'existence de récepteurs de vitamine D (VDR) dans certaines cellules immunitaires a soulevé l'hypothèse que la vitamine D pourrait fonctionner comme un immunomodulateur[95].

Cette régulation est médiée par une interférence avec des facteurs de transcription nucléaire ou une interaction directe avec des éléments sensibles à la vitamine D dans les régions promotrices des gènes des cytokines [96]. Des études expérimentales sur des souris femelles diabétiques non obèses traitées avec la 1,25-(OH)₂D₃ ont montré une diminution de l'expression des cytokines et des chimiokines des îlots 1,2, ce qui réduit ainsi l'inflammation. Cependant, il est important de noter que l'intervention doit être précoce et de courte durée[97] [98] [99] .

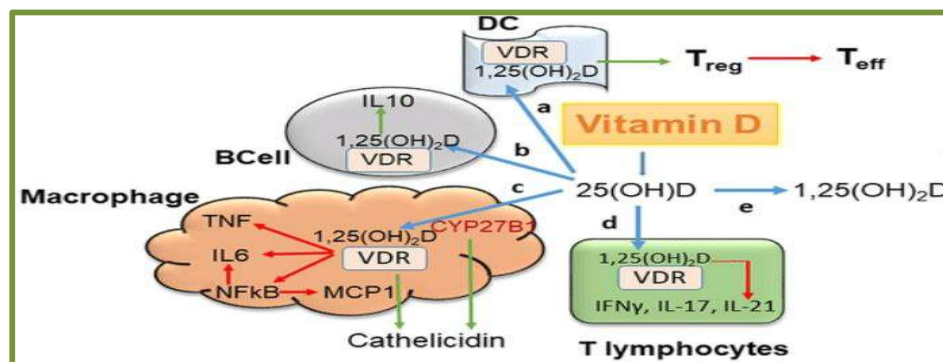


Figure 13 : La vitamine D et le composante inflammatoires du diabete type 2

5. La vitamine D et la composante génétique du diabète de type 2 :

Les liens entre vitamine D et diabète de type 2 pourraient également être expliqués par des effets au niveau génétique.

En effet, le récepteur VDR fait l'objet d'un polymorphisme génétique important, parmi les polymorphismes du VDR mis en évidence il semblerait que certains variants de ce récepteur prédisposent effectivement au développement d'un diabète de type 2[95].

Une méta-analyse récente, qui a inclus 9232 participants, a étudié les associations génétiques de quatre polymorphismes dans le récepteur de vitamine D (VDR) avec les maladies liées à la résistance à l'insuline, notamment les variantes TaqI, BsmI, ApaI et FokI. Il a été trouvé qu'il existe une association entre les maladies liées à la résistance à l'insuline, et la variante ApaI du VDR (principalement l'allèle G plutôt que l'allèle T) dans les Asiatiques et les populations vivant dans des districts de latitude moyenne[100].

Ces polymorphismes du VDR pourraient entraîner :

- Une altération du métabolisme calcique et une modification du flux calcique dans les cellules pancréatiques β et les cellules périphériques ;
- Une modulation de la fonction des adipocytes ;
- Une modulation de la sécrétion d'insuline ;
- Une modification de l'expression des cytokines.

De même, il existe un polymorphisme des gènes codants pour la protéine de transport de la vitamine D où certains variants peuvent modifier l'apport de vitamine D aux cellules pancréatiques β avec pour conséquences des anomalies au niveau de ces cellules et des modifications dans la tolérance au glucose.

Enfin, il existe un troisième polymorphisme associé aux gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D. Celui-ci pourrait être responsable du déclenchement

d'un diabète de type 2 notamment avec la 1 α -hydroxylase mais ces résultats doivent encore être confirmés[95].

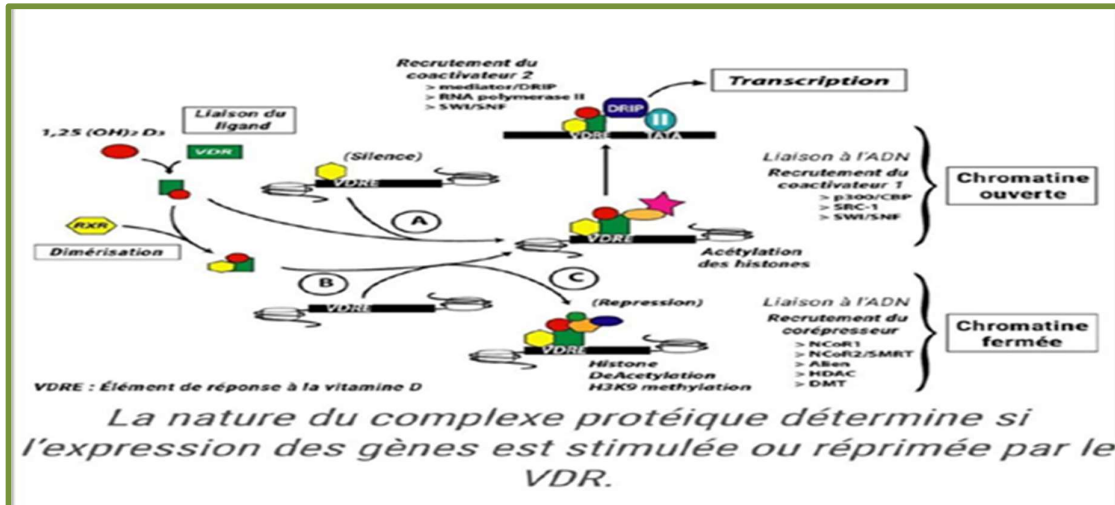


Figure 14 : La vitamine D et la composante génétique

6. La vitamine D et le syndrome métabolique :

Dans l'étude NHANES III, les niveaux sériques de 25OHD étaient inversement associés au syndrome métabolique dans les deux sexes et dans les trois principaux groupes raciaux et ethniques (Blancs non hispaniques, Américains d'origine mexicaine et les autres groupes d'adultes américains)[101]

Le syndrome métabolique (MetS) est lié à l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline (IR), l'hypertension et la dyslipidémie[102].

Le diagnostic du syndrome métabolique comprend le périmètre de la taille de la taille (WC), les niveaux de glucose en période de jeun (FPG), les niveaux de triglycérides (TG), les niveaux de cholestérol HDL-C, les niveaux de cholestérol total et la pression artérielle (BP)[103]

Le syndrome métabolique augmente le risque de développer le diabète de type 2 (T2DM) associé à des dommages microvasculaires et macrovasculaires à long terme[104].

Les patients souffrant de déficience en vitamine D sont un facteur de risque pour le syndrome métabolique (MetS) [105]

La déficience en vitamine D peut affecter la sécrétion et la sensibilité à l'insuline et jouer un rôle essentiel dans l'insu de MetS[106]. De plus, une étude a montré que la supplémentation en vitamine D a eu un effet positif sur le profil lipidique, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, l'obésité et l'hypertension, puis sur le traitement des affections liées au syndrome métabolique.

7. La vitamine D et prévention de diabète type 2 :

Un point de débat concerne les niveaux de 25(OH)D nécessaires pour générer un effet sur l'homéostasie glucidique et réduire le risque de diabète de type 2 (T2D)., les avantages potentiels

de valeurs plus élevées pour atteindre des avantages extra-osseux sont une question actuellement sous investigation[107].

Avila-Rubio et al. ont suggéré que l'objectif déclaré d'atteindre un niveau de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL était insuffisant pour améliorer le métabolisme glucidique chez les femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique, proposant un niveau optimal de 45 ng/mL pour atteindre ces objectifs. Von Horst et al. ont signalé des concentrations de 25(OH)D optimales d'environ 50 ng/mL pour réduire la résistance à l'insuline chez les femmes asiatiques[108].

Ces données sont cohérentes avec une étude de cohorte de 12 ans dans une population non diabétique où l'atteinte de valeurs de 25(OH)D supérieures à 50 ng/mL a contribué à des avantages maximaux dans la réduction du risque de diabète incident.

De manière similaire, Muñoz-Garach et al. ont postulé que l'atteinte de niveaux de 25(OH)D de 50 ng/mL pourrait améliorer les indices d'homéostasie glucidique et insulémique chez les sujets non diabétiques[109]. Il est donc important d'établir quels sont les valeurs de 25(OH)D nécessaires pour atteindre et, plus important encore, maintenir les avantages potentiels complets de la vitamine.

Sur la base de ces hypothèses, des études d'intervention sont nécessaires pour clarifier quels sont les niveaux de 25(OH)D nécessaires à atteindre.

En ces dernières années, de nombreux essais randomisés ont évalué l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'homéostasie glucidique chez les sujets à risque de diabète de type 2 (T2D), montrant des résultats incohérents. La méta-analyse menée par Barbarawi et al. a révélé que, chez les pré-diabétiques, la supplémentation en vitamine D à des doses modérées ou élevées (≥ 1000 IU/jour) a significativement réduit le risque d'incidence du diabète de type 2[110].

Davidson et al. ont mené une étude dans une cohorte de sujets afro-américains et latino avec hypovitaminose D et prédiabète qui ont été supplémentés avec cholécalciférol à une dose suffisante pour élever les niveaux sanguins de 25(OH)D dans les limites supérieures, Ils n'ont trouvé aucun effet sur la sécrétion ou la sensibilité à l'insuline chez les sujets atteints de T2D ni chez ceux avec une tolérance glucidique normale[111].

8. La vitamine D et les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 :

Il existe de nombreux facteurs de risque des MCV ; parmi ces facteurs, le facteur diététique est l'un des plus importants[112], notamment les régimes à haute calorie et à haute teneur en graisses[113]. De plus, une étude a montré que la supplémentation en vitamine D avait un effet

positif sur le profil lipidique, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, l'obésité et l'hypertension, et ensuite sur le traitement des troubles liés au [114].

La vitamine D peut réduire le stress oxydant (OS) en régulant les systèmes antioxydants cellulaires tels que la glutathionine (GSH) et les enzymes glutathionine peroxydase et superoxyde dismutase [115]. Elle peut également inhiber la sécrétion des espèces réactives oxygénées (ROS).

Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont exprimés dans divers tissus, notamment les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes, et régulent l'expression du gène cible [116].

La vitamine D3 est également un régulateur transcriptionnel direct de l'enzyme synthase de l'oxyde nitrique (NO) endothéliale. Dans cette situation pathophysiologique, le stress oxydant joue un rôle crucial dans l'endommagement cellulaire, où la production de ROS réactifs supprime le système de défense antioxydant des cellules, ce qui entraîne la mort cellulaire [117]. En conséquence, la vitamine D a été proposée comme ayant des propriétés antioxydantes.

Les avantages de la supplémentation en vitamine D incluent une amélioration de la rigidité artérielle, L'EIM carotidienne et l'IR sont des marqueurs précoces de l'athérosclérose et de la dysfonction endothéliale. Le taux faible de vitamine D est un facteurs de risque cardiovasculaire identifié comme prédicteurs de l'augmentation de l'EIM et de l'IR [118], de la métaplasie mitochondriale et de la métabolisme des phospholipides ; une augmentation e l'activité de la lipoprotéine lipase, de la sensibilité à l'insuline périphérique et de la fonction bêta-cellulaire ; et une diminution des cytokines inflammatoires et des niveaux de parathyroïdienne et de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone [119] [120] [121] [122].

La vitamine D à une biodisponibilité bas chez les personnes obèses, ce qui signifie une diminution de la synthèse hépatique, Considérant le rôle central de la vitamine D dans l'expression des récepteurs à l'insuline et dans l'augmentation de la sensibilité à l'insuline pour les transporteurs de glucose (GLUTs), la déficience en vitamine D est impliquée dans l'incidence de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

La vitamine D est également connue comme un agent antihypertenseur en raison de son effet direct sur les cellules vasculaires, de la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, du métabolisme du calcium et de la prévention de la hyperparathyroïdie secondaire ; Dans une étude en 2018 le risque cardiovasculaire, évalué par l'échelle de Framingham, augmente avec une diminution des niveaux de 25(OH)D [123].

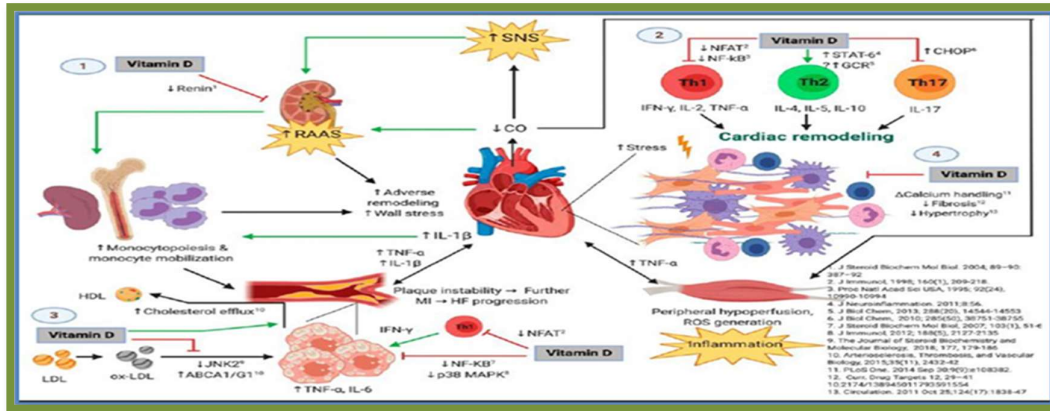


Figure15 : La vitamine D et les complications cardiovasculaires[123]

VITAMIN D, METABOLIC SYNDROME (MetS), AND CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)					
De Paula TP et al., 2017 [223]	MT (7 RCTs)	From 3 to 52 weeks	542 patients with T2DM (472/70)	A single dose of vitamin D2 (100,000 IU) or vitamin D3 (100,000 IU or 200,000 IU)	Reduction in BP, especially in systolic BP
Ostad Mohammadi et al., 2019 [221]	MT (8 RCTs)	From 8 to 24 weeks	630 adults with CVD (305/325)	50,000 IU/week Vitamin D3 or 50,000 IU every two weeks or 300,000	Improving glycemic control, HDL-C, and CRP levels; it did not affect TG, TC, and LDL-C levels
Hajhashemy Z. et al., 2021 [226]	Dose-response MT (43 epidemiological studies: 38 cross-sectional; 1 nested case control; 4 cohort studies)	N/A	309.206 adults with or without MetS	Blood Vitamin D levels in adults	Inverse association between serum vitamin D concentration s and risk of MetS
Qi K.J. et al., 2022 [222]	MT (13 RCTs)	From 8 to 24 weeks	1.076 adults with MetS (530/546)	From 1000 IU/day Vitamin D3 to 50,000 IU/week	Decreased BP, FPG, HOMA-IR, and CRP levels; it did not affect HDL-C, LDL-C, TC, and TG levels

Tableau 7 : Les différentes études entre les MCV et MeTS [123].

9. La vitamine D et les complications microvasculaires du diabète de type :

La néphropathie diabétique :

L'association entre la déficience en vitamine D et les complications microvasculaires chez les patients diabétiques est significativement plus élevée que chez les non-diabétiques[124] [125] [126]. Les patients présentant une déficience en vitamine D ont un risque accru de néphropathie diabétique [35] [127] Dans un essai contrôlé randomisé (RCT), les patients diabétiques de type 2 traités avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (RAS) et ayant une concentration de 25(OH)D3 inférieure à 15 ng/mL ont connu une dégradation plus rapide de la fonction de filtration glomérulaire (eGFR) par rapport aux patients avec un niveau de 25(OH)D3 supérieur à 15 ng/mL. Plusieurs études ont indiqué que les concentrations de 25(OH)D3 semblent être significativement plus basses chez les patients atteints de néphropathie diabétique, ce qui suggère que la déficience en vitamine D est plus répandue chez les patients atteints de néphropathie diabétique[128]. In plus du risque plus élevé de néphropathie diabétique chez les patients présentant une déficience en vitamine D, plusieurs études interventionnelles ont montré une amélioration de la fonction rénale après une thérapie à base de vitamine D[129] .

La rétinopathie diabétique :

La vitamine D est connue comme étant un inhibiteur de l'angiogenèse. Le degré de la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) peut être lié au taux en vit D.

Cependant de nombreuses études ont été réalisées pour étudier le taux de la vitamine D comme facteur prédictif de l'apparition et de la gravité de la rétinopathie diabétique, Dans une méta-analyse réalisée en chine en 2017, une association est retrouvée entre le déficit en vitamine D chez les diabétiques type 2 et le risque de rétinopathie diabétique. En effet, patients atteints de diabète de type 2 avec la carence en vitamine D ont connu un risque accru de rétinopathie diabétique [130].

De nombreuses études suggèrent une corrélation inverse entre la concentration de vitamine D et la rétinopathie diabétique [131] [132]. Il existe des preuves que la vitamine D joue un rôle dans la pathogenèse de la rétinopathie diabétique en affectant le système immunitaire et les cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) α et TNF β ., et il a été démontré que la vitamine D réduit la production de plusieurs cytokines proinflammatoires[133] [134] .

La vitamine D et la neuropathie diabétique :

Chez 111 patients diabétiques dans un étude , a montré que chez les patients présentant une neuropathie ont des concentrations sériques en vitamine D plus faibles [135].

Zhang *et al.* Après avoir effectué une méta analyse sur 2814 patients ont conclu qu'une carence en vitamine D peut entraîner un risque accru de neuropathie diabétique périphérique. Cependant, une recherche de plus grande qualité est nécessaire [127].

Certains rapports indiquent que la carence en vitamine D est également associée à un ulcère du pied diabétique et/ou une infection. Connaissant l'effet bénéfique de la vitamine D sur la cicatrisation des plaies, il est probable que la reconnaissance et la supplémentation en vitamine D pourraient prévenir ou améliorer les résultats des complications du pied diabétique[136].

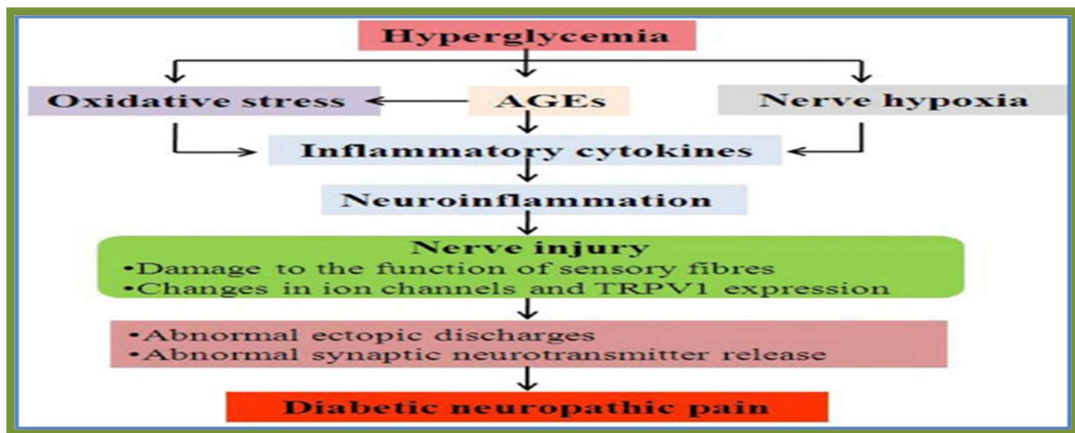


Figure 16 : l'inflammation , stress oxydative et ND [135]

PARTIE PRATIQUE :

Chapitre (1)

MATERIELS

ET

METHODE

Il s'agit d'une étude **transversale descriptive** portant sur une population de **patients diabétiques de type 02 avec /ou sans complications cardio-vasculaires**, qui consiste à apprécier le **statut de la vitamine D** chez cette dernière.

Nos patients ont été recruté à partir de la consultation de médecine interne faite à **l'EPSP de Kaser el Hirane** sur une période de **06 mois** allant de **septembre 2023** au **février 2024**.

1. L'objectif principal d'étude :

Evaluer le statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 02

2. Les objectifs secondaires d'étude :

1. Évaluer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les diabétiques de type 2 et sa relation avec l'équilibre glycémique les différents paramètres cliniques, métaboliques et biologiques.

2. La corrélation entre les taux de la vitamine D et les complications chroniques du diabète de type 2.

3. Les variations des taux de la vitamine D et leur impact sur la rigidité vasculaire

3. L'échantillon et lieu de recrutement :

La population d'étude :

- Nous avons retenu, un échantillon de 48 patients diabétiques de type 02 suivis au niveau de la consultation de l'EPSP de Kaser el Hirane.
- Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation.

4. Le questionnaire (voir annexe 1) :

Cette étude était menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle, préétablie à partir des objectifs fixés intéressant les patients diabétiques de type 02

Les données sont recueillies par administration indirecte (l'enquêtrice remplit la fiche par interrogatoire direct des patients) (Annexe I) et complétées par l'exploitation des dossiers disponibles.

Les variables d'intérêt ont été préalablement définies.

Cette fiche se décline sous forme de plusieurs volets, à savoir :

Le Volet 1 : L'identification qui traite les données sociodémographiques :

- Le nom et le prénom
- L'âge, le sexe, le lieu de résidence
- Le port de vêtements couvrants
- L'alimentation riche en vitamine D
- L'exposition solaire
- L'activité physique

Le Volet 2 : Les données cliniques, les antécédents pathologiques et toxiques du patient, les traitements associés ainsi que les antécédents familiaux :

- Le poids
- La taille
- L'IMC
- Le tour de taille
- La pression artérielle.
- L'indice de pression systolique (IPS)
- Une supplémentation en vitamine D récente
- La durée d'évolution du diabète
- Le type de traitement du diabète
- Les maladies associées
- Les complications macroangiopathiques du diabète
- Les complications microangiopathiques du diabète
- Les habitudes toxiques.
- Les antécédents familiaux

Le Volet 3

- Le bilan biologique
- Le taux de vitamine D
- Le bilan phosphocalcique
- L'hémoglobine glyquée
- La glycémie à jeun
- La glycémie postprandiale
- Le bilan radiologique :
- L'écho doppler des troncs supra aortiques avec la mesure de l'épaisseur intima média et l'indice de résistance

5. Le déroulement de l'enquête :

Les critères d'inclusions :

- Les patients diabétiques de type 02, âgés plus de 18 ans , consentants et coopérants, vus en consultation

Les critères d'exclusions :

- Les patients diabétiques de type 01.
- Les patients sous supplémentation en vitamine D récente
- Les patients ayant une maladie de système associée.
- Les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG<30ml/min/1,73 m² SC selon MDRD).
- Les patients ayant une maladie intéressant le métabolisme phosphocalcique
- Les patients ayant une maladie hépatique avancée.
- Les femmes enceintes.

Pour chaque patient, on a procédé dans un premier temps au recueil des données sociodémographiques et des données médicales sur une fiche d'enquête individuelle préétablie et une consultation sur dossier médical

Une autre consultation était programmée afin de réaliser un écho doppler des troncs supra aortiques et de mesurer l'IPS, au niveau de l'hôpital mixte ELAKID LOTFI.

Les bilans biologiques ont été réalisés en partie au niveau de laboratoire de biochimie de l'hôpital mixte ELAKID LOTFI et en partie à titre externe.

Considérations éthiques :

Les patients n'ont été recrutés pour l'étude qu'après l'obtention de leur consentement éclairé.

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat et de la confidentialité des informations.

Les renseignements personnels concernant chaque patient, ont été codifié par un numéro qui ne permettra pas d'identifier le malade lors de l'enquête et à la publication de l'étude.

Si le diagnostic d'une carence en vitamine D était établie lors de l'enquête une prise en charge spécialisée était proposée.

6. Méthodes statistiques :

6.1. Analyse statistique :

Définition des variables utilisées :

L'analyse descriptive à deux variables :

Les variables qualitatives :

le sexe ; les tranches d'âges ; le port des vêtements couvrants ; l'exposition au soleil ; le cycle glycémique ; le traitement anti diabétique ; les complications de diabète type 02 ; les facteurs de risques cardiovasculaires ; les antécédents personnels et familiaux.

Les variables quantitatives :

L'Age ; l'IMC ; la PA ; le tour de taille ; le taux de vitamine D ; la calcémie ; la phosphorémie ; la durée d'évolution de diabète ; Hba1c ; IPS ; IR ; EIM.

Dans notre étude, toutes les données collectées ont été vérifiées pour leur exhaustivité et leur cohérence et saisies dans l'Excel 2018, puis exportées vers le logiciel SPSS version 27 pour analyse.

6.2. Tests statistiques :

- Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages et des fréquences.

- Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé des moyennes, des écarts types

-La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de student ; on a fixé le seuil de significativité $P=0.05$

-La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test de khi deux et le test exact de Fisher.

-Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais -Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives

Chapitre (2)

LES RESULTATS

L'étude descriptive :

1. Les caractéristiques de l'échantillon global :

1.1. Les caractéristiques sociodémographiques :

Soixante patients ont été recrutés initialement dans cette étude. Douze patients ont été exclus en raison d'un bilan incomplet.

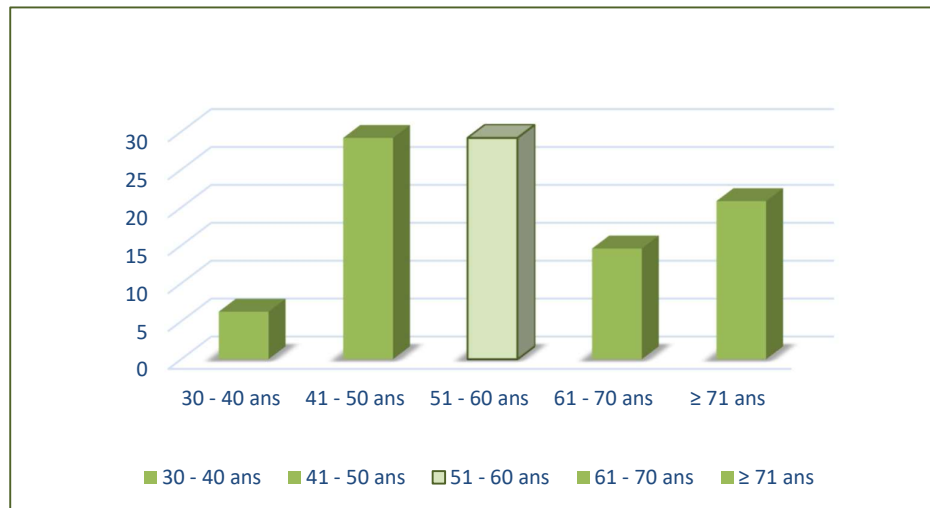
On a retenu 48 participants.

1.1.1. La répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 57 ans, allant de 33 à 85 ans.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série était comprise entre 51 et 60 ans.

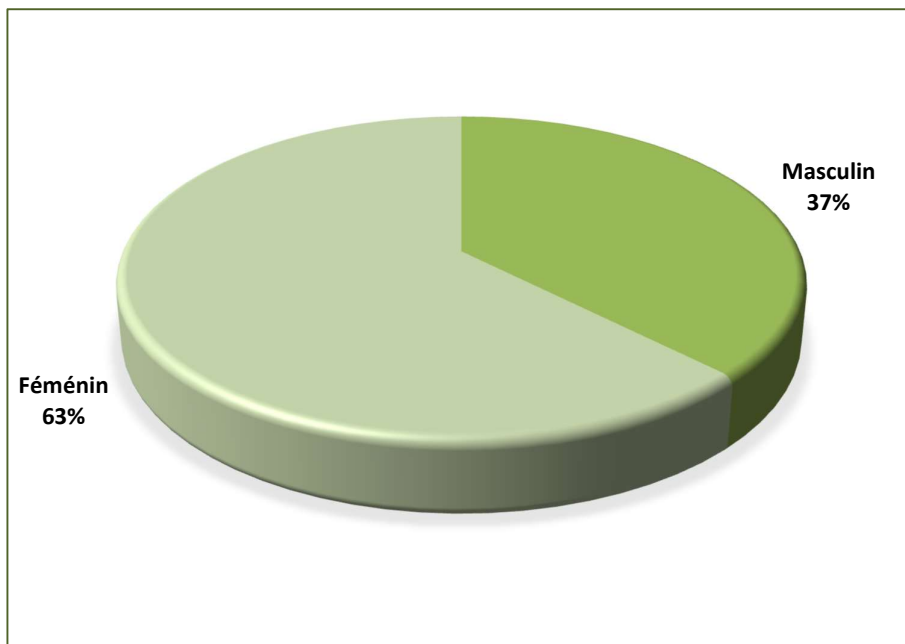
La répartition des diabétiques selon les tranches d'âge est représentée dans le **graphe 01**.



Grappe 1 : La répartition des patients selon les tranches d'âges.

1.1.2. La répartition selon le sexe :

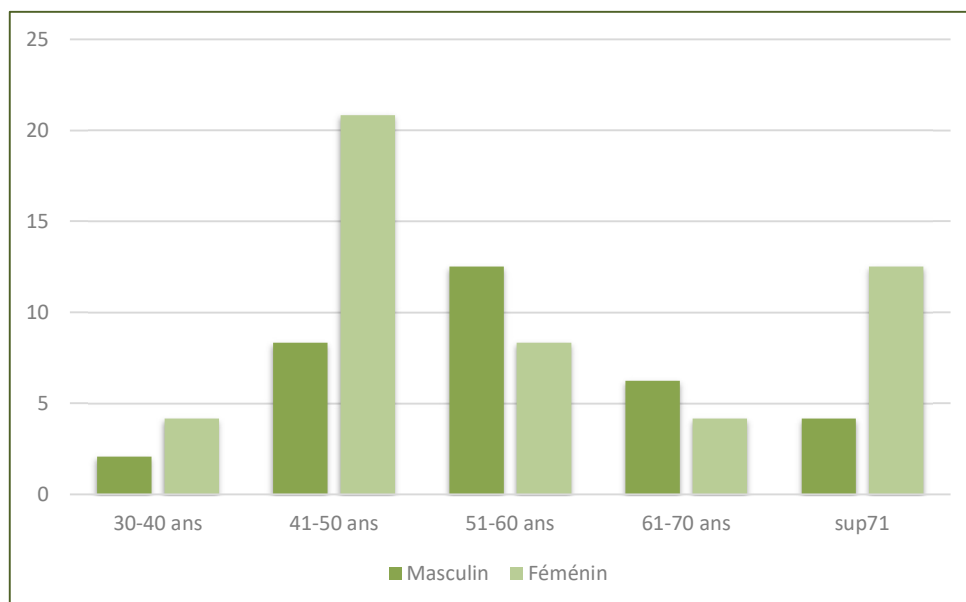
Au total 48 patients diabétiques de type 2, sont inclus dans notre étude, 30 patients étaient de sexe féminin (62,5 %), et 18 patients étaient de sexe masculin (37,5 %), avec une sex-ratio de 0,6, soit deux femmes pour un homme **graphe 03**.



Graphe 2 : La répartition des patients diabétiques selon le sexe.

1.1.3. La répartition selon les tranches d'âges et le sexe :

Dans notre série on note une nette prédominance féminine.



Graphe 3 : La répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

1.1.4. L'origine des patients :

Tous les patients (100%) sont originaires et demeurants à KHR.

1.1.5. La situation professionnelle :

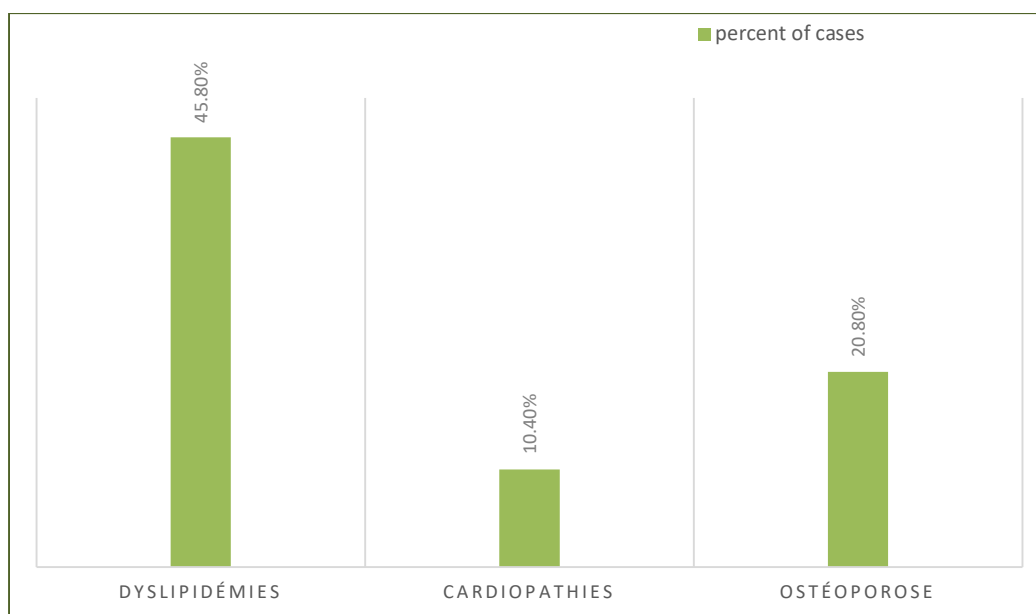
La majorité de notre population sont au chômage, et 100% des femmes sont des femmes au foyer.

1.2. Les caractéristiques médicales :

1.2.1. Les antécédents et les comorbidités :

Au total 48 patients diabétiques de type 02 ont été inclus dans notre étude

45.80% soit 22 patients avait une dyslipidémie, 10.40% soit 05 patients avaient une cardiopathie, 20.80% soit 10 patients étaient ostéoporotique.



Graphe 04 : La répartition des patients selon leurs comorbidités

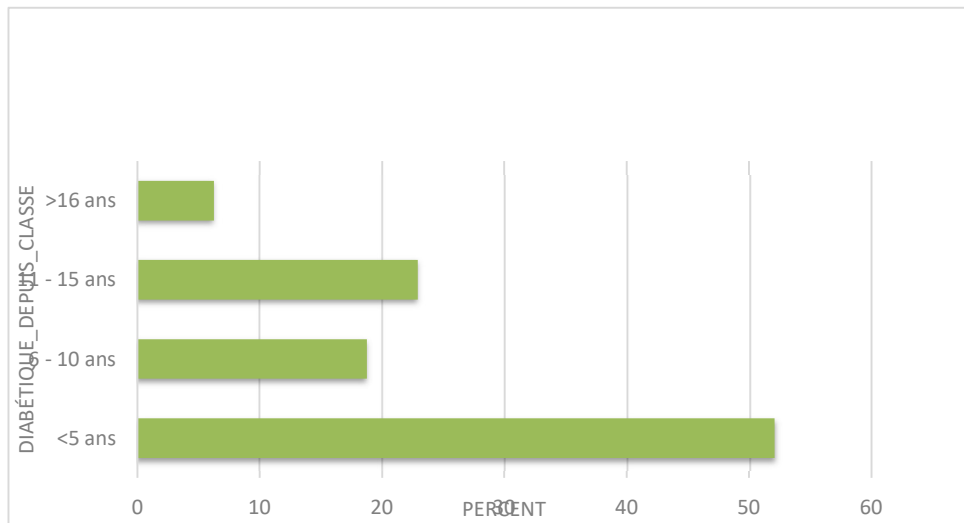
1.2.2. L'histoire du diabète :

1.2.2.1. La répartition de la population selon la durée d'évolution du diabète :

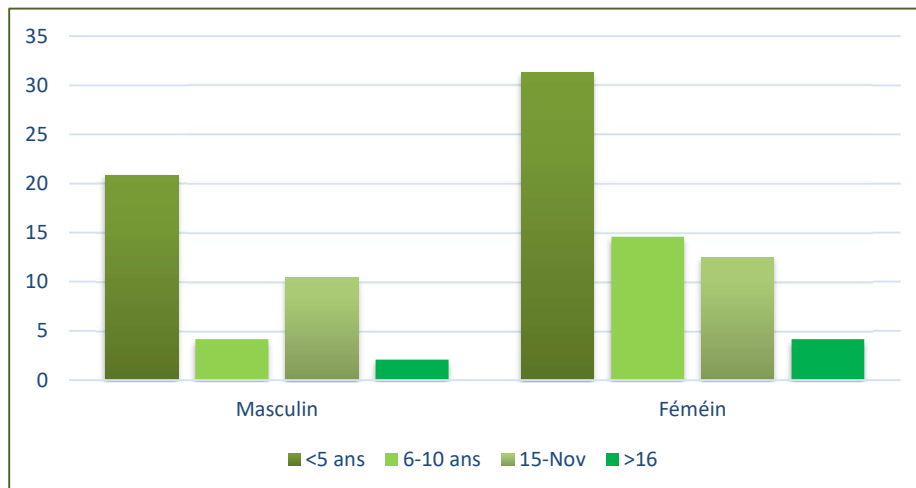
Le durée moyenne d'évolution du diabète était de 7.79 ans, allant de 1 à 33 ans.

On note que le diabète est plus ancien chez les femmes que les hommes.

La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution et leur répartition selon la durée d'évolution du diabète et le sexe est représentée dans le **graphe 05** et le **graphe 06**.



Graphe 5 : La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète.

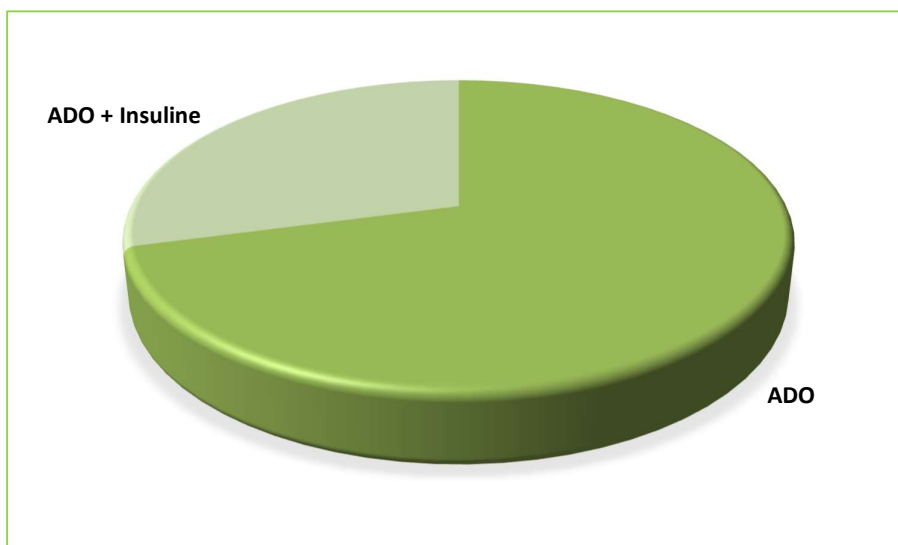


Graphe 6 : La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe.

1.2.2.2. La répartition de la population selon le type de traitement :

La majorité de nos patients 70.8% soit 34 patients étaient sous antidiabétiques oraux seul, et 29.2% soit 14 patients étaient sous association insuline antidiabétiques oraux.

La répartition des sujets diabétiques selon leur type de traitement antidiabétique est représentée dans le **graphe 07**.



Grappe 07 : La répartition des patients selon le traitement antidiabétique

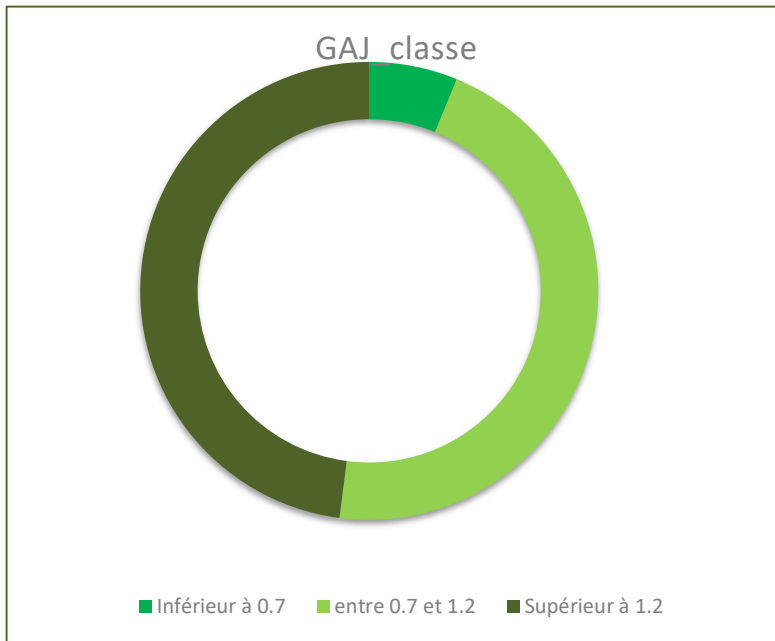
1.2.2.3. La répartition la population selon l'équilibre glycémique :

1.La répartition des patients selon le cycle glycémique :

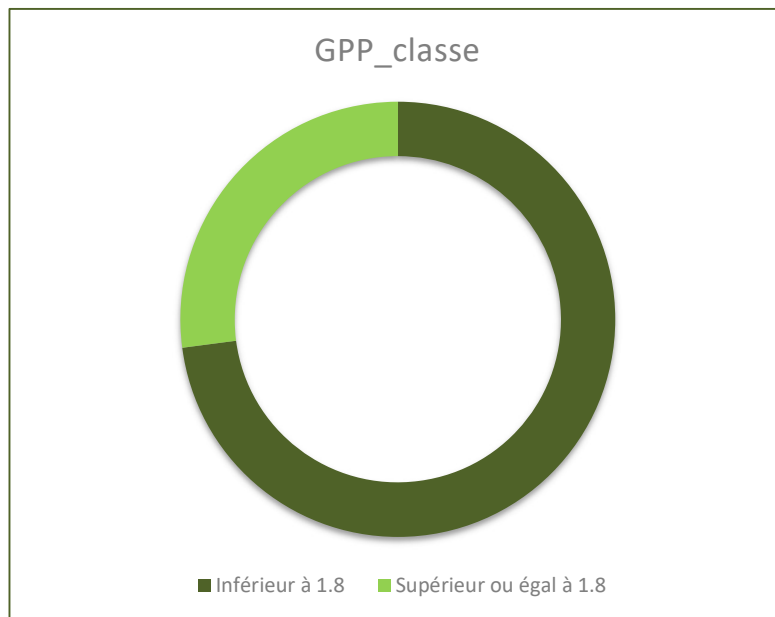
48 % soit 23 personnes de l'ensemble de la population avaient une GAJ supérieur à 1.3 g/L et 27% soit 13 personnes avaient une GPP supérieur à 1.8 g/L.

La répartition des sujets diabétiques selon leur GAJ et GPP est représentée dans le **graphe 8 et 9**, La répartition des sujets diabétiques selon leur cycle glycémique est représentée dans le **graphe 10**.

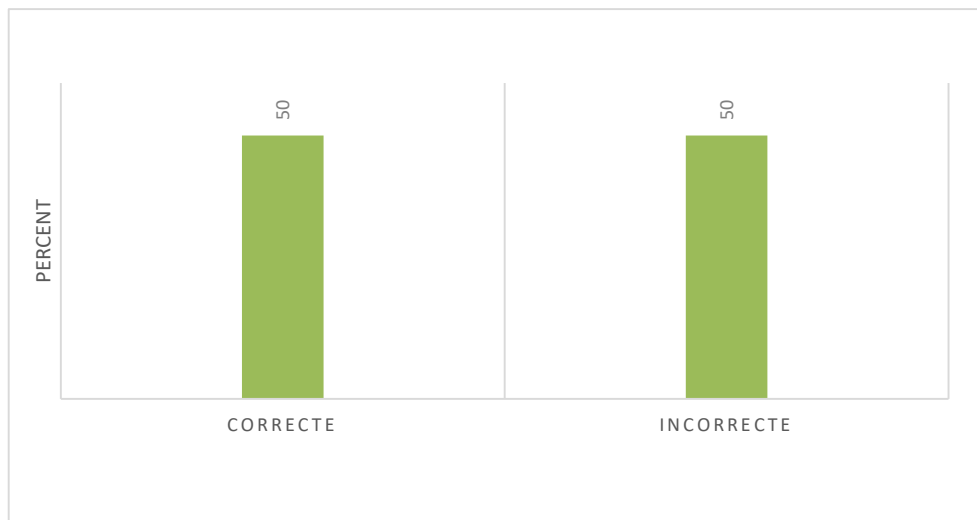
La moitié de notre population tous sexes confondus ont un cycle glycémique non équilibré.



Grphe 8 : La répartition des patients selon leur GAJ



Grphe 9 : La répartition des patients selon leur GPP



Graph 10 : La répartition des patients selon leur cycle glycémique

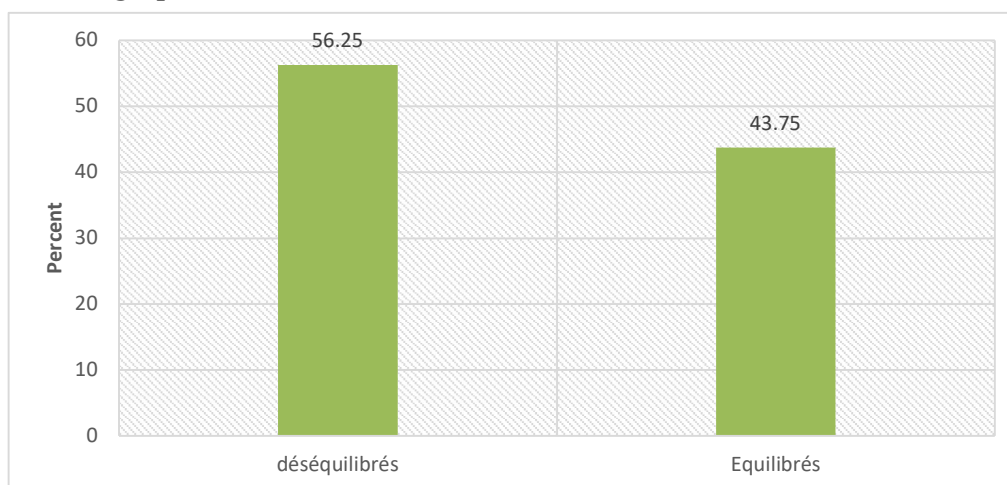
2. La répartition des patients selon HbA1c :

Dans notre population la moyenne de l'HbA1c était supérieure à 6.5% soit une moyenne de 7,48 %, allant de 4,9% à 12.9 %.

En fonction des valeurs d'HbA1c mesurées, les patients ont été répartis en 02groupes:

- Equilibrés : englobe les patients ayant une HbA1c $\leq 7\%$ (43.8 %) soit 21 patients.
- Déséquilibrés : les patients dont l'HbA1c est $> 7\%$. (56.3 %) soit 27 patients.

La répartition des sujets diabétiques selon leur équilibre glycémique est représentée dans le **graph 11**.

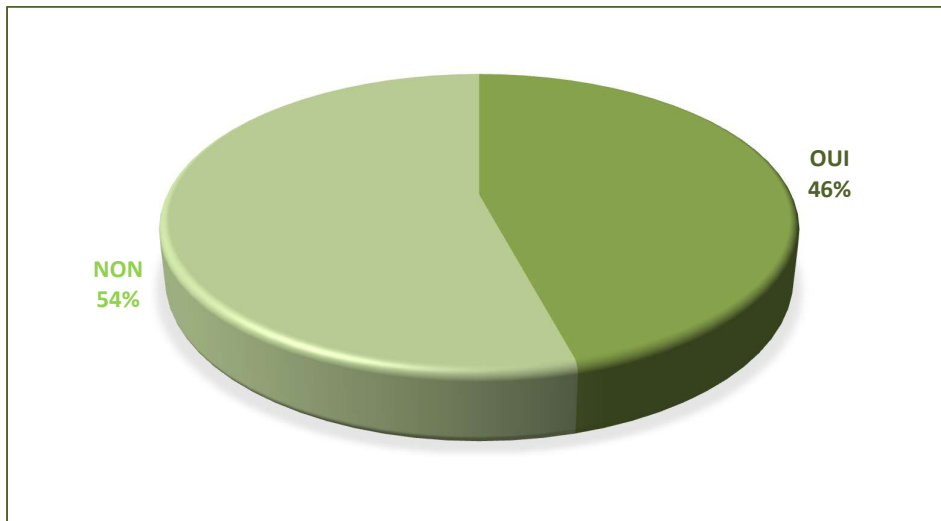


Graph 11 : La répartition des patients en fonction de la valeur de l'HBA1C.

1.2.2.4. La répartition de la population selon les complications chroniques du diabète :

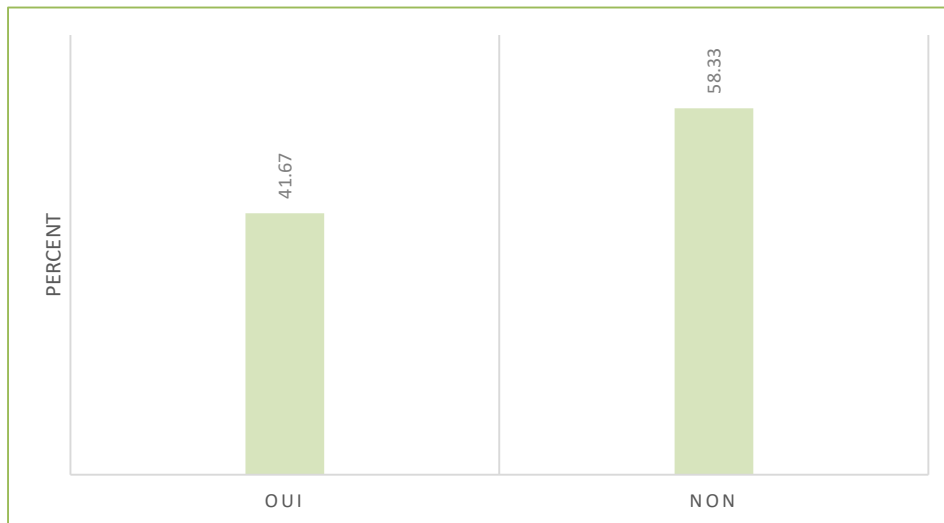
48% de notre population soit 23 patients souffraient de complications chroniques dégénératives du DT2.

La répartition des sujets diabétiques selon la présence de complications dégénératives est représentée dans le **graphe 12**, le **graphe 13** ainsi que **graphe14**.



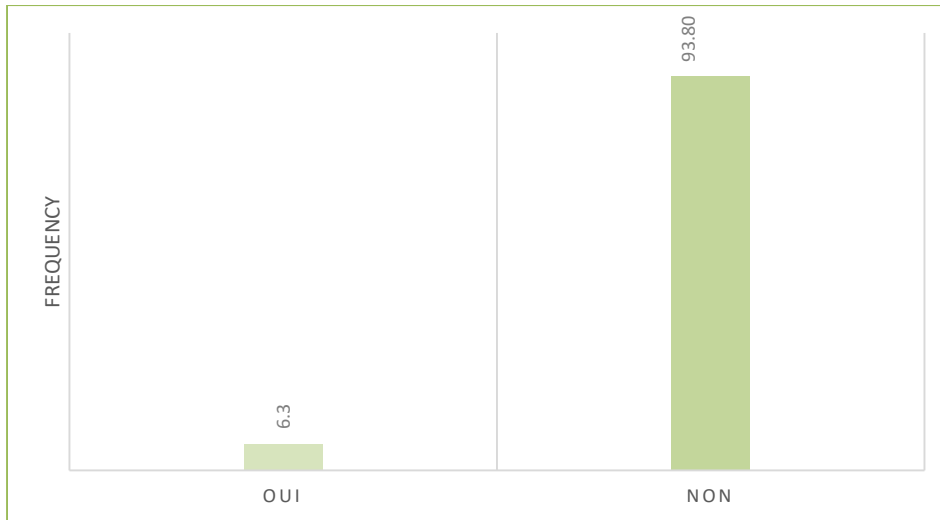
Graphe 12 : La répartition des patients selon la presnce des complications chroniques

Dans notre échantillon des diabétiques de type 02, 41.67% soit 20 patients présentaient des complications microangiopathiques .



Graphe13 : Répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence des complications chroniques microvasculaires.

Dans notre population seulement 6.3% soit 3 personnes avec des complications macroangiopathiques



Graph 14 : La répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence des complications chroniques macrovasculaires

27.1% de nos patients diabétiques soit 13 patients avaient une rétinopathie, 25% soit 12 avaient une neuropathie, et seulement un patient avait une néphropathie.

2.1% de la population avait une AOMI et 4.2% avait un AVC.

	<i>Les complications macrovasculaires</i>		<i>Les complications microvasculaires</i>		
	AOMI	AVC	RD	NRD	ND
N	1	2	13	1	12
Percent of Cases	2.1%	4.2%	27.1%	2.1%	25%

Tableau 8 : La répartition des patients selon le type de complications microvasculaires et macrovasculaires qu'ils présentent

1.2.3. Le risque cardiovasculaire :

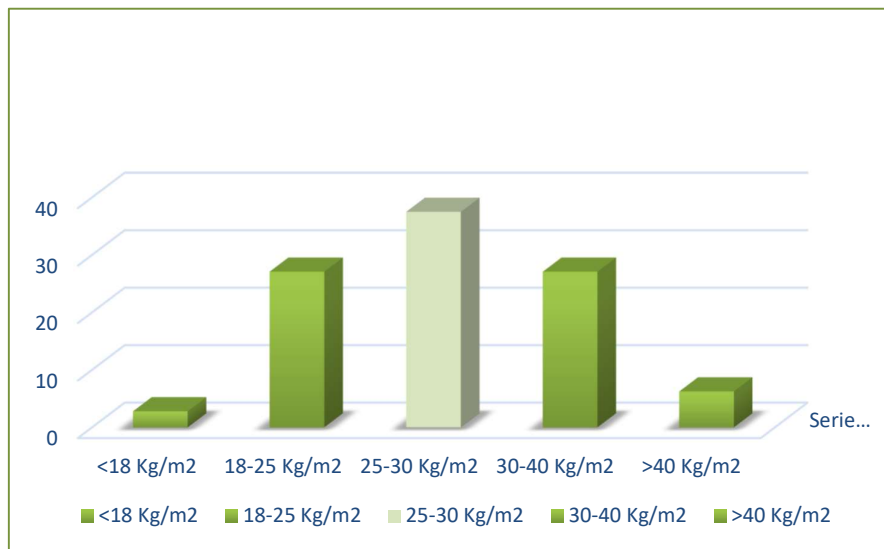
1.2.3.1. Les marqueurs classiques :

1.2.3.1.1. La répartition selon l'IMC :

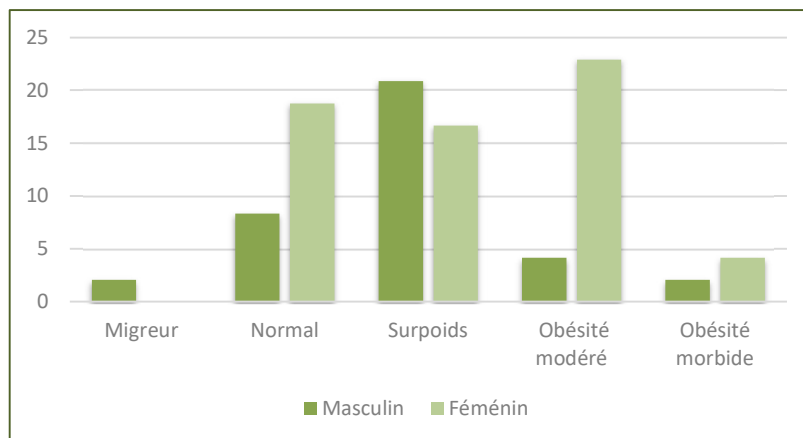
70.9% de notre population soit 34 patients avaient une corpulence supérieure à la normale, avec un IMC moyen de 28,01 Kg /m², allant de 18.42 Kg/m² à 44.3 Kg/m² avec une prédominance féminine

La répartition des diabétiques selon l'IMC est représentée dans le **graphe 15**.

La répartition de l'IMC selon le sexe est représentée dans le **graphe 16**.



Le **graphe 15**. La répartition des diabétiques selon l'IMC

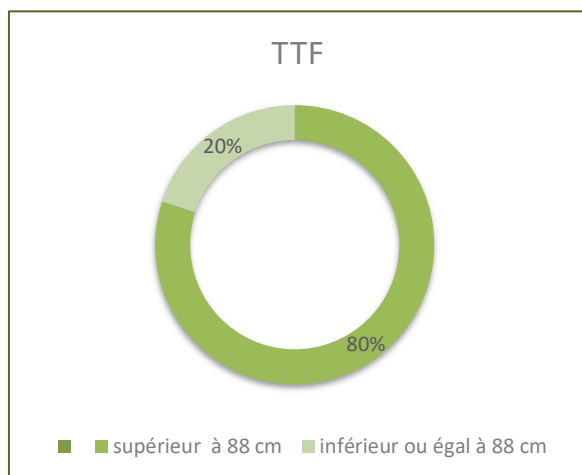


Graphe 16 : La répartition des patients selon l'IMC et le sexe.

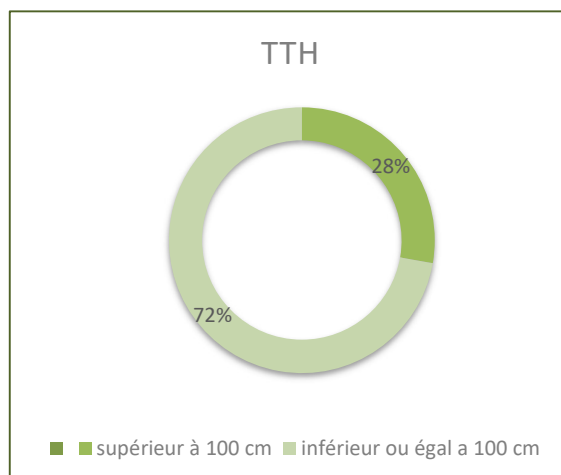
1.2.3.1.2. La répartition selon le tour de taille :

80 % des femmes soit 24 présentent une obésité androïde et 27,77% soit 07 hommes présentent une obésité androïde.

La répartition des patients selon le TT et le sexe est représentée dans les **graphes**



Graphe 17 : La répartition des femmes selon le TT.



Graphe 18 : La répartition des hommes selon le TT

1.2.3.1.3. La répartition selon la consommation de tabac :

Dans notre population seulement 4.2% (2patients) sont tabagiques.

La répartition des patients selon la consommation de tabac est représentée dans le **graphe 19**.



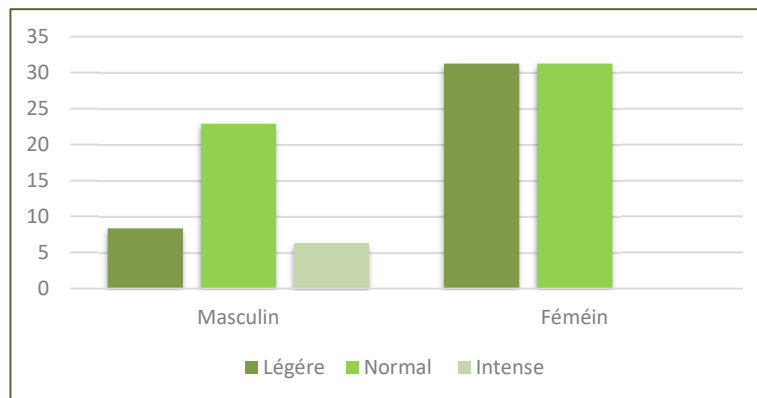
Grappe 19 : La répartition selon la consommation de tabac.

1.2.3.1.4. La répartition selon l'activité physique :

Dans notre population tous sexes confondus seulement (6.25%) de notre population soit 03 patients exercent une activité physique jugée acceptable.

On a constaté que les femmes sont plus sédentaires que les hommes

La répartition des patients selon l'activité physique et le sexe est représentée dans le **graphe 20**.



Grappe 20 : La répartition des patients selon l'activité physique et le sexe.

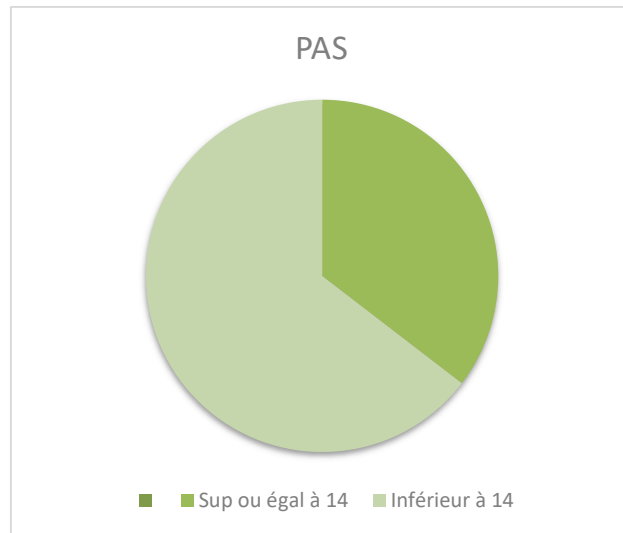
1.2.3.1.5. La répartition des patients selon les chiffres tensionnels, la présence ou l'absence d'HTA, l'évolution et le traitement :

1. La répartition selon les chiffres tensionnels :

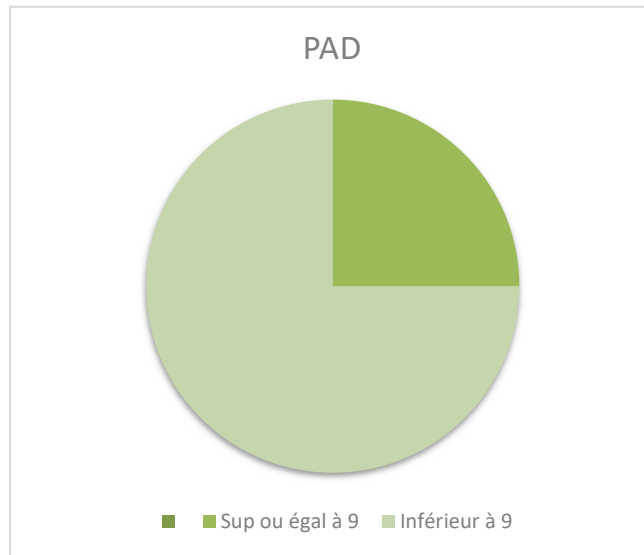
35.4% de nos patients soit 17 diabétiques avaient une PAS supérieur ou égal 140 mm hg.

25% de nos patients soit de 12 diabétiques avaient une PAD supérieur ou égal 90 mm hg.

La répartition des sujets diabétiques selon leur PAS et PAD est représenté dans les graphes 21 et 22.



Graphe 21 : La répartition des patients selon leur PAS.

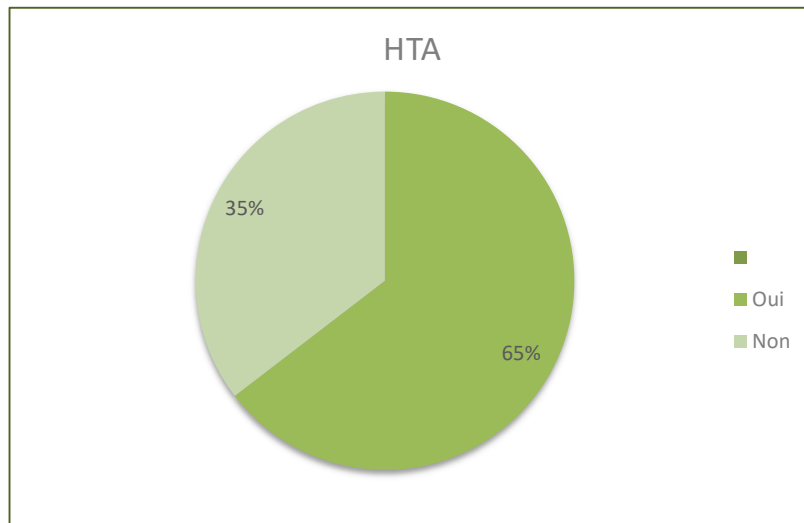


Graphe 22 : La répartition des patients selon leur PAD.

2.La répartition selon la présence ou l'absence d'HTA, évolution et traitement :

64.6% de nos patients étaient hypertendus soit 31 patients .

La répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence d'HTA, évolution et traitement est représentée dans les **graphes 23 et 24 et 25.**



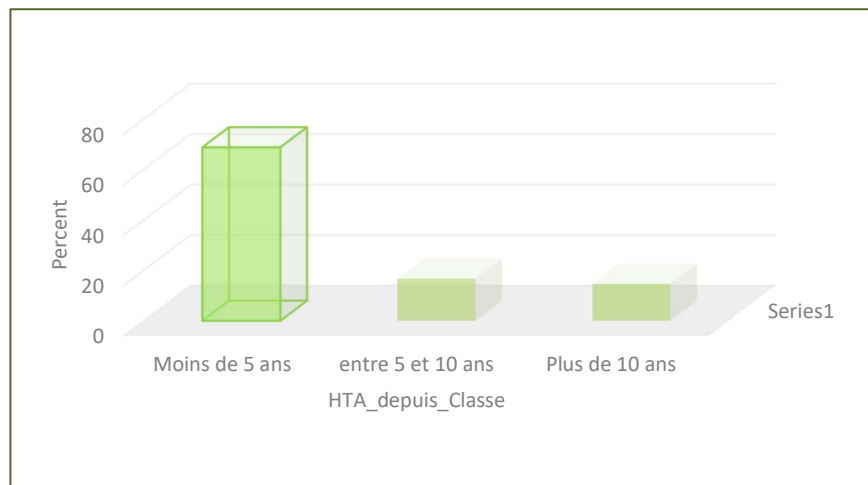
Graphe 23 : La répartition de notre population selon la présence ou l'absence d'HTA.

Les patients diabétiques de type 2 et hypertendus ont été classés en trois groupes en fonction de durée d'évolution :

Moins de 5 ans : 68.8% soit 33 patients.

Entre 5 ans et 10 ans :16.7% soit 08 patients.

Plus de 10 ans : 14.6% soit 07 patients.



Graphe 24 : La répartition de notre population selon l'évolution d'HTA.

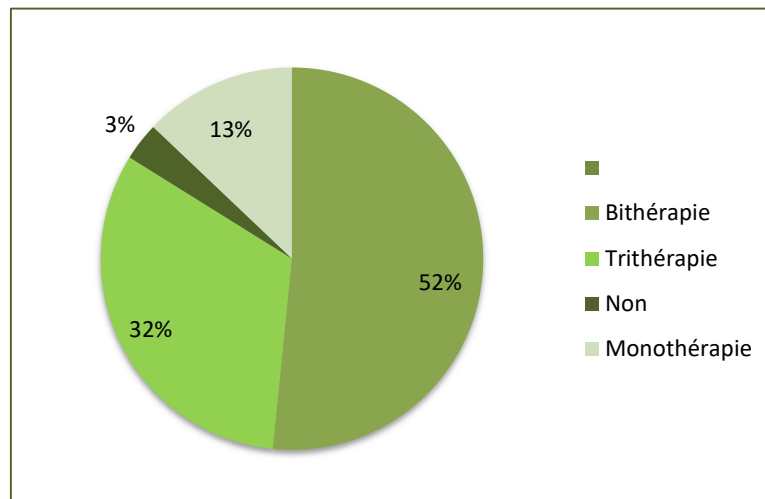
Les patients diabétiques de type 2 hypertendu ont été classés en quatre groupes en fonction de leurs traitement anti hypertensif

Trithérapie : 20.8% soit 10 patients.

Bithérapie : 33.3% soit 16 patients.

Monothérapie : 8.3% soit 04 patients.

Pas de traitement (par négligence) :2.1%soit un seul patient.



Graphe 25 : La répartition de notre population selon leurs traitements anti hypertensive

1.2.3.1.6. L'évaluation du risque cardiovasculaire :

Les facteurs de risques cardio-vasculaires sont représentés dans le **graphe 26** et le **tableau 9**.

Tableau 9 : La répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires

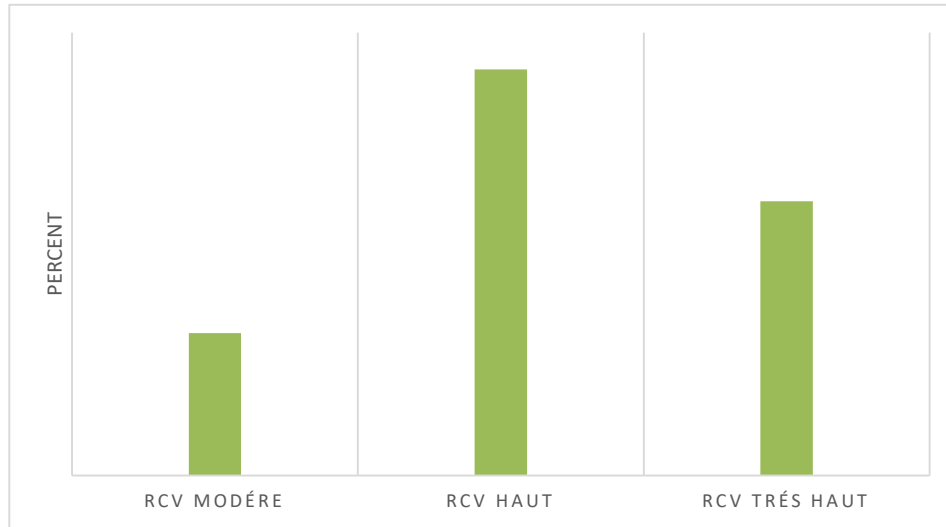
Les facteurs de risque cardiovasculaires		N	percent	Percent of cases
	HTA	31	35.2%	67.4%
	Dyslipidémies	22	25.0%	47.8%
	Tabagisme	2	2.3%	4.3%
	ATCD_AVC	4	4.5%	8.7%
	ATCD_IDM	6	6.8%	13.0%
	Age	23	26.1%	50.0%
Total		88	100.0%	191.3%



Graphe 26 : La répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires.

Le risque cardiovasculaire a été estimé selon les recommandations ESC 2019 dans notre population 31.25 % soit 15 patients ont un risque cardiovasculaire modérée et 68.75% soit 33 patients ont un haut a très haut risque cardiovasculaire ESC 2019 (annexe 2)

La répartition des patients selon le risque cardiovasculaire est représentée dans le **graphe 27**.



Grappe 27 : La répartition des patients selon le risque cardiovasculaire.

1.2.3.2. Les marqueurs non classiques :

1.2.3.2.1. La répartition de la population selon l'Indice de la pression systolique (IPS) :

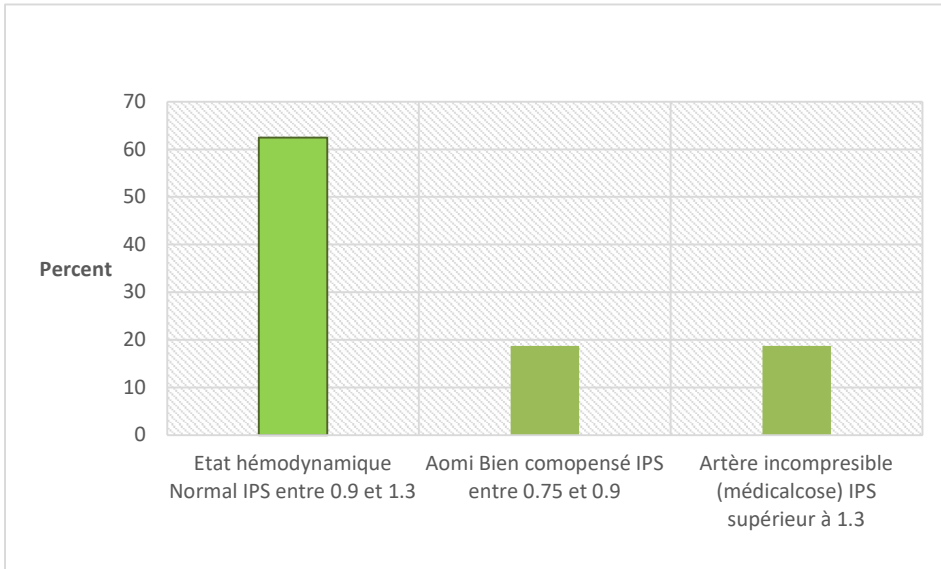
La moyenne de l'IPS dans notre population était de 1.94.

62.5 % soit 30 patients de notre population avaient un IPS normal 0.9 et 1.3.

18.8 % soit 09 patients ont AOMI bien compensé non connue avec IPS entre 0.75 et 0.9.

18,8% soit 09 patients de notre population avaient une médiacalcosse non connue avec un IPS supérieur à 1.3)

La répartition des sujets diabétiques selon leur IPS dans le **graphe 28**.



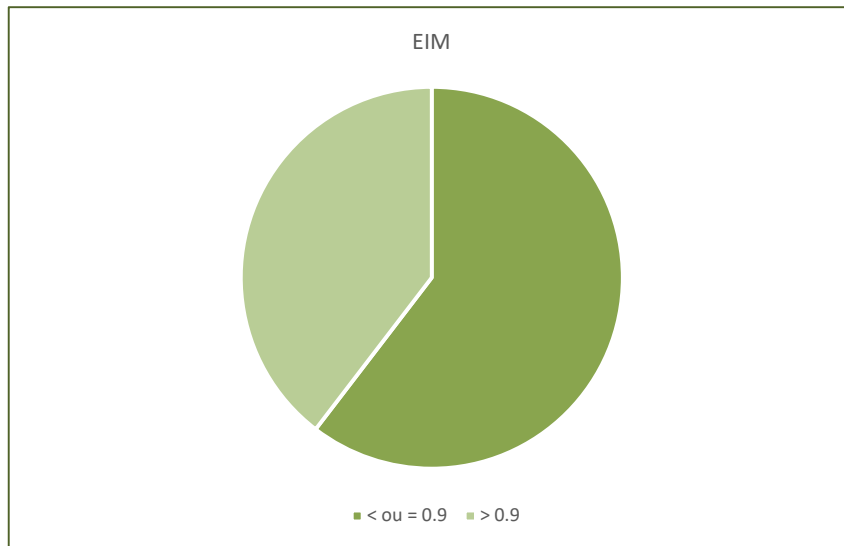
Graphe 28 : La répartition de notre population selon leur IPS

1.2.3.2.2. La répartition de la population selon l'épaisseur intima média EIM :

Dans notre population la moyenne de l'EIM est de 0.9 mm, allant de 0.6 à 1,3 mm.

60.42% de notre population soit 29 patients tous sexes confondus présentaient une EIM supérieur à 0.9 mm représentaient

La répartition des sujets diabétiques selon l'EIM est représentée dans le **graphe 29**.



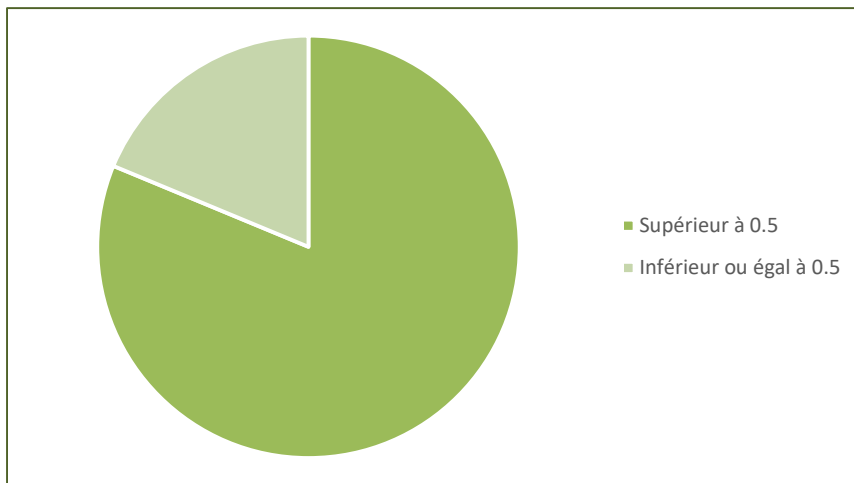
Graphe 29 : La répartition des patients selon leur EIM.

1.2.3.2.3. La répartition de la population selon l'indice de résistance IR* :

Chez nos patient la valeur moyenne de l'IR* est de 0.79, allant de 0.59 à 0.96.

Les patients tous sexes confondus qui avaient un IR supérieur à 0.5 représentaient 81.25% soit 39 patients de notre population.

La répartition des sujets diabétiques selon l'IR est représentée dans le **graphe 30**.



Graphe 30 : La répartition des patients selon leur IR*.

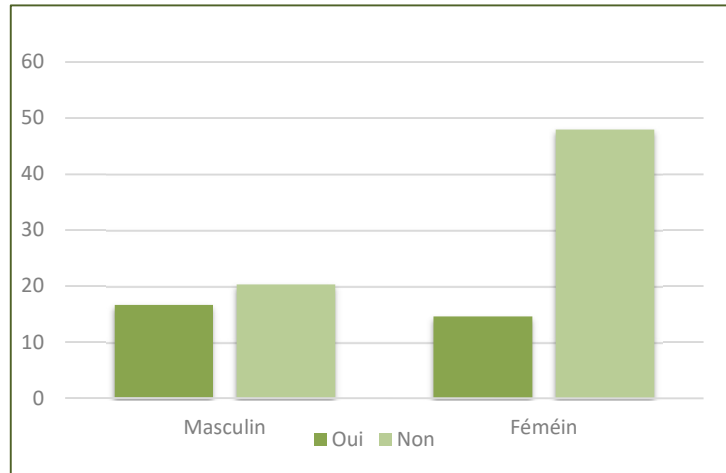
1.2.4. La vitamine D :

1.2.4.1. La répartition de la population selon le port de vêtements couvrants et exposition au soleil :

1. Selon le port des vêtements couvrants :

Les femmes de notre population portent plus des vêtements couvrants par apport aux hommes (56.25% femmes contre 29.17% hommes).

La répartition des patients selon le port de vêtements couvrants et le sexe est représentée dans le **graphe 31**.

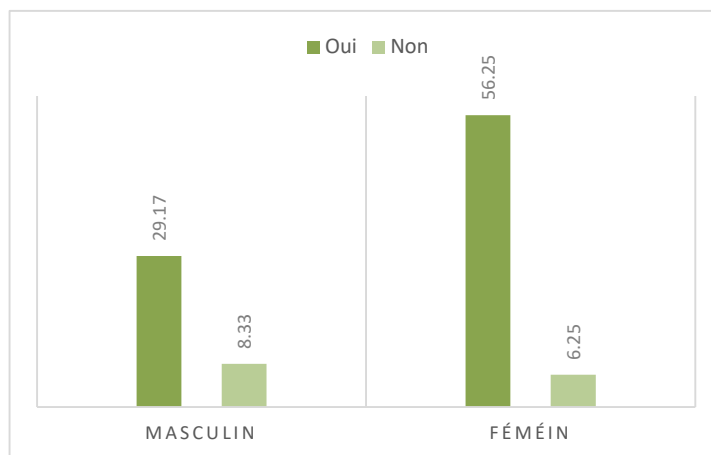


Grphe 31 : La répartition des patients selon le port de vêtements couvrants et le sexe.

2.Selon l'exposition solaire :

Chez nos patients, les femmes avaient une exposition solaire insuffisante par rapport aux hommes

La répartition des patients selon l'exposition solaire, le sexe est représenté dans le **graphe 32.**



Grphe 32 : La répartition des patients selon l'exposition au soleil et le sexe.

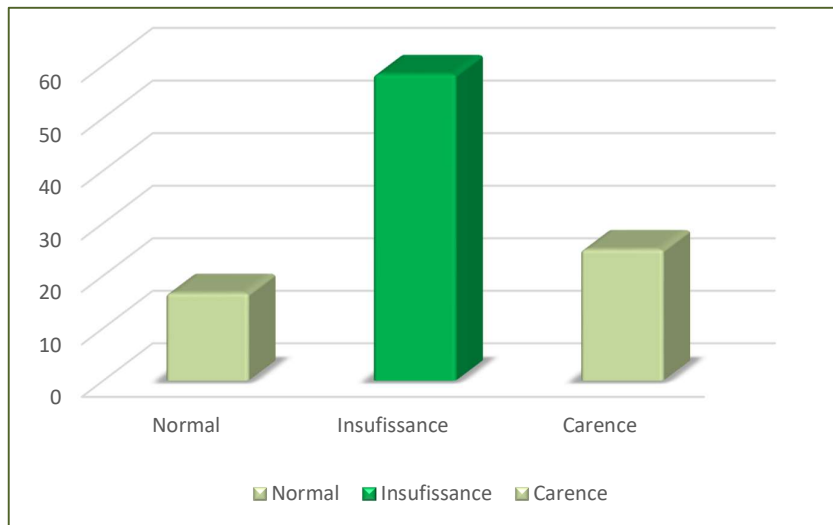
1.2.4.2. La répartition de la population selon les taux de la vitamine D :

Notre population présente un taux moyen de vitamine D de 20 ng/mL allant de 03 ng/mL à 87.7 ng/mL.

83. 33% de notre population ont une hypovitaminose D, on les a classées en 03 groupes :

- Groupe1 : Un taux Normal 30-100 ng/l (16.7%) soit 08 patients.
- Groupe2 : Une insuffisance 10-30 ng/l (58.3%) soit 28 patients.
- Groupe 3 : Une Carence <10 ng/l (25%) soit 12 patients.

La répartition des patients selon l'exposition les taux de la vitamine D est représentée dans le **graphe 33**.



Grappe 33 : La répartition des patients selon le taux sanguin de la vitamine D.

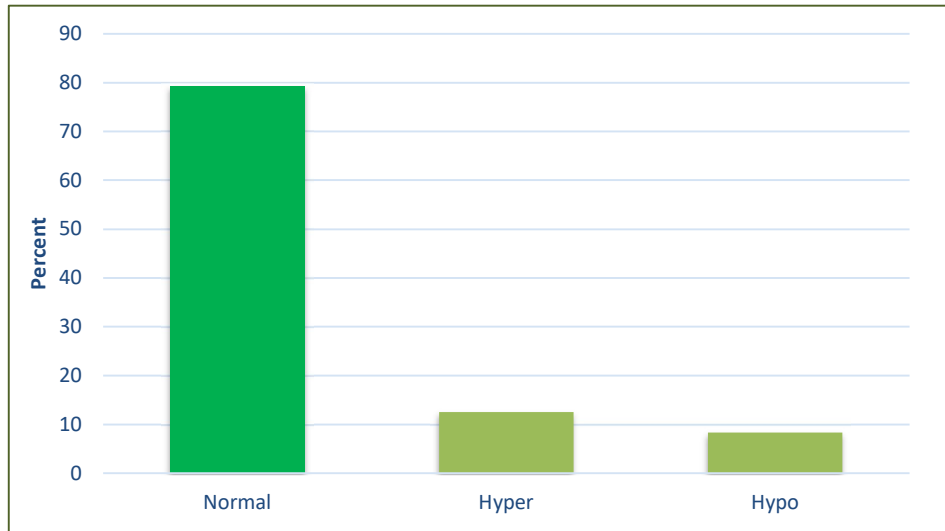
1.2.4.3. Le bilan phosphocalcique :

La plupart de nos patients 91% soit 44 patients avaient un taux de calcémie corrigée jugée normal.

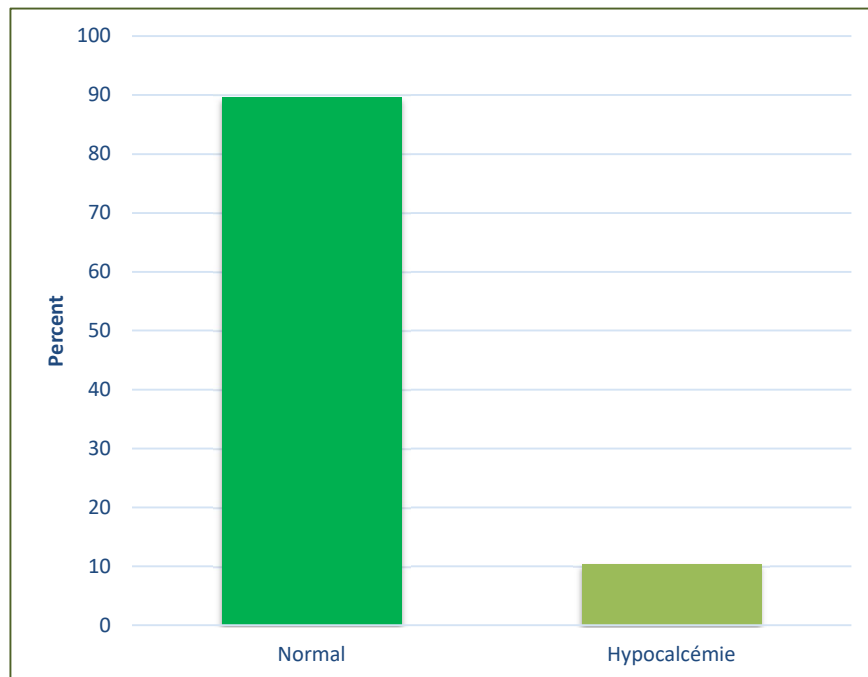
La moyenne de la calcémie dans notre population était de 91.2 mg/l allant de 89 mg/l à 100mg/l) soit une calcémie dans les normes.

80% de nos patients avaient une phosphatémie normal. La moyenne de la Phosphatémie dans notre population était de : 39.33 mg/l allant de 11.48 mg/l à 141 mg/l. Soit des taux sériques normaux.

La répartition des sujets diabétiques selon leur bilan phosphocalcique est représentée dans les **graphes 34 et 35**.



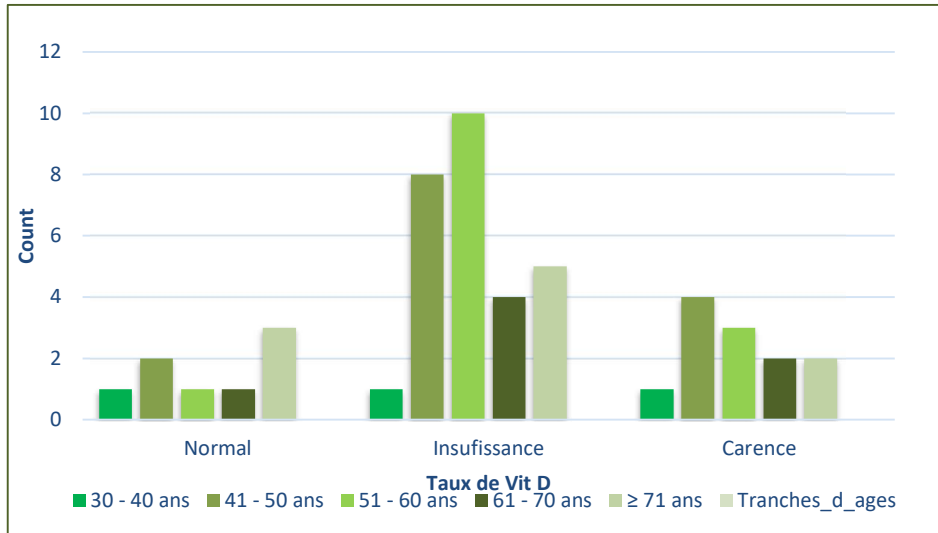
Graphe 34 : La répartition des patients selon la valeur de la calcémie corrigée



Graphe 35 : La répartition des patients selon la valeur de la phosphatémie

1.2.4.4. Le statut de la vitamine D et âge :

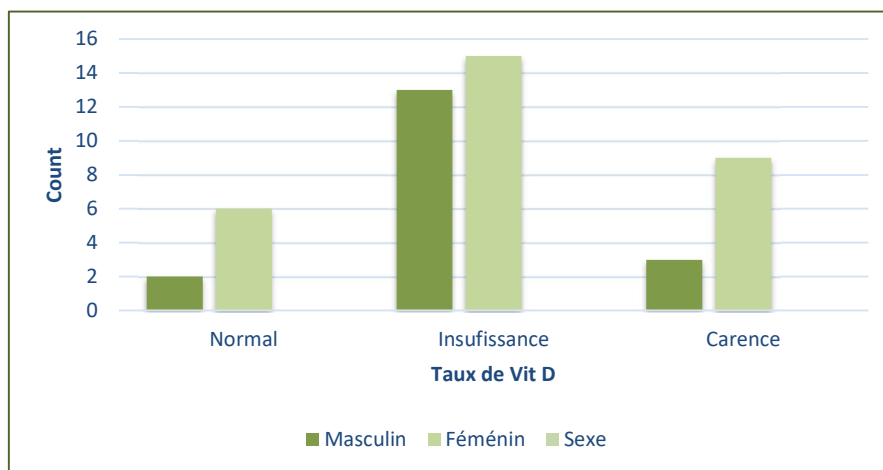
On a remarqué que le plus grand nombre des patients présentaient une hypovitaminose D étaient d'âge moyen allant de 51 à 60 ans.



Graphe 36 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction de l'âge.

1.2.4.5. Le statut de la vitamine D des patients diabétiques de type 2 et sexe :

60% de notre population soit 24 patients qui présentaient une hypovitaminose D étaient de sexe féminin contre 16 patients de sexe masculin

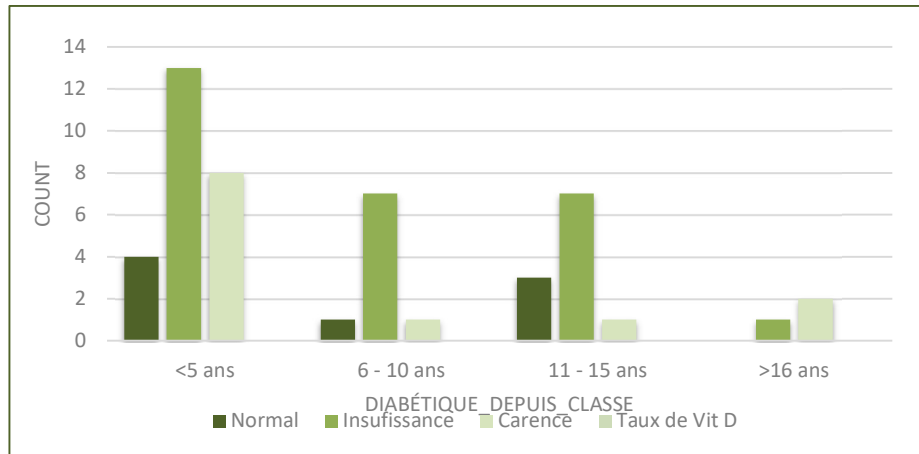


Graphe 37 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et du sexe.

1.2.4.6. Le statut de la vitamine D et la durée d'évolution du diabète :

On a constaté que la plupart des patients diabétique (82.60%) dont l'évolution dépasse les 05 ans ont une hypovitaminose D

La répartition des taux de la vitamine D en fonction de la durée d'évolution du diabète de type 2 est représentée dans le **graphe 38**.



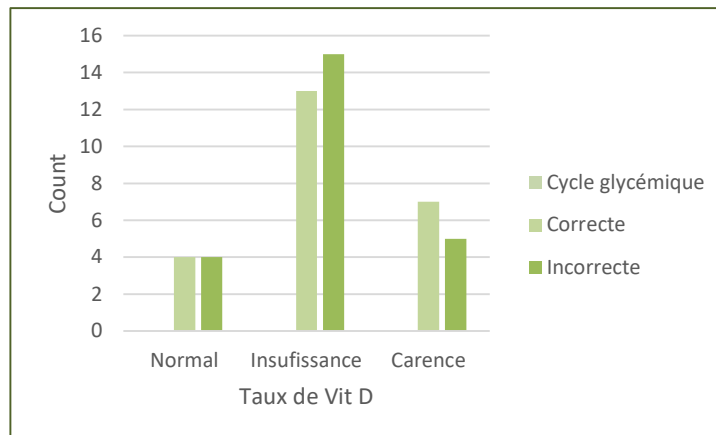
Graphe 38 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et la durée d'évolution du diabète de type 2.

1.2.4.7. Le statut de la vitamine D et l'équilibre glycémique :

1. La répartition des taux de la vitamine D en fonction du cycle :

50% soit 20 patients de notre population qui avaient une hypovitaminose D avaient un cycle glycémique déséquilibré.

La répartition des taux de la vitamine D en fonction du cycle glycémique est représentée dans le **graphe 39**.

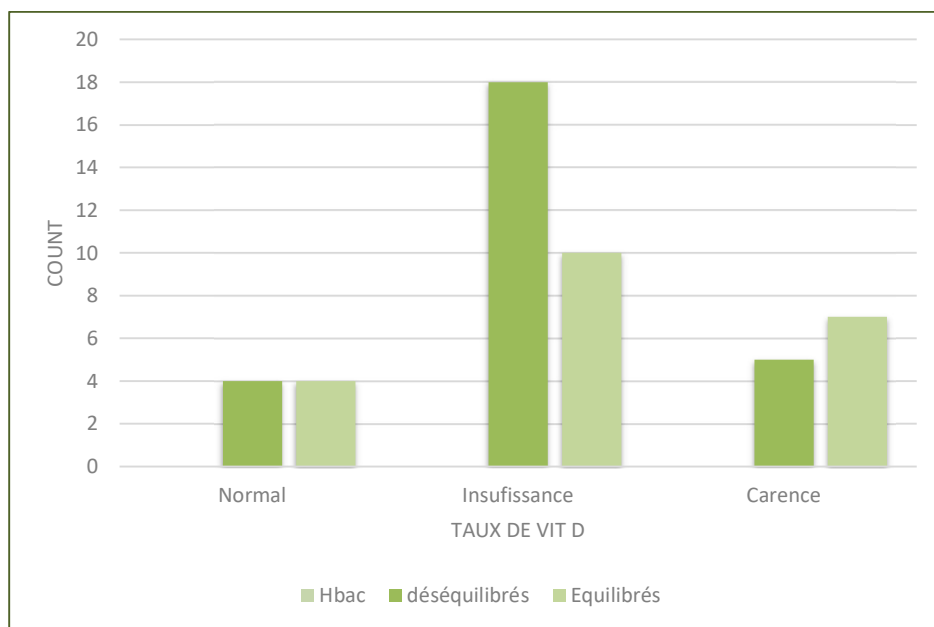


Graphe 39 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et du cycle glycémique

2.La répartition des taux de la vitamine D en fonction de des taux de l’HBA1C :

La plupart des patients déséquilibrés avec un taux de HBA1C supérieur à 7% soit 85.18% avaient une hypovitaminose D (47.92% de la population général).

La répartition des patients selon le statut vitaminique D et les taux de l’HBA1C est représentée dans le **graphe 40**.

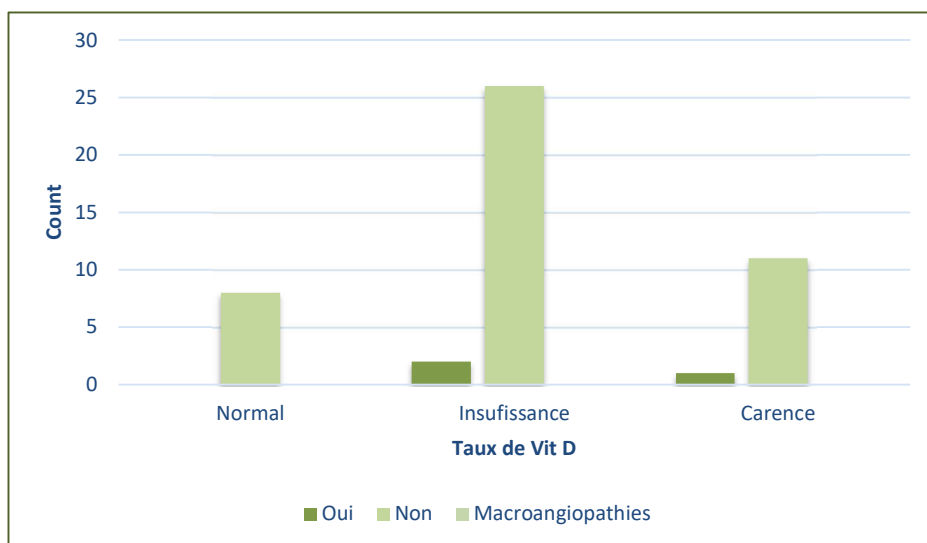


Graphe 40 : La répartition des patients selon le statut vitaminique D et les taux de l’HBA1C

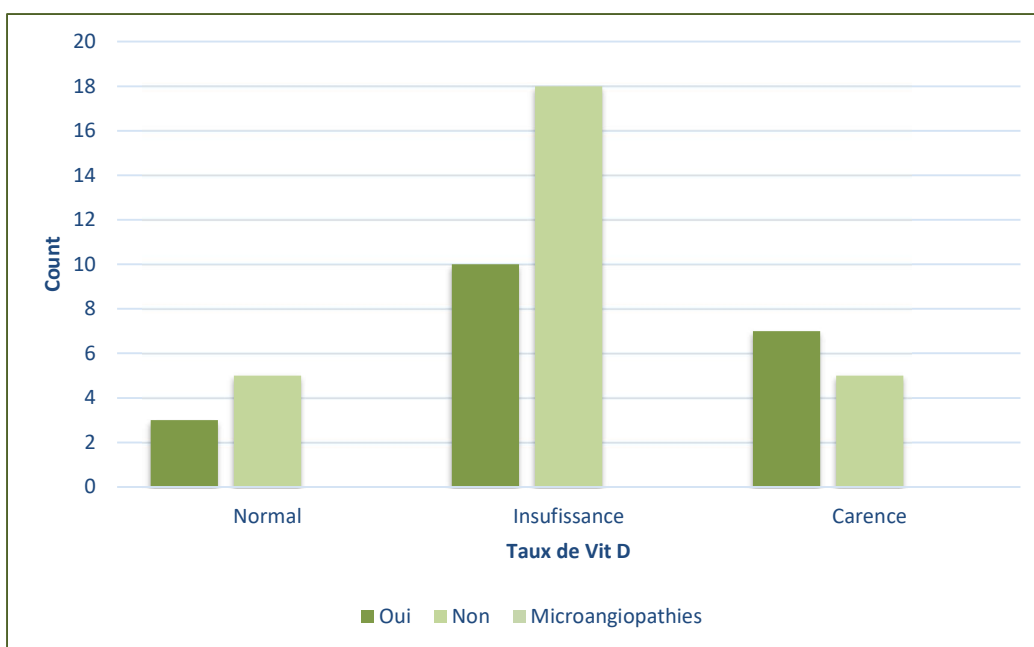
1.2.4.8. Le statut de la vitamine D et les complications chroniques :

100% de notre population qui cumule des complications vasculaires avait une hypovitaminose D.

85% des patients qui avaient des complications microvasculaires avaient une hypovitaminose D



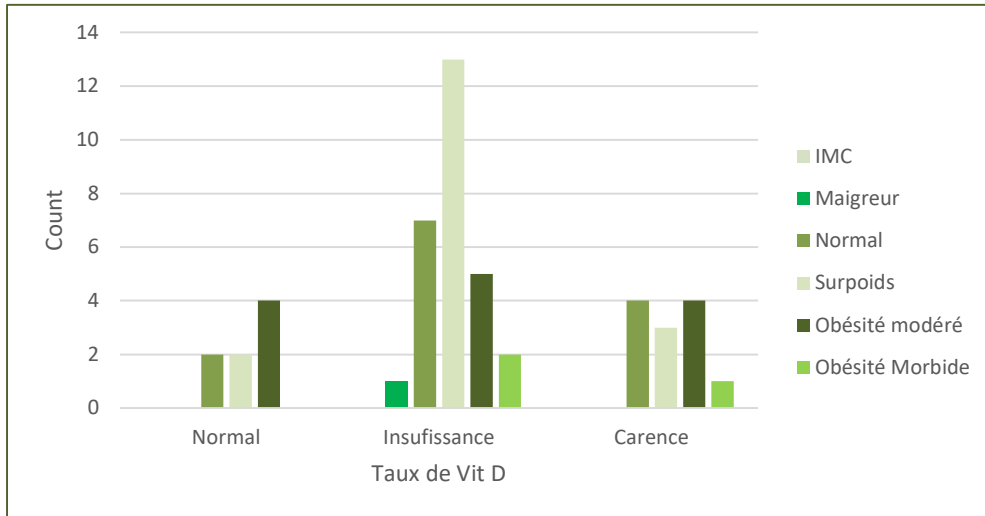
Graphe 41 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et les complications macrovasculaires



Graphe 42 : La répartition des patients selon les taux de la vitamine D et les complications microvasculaires

1.2.4.9. Le statut de la vitamine D et l'indice de la masse corporelle (IMC) :

70% (28 patients) des patients en hypovitaminose D avaient un IMC supérieur à la normale dont la majorité 40% étaient en surpoids.



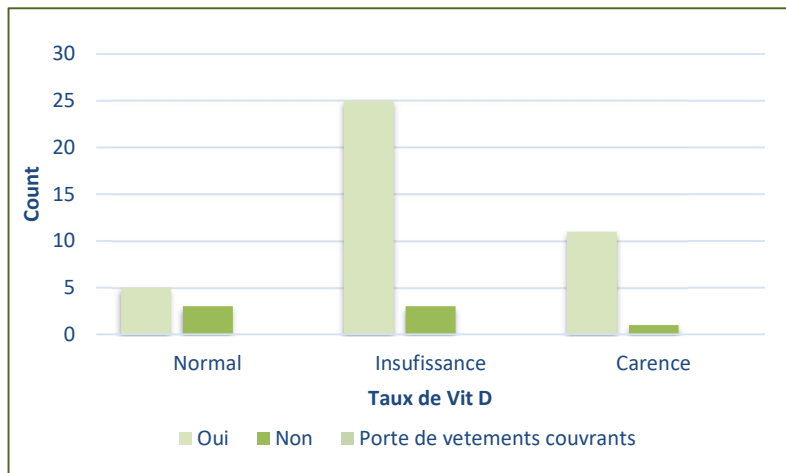
Graphe 43 : Les variations de l'IMC en fonction du statut de la vitamine D.

1.2.4.10. Le statut de la vitamine D et le port de vêtements couvrants et exposition au soleil :

1. La répartition des taux de la vitamine D en fonction du port des vêtements couvrants :

Parmi les 41 sujets diabétiques de type 2 qui portaient des vêtements couvrants, 36 personnes soit 87.80% avaient une hypovitaminose D.

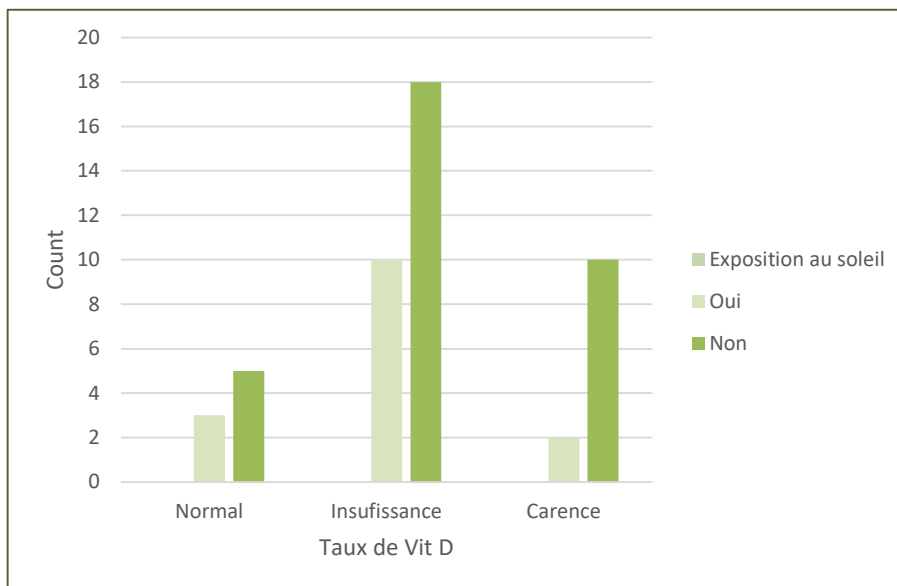
La répartition des patients selon le statut en vitamine D et le port de vêtements couvrants est représentée dans le **graphe 44**.



Graphe 44 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction du port des vêtements couvrants.

2.La répartition des taux de la vitamine D en fonction d'exposition au soleil :

70% (28 patients) des patients en hypovitaminose D n'avaient pas une exposition solaire satisfaisante

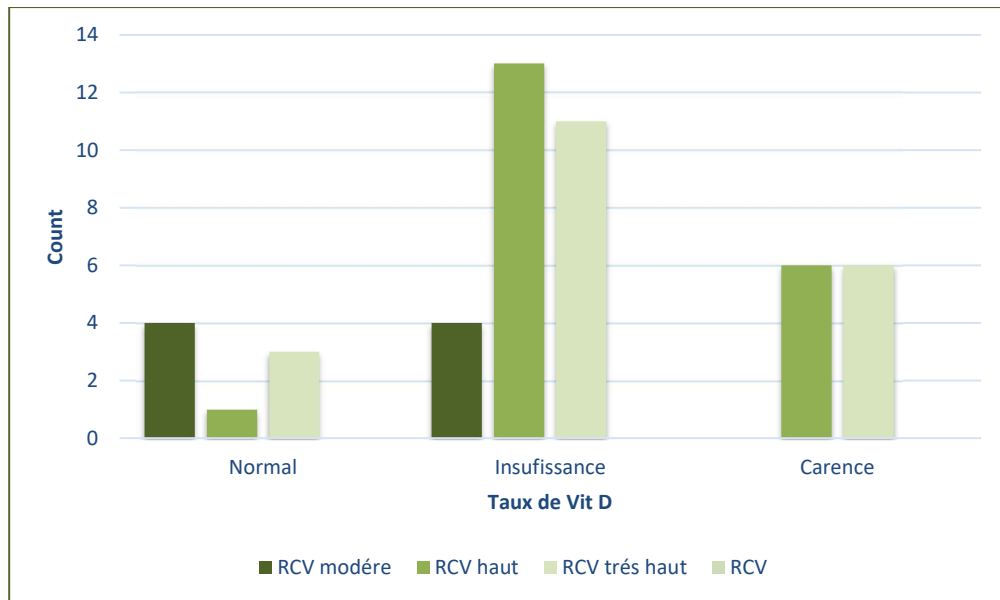


Graphe 45 : La répartition des taux de la vitamine D en fonction d'exposition au soleil.

1.2.4.11. Le statut de la vitamine D et le risque cardiovasculaire :

90% des patients en hypovitaminose D soit 36 patients (75%de la population général) avaient un haut à très haut risque cardiovasculaire

Chez les non carencés seulement 37.5% soit 03 (6.25% de la population général) patients avaient un risque cardiovasculaire élevé.



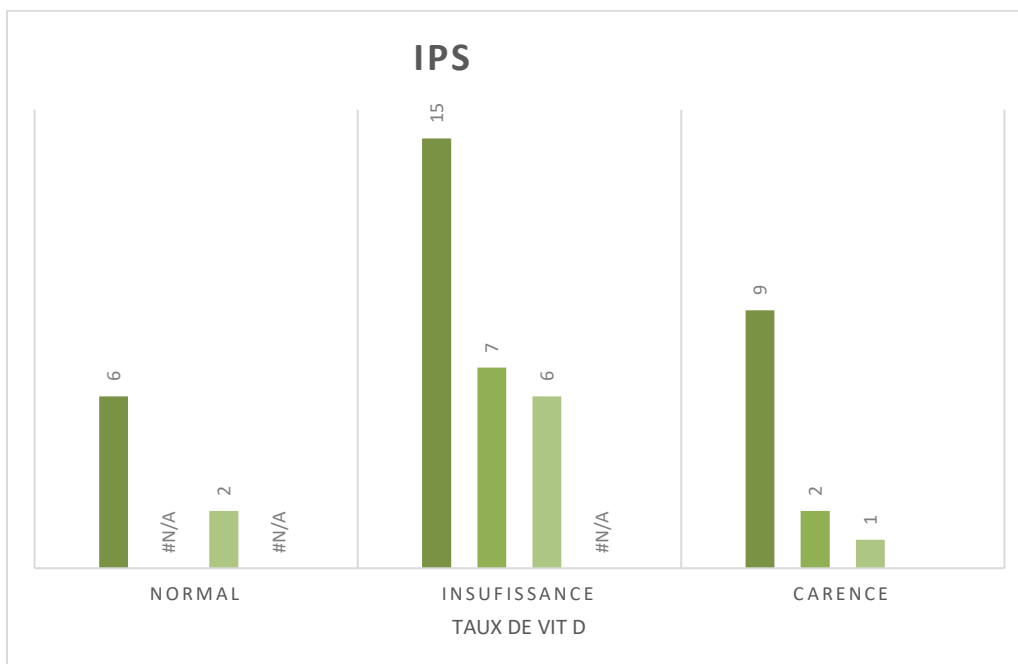
Graphe 46 : La répartition des taux de la vitamine D selon le risque cardiovasculaire :

1.2.4.12. Le statut de la vitamine D et l'indice de pression systolique :

57.5% des patients carencés soit 23 patients avaient une médiacalcosé

22.5% soit 09 patients avaient une AOMI compensée et seulement 17.5% avaient des IPS dans les normes.

La répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'IPS est représentée dans le **graphe 47**.

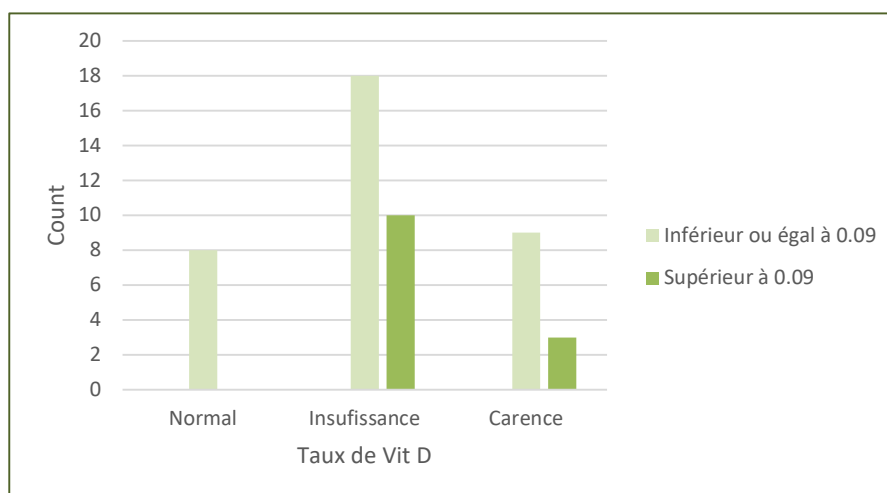


Graphe 47 : Répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'IPS.

1.2.4.13. Le statut de la vitamine D et l'épaisseur intima média :

96.16 % des patients diabétiques de type 2 avec une EIM supérieure à 0.9 avient une hypovitaminose D.

La répartition des taux de la vitamine D selon les EIM est représentée dans le **graphe 48**.

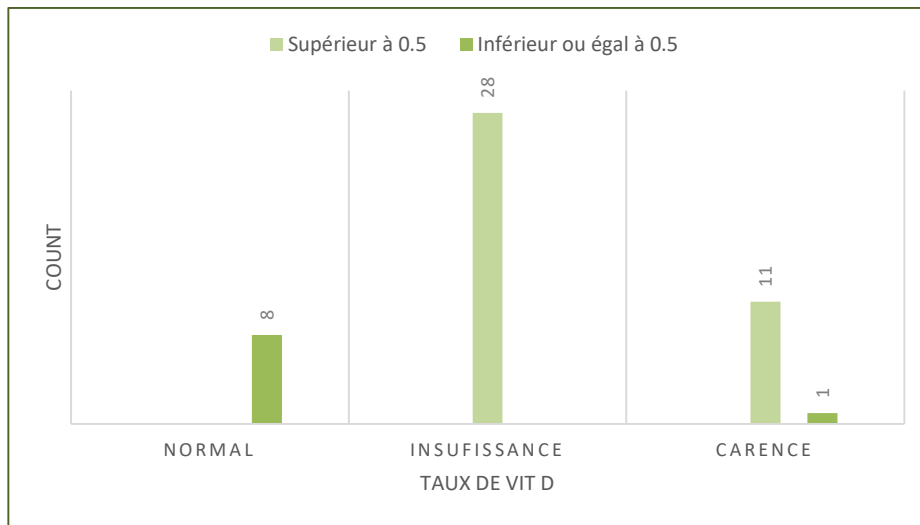


Graphe 48 : La répartition des taux de la vitamine D selon l'EIM.

1.2.4.14. Le statut de la vitamine D et l'indice de résistance :

97.5% soit 39 patients des patients avec IR* supérieur à 0.5 avaient une hypovitaminose D.

La répartition des taux de la vitamine D selon les IR* est représentée dans le **graphe 49**.



Graphe 49 : La répartition des taux de la vitamine D selon les IR*.

Chapitre (3)

DISCUSSION

Les points faibles et limites :

- Le nombre réduit des patients qui rend l'interprétation de plusieurs résultats très difficile, une étude sur une série plus large serait d'un grand intérêt
- Le cou des bilans à titre externe
- Le biais de prévarication : mensonges et omissions volontaires quant à la consommation du tabac, de l'alcool et l'exposition au soleil ;
- Le biais de mémorisation dû à l'âge avancé des patients et la durée d'évolution du DT2 ;
- L'absence de groupe de control
- La rareté de données de littérature qui traitent la corrélation entre le risque cardiovasculaire chez le diabétique et la carence en vitamine D

Les points forts :

- L'originalité du thème sur le plan local et national surtout ce qui concerne les marqueurs non classiques de risque cardiovasculaire.
- L'impact médical, économiques et social de l'étude
- Etude prospective

1. La discussion des résultats :

1.1. La description de la population :

En se basant sur les données épidémiologiques qui suggèrent une corrélation entre l'hypovitaminose D et le diabète de type 2, nous avons mené cette étude sur le statut de la vitamine D chez une population de 48 patients atteints de diabète de type 2 connus et suivi au niveau de la consultation de l'EPSP de Kaser el hirane willaya de Laghouat sur une période de six mois allant de septembre 2023 au février 2024

1.2. L'étude des valeurs de la vitamine D chez le diabétique de type 2 :

La majorité des études menées jusqu'à présent indiquent une prévalence élevée de l'hypovitaminose D chez les patients atteints de diabète de type 2 [137] [138] [139]

83. 33% de nos patients présentaient une hypovitaminose D avec un taux moyen de vitamine D de 20 ng/mL allant de 03 ng/mL à 87.7 ng/mL, ce qui concorde avec plusieurs études :

- En effet, Abderrahmane et al ont constaté une forte prévalence de l'hypovitaminose D estimée à 87,2 % avec une concentration moyenne de la vitamine D chez 290 patients diabétiques type 2 de 13,93 ng/m [137].

- Yu et al, ont trouvé, dans une population coréenne comprenant 276 patients DT2, une concentration moyenne de 25OHD de $12,9 \pm 0,4$ ng/ml, avec une prévalence du déficit ou de la carence en Vitamine D de 98 %. [138].
- Suzuki et al, ont trouvé une concentration moyenne de la 25OHD chez des patients diabétiques de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, mais elle n'était pas statistiquement différente de la population générale ($17,5 \pm 3,6$ ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D < 20 ng/ml de 70,6 %[139].
- Safi et al, ont trouvé une valeur moyenne de la 25OHD de $10,95 \pm 6,99$ ng/ml et 98,1 % des patients présentent hypovitaminose D[140].
- Oueslati et al ont trouvé que le taux moyen de la vitamine D était de $9,31 \pm 7,7$ et que 88% des patients présentaient une vitamine D basse[141].
- Nobécourt et al ont trouvé dans une population de diabétique française, une carence en vitamine D avec un taux inférieur à 30 ng/ml dans 93 % des cas[141].
- Abdsaleem et al. ont trouvé dans une population de diabétique une carence en vitamine D avec un taux inférieur à 17,5 ng/ml dans 86%des cas [142].
- On peut expliquer nos résultats par :
 - ✓ Origine ethnique de notre population (peau un peu plus foncée)
 - ✓ Age
 - ✓ Sous-exposition au soleil
 - ✓ Obésité
 - ✓ Fonction rénale fragilisée par le diabète

Tableau 10 : Les différentes études qui ont objectivés une hypovitaminose D chez les diabétiques

	Nbre de patients	Moy. Vit D (ng/ml)	Prév. De l'hypovit. D.
Notre étude (Algérie)	48	20	83%
Abdsaleem et al. (Tunisie)	100	$17,5 \pm 9,8$	86%
Abainou (Maroc)	100	14,98	94%
Karrou (Maroc)	229	$14,27 \pm 7,30$	90%

Oueslati et al. (Tunisie)	40	9,31 ± 7,7	100%
Safi et al. (Maroc)	211	10,95 ± 6,99	98,1%

1.3. L'hypovitaminose D et âge :

La synthèse cutanée de la vitamine D diminue avec l'âge, cependant, notre étude, n'a pas pu établir une corrélation significative entre les taux bas en vitamine D et l'âge avancés des patients.

Nos résultats retrouvent un moyen d'âge 57.10 ans (P =0,47) concordent avec celle de Yilmaz et al. (Turquie2012), avec moyen d'âge 56.52 ±10 (P=0,622) [145].

Par contre Safi et al(Maroc, 2015), ont trouvé dans un population de 211 patients un moyen d'âge de 52,9 ± 1,3 ans (P=0,05) [140].

Cela peut expliquer par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle

Tableau 11: La répartition de l'hypovitaminose D selon l'âge chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.

	Nbre de patients	P valeur
Notre étude (Algérie)	48	0.319
Yilmaz et al. (Turquie)	171	>0.05
Safi et al. (Maroc)	211	< 0.001

1.4. L'hypovitaminose D et sexe :

Certes dans notre étude les femmes étaient plus carencées en vitamine D par rapport aux hommes, mais on n'a pas pu trouver une corrélation statistiquement significative entre les taux bas de la vitamine D et le sexe(p>0.05).

Nos résultats concordent avec l'étude de Yilmaz et al, qui n'ont pas mis en évidence une relation significative ($p>0.05$) entre les taux en vitamine D et le sexe[145].

Contrairement à L'étude menée par Safi et al et autres ; qui ont mis en évidence une relation statistiquement significative ($p<0.001$) ; Ce qui peut être expliqué par le nombre réduit de notre échantillon[140].

Nos résultats peuvent être expliquées par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle
- ✓ Les habitudes vestimentaires et culturelles chez la population étudiée
- ✓ Les femmes ont tendance à consulter plus que les hommes (bais de recrutement)

1.5. L'hypovitaminose D et IMC :

La plupart de nos patients soit 70% (28 patients) des patients en hypovitaminose D présentaient une surcharge pondérale IMC moyen 28,01 Kg/m².

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée dans notre étude entre les taux de la vitamine D et les valeurs de l'IMC ($P>0.05$), cela concorde avec les résultats de l'étude menée par Yilmaz et al. Qui ont retrouvé un moyen de IMC de 28.3 Kg/m² et n'a pas mis en évidence une corrélation entre l'hypovitaminose D et l'IMC ($P=0.167$) [145].

Au contraire a l'étude de Safi et al. Qui ont montré une corrélation entre l'hypovitaminose D et la surcharge pondéral : IMC moyen 27 Kg/m² [140].

Ceci pourrait être expliqué par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle
- ✓ Les mauvaises habitudes alimentaires de notre population
- ✓ le mode de vie sédentaire
- ✓ Notre population de diabétique (bais de recrutement)

Tableau 12 : Répartition de l'hypovitaminose D selon l'IMC chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.

	Nbre de patients	Moy. IMC (Kg/m2)	P valeur
Notre étude (Algérie)	48	28,01	0.5
Yilmaz et al. (Turquie)	171	28.3	0.167
Safi et al. (Maroc)	211	27,0	0.01

1.6. L'hypovitaminose D, l'exposition solaire et le port de vêtements couvrants :

Le port de vêtement couvrants constitue un facteur de risque majeur d'hypovitaminose D cela est démontré par plusieurs études

Certes la plupart de nos patients qui portent des vêtements couvrants soit 87.80% ont une hypovitaminose D

Mais aucune relation statistiquement significative n'a pas pu être établie entre l'exposition solaire, le port de vêtements et la carence vitaminique D chez le diabétique

Contrairement à l'étude de Ait Abderrahmane, en analyse uni variée, qui a objectivé que l'absence d'une exposition solaire adéquate, le port des vêtements couvrants, l'absence de pratique d'une activité sportive réalisent des facteurs de risque d'hypovitaminose D.

Nos résultats pourraient être expliqués par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle
- ✓ Les coutumes et les croyances religieuses de notre échantillon
- ✓ Le manque de précisions concernant les conditions et les heures d'exposition solaire
- ✓ Le réchauffement climatique

1.7. L'hypovitaminose D et la durée d'évolution de diabète :

Le moyen de durée d'évolution de diabète de type 2 dans notre population est 7.79 années mais, les résultats de notre travail n'ont pas objectivé une relation statistiquement significative ($p > 0.05$) entre la durée d'évolution du diabète et les concentrations sériques en vitamine D, ceci concorde avec les résultats de l'étude de Safi et al. Chez une population marocaine : le moyen de durée d'évolution $10,8 \pm 7,8$ années ($P > 0.05$).

Contrairement à l'étude Yilmaz et al. Ont constaté une corrélation entre L'hypovitaminose D et la durée d'évolution de diabète le moyen de durée d'évolution 10.12 ± 7.96 années ($P = 0.014$).

Nos résultats pourraient être expliqués par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle

Tableau13 : Répartition de l'hypovitaminose D selon la durée d'évolution chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.

	Nbre de patients	Moy. (Années)	P valeur
Notre (Algérie)	48	7.79	>0.05
Safi et al (Maroc)	211	$10,8 \pm 7,8$	>0.05
Yilmaz et al (Turquie)] 171	18210.12 ± 7.96	0.014

1.8. L'hypovitaminose D et complications dégénératives :

100% de notre population qui cumulaient des complications vasculaires avait une hypovitaminose D. 85% des patients qui présentent des complications microvasculaires avaient une hypovitaminose D.

Cependant l'analyse des données des complications microvasculaires et macrovasculaires isolées n'a pas révélé de relation significative statistiquement ($p > 0.05$)

Ce résultat qui reste difficile à interpréter concordent avec les données de l'étude de Abainou et al. (P=0.3) seul 32 % présentent des complications microvasculaires.

Les travaux de Safi et al n'ont pas montré une relation significative entre l'hypovitaminose D et les complications microvasculaires.

Cela peut être expliqué par :

- ✓ Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle
- ✓ Le manque des données précises sur l'ancienneté de l'hypovitaminose D
- ✓ L'absence de recensement des complications dégénératives chez tous les patients

1.9. L'hypovitaminose D et équilibre glycémique :

La moyenne de la GAJ de notre population était relativement élevée 1.35 g/l (P=0.09), ceci est probablement dû au mode de vie (sédentarité) et aux habitudes alimentaires de notre population.

Cependant, on n'a pas mis en évidence une corrélation entre les taux de la vitamine D et la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale

Nos résultats concordent avec les études menées par Oueslati et al, en Tunisie (P=0,373), Safi et al. Ont retrouvé un moyen de GAJ de $1,76 \pm 0,74$ g/l (p=0,47) .

- Le nombre réduit de notre échantillon
- ✓ La durée courte de notre étude
- ✓ L'absence de groupe de contrôle
- ✓ Le mode de vie (sédentarité)
- ✓ Les habitudes alimentaires de notre population
- ✓ Le non-respect des RHD

Tableau14 : Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon leurs GAJ dans différentes études.

	Nbre de patients	Moy. Gly. (g/l)	P valeur
Notre étude (Algérie, 2024)	48	1.40	0.09
Oueslati (Tunisie)	40	-	0,373
Safi et al. (Maroc)	211	1,76 ± 0,74	0,47

1.10. L'hypovitaminose D et HbA1c :

La plupart des patients déséquilibrés avec un taux de HbA1C supérieur à 7% soit 85.18% ont une hypovitaminose D (47.92% de la population général).

L'analyse des données ne révèle pas une relation significative statistiquement ($p > 0.05$) entre le taux de l'HbA1C et l'hypovitaminose D.

Tableau 15 : La répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon leurs HbA1c dans différentes études.

	Nbre de patients	Moy. HbA1c	P valeur
Notre étude (Algérie)	48	7.48	0.56
Oueslati (Tunisie)	40	-	0,978
Safi et al. (Maroc)	211	8,85 ± 1,96	0,8

1.11. L'hypovitaminose D et risque cardiovasculaire :

De plus en plus des données de littérature montrent que l'hypovitaminose D augmente le risque cardiovasculaire chez les diabétiques. Notre travail a objectivé une relation significative entre les taux sériques bas de la vitamine D et les RCV élevé chez nos patients diabétiques ($p = 0.04$).

Cela concorde avec l'étude de Muscogiuri et al qui a montré que la vitamine D a un effet indirect sur le risque cardiovasculaire médié par les différents facteurs de risque.

1.12. L'hypovitaminose D, indice pression systolique, indice de résistance et Épaisseur intima media :

Actuellement il est décrit une corrélation étroite entre l'hypovitaminose D et la rigidité vasculaires

57.5% de nos patients carencés soit 23 patients avaient une médiocalcose, 22.5% soit 09 patients avaient une AOMI compensée et seulement 17.5% ont des IPS dans les normes, nos résultats ont objectivé une corrélation entre l'hypovitaminose D et l'IPS (**P=0.045**)

Une relation statistiquement significative entre les taux sériques bas de la Vitamine D et l'indice de résistance élevée (**p<0.001**) ainsi que les valeurs élevées de l'épaisseur intima media (**p<0,05**)

Il est clair que l'hypovitaminose D est un facteur de risque pour la rigidité vasculaire dans notre étude, mais cela reste à confirmer par : « Des études de durée plus longue avec un échantillon plus large, qui se dispose de groupe de contrôle »

Malheureusement, aucune étude de littérature n'a porté sur l'étude de ces paramètres pendant l'hypovitaminose D.

CONCLUSION

CONCLUSION

- La prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques du type 02 est élevée, comme en témoignent nos résultats et les différentes études.
- Non seulement elle est alarmante, chez cette population spécifique, mais elle augmente considérablement le risque des complications en aggravant la rigidité vasculaire.

PERSEPECTIVE

Aux médecins traitants

- ✓ Identifier les patients à risque d'hypovitaminose D
- ✓ Dépister l'hypovitaminose D
- ✓ Rechercher une hypovitaminose D devant :
 - ❑ Un déséquilibre glycémique non expliqué
 - ❑ Des complications dégénératives
 - ❑ Un risque cardiovasculaire élevé
- ✓ Traiter toute déficit en vitamine D d'une façon correcte en suivant les recommandations
- ✓ Contrôler le taux de la vitamine D après une cure de supplémentation

A la tutelle

- ✓ Faire des études plus prolongées qui intéressent une population plus large afin de démontrer le rôle de l'hypovitaminose D dans la précipitation des complications du diabète de type 2 et de pouvoir élaborer des recommandations propres à nous patients

Aux patients

✓ Les patients doivent reconnaître :

- Les signes d'hypovitaminose D
- L'impact de l'hypovitaminose D sur l'évolution du diabète
- Le schéma correct de la supplémentation
- L'importance de l'exposition solaire
- Les aliments riches en vitamine D

ANNEXES

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Nom : Prénom :

Age :

Profession :

N° de téléphone :

Adresse :

Port de vêtements couvrants : Oui Non

Taille :cm ; Poids :kg ;

IMC :; Tour de taille :.....cm ;

Tension artérielle mm hg .

IPS :.....

-Vitamine D :

Exposition au soleil: Oui Non

Activité physique : Légère Normale Intense

Alimentation riche en vitamine D : Oui Non

Supplémentation en vitamine D : Oui Non

Taux de vitamine

D:..... ; Calcimémie:..... ; phosphorémie:..... ;

Les antécédents personnels :

Diabétique depuis:..... ans ; Type :..... ;

Cycle glycémique : correcte ; incorrecte : GAJ :..... ;

GPP :..... ;

Traitement antidiabétique :- ADO - Insuline -ADO +

insuline

HbA1c :..... ;

HTA : Oui Non

Depuis :..... ; Traitement :

Dyslipidémies : Oui Non

Cardiopathies : Oui Non

Maladie auto-immunes : Oui Non

Ostéoporose : Oui Non

Dysparathyroïdies : Oui Non

Insuffisance rénale : Oui Non

Macroangiopathies : Oui Non

-Coronaropathies -Artériopathies des membres inférieurs -Accident
vasculaire cérébral

Microangiopathies : Oui Non

-Rétinopathie diabétique -Néphropathie diabétique - Neuropathie diabétique

Pied diabétique : Oui Non

Tabagisme : Oui Non Arrêt < 3ans

Consommation d'alcool : Oui Non

Antécédents familiaux :

-Mère : _____ -Père :

Fratrie :

Diabète

Insuffisance rénale

Dyslipidémie

Maladie auto-immune

HTA

AVC

IDM

Paramètre radiologique :

L'indice de résistance :

L'épaisseur intima-media :

Table Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

©ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Résumé

La vitamine D joue un rôle crucial dans les études, et l'hypovitaminose D semble être un facteur de risque pour la survenue de diverses maladies chroniques, telles que le diabète de type 2. L'objectif de cette étude est d'évaluer le niveau de vitamine D chez des patients diabétique type 2. Pendant une période de 6 mois, nous avons réalisé une étude transversale avec 48 patients qui ont été reçus en consultation de médecine interne à la polyclinique de KHR. Selon nos résultats, on a constaté que 30 patients sont des femmes et 18 sont des hommes. Leur âge moyen est de 57.10 ans, avec un TT moyen de 94.6 et un IMC 70.9% des patients. Sur le plan biologique, l'HbA1c moyenne est de 7,48%, celle de la glycémie à jeun est de 1,4 g/L et la vitamine D de 20 ng/L. Une carence en vitamine D a été retrouvée chez 25%des patients, une insuffisance chez 58.3% et des taux souhaitables chez 16.7%. Une corrélation a été retrouvée entre l'hypovitaminose D avec le diabète de type 2, le risque cardiovasculaire, l'indice de pression systolique, l'indice de résistance et l'épaisseur intima media. Contrairement à l'âge, l'ancienneté du diabète, la corpulence, GAJ, IMC et sexe

Mot clé : diabète de type 2, vitamine D, hypovitaminose D.

Abstract

Vitamin D plays a vital role in maintaining overall health, and its deficiency is linked to an increased risk of various chronic conditions, including type 2 diabetes. This study aims to evaluate the vitamin D levels in patients with type 2 diabetes. A 6-month cross-sectional study was conducted with 48 patients undergoing internal medicine consultations at the KHR polyclinic. The results revealed that among these patients, 30 were female and 18 were male, with an average age of 57.10 years, an average triglyceride level of 94.6, and a BMI of 70.9%. Biologically, the average HbA1c was 7.48%, fasting blood glucose was 1.4 g/L, and vitamin D levels were 20 ng/L. Vitamin D deficiency was present in 25% of the patients, insufficiency in 58.3%, and adequate levels in 16.7%. A relationship was identified between vitamin D deficiency and type 2 diabetes, female gender Hba1C, cardiovascular risk, systolic blood pressure index, insulin resistance index, and intima-media thickness, in contrast to factors like age, duration of diabetes, body mass index, GAJ, BMI and sexe.

Keywords : type 2 diabetes, vitamin D, vitamin D insufficiency.

Références bibliographiques

Bibliographie

- [1] Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13:375–83. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30106-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30106-3).
- [2] Hernandez T, Stoermann-Chopard C. [b]Vitamine D[/b] et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. *Revue Médicale Suisse* 2012;8:2140–5. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2012.8.361.2140>.
- [3] Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004;134:1299–302. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>.
- [4] Guiland J-C. La vitamine D. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2015.
- [5] Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:458–64. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602959>.
- [6] Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:2739–45. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq155>.
- [7] Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- [8] Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2250>.
- [9] Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *OCL* 2014;21:D304. <https://doi.org/10.1051/ocl/2013059>.
- [10] Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:1201–18. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>.
- [11] Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)* 2006;22:1095–100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>.
- [12] Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique* 2011;7:118–38. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.004>.

- [13] Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL* 2014;21:D302. <https://doi.org/10.1051/ocl/2014001>.
- [14] DiMeglio LA, Imel EA. Chapter 13 - Calcium and Phosphate: Hormonal Regulation and Metabolism. In: Burr DB, Allen MR, editors. *Basic and Applied Bone Biology*, San Diego: Academic Press; 2014, p. 261–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00013-7>.
- [15] Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DDD, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2022;59:517–54. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>.
- [16] Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'Endocrinologie* 2008;69:501–10. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.07.010>.
- [17] Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:89–100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.031>.
- [18] Jaeger C de. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage n.d.
- [19] Lopez A-G, Kerlan V, Desaillood R. Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Annales d'Endocrinologie* 2021;82:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.12.002>.
- [20] Viard J-P. Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucléaire* 2015;39:430–4. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.07.002>.
- [21] Espié M, Wassermann J, de Kermadec E, Lalloum M, Coussy F. [Vitamin D and cancers]. *Presse Med* 2013;42:1405–11. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.013>.
- [22] Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Féron F. Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2014;49:279–93. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.03.006>.
- [23] Thouvenot É, Camu W. Vitamine D et neurologie. *La Presse Médicale* 2013;42:1398–404. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.012>.
- [24] [synthese_rapport_activite_has_2013.pdf](#) n.d.
- [25] Phinney K, Tai S, Bedner M, Camara J, Chia R, Sander L, et al. Development of an Improved Standard Reference Material for Vitamin D Metabolites in Human Serum. *Analytical Chemistry* 2017;89. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b05168>.
- [26] Office of Dietary Supplements - Vitamin D Initiative n.d. <https://ods.od.nih.gov/Research/VitaminD.aspx> (accessed May 16, 2024).

- [27] De Massari L, Jamilloux Y, Lega J-C, Sigal A, Jacob X, Tazarourte K, et al. Impact des recommandations Afssaps 2009 sur la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse aux urgences : étude avant/après. *La Revue de Médecine Interne* 2018;39:148–54. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.12.006>.
- [28] Goff CL, Souberbielle J-C, Delvin E, Cavalier É. Le dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques. *Annales de Biologie Clinique* 2015;73:79–92. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.1002>.
- [29] Médecine nucléaire et diagnostic : l'imagerie métabolique et fonctionnelle. *Techniques hospitalières n.d.* <https://www.techniques-hospitalieres.fr/article/811-medecine-nucleaire-et-diagnostic-limagerie-metabolique-et-fonctionnelle.html> (accessed May 13, 2024).
- [30] Van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2017;46:845–70. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002>.
- [31] Djerdjar L, Ramdane S, Oussadou L. Epidemiology of hypovitaminosis D among apparently healthy young adults in Algeria. *Rev Med Brux* 2022;43:12–9. <https://doi.org/10.30637/2022.21-013>.
- [32] Mf H. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 2007;357. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- [33] Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale* 2013;42:1334–42. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.013>.
- [34] L D. Supplémentation en Vitamine D et diabète du type 2 : quel impact ? *Infos diabète 2020.* <https://infos-diabete.com/supplementation-vitamed-impact-diabete2/> (accessed May 17, 2024).
- [35] Aljack H, Abdalla M, Idris O, Ismail A. Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients. *J Res Med Sci* 2019;24:47. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_303_18.
- [36] Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Archives de Pédiatrie* 2022;29:312–25. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.008>.
- [37] Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* 2023;15:695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
- [38] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B. La vitamine D chez l'adulte: Recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673–82.
- [39] Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients

- ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme* 2019;86:448–52.
<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.02.014>.
- [40] Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- [41] Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13:188–94. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30055-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30055-0).
- [42] Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008;2:298–302. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)71686-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)71686-9).
- [43] Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42:S10–5.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>.
- [44] 2023_ada_diabete_standards_of_care_in_diabetes_diab_care.pdf n.d.
- [45] IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf n.d.
- [46] Guillausseau P, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Revue De Medecine Interne - REV MED INTERNE* 2003;24:730–7.
[https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(03\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(03)00244-3).
- [47] Senat M-V, Deruelle P. Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2016;44:244–7. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.01.009>.
- [48] Gariani DK. K. Gariani I. Hagon-Traub J. Philippe. *Revue Médicale Suisse* 2009.
- [49] Masson E. Maladies du pancréas exocrine et diabète. EM-Consulte n.d.
<https://www.em-consulte.com/article/807806/maladies-du-pancreas-exocrine-et-diabete> (accessed May 13, 2024).
- [50] Baudry C, Waintrop C, Mosnier-Pudar H. Diabètes endocriniens. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 2011;8:1–8. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(11\)53860-0](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(11)53860-0).
- [51] Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2018;2018:26–32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X).
- [52] Féry F, Paquot N. [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Med Liege* 2005;60:361–8.
- [53] Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 2007;4:1–12.
[https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(07\)46586-6](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(07)46586-6).
- [54] 7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf n.d.
- [55] Wemeau J-L, Vialettes B, Schlienger J-L. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition: pour le praticien*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.

- [56] Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O. [Obesity and type 2 diabetes]. *Rev Med Liege* 2005;60:374–82.
- [57] Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. [Smoking, insulin resistance and type 2 diabetes]. *Rev Med Liege* 2002;57:575–81.
- [58] Lameira D, Lejeune S, Mourad J-J. Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2008;135:249–53. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70543-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70543-X).
- [59] Djagadou KA, Tchamdja T, Némi KD, Balaka A, Djibril MA. Aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques du diabète gestationnel au Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio. *Pan Afr Med J* 2019;34. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.18.18917>.
- [60] Orphanet: Hémochromatose héréditaire rare n.d. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/220489> (accessed May 13, 2024).
- [61] Scheen AJ, Gillain B, De Hert M. Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère: 1re partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes*. *Médecine Des Maladies Métaboliques* 2010;4:93–102. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70021-3).
- [62] Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:539–46. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(06\)72809-9](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(06)72809-9).
- [63] Du Pasquier L. Risque de survenue d'un diabète au cours des traitements antirétroviraux. *Actualités Pharmaceutiques* 2008;47:9. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70104-6).
- [64] Grimaldi A. *Traité de diabétologie*. 2e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
- [65] Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2017;66:385–92. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.10.011>.
- [66] Ishii H. Cardiovascular events and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: What are the medical treatments to prevent cardiovascular events in such patients? *Journal of Diabetes Investigation* 2022;13:1114–21. <https://doi.org/10.1111/jdi.13799>.
- [67] Joubert M. Cardiomyopathie du diabète : nouvelles données physiopathologiques. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2018;12:657–62. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30175-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30175-5).
- [68] Schlienger J-L. [Type 2 diabetes complications]. *Presse Med* 2013;42:839–48. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313>.
- [69] Cosson E, Valensi P. Complications cardiovasculaires macro-angiopathiques et insuffisance cardiaque chez le diabétique. *Diabetologie, Elsevier*; 2019, p. 377–90. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75889-8.00016-6>.

- [70] Bauduceau B, Bordier L, Chanudet X. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2011;5:605–9. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70326-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70326-1).
- [71] Tougouma SJ-B, Kambiré Y, Bado J, Yaméogo AA, Yaméogo TM, Sidibé S, et al. Electrocardiographie couplé à l'échocardiographie transthoracique de repos dans le diagnostic des atteintes cardiaques chez le diabétique de type 2: les enseignements d'une série transversale au Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2018;31:169. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.169.15798>.
- [72] Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:110–6. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>.
- [73] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95–105. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00204-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00204-1).
- [74] Fredenrich A, Bouillanne P-J, Batt M. Artériopathie diabétique des membres inférieurs. *EMC - Endocrinologie* 2004;1:117–32. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.01.002>.
- [75] Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie* 2004;1:29–42. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2003.10.003>.
- [76] Orssaud C. Les complications ophtalmologiques du diabète. *Revue Francophone d'Orthoptie* 2019;12:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.rfo.2019.04.013>.
- [77] Lin K-Y, Hsieh W-H, Lin Y-B, Wen C-Y, Chang T-J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2021;12:1322–5. <https://doi.org/10.1111/jdi.13480>.
- [78] Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale* 2013;42:839–48. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313>.
- [79] Djibril AM, Mossi EK, Djagadou AK, Balaka A, Tchamdja T, Moukaila R. Pied diabétique: aspects épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif à la Clinique Médico-chirurgicale du CHU Sylvanus Olympio de Lomé. *The Pan African Medical Journal* 2018;30. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.4.14765>.
- [80] Orban J-C, Lena D, Bonciu M, Grimaud D, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Urgence Pratique* 2007;83:13–7.
- [81] Borot S, Kleinclauss C, Penfornis A. Coma hyperosmolaire. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 2007;4:1–8. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(07\)44618-2](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(07)44618-2).

- [82] Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H. [Diabetic ketoacidosis: diagnosis, management, prevention]. *Revue Médicale de Bruxelles* 2010;31:S71-6.
- [83] Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:121-5. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.115>.
- [84] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-97. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x>.
- [85] Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004;63:275-8. <https://doi.org/10.1079/PNS2004339>.
- [86] Morgante G, Darino I, Spanò A, Luisi S, Luddi A, Piomboni P, et al. PCOS Physiopathology and Vitamin D Deficiency: Biological Insights and Perspectives for Treatment. *J Clin Med* 2022;11:4509. <https://doi.org/10.3390/jcm11154509>.
- [87] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-1994>.
- [88] Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1379-81. <https://doi.org/10.2337/dc09-2321>.
- [89] Guadarrama-López AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 Diabetes, PUFAs, and Vitamin D: Their Relation to Inflammation. *Journal of Immunology Research* 2014;2014:1-13. <https://doi.org/10.1155/2014/860703>.
- [90] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients* 2019;11:794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>.
- [91] Rafiq S, Jeppesen PB. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance. *Nutrients* 2021;13:4358. <https://doi.org/10.3390/nu13124358>.
- [92] Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Surrogate Markers of Insulin Resistance Among U.S. Adults Without Physician-Diagnosed Diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010;33:344-7. <https://doi.org/10.2337/dc09-0924>.
- [93] Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-0946>.

- [94] Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14970. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014970>.
- [95] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185–97. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x>.
- [96] van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>.
- [97] Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2005;146:1956–64. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1322>.
- [98] Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, et al. 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* 2018;13:156–62. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1276681>.
- [99] Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A, et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3472–88. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1136922>.
- [100] Han F-F, Lv Y-L, Gong L-L, Liu H, Wan Z-R, Liu L-H. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis* 2017;16:157. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0477-7>.
- [101] Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813–8. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2813>.
- [102] Licata G, Argano C, Di Chiara T, Parrinello G, Scaglione R. Obesity: a main factor of metabolic syndrome? *Panminerva Med* 2006;48:77–85.
- [103] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022;23:786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
- [104] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl.

- 1):S19–S40. *Diabetes Care* 2023;46:1715–1715.
<https://doi.org/10.2337/dc23-ad08>.
- [105] Pan G-T, Guo J-F, Mei S-L, Zhang M-X, Hu Z-Y, Zhong C-K, et al. Vitamin D Deficiency in Relation to the Risk of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2016;62:213–9.
<https://doi.org/10.3177/jnsv.62.213>.
- [106] Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2021;13:830. <https://doi.org/10.3390/nu13030830>.
- [107] Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:366–76. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0564-0>.
- [108] von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549–55.
<https://doi.org/10.1017/S0007114509992017>.
- [109] A M-G, B G-F, M M-T. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients* 2019;11.
<https://doi.org/10.3390/nu11030642>.
- [110] Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga335.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa335>.
- [111] Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care* 2013;36:260–6. <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>.
- [112] Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med* 2021;42:199–214. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>.
- [113] Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020;12:2983. <https://doi.org/10.3390/nu12102983>.
- [114] Faraji S, Alizadeh M. Mechanistic Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Syndrome Components in Patients with or without Vitamin D Deficiency. *J Obes Metab Syndr* 2020;29:270–80.
<https://doi.org/10.7570/jomes20003>.
- [115] Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, Hill T, Mathers JC, Siervo M. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Nutr* 2017;56:1095–104. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1159-3>.

- [116] Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* 2012;225:253–63. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.005>.
- [117] Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology* 2015;71:40–56. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005>.
- [118] Courade G. Le risque d’insécurité alimentaire : De l’imprudence écologique au démantèlement de l’Etat-providence. In: Eldin M, Milleville P, editors. *Le risque en agriculture*, Marseille: IRD Éditions; 1989, p. 575–97. <https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.16299>.
- [119] Sf M, J I, R J, S J, S K. Vitamin D Supplementation in Adults with Vitamin D Deficiency and Its Effect on Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Study. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernahrungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 2016;86. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000426>.
- [120] Js T, A BFC, A C, Se P, Cj S, A R. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity. *Nutricion Hospitalaria* 2018;35. <https://doi.org/10.20960/nh.1657>.
- [121] Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Schmitt EB, Nahas-Neto J, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2020.
- [122] Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621–30. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.135>.
- [123] Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24:15485. <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>.
- [124] Ali MI, Fawaz LA, Sedik EE, Nour ZA, Elsayed RM. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glycemic control & diabetic nephropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019;13:1971–3. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.040>.
- [125] Jamal Shahwan M, Hassan NAG, Shaheen RA. Assessment of kidney function and associated risk factors among type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019;13:2661–5. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.025>.
- [126] Hong S, Kim YB, Choi HS, Jeong T-D, Kim JT, Sung YA. Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. *Endocrinol Metab* 2021;36:106–13. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.826>.

- [127] Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, Wang H, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18118. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018118>.
- [128] Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, De Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. 25 (OH) Vitamin D Levels and Renal Disease Progression in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy and Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8:1870–6. <https://doi.org/10.2215/CJN.00910113>.
- [129] Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *IJMS* 2022;23:807. <https://doi.org/10.3390/ijms23020807>.
- [130] Hebaili N, Jaidane A, Zouaoui C, Bousselmi J, Ouertani H, Zidi B. Rétinopathie diabétique et déficit en vitamine D. *Annales d'Endocrinologie* 2014;75:378. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.361>.
- [131] Ashinne B, Rajalakshmi R, Anjana RM, Narayan KMV, Jayashri R, Mohan V, et al. Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;139:308–13. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.040>.
- [132] Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019;13:1381–6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.043>.
- [133] Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Online)* 2020;30:385–99. <https://doi.org/10.11613/BM.2020.030502>.
- [134] Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, Bilbao-Malavé V, Bezunartea J, Hernandez M, et al. Vitamin D Protects against Oxidative Stress and Inflammation in Human Retinal Cells. *Antioxidants* 2020;9:838. <https://doi.org/10.3390/antiox9090838>.
- [135] Skalli S, Muller M, Lablanche S, Pradines S, Baudrant-Boga M, Halimi S, et al. PO12 - Prévalence du déficit en vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 atteints de neuropathie périphérique. *Diabetes & Metabolism* 2011;37:A26–7. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70590-0](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70590-0).
- [136] Yamine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2020;28:90–6. <https://doi.org/10.1111/wrr.12762>.

- [137] S. Ait Abderrahmane. 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 : s.n., 2016. n.d.
- [138] Yu JR, Lee SA, Lee J-G, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Med J.* 2012 ;48(2): 108. n.d.
- [139] Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Microvascular Complications and Type of Treatment. *Endocr J.* 2006 ;53(4):503-10. n.d.
- [140] Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine Mal Métaboliques.* 2015;(1):67-72. n.d.
- [141] Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah N. P228. Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Diabetes Metab.* mars 2015;41:A90-1. n.d.
- [142] Abdessalem H, Sebai I, Jmal M, Kandara H, Amrouche C, Salem LB. Corrélation entre la 25 OH vitamine D et les paramètres lipidiques chez le diabétique de type 2. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4):485 n.d.
- [143] Abainou L, Elhadri S, Eljadi H, Baizri H. Étude du statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 en corrélation avec la présence ou l'absence de rétinopathie diabétique. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4): 497. n.d.
- [144] Karrou M, Alla A, Latrech H. Profil vitaminique D chez le patient diabétique de type II au CHU Mohammed VI Oujda. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4):476. n.d.
- [145] Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* janv 2012;6(1):28-31 n.d.
- [146] He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15284. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015284>.