

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de  
l'Univers  
Département de BIOLOGIE



## MÉMOIRE

Présenté par  
**MEDJAHED Abdelillah Lahcene**  
*En vue de l'obtention du*  
**Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques**  
**Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie**

### Thème

**Stress oxydatif chez des diabétiques de type 2 avec ou sans complications sous metformine a différentes doses**

Soutenu le : **27/06/2023** devant le jury composé de :

<b>Président</b>	<b>MERZOUK.H</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Encadrant</b>	<b>SAKER.M</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Examineur</b>	<b>MERZOUK.A</b>	<b>Université de Tlemcen</b>

**Année Universitaire 2022/2023**

# *Dédicaces*

*A mes chers parents,*

*Aucune dédicace et mots ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma Considération pour les sacrifices que vous avez consenti à faire pour mon Instruction et mon bien être.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en Sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*Les encouragements constants ont été ma source constante de bonheur, de soutien et de motivation. Votre présence réconfortante a illuminé chaque étape de mon parcours académique et personnel.*

*Vous avez été mes plus grands mentors, m'inculquant des valeurs de persévérance, de détermination et d'intégrité. Je vous aime infiniment et je vous suis éternellement reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre amour, votre guidance et*

*Votre soutien ont façonné ma personne et ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.*

*A mes chères Frères et sœur*

*En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée, pour Votre encouragement permanent et votre soutien je vous remercie.*

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre Tour vos vœux les plus chers.*

# Remerciements

*Je remercie tout d'abord Allah le grand miséricordieux de m'avoir donné force  
Et patience afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Je tiens à remercier chaleureusement mon encadrant « Mme SAKER Meriem »,  
Je suis très honoré de vous avoir comme encadrant. Je vous remercie pour  
Votre gentillesse et votre spontanéité. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et  
Le guide qui m'a toujours reçu en toutes circonstances avec sympathie et  
Bienveillance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines  
Vous valent l'admiration et le respect.*

*J'adresse mes sincères remerciements à « Mme MERZOUK. H », je vous manifeste  
ma Profonde gratitude d'avoir accepté la présidence du jury.*

*Merci à « Mme MERZOUK .A », l'examinatrice de ce mémoire. Veuillez accepter  
L'assurance de mon respect et de ma reconnaissance.*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce  
Jury.*

*Un remerciement spécial à Mlle Moulai Kawthar, doctorante en physiopathologie  
a l'Université Abu Bakr Belkaid Tlemcen, pour son aide énorme, sa disponibilité et  
son dynamisme, pour la recherche et le Partage de son expérience tout au long de  
mon temps à faire ce travail.*

*Je tiens à remercier tous les enseignants qui en intervenant par leurs paroles,  
Leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions tout au*

*Long de mon cursus. Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la Réalisation de ce travail.*

# 1 Sommaire

<b>2</b>	<b>Introduction générale</b> .....	<b>11</b>
	Chapitre 1 : Generalitees sur le Diabete .....	14
2.1	Historique : .....	15
2.1.1	..... La découverte du diabète : .....	15
2.2	Définition du Diabète : .....	15
2.3	Définition du pré diabète : .....	15
<b>3</b>	<b>Epidémiologie du diabète</b> : .....	<b>16</b>
3.1	Epidémiologie Mondiale : .....	16
3.2	Epidémiologie en Algérie : .....	17
<b>4</b>	<b>Classification et symptômes</b> : .....	<b>18</b>
4.1	Diabète de type 1 : .....	18
4.2	Diabète de type 2 : .....	18
4.3	Diabète gestationnel : .....	18
<b>5</b>	<b>Physiopathologie du diabète de type 2</b> : .....	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Traitement et prise en charge du patient diabétique</b> : .....	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>Complications liées au diabète : (Figure 2)</b> .....	<b>20</b>
7.1	Complications aiguës : .....	21
<b>8</b>	<b>Causes du diabète de type 2</b> .....	<b>22</b>
<b>9</b>	<b>Traitement du Diabète</b> : .....	<b>22</b>
<b>10</b>	<b>Le stress oxydatif</b> .....	<b>23</b>

10.1	Facteurs inducteurs du stress oxydant .....	23
10.2	Manifestation de stress oxydatif chez un patient diabétique de type 2 : .....	24
10.3	Les antioxydants : .....	24
10.4	Relation entre le diabète et le stress oxydatif : .....	25
<b>Chapitre 2 : .....</b>		<b>27</b>
<b>11</b>	<b>La metformine .....</b>	<b>28</b>
11.1	Mécanisme d'action de la metformine : .....	28
11.2	Effets bénéfiques de la metformine: .....	30
11.3	Effets indésirables de la metformine : .....	30
<b>12</b>	<b>Les effets de la metformine dans le corps : .....</b>	<b>31</b>
12.1	Effets de la metformine dans le foie : .....	31
12.2	Effets de la metformine dans l'intestin : .....	31
12.3	Effets de la metformine dans les muscles : .....	33
<b>13</b>	<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>34</b>
<b>14</b>	<b>Population étudiée : .....</b>	<b>35</b>
<b>15</b>	<b>Etude hématologique et biochimique : .....</b>	<b>36</b>
15.1	Prélèvements sanguins et préparation des échantillons : .....	36
15.2	Analyse des paramètres hématologiques : .....	36
15.3	Dosage de Paramètres Biochimiques : .....	36
<b>16</b>	<b>Détermination de quelques paramètres du statut oxydant antioxydant : .....</b>	<b>39</b>
16.1	Dosage du malondialdéhyde (MDA) .....	39
16.2	Dosage du glutathion réduit (GSH) : .....	39

16.3	Dosage de l'activité enzymatique de la catalase : .....	40
16.4	Détermination des protéines carbonylées (PC) : .....	40
<b>17</b>	<b>Analyses statistiques : .....</b>	<b>41</b>
<b>18</b>	<b>INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS .....</b>	<b>42</b>
<b>19</b>	<b>Caractéristiques de la population étudiée : .....</b>	<b>43</b>
<b>20</b>	<b>Paramètres hématologiques chez les diabétiques .....</b>	<b>43</b>
<b>21</b>	<b>Paramètres biochimiques chez les diabétiques .....</b>	<b>44</b>
21.1	Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications : .....	44
21.2	Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications : .....	45
21.3	Teneurs plasmatiques du HDL –LDL cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications : .....	45
21.4	Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications : .....	46
<b>22</b>	<b>Paramètres du stress oxydatif chez les diabétiques .....</b>	<b>47</b>
22.1	Teneurs érythrocytaire du Protéine carbonylé chez les diabétiques sons complications et les diabétiques avec complications. ....	47
22.2	Teneursérythrocytaire du MDA chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications. ....	48
22.3	Teneursérythrocytaire du GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications .....	49
22.4	Teneurs érythrocytairede la CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications .....	49
<b>23</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
<b>24</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>25</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>57</b>

**26 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 60**



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> :caractéristiques de la population étudiée -----	43
<b>Tableau 2</b> :les paramètres hématologiques chez les diabétiques avec ou sans complications -----	44

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> :présentant deux tableaux, le premier : prévalence mondiale standardisée selon l'âge du diabète chez les 20 à 79 ans dans les régions de la FID, et le deuxième, les 10 pays avec le nombre de personnes diabétiques en 2019, 2030 et 2045. (Saeediet al, 2019) -----	17
<b>Figure 2</b> :différentes anomalies liées au diabète (mayo clinic diabetic retionopathy ,2015) -----	21
<b>Figure 3</b> :facteurs initiateurs du stress oxydant (Joris Vidé., 2015) -----	24
<b>Figure 4</b> : Principaux systèmes pro-oxydants et antioxydant (Daum- Badouard – 2004) -----	25
<b>Figure 5</b> : Relation entre le diabète et le stress oxydant. (Bonnefont-Rousselot et al., 2004). -----	26
<b>Figure 6</b> : Mode d'action de la metformine (Faure, 2017)-----	29
<b>Figure 7</b> :Mécanisme d'action de la metformine (Sanduloviciu, 2015). -----	30
<b>Figure 8</b> : Action de la metformine dans l'intestin (Foretz et al,2019).-----	32
<b>Figure 9</b> : Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications -----	45
<b>Figure 10</b> : Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications -----	45
<b>Figure 11</b> : Taux de HDL-LDL Cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications -----	46
<b>Figure 12</b> : Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications-----	47
<b>Figure 13</b> :Marqueur du statut oxydant protéines carbonylées érythrocytaire.-----	48
<b>Figure 14</b> : Marqueur du statut oxydant (MDA érythrocytaire) chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications. -----	48
<b>Figure 15</b> :: L'activité de l'enzyme antioxydante GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications-----	49
<b>Figure 16</b> : L'activité de l'enzyme antioxydante CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications-----	50

# **2 Introduction générale**

Le diabète sucré (DM) est une maladie chronique complexe qui découle de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux.(**Artasensi et al.,2020**).

Le diabète se présente sous différentes formes, l'une d'entre elles étant le diabète de type 2 selon la définition de l'OMS. Cette condition se caractérise par une perturbation des processus physiologiques responsables de la régulation de la concentration de glucose dans le sang et de sa conversion en énergie. Le glucose constitue la principale source de carburant essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. Lorsque les aliments, en particulier les glucides, sont digérés, ils sont transformés en glucose. Après la digestion, le glucose est transporté dans la circulation sanguine afin d'être utilisé comme source d'énergie par les cellules. Ce transfert du glucose des vaisseaux sanguins vers les cellules nécessite l'action de l'insuline, une hormone produite par les cellules bêta du pancréas.(**Scheen et al.,2020**)

Le diabète de type 2 est une maladie qui est souvent associée au syndrome métabolique, qui regroupe plusieurs troubles métaboliques. Son développement est influencé par une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux.(**Scheen et al.,2020**)

Les complications associées au diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, peuvent entraîner des problèmes dans différentes parties du corps, augmentant ainsi le risque de décès prématuré. Parmi ces complications, on retrouve des problèmes tels que les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale, les amputations des membres inférieurs, les problèmes de vision et les lésions nerveuses. Un mauvais contrôle du diabète pendant la grossesse peut également augmenter les risques de décès intra-utérin du fœtus et d'autres complications. Afin de maintenir une bonne qualité de vie malgré le diabète, il est crucial de bénéficier d'un dépistage précoce. En effet, si le diabète n'est pas diagnostiqué et traité, la durée de vie de la personne touchée peut être réduite et sa santé peut en pâtir. Il est donc essentiel que les services de soins de santé primaires offrent un accès facile aux outils de diagnostic de base, tels que la surveillance de la glycémie. De plus, il sera crucial d'établir des systèmes de référence et de renvoi afin de répondre aux besoins des patients nécessitant des consultations spécialisées régulières ou des traitements en cas de complications. (**OMS, 2016**)

Afin de prendre en compte les risques croissants associés aux complications du diabète à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en développement, notre objectif principal est de mener une étude approfondie sur ce problème spécifique dans la wilaya de Tlemcen.

Ce mémoire de master se concentre sur une étude impliquant un total de 60 participants, dont 30 sujets atteints de diabète de type 2 (DT2) avec des complications, et 30 sujets atteints de DT2 sans complications.

L'objectif principal de cette étude est de faire une analyse de l'impact du diabète de type 2 (DT2) sur la santé des individus, tout en évaluant l'efficacité de la metformine chez les patients atteints de DT2, qu'ils présentent ou non des complications. De plus, nous chercherons à comparer divers paramètres biochimiques tels que la glycémie, l'hémoglobine glyquée, les taux de HDL et de LDL, ainsi que l'urée et la créatinine. Nous examinerons également des paramètres liés au stress oxydatif tels que le malondialdéhyde (MDA), le glutathion réduit (GSH), les peroxydes de carbonyles (PC) et la catalase.

# **Chapitre 1 :**

# **Généralités sur le**

# **diabète**

## **2.1 Historique :**

### **2.1.1 La découverte du diabète :**

J-C. Brunner, un médecin chercheur suisse, a étudié l'action du pancréas sur la digestion, et va constater en 1679 que le chien pancréatectomisé boit beaucoup et est affamé. Mais n'attribue pas ces signes à un diabète. En 1855, Claude Bernard va découvrir que la glycémie reste constante, quelle que soit l'alimentation, et décrit le rôle du foie qui met le glucose en réserve sous forme de glycogène et peut le retransformer en glucose, et présume que la glycosurie c'est-à-dire la présence de glucose dans l'urine sans hyperglycémie, n'est qu'un symptôme et pas la maladie elle-même. En 1889 Minkowski effectue une pancréatectomie totale et découvre que le chien est devenu diabétique. Le pancréas agit sur l'assimilation des sucres. (Elmghari et al, 2014).

En 1869, Paul Langerhans un médecin allemand anatomopathologiste, décrit deux types de cellules mais n'en connaît pas la fonction. Durant la même année, Laguesse, décrit le tissu glandulaire pancréatique, des cellules polygonales groupées en petits amas, en montre la nature épithéliale, les désigne « provisoirement sous le nom d'îlots de Langerhans » et y localise la sécrétion interne du pancréas. En 1909, Jean de Meyer, lui a donné un nom; et l'appela l'insuline. (Elmghari et al, 2014).

## **2.2 Définition du Diabète :**

Le diabète sucré est une perturbation métabolique qui se manifeste par une élévation du taux de glucose sanguin due à un dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou les deux. Cette hyperglycémie prolongée est liée à des complications micro-vasculaires spécifiques telles que des atteintes oculaires, rénales et nerveuses, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères de diagnostic du diabète sont basés sur les niveaux de glycémie associés aux complications micro-vasculaires, en particulier la rétinopathie. (Goldenberg et al, 2013).

## **2.3 Définition du pré diabète :**

Le pré-diabète, quant à lui, est un état précurseur du diabète caractérisé par une glycémie élevée mais pas suffisamment élevée pour être considérée comme undiabète de type 2. Cependant, le pré-

diabète peut conduire à un diabète de type 2 si des mesures appropriées ne sont pas prises pour améliorer la glycémie. (Goldenberget al, 2013).

## 3 Epidémiologie du diabète :

### 3.1 Epidémiologie Mondiale :

En 2019, on estime que 463 millions de personnes au total vivent avec le diabète, ce qui représente 9,3 % de la population adulte mondiale (20 à 79 ans). Ce nombre devrait passer à 578 millions (10,2 %) en 2030 et 700 millions (10,9 %) en 2045. La prévalence du diabète chez les femmes en 2019 est estimée à 9,0 % et à 9,6 % chez les hommes. L'augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge conduit à une prévalence de 19,9 % (111,2 millions) chez les personnes âgées de 65 à 79 ans. (Saeedi et al, 2019).

La prévalence du diabète diffère selon le groupe de revenu de la Banque mondiale, avec une prévalence plus élevée dans les pays à revenu élevé (10,4 %) et les pays à revenu intermédiaire (9,5 %) par rapport aux pays à faible revenu (4,0 %). En 2045, la prévalence du diabète devrait atteindre 11,9 %, 11,8 % et 4,7 % dans les pays à revenu élevé, intermédiaire et faible, respectivement. De toutes les personnes atteintes de diabète, 67,0 % vivent en milieu urbain. Bien que la prévalence soit toujours plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural (10,8 % contre 7,2 %). (Saeedi et al, 2019)

En 2019, la région de la FID avec la prévalence mondiale du diabète la plus élevée est MENA (moyen orient et Afrique du Nord), où 12,2 % On estime que la population souffre de diabète. La prévalence du diabète est la plus faible dans la région AFR, (Afrique) où, en 2019, on estime que 4,7 % des personnes âgées de 20 à 79 ans sont atteintes de diabète. D'ici 2030 et 2045, la prévalence mondiale du diabète normalisée selon l'âge devrait passer à 13,3 % et 13,9 % dans la région MENA et à 5,1 % et 5,2 % dans la région AFR. La plus forte augmentation du nombre de personnes atteintes de diabète est attendue dans la région AFR, où, d'ici 2045, 142,9 % de personnes atteintes de diabète de plus sont attendues par rapport à 2019. (Saeedi et al, 2019)





Ces dernières années le diabète en Algérie est devenu un problème de santé plus répandus et son épidémiologie est en évolution constante. Les données nationales ont enregistré que l'incidence du diabète en Algérie en 1990 était de 6,8% et elle est passée à 12,29% en 2005 et les tranches d'âges les plus touchées sont celle comprises entre 35 à 70 ans. **(Lamri et al., 2014)**

## **4** Classification et symptômes :

### **Trois principaux types de diabète peuvent se développer :**

Le diabète de type 1, de type 2 et gestationnel.

#### **4.1 Diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. C'est-à-dire, le système immunitaire attaque et détruit par erreur les cellules bêta du pancréas qui produisent de l'insuline. **(Punthakee et al., 2018)**

Les symptômes présents dans ce type de diabète sont : Excrétion excessive d'urine, sensation de soif, faim constante, altération de la vision et fatigue. **(Organisation mondiale de la santé, 2020)**

#### **4.2 Diabète de type 2 :**

Le diabète de type 2, commence par une résistance à l'insuline. Cela signifie que l'organisme, ne peut pas utiliser l'insuline de manière efficace. Cela stimule le pancréas à produire plus d'insuline jusqu'à ce qu'il ne puisse plus répondre à la demande. La production d'insuline diminue, cela entraîne une glycémie élevée. **(Les Critères Biologiques & Sucré., 2001)**

Les symptômes présentes chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués sont : une soif anormale, des mictions fréquentes, une perte de poids, des troubles visuels, une fatigue étaient fréquents. **(Drivsholm et al., 2005)**

#### **4.3 Diabète gestationnel :**

Ce type survient chez les femmes pendant la grossesse lorsque le corps peut devenir moins sensible à l'insuline. Le diabète gestationnel ne survient pas chez toutes les femmes et disparaît généralement après l'accouchement. **(Savard, 2015)**

## **5 Physiopathologie du diabète de type 2 :**

Le diabète est une maladie chronique qui évolue lentement, avec une physiopathologie qui commence plusieurs années avant le diagnostic. Le diabète de type 2 affectent le foie, les muscles et le pancréas. **(Besson et al. 2011 ; Bories, 2012).**

Les facteurs de risques génétiques, environnementaux et métaboliques contribuent au développement du diabète de type 2. Des antécédents familiaux de diabète sucré, d'âge, d'obésité et d'inactivité physique identifient les personnes les plus à risque **(Matuszewski et al. ,2020).**

Le diabète physiopathologiquement est un état de carence relative ou absolue de l'insulinosécrétion, qui veut dire que le diabète est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité peut s'exprimer à plusieurs niveaux : symptomatique, évolutif, biologique et physiopathologique **(Harreiter et al. 2019)**

## **6 Traitement et prise en charge du patient diabétique :**

Le patient diabétique a besoin d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Les modalités de traitement dépendent essentiellement du statut insulinique mais repose également sur une action diététique. **(Gilbert et al. ,2019).**

Il existe trois traitements possibles pour les diabétiques :

L'insulinothérapie : Consiste en la substitution de l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie (**Škrha et al. 2020**).

Les médicaments antidiabétiques oraux : Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles sont envisagées : les Biguanides , les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulino-résistance ; alors que les trois derniers stimulent l'insulino-sécrétion (**Schwab et al. 2009**).

Traitement hygiéno-diététique associé à un exercice physique :

Le but du diététicien est d'apprendre au malade à établir des menus variés et apportent une quantité et une qualité de glucides adaptés au déroulement de la journée, ou bien un régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale ; sans sucres. (**Azzi, 2013**).

## **7 Complications liées au diabète :(Figure 2)**

Un diagnostic de diabète à jeun est de :

- 70g/L à 1,10 g/L = normal
- 1,11g/L à 1,26g/L = suspect
- Supérieur à 1,26 g/L = anormal

Après 2 heures postprandial :

- Inférieur à 1,40 g/L = normal
- Entre 1,40 g/L et 2 g/L = suspect
- Supérieur à 2g/L = anormal

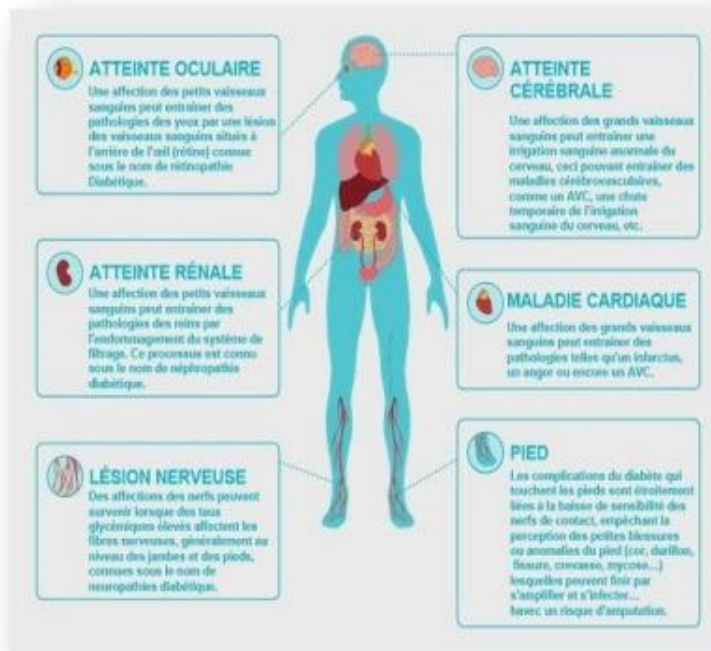


Figure 2 :différentes anomalies liées au diabète (mayo clinic diabetic retionopathy ,2015)

Le diabète de type 2, certain le considère comme une épidémiologie car son augmentation dans le monde persiste d'une façon énorme et emporte avec lui de nombreuses personnes jeunes et âgées à cause de effets dans l'organisme déclenchant beaucoup de maladies et dysfonctionnements due à une dose élevée de glucose dans le sang depuis de longues années, des complications mortelles si elles ne sont pas gérées de façon adéquate : Les maladies cardiovasculaires, Infarctus du myocarde, Hypertension artérielle, Athérosclérose, Atteinte des nerfs sur tout celles des membres inférieurs, Infection rénale, AVC. Les personnes diabétiques peuvent arriver même au stade de coma diabétique. (CEED, aide aux jeunes diabétiques., 2019)

Une glycémie en hausse peut être à l'origine de complications graves : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rétinopathie,néphropathie, neuropathie) et les complications macroangiopathiques (AVC, coronaropathie...). (Sow et al., 2020).

## 7.1 Complications aiguës :

Les patients diabétiques qui jeûnent pendant le Ramadan peuvent faire face à plusieurs complications métaboliques aiguës. Parmi ces complications, deux peuvent survenir lorsque la glycémie est trop élevée. La première est le coma hyperosmolaire qui est causé par la déshydratation du corps, et provoque une toxicité sanguine qui peut nuire gravement au cerveau. Cette dernière, nécessite une urgence médicale dans plus de 50% des cas. La seconde complication est l'acidocétose, qui peut également être fatale. (Yousra et al, 2023).

## 8 Causes du diabète de type 2

L'obésité est l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. Des études ont montré que des antécédents familiaux de diabète accroissent le risque de développer cette maladie.

D'autres facteurs de risque contribuent à l'apparition du diabète de type 2, notamment : Être âgé de plus de 45 ans, Être en période de puberté, où les changements hormonaux peuvent causer une résistance à l'insuline et une diminution de l'action de l'insuline, le syndrome des ovaires polykystiques, Utiliser certains médicaments, Présenter un pré-diabète ou une anomalie de la glycémie à jeun. (Trigui et al, 2023).

## 9 Traitement du Diabète :

Le diabète est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire. Cependant, une meilleure alimentation et une activité physique régulière constituent une véritable modalité de traitement et peuvent permettre d'éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs médicaments antidiabétiques, qui abaissent la glycémie ou aident à la contrôler, parmi lesquelles la metformine occupe la première place.

# 10

## Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est actuellement défini comme un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants. Ce déséquilibre est dû à une surproduction d'espèces pro oxydants (**Picchi et al., 2006**) ou à une carence en antioxydants, ou aux au même temps, entraînant une interférence dans le contrôle cellulaire et la signalisation redox et/ou des dommages moléculaires (**Sies and Jones., 2007**). Des facteurs environnementaux pro-oxydants tels que le tabac, l'alcool, la pollution ou la prise des médicaments peuvent être à l'origine de l'apparition de stress oxydatif (**Valko et al., 2005,2006**).

le stress oxydatif est une composante largement impliquée dans le processus de vieillissement(**El Assar et al., 2013**), et dans la pathogénèse de nombreuses maladies, telles que les maladies inflammatoires (**Rezaie et al ., 2007 ; Feijoo et al 2010**), neurologiques (**Kalita et al ., 2014 ; Wang et al., 2014**), les différents cancers (**Sosa et al., 2013 ; Gupta et al., 2014**)et a été observé aussi chez les patients qui souffrent des MCV(**Stocker and Keaney., 2004 ; Li et al ., 2014**) en particulier lors de nombreux stades de l'athérosclérose dans le processus d'initiation de la pathologie ( **Kaneto et al., 2010 ; Sugamura and Keaney ., 2011**)

### 10.1 Facteurs inducteurs du stress oxydant

On peut citer deux classes différenciées de facteurs qui peuvent induire un stress oxydant, Les facteurs exogènes contenant : les rayons ultra-violets, la pollution, les médicaments, les radiations, les pesticides, le tabac et consommation d'alcool. Et les facteurs endogènes rassemblant toutes altérations des mitochondries. (**Figure 3**)



Figure 3: facteurs initiateurs du stress oxydant (Joris Vidé., 2015)

## 10.2 Manifestation de stress oxydatif chez un patient diabétique de type 2 :

Plusieurs études sur des personnes atteintes de diabète ont montré une augmentation des marqueurs du stress oxydatif au niveau plasmatique. (Ghiselli et al., 1992 ; Gopaul et al., 1995 ; Shin et al., 2001 ; Sakuraba et al., 2002). Parmi ces marqueurs, le GSH a fait l'objet de plusieurs études. En effet, le rapport GSH/GSSG est réduit chez les patients diabétiques (Murakami et al., 1989). Le contrôle glycémique chez les patients montre que les niveaux de GSH sont améliorés et augmente ainsi l'activité  $\gamma$ -GCS (Yoshida et al., 1995 ; Sharma et al., 2000)

## 10.3 Les antioxydants :

Face à l'oxydation, différents systèmes antioxydants endogènes peuvent être activés comme la superoxyde dismutase (SOD), Catalase (CAT), les transporteurs de métaux de la glutathion peroxydase (GPX) tels que ferritine, des substances endogènes telles que le glutathion (GSH) ou la thiorédoxine-1, système de défense non enzymatique. Par la nourriture, plusieurs molécules étrangères ou exogènes protectrices semblent jouer un rôle défensif important. Elles sont



représentées par les Vitamines C et E, les caroténoïdes, les polyphénols et les oligoéléments (par exemple le zinc ou le sélénium). (Figure 4).

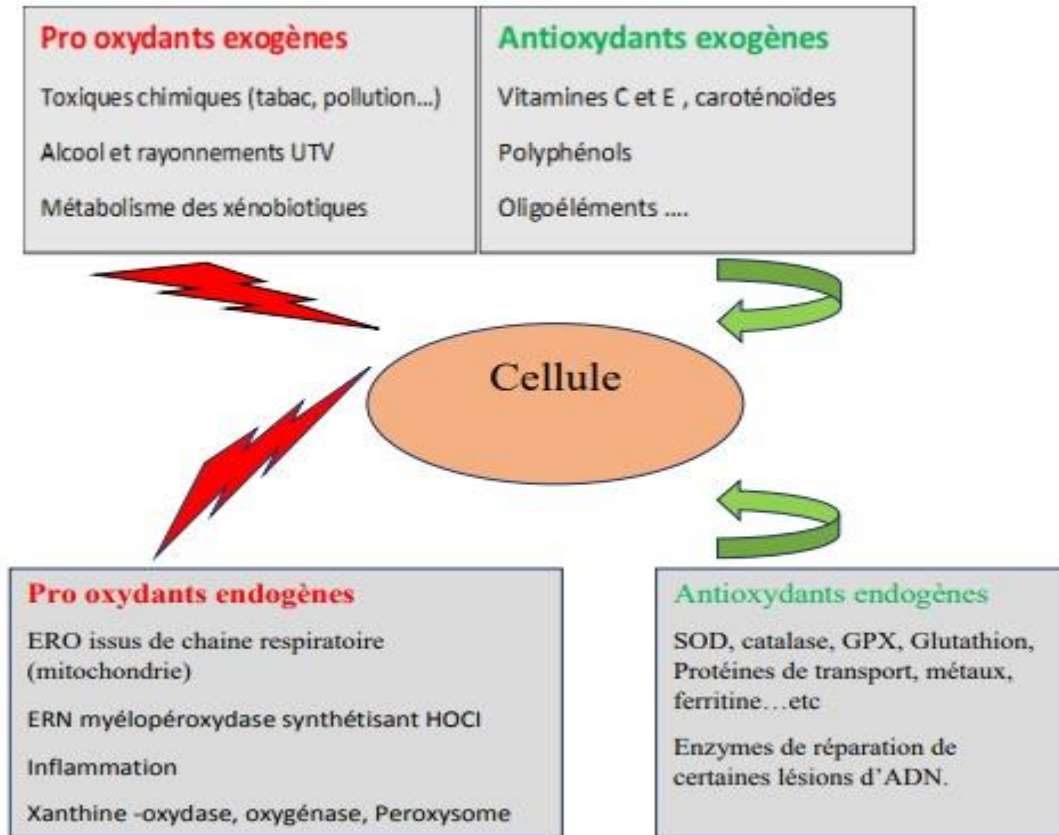


Figure 4 : Principaux systèmes pro-oxydants et antioxydant (Daum- Badouard – 2004)

#### 10.4 Relation entre le diabète et le stress oxydatif :

Plusieurs études scientifiques ont démontré que les personnes atteintes de diabète présentent des troubles d'hyperglycémie et d'insulinorésistance associés à un stress oxydatif chronique, caractérisé par une augmentation des radicaux libres (ROS) et une diminution des antioxydants. Ce stress oxydatif excessif entraîne le développement de complications diabétiques accélérées au niveau des microvaisseaux et des macrovaisseaux. (Evans et al., 2002).

En revanche, à des doses normales, les radicaux libres ont également des fonctions physiologiques importantes. Ils sont impliqués dans la signalisation cellulaire et la réponse immunitaire. (Chavane et Melinkeri, 2013). (Figure 5).

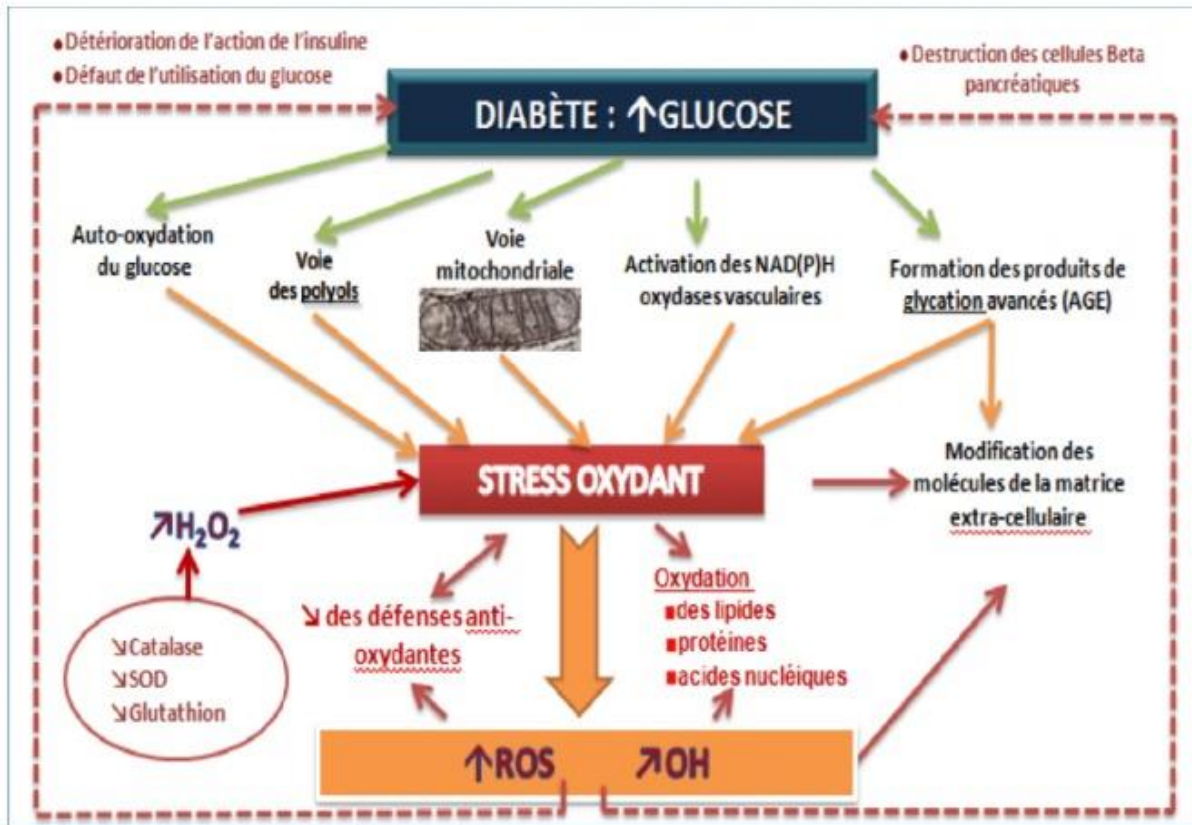


Figure5 : Relation entre le diabète et le stress oxydant. (Bonfont-Russelot et al., 2004).

# **Chapitre 2 :**

# **Généralités sur la**

# **Metformine**

# 11 La metformine

C'est une petite molécule (Poids Moléculaire = 165 Da), hydrosoluble, d'une demi-vie de 1,5 à 5 heures. Elle n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée par les reins par filtration et sécrétion tubulaire (**Fourrier et al. ,2010**).

Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique qui contribue à l'effet antihyperglycémique. (**Donnan et al. ,2019**).

La metformine abaisse la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie, c'est pourquoi elle est considérée comme une substance antihyperglycémique. Cet antidiabétique peut être utilisé à tous les stades de l'évolution du DT2, en monothérapie ou en association avec des sulfonylurées et autres sécrétagogues, des thiazolidinediones et l'insuline. Le chlorhydrate de 1,1-diméthyl biguanide est le seul dérivé du biguanide sur le marché, administré par voie orale, avec une dose initiale de 500 ou 850 mg, 2 à 3 fois par jour et selon l'OMS la dose habituelle est de 2000 mg par jour (**Del Barco et al, 2011 ; Faure, 2011 ; Boucoucha et al, 2013 ; Foretz, 2014**).

## 11.1 Mécanisme d'action de la metformine :

Le mécanisme d'action de la metformine était jusqu'à présent mal compris. En effet, l'hypothèse principale était qu'elle activait la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Cependant, une équipe de chercheurs de l'Université de Yale a récemment identifié le mécanisme d'action de cette vieille molécule.

La metformine inhibe l'isoforme mitochondriale du glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la conversion du glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphatée (DHAP), ceci entraîne une réduction de la conversion du lactate en pyruvate. Donc, l'utilisation du glycérol et du lactate comme substrats pour la gluconéogenèse diminue et la concentration de glycérol et de lactate augmente dans le plasma. (**Sanduloviciu etJornayvaz ,2015**).(figures 6 et 7)

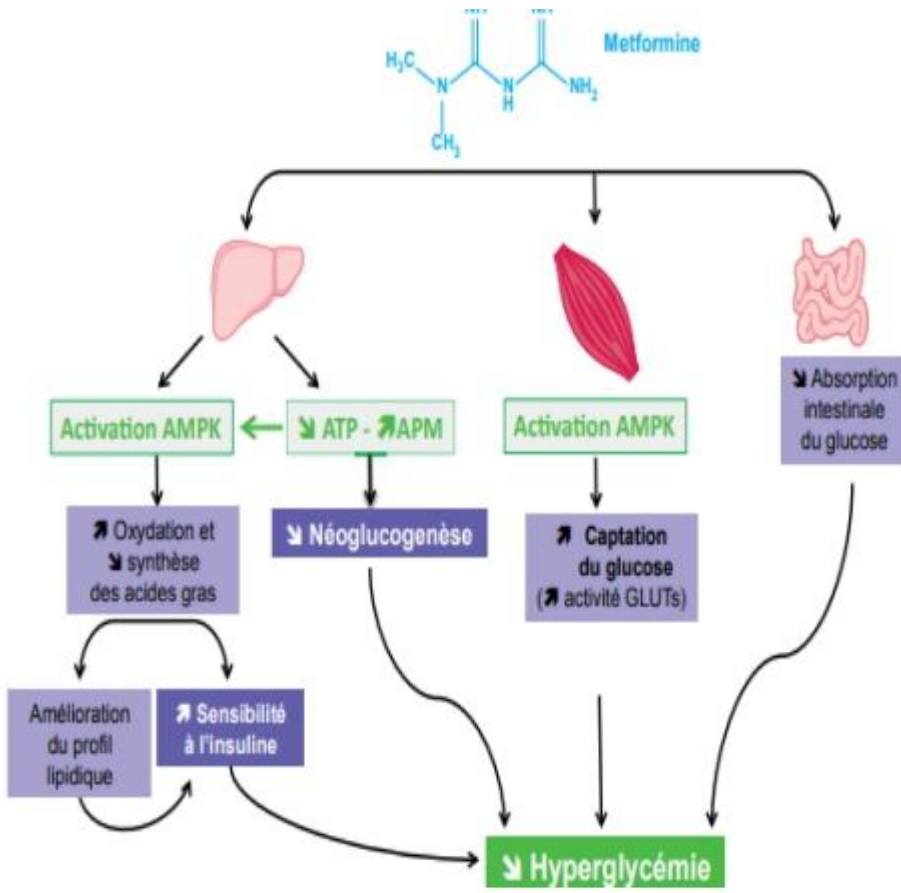


Figure6 : Mode d'action de la metformine (Faure, 2017)

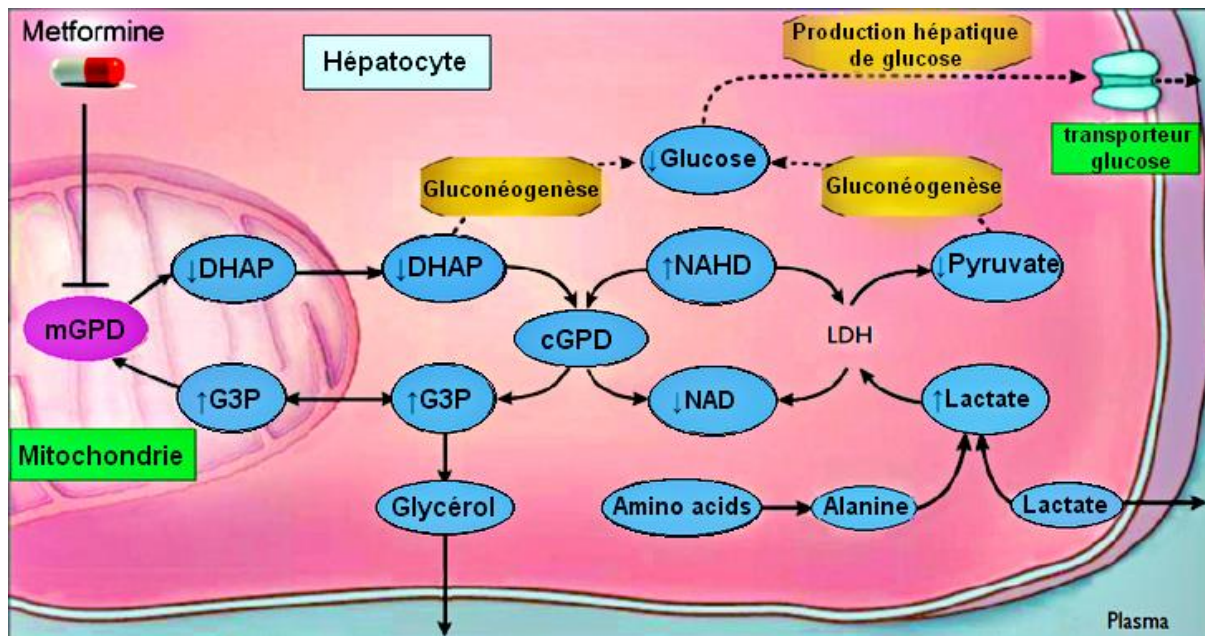


Figure 7: Mécanisme d'action de la metformine (Sanduloviciu, 2015).

## 11.2 Effets bénéfiques de la metformine:

En plus de ses propriétés hypoglycémiantes utilisées pour le traitement du diabète de type 2, plusieurs études ont montré que la metformine a un effet bénéfique sur la stabilisation du poids et la réduction des complications macro-vasculaires (AVC ischémique et infarctus du myocarde). (Podhorecka et al. ,2017 ; Heslen et al. ,2017).

## 11.3 Effets indésirables de la metformine :

Il est important de noter que la metformine peut avoir des effets secondaires. Cependant, ces effets secondaires sont généralement légers et disparaissent souvent avec le temps. Si vous prenez de la metformine et ressentez des effets secondaires graves ou persistants, vous devriez consulter un médecin. Les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement par la metformine sont liés au système digestif et touchent 5 à 50 % des patients. Ceux-ci peuvent inclure des nausées, de la diarrhée, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales et une perte d'appétit. Ces symptômes sont souvent temporaires et réversibles si la posologie est augmentée progressivement et si le médicament est pris au milieu ou à la fin d'un repas. (Faure. 2023).

# 12

## Les effets de la metformine dans le corps :

### 12.1 Effets de la metformine dans le foie :

La metformine induit de manière primaire une inhibition modérée du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraîne une diminution pondérée du rapport ATP/AMP, mais suffisante pour réduire le flux de la gluconéogenèse et de la lipogenèse. Cette baisse de la charge énergétique intracellulaire s'accompagne d'une activation de l'AMPK qui inhibe, à court et à long terme, ces deux dernières voies anaboliques et stimule l'oxydation des acides gras. Ces effets aboutissent à une réduction de la production de glucose, une amélioration de la stéatose et de la sensibilité à l'insuline hépatique, et finalement à la diminution de l'hyperglycémie.(Hawley et al,2010 ; Andrzejewski et al,2014 ; Bridges et al,2014 ;Waise et al,2018).

### 12.2 Effets de la metformine dans l'intestin :

La metformine est absorbée de la lumière intestinale dans les entérocytes par le transporteur de monoamine de la membrane plasmique (PMAT) et OCT3 et transportée dans la circulation sanguine par OCT1. La metformine stimule la sécrétion de l'hormone hypoglycémiant glucagon-like peptide 1 (GLP1) par les cellules entéroendocrines L par des mécanismes directs et indirects. Il est à noter que la sécrétion de GLP1 est directement contrôlée par le récepteur muscarinique M3 (M3R), la signalisation Wnt et l'activation de l'AMPK dans les cellules L. Les effets de sécrétion du GLP1 directement induits par la metformine sont également médiés indirectement par la modulation du pool d'acides biliaires et de la composition du microbiote intestinal. Par exemple, l'effet inhibiteur de la metformine sur le transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium (ASBT) réduit la réabsorption des acides biliaires, ce qui entraîne une augmentation des concentrations luminales d'acides biliaires et une stimulation ultérieure du récepteur des acides biliaires TGR5, ainsi qu'une diminution des concentrations intracellulaires d'acides biliaires limitant l'activation du récepteur X des farnésoides (FXR). En outre, la metformine augmente l'abondance des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte

(AGCC) et facilite la sécrétion de GLP1 induite par les AGCC via la signalisation par GPR41 et GPR43 dans les cellules L. L'augmentation de l'abondance des espèces de *Lactobacillus* augmente la libération de GLP1 par un mécanisme de détection du glucose-SGLT1.

La diminution de l'abondance de *Bacteroides fragilis* augmente les niveaux de l'acide biliaire glyoursodéoxycholique (GUDCA, un puissant antagoniste endogène du FXR) pour moduler la sécrétion de GLP1. Le GLP1 agit localement dans l'intestin en activant un axe neuronal intestin-cerveau-foie qui contribue à la régulation des niveaux sanguins de glucose via une réduction de la production hépatique de glucose. (Figure 8). (McCreight et al,2016 ; Wu et al,2017 ; Borg et al,2019).

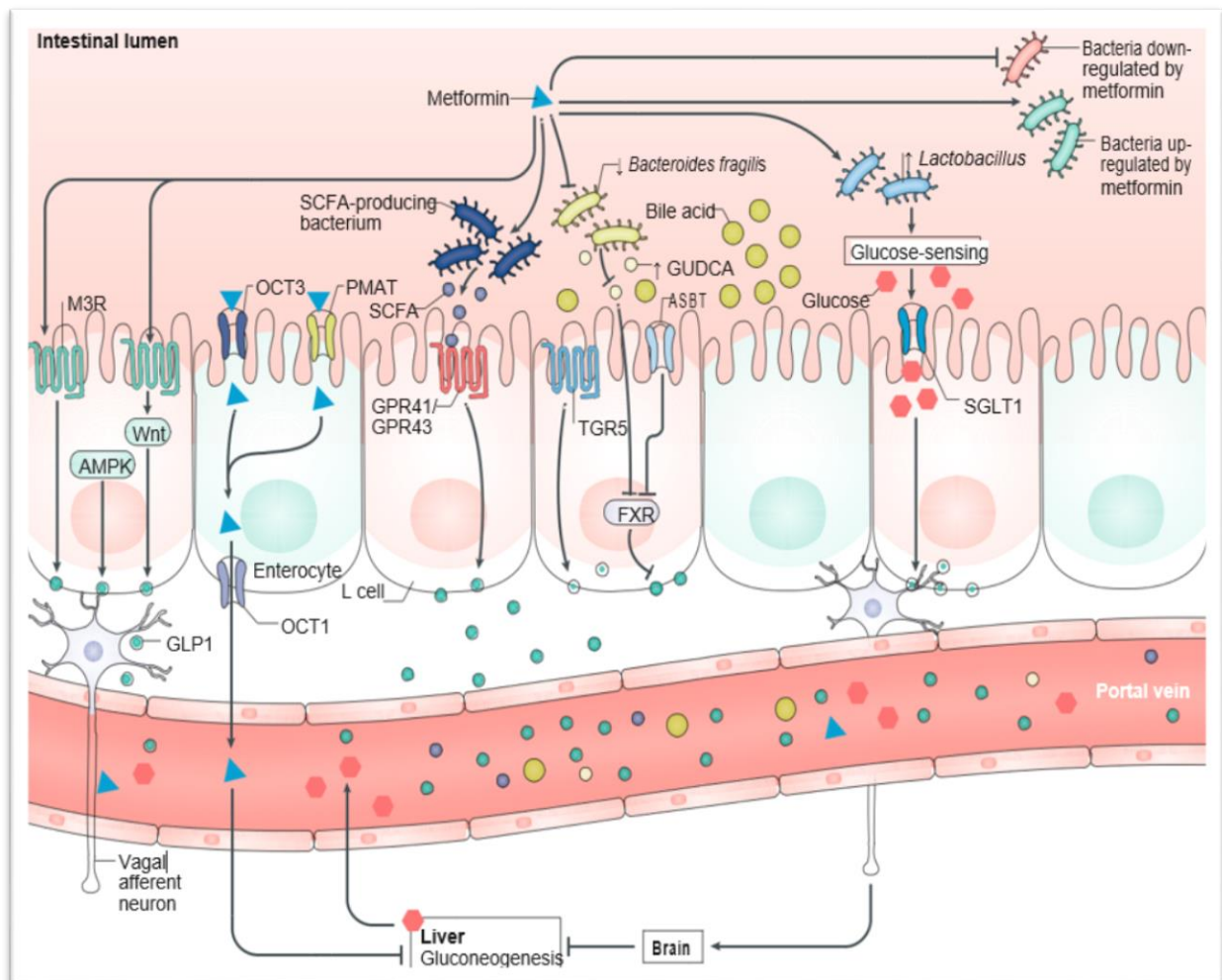


Figure 8 : : Action de la metformine dans l'intestin (Foretz et al,2019).



### **12.3 Effets de la metformine dans les muscles :**

La metformine agit sur le muscle squelettique en augmentant l'absorption du glucose stimulée par l'insuline par l'activation et la phosphorylation de l'AMPK qui agit sur les transporteurs GLUTs et a augmenté leur capacité d'absorber et d'insérer le glucose dans la cellule. **(LaMoia et Shulman, 2021).**

# **13 MATERIEL ET METHODES**

# 14

## Population étudiée :

L'étude a été menée à l'Hôpital de Tlemcen sur une période d'un mois, du 05/03/2023 au 05/04/2023.

La population étudiée était composée de 60 patients diabétiques de type 2, traités avec de la metformine, sélectionnés au hasard, qu'ils aient ou non des complications. Parmi ces patients 30 Diabétique sans complications et 30 Diabétique avec complications dont l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les complications rénales. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré aux patients, ainsi qu'à partir de leurs dossiers médicaux, en incluant des informations générales sur les patients, telles que leur sexe, leur âge, leur IMC, leur durée de diabète et leur type de diabète. Des enquêtes ont également été menées pour évaluer l'évolution du diabète de type 2, ses facteurs de risque, ainsi que l'effet de la metformine sur ces patients. Les données cliniques et biologiques, telles que les paramètres biochimiques et hématologiques ainsi que le stress oxydatif ont été dosés.

Les patients ont été informés des objectifs de l'étude et ont donné leur consentement avant toute collecte de données ou enquête menée. Aucun prélèvement n'a été effectué sans le consentement des patients.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été fixés comme suit :

### • Les critères d'inclusion :

Dans cette étude ont été inclus les patients :

- Agés de 45 ans et plus,
- Diabétiques de type 2 des deux sexes
- Sous traitement à la metformine

### • Les critères d'exclusion :

Ontété exclus de cette étude :

- Les patients atteints du diabète de type 1
- Le diabète gestationnel
- Les patients n'ayant pas répondu aux appels
- Les patients ayant un questionnaire incomplet

# 15 Etude hématologique et biochimique :

## 15.1 Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun au niveau de la veine du pli du coude. Sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Tous ces tubes sont étiquetés et Répertoriés de manière précise. Le sang est centrifugé à 30×100 tours pendant 15min à température ambiante. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages des paramètres du stress oxydatif. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages hématologiques et biochimiques.

## 15.2 Analyse des paramètres hématologiques :

Les paramètres sanguins sont mesurés à l'aide d'un automate d'hématologie, qui permet de réaliser une numération de formule sanguine (NFS).

Celle-ci implique le calcul du nombre absolu des différents éléments figurés du sang, tels que les globules rouges (ou hématies), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes, dans un certain volume de sang. (Emile, 2002).

## 15.3 Dosage de Paramètres Biochimiques :

- **Principe du dosage du glucose :**

Le glucose est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, le glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, ce dernier est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène "Aminophénazone" en présence de phénol pour former ainsi des composés quinones et des molécules d'eau en présence d'enzyme peroxydase, l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon et est mesuré à une longueur d'onde égale à 505 nm (**Kit SPINREACT**).

**Principe de dosage de la créatinine**

Le test de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium,. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer la plupart des interférences connues de la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (**Kit SPINREACT**).

- **Détermination des teneurs en urée :**

La méthode utilisée pour doser l'urée sérique est une méthode enzymatique colorimétrique. Dans cette méthode, l'urée présente dans l'échantillon est hydrolysée par une voie enzymatique en ion d'ammoniac ( $\text{NH}_4^+$ ) et en dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Ces deux composés réagissent ensuite avec le salicylate et l'hypochlorite en présence de l'enzyme Nitroprussiate, ce qui forme l'indophénol vert. L'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. Pour mesurer cette intensité de couleur, la lecture est effectuée à une longueur d'onde de 580 nm. (**Kit SPINREACT**).

- **Détermination des teneurs en LDL cholestérol :**

Le LDL cholestérol est dosé dans le sérum ou le plasma en utilisant une méthode directe avec des détergents sélectifs et sans prétraitement du spécimen. La méthode comporte deux phases distinctes : dans la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le

détergent 1. Le cholestérol ainsi généré est ensuite soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produisant un composé incolore. Dans la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol-LDL. Un couple chromogénique est alors formé, développant une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture de la concentration de LDL cholestérol est effectuée à une longueur d'onde de 546 nm. **(Kit BIOLABO).**

• **Détermination des teneurs en HDL cholestérol :**

La détermination des teneurs en HDL cholestérol se fait par une méthode enzymatique colorimétrique. La première phase consiste en la libération de cholestérol libre par les particules LDL, VLDL et chylomicrons, qui est soumis à une réaction enzymatique produisant du peroxyde d'hydrogène. Cette molécule est ensuite dégradée par une réaction avec la POD et le DSBmT, mais aucun dérivé coloré n'est formé à cette étape. Dans la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL. La lecture de la concentration de HDL cholestérol est effectuée à une longueur d'onde de 600 nm. **(Kit BIOLABO).**

• **Principe de dosage de l'hémoglobine glyquée :**

Grâce aux études menées par le groupe de « Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) », « United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) » et « International Fédération of clinicalChemistry (IFCC) », le dosage de l'HbA1c a bénéficié actuellement de plusieurs techniques différentes disponibles sur le marché telle que ; les techniques chromatographiques, immunologiques et spectrophotométriques qui sont basées soit sur les propriété physicochimiques soit sur la reconnaissance par un des anticorps spécifiques . Malgré cette diversité, les résultats produits sont assez proches d'une méthode à une autre. La détermination par les techniques de chromatographie liquide haute performance (CLHP) restela méthode de référence **(Larger et al., 2012 ; Leiter et al.,2004).**

# 16 Détermination de quelques paramètres du statut oxydant antioxydant :

## 16.1 Dosage du malondialdehyde (MDA)

Le malondialdehyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, Notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Les taux de Malondialdehyde (MDA) au niveau du plasma est déterminés par la méthode de **Nourooz-Zadeh et al. (1995)**. Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) afin de former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. Le point culminant d'absorption de ce chromogène est à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire est calculée par l'utilisation d'une courbe étalon de MDA ou par le calcul avec le coefficient d'extinction du complexe MDA TBA ( $\epsilon=1,56.10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) et est exprimée en  $\mu\text{mol/l}$ .

## 16.2 Dosage du glutathion réduit (GSH) :

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et placentaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn avec un coefficient d'extinction égal à  $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . (**Ellman, 1959**).

### 16.3 Dosage de l'activité enzymatique de la catalase :

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1 ml de surnageant (lysate dilué au 1/500, source de l'enzyme catalase), 1 ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, et 1 ml de tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml de réactif de coloration titanium oxyde sulfate TiOSO<sub>4</sub> (1,7 g dans 500 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO<sub>4</sub> de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L. Le calcul d'une unité d'activité Enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A<sub>1</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de départ

A<sub>2</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après incubation (au bout de 5 min), L'activité spécifique est exprimée en U/minutes/ml.

### 16.4 Détermination des protéines carbonylées (PC) :

Les protéines carbonylées du plasma et du lysate érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de (Levine et al., 1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophenyl hydrazone colorée. Cinquante (50) µl de plasma ou de lysate érythrocytaire sont incubés 1h à température ambiante avec 1 ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2 g/l dans 2 mol/l de HCl ou avec seulement 1 ml de HCl à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200 µl d'acide trichloroacétique à 500 g/l (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol : éthylacétate 1 :1 (v/v) et 3 fois par le TCA à 100 g/l. Le culot est solubilisé dans 6 mol/l de guanidine. Les lectures se font à 350, 360 et 375 nm. La concentration des groupements carbonylés est Calculée selon un coefficient d'extinction ( $\epsilon=21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ )



# 17

## Analyses statistiques :

L'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel 'Excel 2010'. La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques avec complications est réalisée par le test « t » de Student. Les différences ont été considérées statistique significatives à \*P < 0,01 et hautement significative à \*\*\*P < 0,001.

# **18 INTERPRÉTATI ON DES RÉSULTATS**

# 19

## Caractéristiques de la population étudiée :

Les caractéristiques physiques de la population étudiée sont obtenues par la mesure du poids, l'IMC, ainsi que l'âge des patients et l'ancienneté du diabète.

**Tableau 1 :caractéristiques de la population étudiée**

<i>Caractéristiques</i>	<i>Diabétiques de type 2 sans complications</i>	<i>Diabétiques de type 2 avec complications</i>
Nombre	30	30
Agés (ans)	58,4±4,24	59±5,56
Poids (Kg)	68,3±11,55	65,4±13,9**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,34±2,43	24,85±3,03***
Age du diabète (ans)	5,6±2,15	7,7±2,14***

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>.

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée (tableau 1) montre qu'il n'existe aucune différence significative dans l'âge, et une différence très significative dans le poids, et une différence hautement significative dans l'IMC, et l'âge du diabète, quand on compare les diabétiques sans complications avec les diabétiques avec complications.

# 20

## Paramètres hématologiques chez les diabétiques

Le tableau des paramètres hématologiques (**tableau 2**) montre que les valeurs moyennes en neutrophiles, lymphocytes, monocytes, plaquettes, globules blancs, hématies et hémoglobine

chez les diabétiques avec complications sont similaires à celles obtenues chez les diabétiques sans complications. Par contre, une augmentation hautement significative de l'hémoglobine est notée chez les diabétiques avec complications.

**Tableau 2 : les paramètres hématologiques chez les diabétiques avec ou sans complications**

	<b>Diabétiques sans complications</b>	<b>Diabétiques Avec complications</b>
<b>Neutrophiles</b>	5,6±2,48	6,32±2,68
<b>Lymphocytes</b>	1,56±0,68	1,85±1,15
<b>Monocytes</b>	0,23±0,10	0,27±0,16
<b>Plaquettes</b>	220,2±78	213,1±105,97
<b>Globules blancs</b>	7,97±2,77	8,44±3,29*
<b>Hématies</b>	4,96±0,50	4,94±1,79
<b>Hémoglobine</b>	18,7±10,77	11,54±11,78***

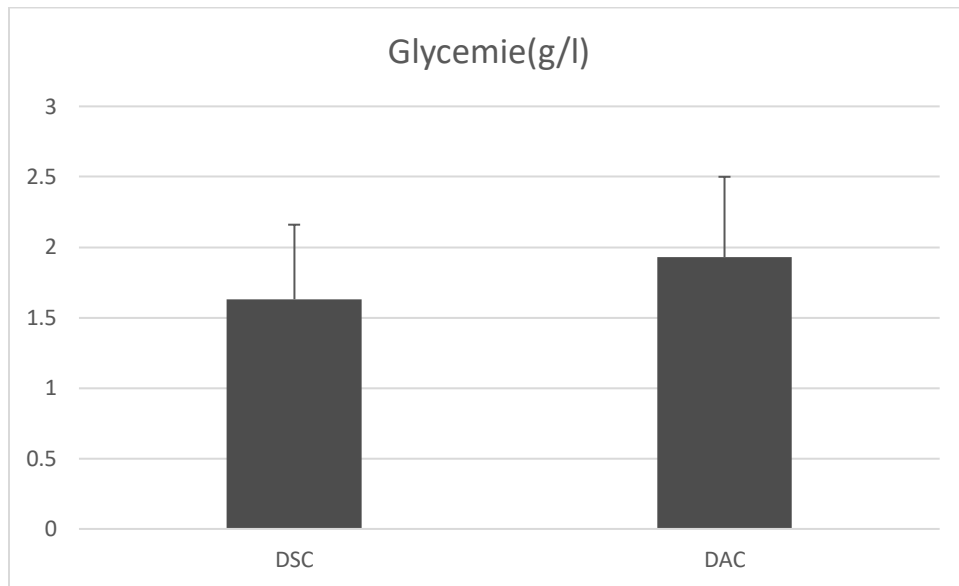
Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille<sup>2</sup>, (kg/m<sup>2</sup>).

La comparaison des moyennes entre les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications est effectuée par le test "t" de Student après les analyses de variance : \*p ≤ 0.05  
\*\*p ≤ 0.01 ; \*\*\*p ≤ 0.001.

## **21 Paramètres biochimiques chez les diabétiques**

### **21.1 Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :**

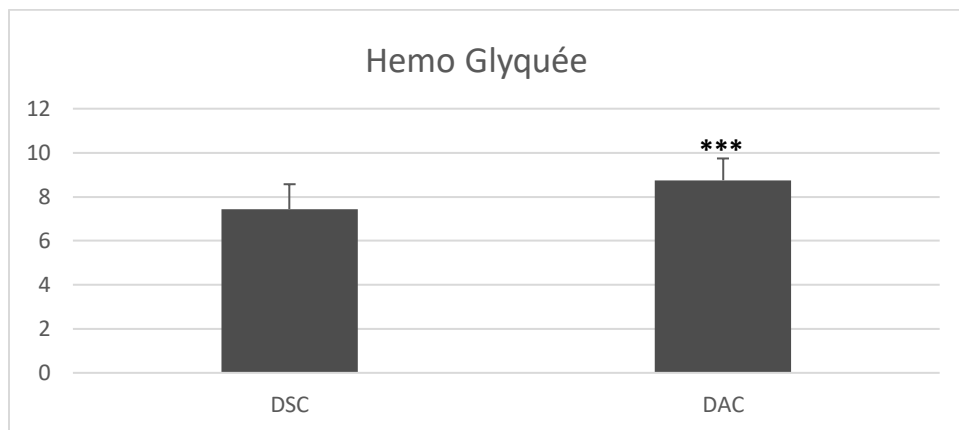
On ne remarque pas une différence très élevée en glucose plasmatique chez les diabétiques sans complications comparés aux diabétiques avec complications (figure 1)



**Figure 9 : Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

### 21.2 Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

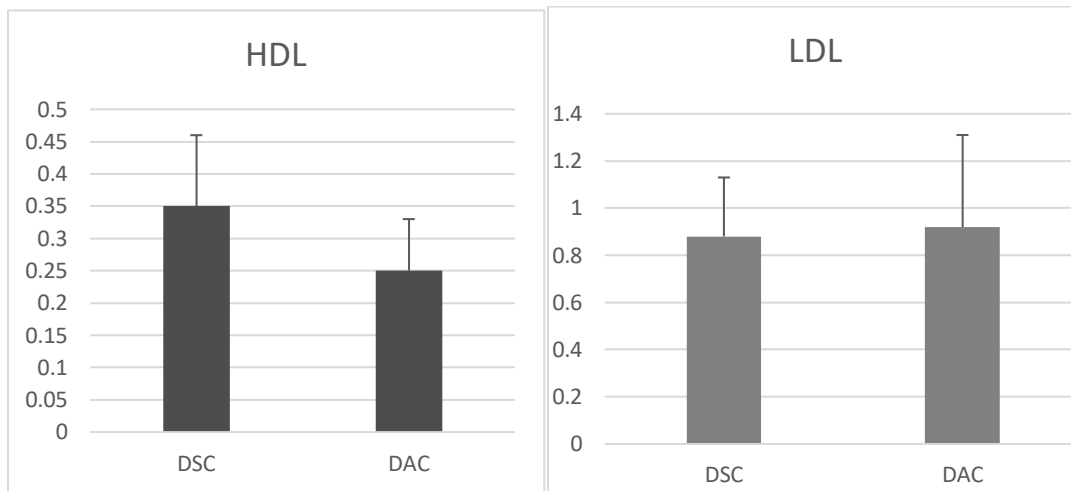
Les taux plasmatiques de l'hémoglobine glyquée montrent une différence hautement significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications (Figure 10).



**Figure 10: Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

### 21.3 Teneurs plasmatiques du HDL –LDL cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

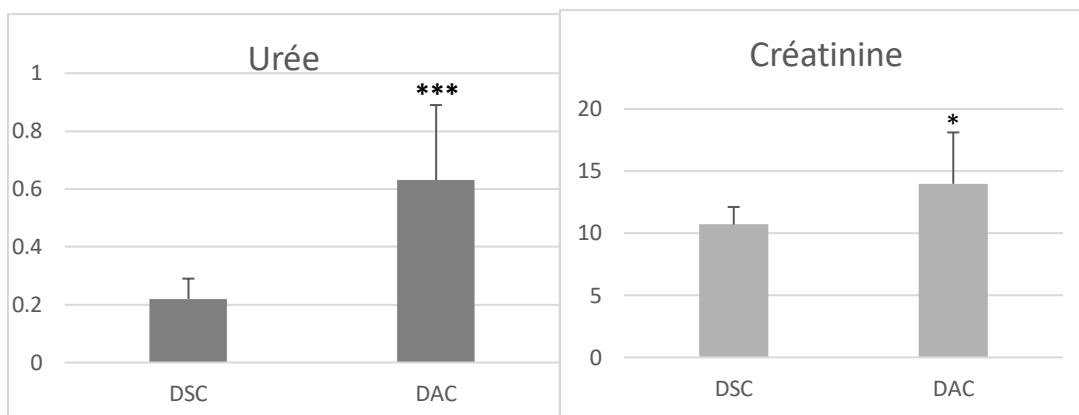
Les teneurs plasmatiques en HDL cholestérolne montrent aucune différence significativechez les diabétiques avec complications par rapport aux diabétiques sans complications. Et aussi on ne remarque aucune différence dans les teneurs en HDL cholestérol chez les diabétiques avec complications comparés auxdiabétiques sans complications(Figure 11).



**Figure 11: Taux de HDL-LDL Cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

#### **21.4 Teneurs plasmatiques en Urée et Créatininechez les diabétiques sanscomplications et les diabétiques avec complications :**

On remarque une augmentation hautement significative en urée chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications. De plus les teneurs plasmatiques en créatinine il Ya une différence significative chez les diabétiques avec complicationspar rapport à celles des diabétiques sans complications (Figure 12).



**Figure 12: Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

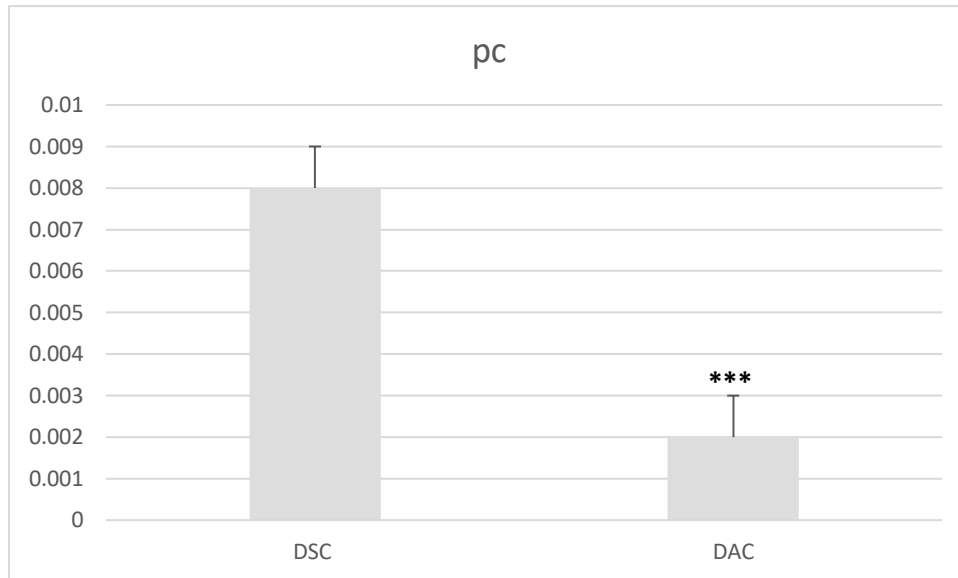
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille<sup>2</sup>, (kg/m<sup>2</sup>).

La comparaison des moyennes entre les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications est effectuée par le test "t" de Student après les analyses de variance : \* $p \leq 0.05$   
 \*\* $p \leq 0.01$  ; \*\*\* $p \leq 0.001$ .

## 22 Paramètres du stress oxydatif chez les diabétiques

### 22.1 Teneurs érythrocytaire du Protéine carbonylé chez les diabétiques sons complications et les diabétiques avec complications.

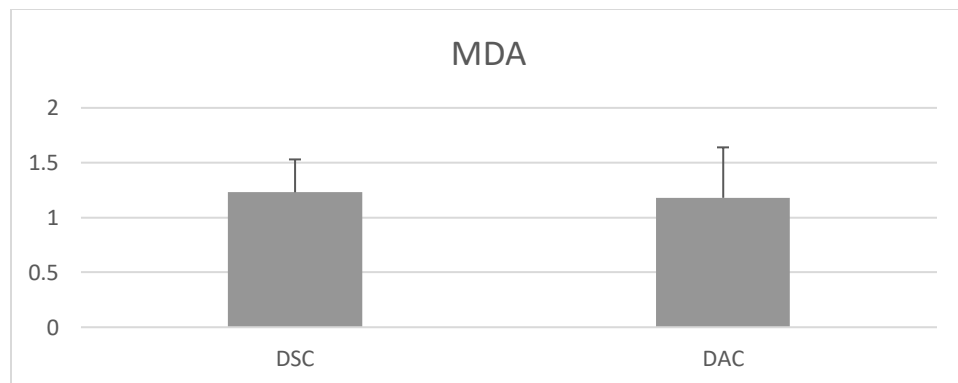
La teneur érythrocytaire de la protéine carbonylée plasmatiques (PC) il Ya une différence hautement significative chez les diabétiques avec complications et les diabétiques sans complications



**Figure 13 :Marqueur du statut oxydant protéines carbonylées érythrocytaire.**

### 22.2 Teneursérythrocytaire du MDA chez les diabétiques sanscomplications et les diabétiques avec complications.

La teneur érythrocytairedu malondialdehyde (MDA) ne montrent Aucune différence significative chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

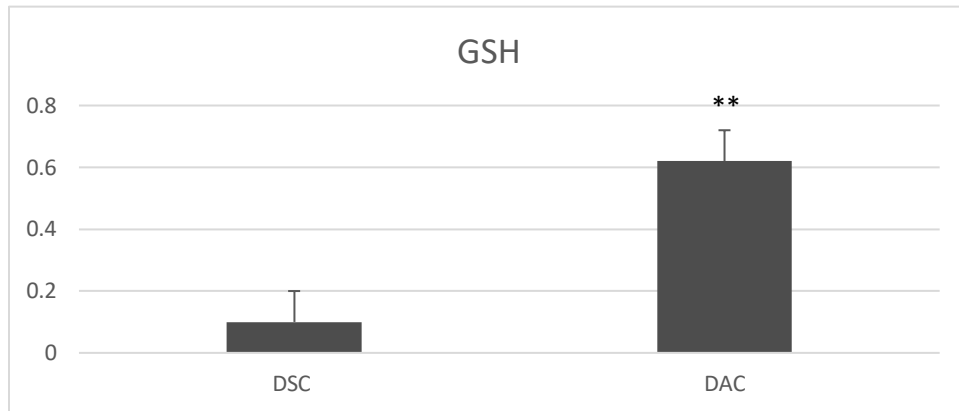


**Figure 14: Marqueur du statut oxydant (MDA érythrocytaire) chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**



### 22.3 Teneursérythrocytaire du GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

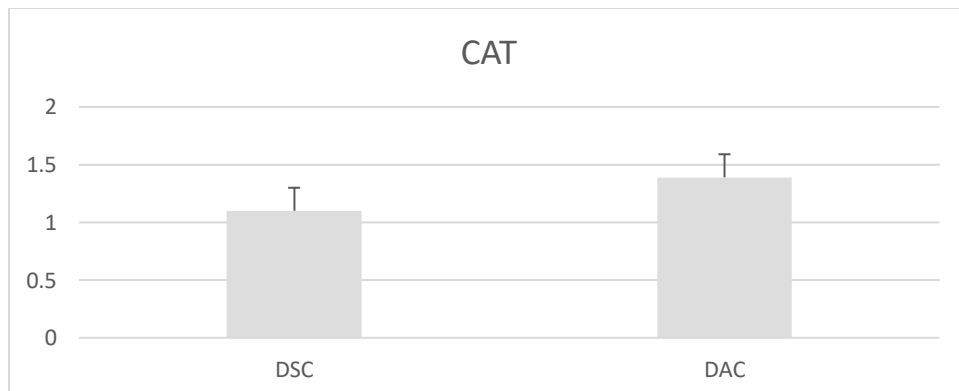
La glutathion réductase (GSH) il Ya une différence très significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications(Figure 15)



**Figure 15 :: L'activité de l'enzyme antioxydante GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

### 22.4 Teneurs érythrocytairede la CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Les résultats de la catalase obtenus ne montrent Aucune différence significative chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications (figure 16)



**Figure 16: L'activité de l'enzyme antioxydante CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications**

# **23 DISCUSSION**

Le diabète de type 2 (T2DM), également connu sous le nom de diabète sucré de type 2, représente un défi majeur pour la santé publique à l'échelle mondiale, avec une prévision de 693 millions d'adultes touchés d'ici 2045. **(Ravindrarajah, 2023)**.

Au cours des dernières décennies, nous avons observé une augmentation régulière du nombre de cas de diabète et de sa prévalence. Bien que cette maladie ait une longue histoire, notre compréhension de ses mécanismes et de sa prise en charge s'est considérablement améliorée depuis les années 80. À l'heure actuelle, le diabète de type 2 est devenu une véritable épidémie touchant environ 387 millions de personnes à l'échelle mondiale. **(Ravindrarajah, 2023)**

Notre étude a inclus un échantillon de 60 patients diabétiques (T2DM). L'objectif principal de notre étude était de mieux comprendre les changements métaboliques chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans complications, dans le but ultime de déterminer la toxicité à long terme de la metformine chez les patients atteints de ce diabète.

Une analyse de caractérisation de la population étudiée a révélé des différences significatives entre les groupes d'âge et le poids corporel, mais a révélé que l'IMC était d'une grande importance chez les patients atteints de diabète comorbide. Plusieurs études rapportent que l'OMS admet que les personnes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> sont tôt ou tard exposées au diabète de type 2. Les personnes vulnérables courent un risque plus élevé de développer une maladie coronarienne, une hypertension, une hypercholestérolémie et une mortalité accrue. **(Hsu et al., 2015)**.

L'hémoglobine glyquée est l'indicateur de référence pour le suivi de la gestion du diabète au cours des 3 derniers mois.

Concernant les paramètres hématologiques de mes objectifs de recherche, une augmentation très marquée de l'hémoglobine est observée chez les patients diabétiques présentant des complications. Nos résultats ont montré que la plupart des patients diabétiques de type 2 de notre population avaient un diabète mal contrôlé (HbA1c > 7 %). Ce déséquilibre s'explique par le non-respect des règles hygiéno-diététiques et thérapeutiques, ou un mauvais dosage des médicaments.

Concernant les paramètres biochimiques, cette étude n'a fait que des allégations. La glycémie, et les taux de cholestérol HDL et LDL ne changent pas de manière significative chez les patients

atteints de diabète. Cependant, les personnes atteintes de diabète avec complications ont des taux d'urée sanguine beaucoup plus élevés que les personnes atteintes de diabète sans complications, et l'urée est éliminée du sang par filtration glomérulaire.

Cependant, la créatinine est le marqueur le plus précis et a longtemps été utilisée comme référence pour évaluer la fonction rénale par rapport à l'urée. **(Dussol, 2011)**. Dans cette étude, les diabétiques avaient des taux de créatinine hautement significatifs par rapport aux taux trouvés chez les diabétiques non compliqués. Ces résultats confirment l'impact du diabète et de son développement sur la fonction rénale. Cependant, chez les patients diabétiques non compliqués, les taux de créatinine se situent dans les limites physiologiques, ce qui signifie que la fonction rénale est préservée. La dernière étape de ce travail concerne le stress oxydant qui résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, tel que les radicaux libres et leur élimination par les systèmes de défense antioxydants. Il est donc important de connaître le statut oxydant/antioxydant. C'est dans cette optique que nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées (PC), et antioxydant : La glutathion réductase (GSH) et Catalase (CAT) au niveau de l'érythrocyte chez les diabétiques avec et sans complications. La teneur érythrocytaire du malondialdéhyde (MDA) et de l'enzyme antioxydant (CAT) obtenus ne montrent aucune différence significative chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications. D'une autre côté, pour La glutathion réductase (GSH) et la teneur érythrocytaire des protéines carbonylées (PC) il Ya une différence très significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications.

Le but de cette étude était de déterminer le statut oxydant/antioxydant. En effet, une partie de nos recherches consiste à mesurer les enzymes antioxydants et les produits d'oxydation de l'érythrocyte tels que les protéines carbonyles, le malondialdéhyde (MDA) et les hydroperoxydes.

La population étudiée prenait de la metformine, un antidiabétique oral communément appelé antidiabétique oral. (Glucophage). Ce dernier est connu comme le traitement de première intention du diabète.

Des études ont démontré que le diabète de type 2 présente des avantages en termes de contrôle de la glycémie et de gestion du poids. Cependant, des préoccupations ont été soulevées quant à l'utilisation de la metformine, notamment en ce qui concerne le risque d'acidose lactique et les complications rénales.(**Sreedharan et Abdelmalak, 2018**)

# **24 CONCLUSION**

Le diabète est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Son mouvement est silencieux et insidieux jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète, caractérisé par une résistance du corps à l'action de l'insuline et une diminution de la production d'insuline. S'en suit une hyperglycémie, c'est-à-dire une augmentation du taux de sucre dans le sang au-dessus des valeurs normales.

Cette pathologie plurifactorielle s'accompagne de nombreuses complications dues à des mécanismes complexes et à des facteurs de risques tels que les maladies cardiovasculaires, l'hyperglycémie et l'athérosclérose accélérée. Le développement du diabète de type 2 est une condition hétérogène impliquant de multiples facteurs, y compris la génétique et l'environnement.

La metformine, est généralement le premier médicament utilisé. L'insulinothérapie devient nécessaire après une certaine évolution de la maladie, lorsque l'insuline n'est plus produite en quantité suffisante par le pancréas (insulinopénie) malgré les traitements oraux et les mesures hygiéno-diététiques.

L'assiduité au cours de la consultation des malades et le contact direct avec eux ont montré que beaucoup de patients négligent leur diabète à cause d'un non-respect des rendez-vous de contrôle, un non suivi du régime alimentaire et de l'activité physique recommandés, ce qui explique l'inefficacité de la metformine sur les paramètres glycémiques chez la majorité des diabétiques de notre population.

En fin, il est nécessaire de connaître que la modification des habitudes de vie, une alimentation équilibrée et la pratiquer d'une activité physique de manière régulière. Permet de diminuer le risque de développer le diabète de type 2, ou du moins en retarder l'apparition, ainsi que les complications associées.



# **25 ANNEXES**

# Questionnaire

## Le diabète dans la ville de Tlemcen

### Fiche d'exploitation

#### Données générales du patient :

-Sexe : Femme  Homme

- Age : .....

-Taille : .....

-Poids : .....

-IMC.....

-Groupage : .....

-Diabétique : oui  non

-Type de diabète : .....

-Durée du diabète : .....

-Maladie associée : .....

- Son Traitement : .....

-Antécédents Familiaux : .....

-Tabac : oui  non

-Metformine : .....

- Dose : ..... / Durée : .....

-Traitement associé : .....

- Insuline : Oui  Non

-Dose : ..... / Durée : .....

#### Evolution du diabète :

Complications

- Ophtalmologique .....
- Rénale .....
- Cardiaque.....
- Cérébrale .....
- pied diabétique.....

**26 REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**  
**S**

1. . Yoshida, K., Toki, F., Takeuchi, T., Watanabe, S. I., Shiratori, K., & Hayashi, N. (1995). Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 40, 1561-1568.
2. Andrzejewski, S., Gravel, S. P., Pollak, M., & St-Pierre, J. (2014). Metformin directly acts on mitochondria to alter cellular bioenergetics. *Cancer & metabolism*, 2(1), 1-14.
3. Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., & Fumagalli, L. (2020). Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. *Molecules*, 25(8), 1987.
4. Azzi, J., Skartsis, N., Mounayar, M., Magee, C. N., Batal, I., Ting, C., ... & Abdi, R. (2013). Serine protease inhibitor 6 plays a critical role in protecting murine granzyme B-producing regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 191(5), 2319-2327.
5. Besson, P., & Rowe, F. (2011). Perspectives sur le phénomène de la transformation organisationnelle. *Systèmes d'information et management*, 16(1), 3-34.
6. Bonnefont-Rousselot, D., Beaudoux, J. L., Thérond, P., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J. (2004, May). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 62, No. 3, pp. 147-157). Elsevier Masson.
7. Borg, S., & Alshumaimeri, Y. (2019). Language learner autonomy in a tertiary context: Teachers' beliefs and practices. *Language Teaching Research*, 23(1), 9-38.
8. Borie, E. (2012). Lamb shift in light muonic atoms—Revisited. *Annals of Physics*, 327(3), 733-763.
9. Bouchoucha, M., Hejnar, M., Devroede, G., Babba, T., Bon, C., & Benamouzig, R. (2013). Anxiety and depression as markers of multiplicity of sites of functional gastrointestinal disorders: a gender issue?. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 37(4), 422-430.
10. Bridges, T., & Pascoe, C. J. (2014). Hybrid masculinities: New directions in the sociology of men and masculinities. *Sociology compass*, 8(3), 246-258.

11. Brouland, J. P., & Hottinger, A. F. (2017). Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes: quels changements. *Rev. Med. Suisse*, 13(579), 1805-1809.
12. Chami, M. A., Zemmour, L., Midoun, N., & Belhadj, M. (2015). Diabète sucré du sujet âgé: la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 210-215.
13. Daum-Badouard, C. (2004). Les lésions de l'ADN: analyse dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant (Doctoral dissertation).
14. Del Barco, S., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Oliveras-Ferraros, C., Bosch-Barrera, J., Joven, J., ... & Menendez, J. A. (2011). Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*, 2(12), 896.
15. DELATTRE-GORILLOT, D., FONTAINE, M. L. P. P., BOUKLATA, M. S., DERVEAUX, M. L. D. A., & LEMAIRE, M. L. D. C. Description de la population diabétique au sein des unités de soins intensifs de cardiologie et de neurologie du Centre Hospitalier de Lens au décours d'un événement vasculaire aigu.
16. Donnan, J. R., Grandy, C. A., Chibrikov, E., Marra, C. A., Aubrey-Bassler, K., Johnston, K., ... & Gamble, J. M. (2019). Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 9(1), e022577.
17. Drivsholm, T., de Fine Olivarius, N., Nielsen, A. B. S., & Siersma, V. (2005). Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia*, 48, 210-214.
18. Dussol, B. (2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 55-59.
19. Dussol, B. (2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 55-59.
20. Dussol, B. (2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 55-59.

21. El Assar, M., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2013). Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radical Biology and Medicine*, *65*, 380-401.
22. Evans, T. W. (2002). albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *16*, 6-11.
23. Faure, G., Desjeux, Y., & Gasselín, P. (2011). Revue bibliographique sur les recherches menées dans le monde sur le conseil en agriculture.
24. Faure, G., Knierim, A., Koutsouris, A., Ndah, H. T., Audouin, S., Zarokosta, E., ... & Heanue, K. (2019). How to strengthen innovation support services in agriculture with regard to multi-stakeholder approaches. *Journal of Innovation Economics & Management*, *28*(1), 145-169.
25. Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(10), 569-589.
26. Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell metabolism*, *20*(6), 953-966.
27. Fourrier, F. (2010). Mieux vivre la réanimation. *Réanimation*, *19*(3), 191-203.
28. Ghiselli, R. F., La Lopa, J. M., & Bai, B. (2001). Job satisfaction, life satisfaction, and turnover intent: Among food-service managers. *Cornell hotel and restaurant administration quarterly*, *42*(2), 28-37.
29. Gilbert, P. (2019). Psychotherapy for the 21st century: An integrative, evolutionary, contextual, biopsychosocial approach. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, *92*(2), 164-189.
30. Goldenberg, C. (2013). Unlocking the Research on English Learners: What We Know--and Don't Yet Know--about Effective Instruction. *American Educator*, *37*(2), 4.
31. Gopaul, N. K., Änggård, E. E., Mallet, A. I., Betteridge, D. J., Wolff, S. P., & Nourooz-Zadeh, J. (1995). Plasma 8-epi-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS letters*, *368*(2), 225-229.

32. Gupta, B., & Huang, B. (2014). Mechanism of salinity tolerance in plants: physiological, biochemical, and molecular characterization. *International journal of genomics*, 2014.
33. Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6-15.
34. Hawley, S. A., Ross, F. A., Chevtzoff, C., Green, K. A., Evans, A., Fogarty, S., ... & Hardie, D. G. (2010). Use of cells expressing  $\gamma$  subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell metabolism*, 11(6), 554-565.
35. Hesen, N. A., Riksen, N. P., Aalders, B., Ritskes-Hoitinga, M., El Messaoudi, S., & Wever, K. E. (2017). A systematic review and meta-analysis of the protective effects of metformin in experimental myocardial infarction. *PLoS One*, 12(8), e0183664.
36. Hoque, N., Bhattacharyya, D. K., & Kalita, J. K. (2014). MIFS-ND: A mutual information-based feature selection method. *Expert Systems with Applications*, 41(14), 6371-6385.
37. Hsu, A., Moffat, A. S., Weinfurter, A. J., & Schwartz, J. D. (2015). Towards a new climate diplomacy. *Nature Climate Change*, 5(6), 501-503.
38. Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M., & Matsuoka, T. A. (2010). Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of inflammation*, 2010.
39. Lamghari, A., Dimitrakopoulos, R., & Ferland, J. A. (2014). A variable neighbourhood descent algorithm for the open-pit mine production scheduling problem with metal uncertainty. *Journal of the Operational Research Society*, 65(9), 1305-1314.
40. LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocrine reviews*, 42(1), 77-96.
41. Lamri, L., Gripiotis, E., & Ferrario, A. (2014). Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Globalization and health*, 10(1), 1-14.



42. Matuszewski, S., Hall, M. J., Moreau, G., Schoenly, K. G., Tarone, A. M., & Villet, M. H. (2020). Pigs vs people: the use of pigs as analogues for humans in forensic entomology and taphonomy research. *International journal of legal medicine*, *134*, 793-810.
43. McCreight, L. J., Bailey, C. J., & Pearson, E. R. (2016). Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, *59*(3), 426-435.
44. mondiale de la Santé, O. (2021). Dépenses mondiales de santé 2020: affronter la tempête: rapport mondial 2020.
45. Murakami, M., Morita, M., Doi, K., & Miyamoto, K. (1989). A new process with the promise of high Jc in oxide superconductors. *Japanese Journal of Applied Physics*, *28*(7R), 1189.
46. Picchi, A., Gao, X., Belmadani, S., Potter, B. J., Focardi, M., Chilian, W. M., & Zhang, C. (2006). Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circulation research*, *99*(1), 69-77.
47. Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. (2017). Metformin—its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, *71*, 170-175.
48. Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. (2017). Metformin—its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, *71*, 170-175.
49. Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, *42*, S10-S15.
50. Ravindrarajah, R., Sutton, M., Reeves, D., Cotterill, S., Mcmanus, E., Meacock, R., ... & Kontopantelis, E. (2023). Referral to the NHS Diabetes Prevention Programme and conversion from nondiabetic hyperglycaemia to type 2 diabetes mellitus in England: A matched cohort analysis. *PLoS Medicine*, *20*(2), e1004177.

51. Rezaie, A., Parker, R. D., & Abdollahi, M. (2007). Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?. *Digestive diseases and sciences*, 52, 2015-2021.
52. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
53. Sakuraba, H., Mizukami, H., Yagihashi, N., Wada, R., Hanyu, C., & Yagihashi, S. (2002). Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia*, 45, 85-96.
54. Sanduloviciu, M., & Jornayvaz, F. R. (2015). Metformine: nouvelles données pour une ancienne molécule. *Rev Med Suisse*, 11, 1222-6.
55. Sanduloviciu, M., & Jornayvaz, F. R. (2015). Metformine: nouvelles données pour une ancienne molécule. *Rev Med Suisse*, 11, 1222-6.
56. Savard, J., Ivers, H., Savard, M. H., & Morin, C. M. (2015). Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. *Cancer*, 121(10), 1703-1711.
57. Scheen, A. J. (2020). Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*, 16(10), 556-577.
58. Schwab, K. (Ed.). (2009). *The global competitiveness report 2009-2010*. World Economic Forum.
59. Sharma, A. (2000). Seasonal to interannual rainfall probabilistic forecasts for improved water supply management: Part 3—A nonparametric probabilistic forecast model. *Journal of Hydrology*, 239(1-4), 249-258.
60. Shin, Y. M., Hohman, M. M., Brenner, M. P., & Rutledge, G. C. (2001). Electrospinning: A whipping fluid jet generates submicron polymer fibers. *Applied physics letters*, 78(8), 1149-1151.
61. Sies, H., Jones, D. P., & Fink, G. (2007). *Encyclopedia of stress*. Oxidative stress, 3, 45-8.

62. Škrha Jr, J. (2020). Hypoglycemia in non-diabetic patients. *Vnitřní Lekarství*, 66(7), 447-448.
63. Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., & Leonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing research reviews*, 12(1), 376-390.
64. Sow, A., Gueye, M., Boiro, D., Ba, A., Ba, I. D., Faye, P. M., ... & Ndiaye, O. (2020). Impact de la COVID-19 sur la vaccination de routine en milieu hospitalier au Sénégal. *The Pan African Medical Journal*, 37.
65. Spinas, G. A., & Lehmann, R. (2001, May). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse* (Vol. 20, pp. 519-525).
66. Sreedharan, R., & Abdelmalak, B. (2018). Diabetes mellitus: preoperative concerns and evaluation. *Anesthesiology Clinics*, 36(4), 581-597.
67. Stocker, R., & Keaney Jr, J. F. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*, 84(4), 1381-1478.
68. Sugamura, K., & Keaney Jr, J. F. (2011). Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free radical biology and medicine*, 51(5), 978-992.
69. Trigui, A., Rose, C. F., & Bémeur, C. (2023). Nutritional Strategies to Manage Malnutrition and Sarcopenia following Liver Transplantation: A Narrative Review. *Nutrients*, 15(4), 903.
70. Valkó, P. P. (2009, January). Assigning value to stimulation in the Barnett Shale: a simultaneous analysis of 7000 plus production histories and well completion records. In *SPE hydraulic fracturing technology conference*. OnePetro.
71. Vidé, J., Virsolvy, A., Romain, C., Ramos, J., Jouy, N., Richard, S., ... & Rouanet, J. M. (2015). Dietary silicon-enriched spirulina improves early atherosclerosis markers in hamsters on a high-fat diet. *Nutrition*, 31(9), 1148-1154.
72. Waise, T. Z., Dranse, H. J., & Lam, T. K. (2018). The metabolic role of vagal afferent innervation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(10), 625-636.

73. Wu, J., Zhao, Y., Qi, H., Zhao, X., Yang, T., Du, Y., ... & Wei, Z. (2017). Identifying the key factors that affect the formation of humic substance during different materials composting. *Bioresource technology*, *244*, 1193-1196.
74. Yousra, H., Kadiri, M., Borahma, M., Lagdali, N., Chabib, F. Z., Berhili, C., ... & Ajana, F. Z. (2023). Appendiceal Mucocele: A Case Report. *Saudi J Med*, *8*(5), 225-228.
75. Zhang, J. C., Li, S. X., & Hashimoto, K. (2014). R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *116*, 137-141.

## Résumé

Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive comprenant des mécanismes physiopathologiques complexes aboutissant à un état d'hyperglycémie chronique, dont la prise en charge nécessite non seulement d'essayer d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant mais aussi de maîtriser les facteurs de risque souvent associés à l'hypertension artérielle. Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique est souvent indispensable pour contrôler la glycémie, l'objectif thérapeutique étant de limiter le risque de complications chroniques.

L'objectif principal de cette étude est d'examiner l'incidence du diabète de type 2 (DT2) sur la santé des individus et d'évaluer l'efficacité de la metformine chez les patients atteints de DT2, tant ceux présentant des complications que ceux sans complications. Par l'analyse de quelques paramètres hématologiques et biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, LDL, HDL cholestérol créatinine et Urée) et Paramètres stress oxydatif (MDA, CAT, GSH, PC).

Cette étude porte sur 30 diabétiques de type 2 souffrant de complications et 30 diabétiques de type 2 sans complications. Les résultats montrent que la présence de plusieurs maladies associées au diabète peut aggraver le diabète, les patients qui ont des complications avaient des complications métaboliques plus graves que les patients qui n'ont pas des complications.

En conclusion : l'hyperglycémie et l'insulino-résistance à long terme sont associées à de nombreuses complications organiques touchant les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. À défaut de prévenir le diabète lui-même, il est important d'en prévenir les complications par un contrôle métabolique optimisé précoce, par une surveillance standardisée prenant en compte les méfaits liés à l'hyperglycémie et à la metformine.

Mots Clés : Diabète de type 2, Metformine

### Abstract:

Type 2 diabetes is a progressive pathology involving complex physiopathological mechanisms leading to a state of chronic hyperglycemia, whose management requires not only trying to obtain a satisfactory glycemic control but also to control the risk factors often associated with high blood pressure. In addition to hygieno-dietary measures, pharmacological treatment is often essential to control blood sugar levels, the therapeutic objective being to limit the risk of chronic complications.

The main objective of this study is to examine the impact of type 2 diabetes (T2DM) on the health of individuals and to evaluate the effectiveness of metformin in patients with T2DM, both those with complications and without complications. By analyzing some hematological and biochemical parameters (glycaemia, glycated hemoglobin, LDL, HDL cholesterol creatinine and urea) and oxidative stress parameters (MDA, CAT, GSH, PC).

This study involves 30 type 2 diabetics with complications and 30 type 2 diabetics without complications. The results show that the presence of several diseases associated with diabetes

can worsen diabetes, patients who have complications had more serious metabolic complications than patients who do not have complications.

In conclusion: long-term hyperglycemia and insulin resistance are associated with many organic complications affecting the eyes, kidneys, nerves and vessels. Failing to prevent diabetes itself, it is important to prevent its complications by early optimized metabolic control, by standardized monitoring taking into account the harmful effects associated with both hyperglycemia and metformin.

Keywords: Type 2 diabetes, Metformin

### الملخص:

مرض السكري من النوع 2 هو مرض مرضي تدريجي ينطوي على آليات فيزيولوجية معقدة تؤدي إلى حالة من فرط سكر الدم المزمن، التي تتطلب إدارتها ليس فقط محاولة الحصول على السيطرة الجليدية المرضية ولكن أيضا للسيطرة على عوامل الخطر التي وبالإضافة إلى التدابير الصحية - الغذائية ، غالبا ما يكون العلاج الدوائي ضروريا لمراقبة .غالبا ما ترتبط بارتفاع ضغط الدم مستويات السكر في الدم ، والهدف العلاجي هو الحد من خطر المضاعفات المزمنة

لهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو فحص تأثير مرض السكري من النوع 2 (T2DM) على صحة الأفراد وتقييم فعالية الميتفورمين في المرضى الذين يعانون من T2DM ، سواء أولئك الذين يعانون من مضاعفات أو الذين لا يعانون من مضاعفات. من خلال تحليل بعض المتغيرات الدموية والكيميائية الحيوية (نسبة السكر في الدم ، الهيموجلوبين السكري ، البروتين الدهني منخفض الكثافة ، كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة ، الكرياتينين واليوريا) ومعايير الإجهاد التأكسدي (PC، GSH ، CAT ، MDA).

تضمنت هذه الدراسة 30 مريضًا بالسكري من النوع 2 يعانون من مضاعفات و 30 مصابًا بالسكري من النوع 2 بدون مضاعفات. أظهرت النتائج أن وجود العديد من الأمراض المرتبطة بمرض السكري يمكن أن يؤدي إلى تفاقم مرض السكري ، حيث يعاني المرضى الذين يعانون من مضاعفات أكثر خطورة من مضاعفات التمثيل الغذائي من المرضى الذين لا يعانون من مضاعفات.

في الختام: يرتبط ارتفاع السكر في الدم على المدى الطويل ومقاومة الأنسولين بالعديد من المضاعفات العضوية التي تؤثر على العينين والكلى والأعصاب والأوعية الدموية. الفشل في الوقاية من مرض السكري نفسه ، فمن المهم منع مضاعفاته من خلال التحكم المبكر في التمثيل الغذائي ، من خلال المراقبة الموحدة مع الأخذ في الاعتبار الآثار الضارة المرتبطة بكل من ارتفاع السكر في الدم والميتفورمين.