



République Algérienne Démocratique et Populaire.
وزارة التعليم العالي والبحث 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 des Sciences de la Terre
et de l'Univers.
Département de Biologie.



Mémoire

Présenté par
Mme Kaouadji Sara

En vue de l'obtention du
Diplôme : de Master

Option

Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**La prévalence de l'hypovitaminose D et son impact sur la
résistance à l'insuline chez des diabétiques de type 2 dans la
ville de Tlemcen**

Soutenue le 25/06/2023, devant le jury :

Présidente : Mme Merzouk Hafeda
Examinatrice : Mme Tabet Helal Sana
Encadrant : Mme Dennouni-Medjati Nouria

Pr. Université de Tlemcen
Pr. Université de Tlemcen
Pr. Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Résumé

La carence en vitamine D est souvent associée aux maladies cardiovasculaires, à l'ostéoporose, au diabète de type 2 (DT2) et au rachitisme.

Objectifs : L'objectif de ce travail est d'étudier le statut en vitamine D chez des diabétiques de type 2 de la ville de Tlemcen et d'évaluer l'impact de l'hypovitaminose D sur l'insulino-résistance.

Méthode : C'est une étude transversale observationnelle qui s'est déroulée dans la polyclinique de Sidi Chaker (EPSP Tlemcen).

Résultats : 38 personnes atteintes de DT2 dans la ville de Tlemcen ont participé à l'étude. Nous avons constaté une prévalence de l'hypovitaminose D de 60,53%, avec une moyenne d'âge de $57,79 \pm 12,08$ ans. L'étude analytique a montré des corrélations significatives entre la vitamine D, la glycémie et les complications macro-angiopathiques, mais aucun impact sur les indices d'insulino-résistance.

Conclusion : l'hypovitaminose D est prévalent dans la population des diabétiques de type 2 dans la ville de Tlemcen, particulièrement ceux de plus de 45 ans. Elle est significativement corrélée à la glycémie ainsi qu'aux complications du DT2, d'où l'intérêt de la prévention des carences nutritionnelles chez les patients diabétiques par une supplémentation contrôlée.

Mots-clés : hypovitaminose D, diabète de type 2, insulino-résistance, ville de Tlemcen.

Abstract

Vitamin D deficiency is often associated with cardiovascular disease, osteoporosis, diabetes (T2D) and rickets.

Objectives: The objective of this work is to study the vitamin D status in type 2 diabetics in the city of Tlemcen and to assess the impact of hypovitaminosis D on insulin resistance.

Method: It is an observational cross-sectional study that took place in the polyclinic of Sidi Chaker (EPSP Tlemcen).

Results: 38 people with T2DM in the city of Tlemcen participated in the study. There was a prevalence of hypovitaminosis D of 60.53% with an average age of 57.79 ± 12.08 years. Significant correlations were found between vitamin D, blood glucose and macroangiopathic complications, but no impact on insulin resistance indices.

Conclusion: hypovitaminosis D is very common in the population of type 2 diabetics in the city of Tlemcen, particularly those over 45 years old. It is significantly correlated with glycaemia as well as with the complications of T2DM, hence the importance of preventing nutritional deficiencies in diabetic patients through controlled supplementation.

Keywords: hypovitaminosis D, type 2 diabetes, vitamin D, city of Tlemcen.

ملخص

غالبًا ما يرتبط نقص فيتامين (د) بأمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام ومرض السكري والكساح.
الأهداف: الهدف من هذا العمل هو دراسة حالة فيتامين (د) لدى مرضى السكري من النوع 2 في مدينة تلمسان وتقييم تأثير نقص فيتامين (د) على مقاومة الأنسولين.

المنهج: دراسة مقطعية قائمة على الملاحظة التي أجريت في مستشفى سيدي شاعر تلمسان.
النتائج: شارك في الدراسة 38 شخصاً مصاباً بمرض في مدينة تلمسان. كان هناك انتشار لنقص فيتامين بنسبة 60.53% بمتوسط عمر 57.79 ± 12.08 سنة. تم العثور على ارتباطات كبيرة بين فيتامين (د) والجلوكوز في الدم ومضاعفات اعتلال الأوعية الكبيرة، ولكن لا يوجد تأثير على مؤشرات مقاومة الأنسولين.

الخلاصة: نقص فيتامين (د) شائع جداً بين مرضى السكري من النوع الثاني في مدينة تلمسان، وخاصة من هم فوق 45 سنة. يرتبط ارتباطاً وثيقاً بسكر الدم بالإضافة إلى مضاعفات داء السكري، ومن هنا تأتي أهمية الوقاية من نقص التغذية لدى مرضى السكري من خلال المكملات الخاضعة للرقابة.

الكلمات المفتاحية: نقص فيتامين (د)، داء السكري من النوع 2، فيتامين (د)، مدينة تلمسان.

Remerciements

Je remercie **ALLAH**, de m'avoir donnée la force, le courage et la patience durant ces années d'études, pour la réalisation de cette thèse. Mes remerciements s'adressent :

A mon encadrante, **Madame DENNOUNI-MEDJATI Nouria** professeur à l'université de Tlemcen, pour la confiance qu'elle m'a accordée au cours de la réalisation de ce travail de recherche. Je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité. J'espère avoir été digne de la confiance que vous m'avez accordée et que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.

A Madame **Merzouk Hafeda**, professeur à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de soutenance, ensuite pour sa gentillesse, son aide et ses orientations.

A Madame **Tabet Helal Sana**, Docteur en Biologie Moléculaire à l'université de Tlemcen, qui m'as fait l'honneur d'accepter d'examiner ce mémoire. Ensuite pour sa gentillesse, son aide et ses orientations.

A Monsieur **Kalaidji Salim**, je tiens à le remercie pour ses orientations et ses précieux conseils qui m'ont aidé à accomplir ce mémoire.

A Madame **Dr. Bensenane Assia**, médecin généraliste aux urgences de la wilaya de Tlemcen, tu m'as été d'un grand secours dans cette étude, c'est grâce à toi que j'ai pu recueillir les données et c'est aussi grâce à toi que j'ai fini ce mémoire.

A Monsieur **Dr. MEGHERFI**, médecin coordinateur de la polyclinique Sidi Chaker, je le remercie infiniment d'avoir accepté de validé mon stage qui a duré du 12 au 26 Mars 2023. Je lui suis très reconnaissante pour toutes formes d'aides qu'il m'avait accordés.

A Madame **Dr. Berrahmoune**, médecin interniste de la polyclinique Sidi Chaker, je tiens à la remercie pour toutes aides apportées ainsi que pour le temps qu'elle m'a accordé.

Aux médecins généralistes de la polyclinique Sidi Chaker : **Dr. Bel-Mostifa** et **Dr Belahouel**, je tiens à vous remercie de toutes formes d'aides que vous avez apportées dans cette étude.

A Monsieur **Dr. Baouche Ahmed**, Professeur en médecine, je tiens à le remercie pour la séance qu'il nous a fait dans le labo central au service biochimie du CHU à Tlemcen, il nous a expliqué et montrer comment se fait le dosage de la vitamine D. Je lui suis très reconnaissante.

A Mesdames **Bellahreche Nassima** et **Youcef Hadjira**, des internes en pharmacie, je vous remercie tout d'abord pour le temps que vous m'avez accordés ainsi que votre gentillesse et vos précieux conseils.

Dédicaces

Ce mémoire est le fruit d'un long trajet plein de contraintes, mais aussi de la vivacité et de persévérance, un parcours qui a commencé d'un pas, un rêve et qui s'achève par un titre honorable celui d'un Master en Biologie moléculaire et cellulaire.

A la femme qui m'a mis au monde,

Ma chère mère, la femme qui m'a élevée, qui m'as appris les fondements de cette vie, qui parfume mon existence. Tu m'as soutenu et encouragé durant toutes ces années d'étude, tu es la lumière qui illumine ma vie et la source de tous mes efforts. A toi chère mère, que tu trouves dans ces mots le témoignage de mon amour et ma gratitude. Je t'aime maman

A mon père, mes deux frères (Slimane) et (Ahmed) et ma sœur (Hafsa),

Que vous trouviez ici l'expression de mon amour et ma reconnaissance pour le soutien que vous m'éprouvez, merci d'avoir été là pour moi. Je vous aime fort.

A mes grands-parents, mes tantes, mes oncles et mes cousins (es),

Merci pour votre soutien, je vous aime.

A mes chères amies,

A Lilia Chiraz S, Ghizlene M, Sarah KT, Ferial BH, Narimen Z, Lamis S, Dalal TB, Meriem M, Nihel TB, Narimen HA, Aouatef B, Rania KZT : votre soutien était infaillible, votre bonne humeur et vos délires ne peuvent être qu'une source d'énergie pour moi. Je vous aime.

A toutes les personnes proches de moi, tous mes amis et mes collègues

Table des matières :

Résumés	I
Remerciements	II
Dédicaces	III
Liste des abréviations	IV
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Partie 1	
Introduction générale	1
Partie 2	
1. Matériel et méthode	7
1.1. Type et intérêt de l'étude	7
1.2. Population étudiée	7
1.3. Sources et recueil des données	7
1.4. Le dosage de la vitamine D par la technique ELISA	7
➤ Le principe de la technique de dosage	8
1.5. Méthode de calcul de l'indice TyG, l'indice TyG-IMC et l'indice Tg / HDL-C... ..	10
1.6. Traitement statistique	10
Partie 3	
1. Résultats	11
1.1. Caractéristiques générales de la population d'étude	11
1.2. Taux de la vitamine D	12
1.3. Association du taux de vitamine D avec les différents paramètres	14
➤ Association du taux vitamine D avec les complications du DT2	15
2. Discussion	16
Conclusion	18
Annexes	19
Références bibliographiques	21

Liste des abréviations :

ADO : antidiabétique oral (albumine : protéine produite par le foie).

AVC : Accident vasculaire cérébral.

CDMaA : complications diabétiques macro-angiopathies.

CDMiA : complications diabétiques micro-angiopathies.

CYP : cytochromes P450.

DT2 : Diabète de type 2.

ELISA : dosage immuno-enzymatique sur support solide.

GLUT4 : transporteur de glucose 4.

HbA1c : hémoglobine glyquée.

HDL : lipoprotéine de haute densité.

HRP : Horseradish peroxidase.

HTA : hyper-tension artérielle.

IR : insulino-résistance.

LDL : lipoprotéine de basse densité.

MAb : anticorps monoclonal.

PPAR γ : proliférateurs de peroxysomes, peroxisome proliferator-activated receptor.

PTH : parathormone, hormone parathyroïdienne, parathyrine.

TA : tension artérielle.

Tg / HDL-C : Indice de rapport triglycérides / cholestérol des lipoprotéines de haute densité.

TSH: thyroid stimulating hormon, hormone thyroïdienne, thyroïdostimuline.

TyG : indice triglycérides-glucose.

VDBP : vitamine D binding proteine, protéine de transport de la vitamine D.

VDRE : élément de réponse à la vitamine D.

VDR : récepteur de la vitamine D.

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D.

1,25(OH)2D : 1,25-di-hydroxyvitamine D.

Liste des figures :

-Figure 01 : Méthode de dosage de la vitamine D.

-Figure 02 : Représentation des 3 classes de l'IMC (Kg/m²) dans notre population.

-Figure 03 : Prévalence de l'hypovitaminose D chez la population d'étude.

Liste des tableaux :

-Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude.

-Tableau 2 : Caractéristiques des deux groupes d'étude selon le taux de la vitamine D.

-Tableau 3 : Corrélation de Pearson entre le taux de la Vitamine D et les différents paramètres.

-Tableau 4 : Association de la Vitamine D et les complications du diabète de type 2.

Partie 1 :
Introduction générale

Introduction générale :

Les nombreux bénéfices de la vitamine D sur la santé ont dominé le monde des suppléments ces dernières années. L'intérêt de la communauté scientifique a commencé quand Elmer McCallum démontre que l'huile de foie de morue prévient encore le rachitisme après une totale destruction de sa vitamine A, il en déduit qu'elle contient une autre substance qu'il désigne sous le nom de vitamine D en 1922 (**DOUIB, et al. 2022**).

La vitamine D, appelée calciférol est à la fois un micronutriment et une hormone. C'est une vitamine liposoluble essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. C'est la forme active de cette vitamine, la 1,25-dihydroxyvitamine D qui augmente la capacité d'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin, diminue sa fuite urinaire et mobilise le calcium osseux (**Tissandié, et al. 2006a**). De plus, des études en laboratoire montrent que la vitamine D peut réduire la croissance des cellules cancéreuses, aider à contrôler les infections et réduire l'inflammation. De nombreux organes et tissus ont des récepteurs pour la vitamine D, ce qui suggère des rôles importants au-delà de la santé des os (**Brown, et al. 1999**).

Agissant à la fois sur l'immunité innée et acquise, cette vitamine permet d'augmenter l'activité antimicrobienne, en lien avec les macrophages et les monocytes. Cet effet a notamment été rapporté dans le traitement de la tuberculose où une supplémentation en huile de foie de morue aurait une action antimicrobienne contre l'agent pathogène, *Mycobacterium tuberculosis* (**Priehl, et al. 2013**). En ce qui concerne l'immunité acquise, elle augmente l'apoptose des cellules B et réduit la production d'immunoglobulines de type G et M. Enfin, elle joue un rôle important sur la réponse des lymphocytes T à travers la stimulation ou l'inhibition de cytokines. Autrement dit, la vitamine D possède un rôle immuno-modulateur important et serait garante de notre homéostasie immunitaire (**Dimitrov and White 2017**).

La biosynthèse de cette vitamine est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol pour produire la pré-vitamine D, qui est isomérisée en cholécalciférol (ou vitamine D3). Son activation en 25(OH)D est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales (**Brown, et al. 1999**).

La vitamine D subit une première transformation au niveau du foie, appelée hydroxylation sur le C25 donnant la 25(OH)D ou encore dite calcidiol. Elle circule ensuite dans le sang, grâce à la protéine de transport qu'on appelle VDBP (vitamine D binding proteine), pour rejoindre l'organe où elle va exercer son action (**Gil, et al. 2018**). Parmi ces organes, on retrouve les reins, les intestins, les os et les parathyroïdes (**COGNÉE 2013**). D'autres sites d'action ont été

identifiés : l'épiderme où elle participe au maintien de l'intégrité du tissu en agissant sur la synthèse d'involucrine, une protéine majeure de la membrane cornée des kératinocytes ; le système nerveux central où elle assure une action protectrice par la synthèse de facteurs neurotrophiques (**Leheste, et al. 2003; Tissandié, et al. 2006a**).

L'existence d'un métabolisme de la vitamine D3 propre à ces deux organes fait suspecter une action autocrine et/ou paracrine dans ces tissus (**Garcion, et al. 2002; Miller and Portale 2000; Schuessler, et al. 2001**). La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D₃) forme biologiquement active (**EL KHASMI, et al.**). Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25(OH)₂D₃ plasmatique (**Miller and Portale 2000**). Cela se fait grâce à la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase qui est un enzyme ou encore un complexe incluant un cytochrome p450 spécifique : CYP27B1. Le calcitriol induit un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase (**PAR and DE**). La production quotidienne chez l'homme de la 1,25(OH)₂D est estimée entre 0.3 et 1mcg /jour avec une demi vie dans le sérum égale à 4 heure (**Esterle 2010; Tsiaras and Weinstock 2011**).

Peu d'aliments sont naturellement riches en vitamine D3, bien que certains aliments soient enrichis en vitamine, comme les produits laitiers et les céréales (**Benedik 2022**). Les meilleures sources sont la chair des poissons gras et les huiles de foie de poisson. De plus petites quantités se trouvent dans les jaunes d'œufs, le fromage et le foie de bœuf. Certains champignons contiennent de la vitamine D2 ; en outre, certains champignons vendus dans le commerce contiennent des quantités plus élevées de D2 en raison d'une exposition intentionnelle à de grandes quantités de lumière ultraviolette (**Benedik 2022**).

L'apport nutritionnel recommandé pour les adultes de 19 ans et plus est de 600 UI (15 µg/ jour) pour les hommes et les femmes, et pour les adultes de plus de 70 ans, il est de 800 UI (20 µg/ jour). Le niveau d'apport supérieur tolérable est l'apport quotidien maximal peu susceptible de causer des effets nocifs sur la santé pour les adultes et les enfants de 9 ans et plus est de 4 000 UI (100 µg) (**Houde-Nadeau 1997**).

Toutefois, les rayons ultraviolets pouvant causer le cancer de la peau, il est important d'éviter une exposition excessive au soleil (**Jäpelt, et al. 2013**). On estime qu'au printemps et en été une exposition de 10 à 20 minutes par jour est suffisante. En été, on estime que le corps fabrique en 20 minutes environ 10 000 UI de vitamine D. Par contre en hiver, souvent plus de 2 heures

d'exposition au soleil par jour est nécessaire. L'exposition doit avoir lieu au moins de 2 à 3 fois par semaine. Le moment le plus propice de la journée pour l'absorption des rayons UV est entre 11h et 14h (**Lacroix, et al. 2014**).

Les deux formes principales de la vitamine D ; D 2 (ergocalciférol) et D 3 (cholécalfiérol), sont bien absorbées dans l'intestin grêle. L'absorption se fait par simple diffusion passive et par un mécanisme faisant intervenir des protéines porteuses de la membrane intestinale (**Silva and Furlanetto 2018**).

Physiologiquement inertes, la vitamine D2 et la vitamine D3 sont oxydées dans le foie par la 25-hydroxylase (CYP2R1). Dans le calcul de l'apport exogène en vitamine D, la contribution du 25-OH-D naturellement présent dans les aliments est largement sous-estimée. La 25-OH-D2 et la 25-OH-D3 existent sous trois formes dans la circulation : libre (<1%), liée à l'albumine (10-15%) et liée à la DBP (D-binding protein) (85-90%) (**Landrier 2014**). Les 25-OH-D2 et 25-OH-D3 biologiquement inactifs sont ensuite convertis au niveau rénal par la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) en la forme la plus active de vitamine D (1,25 di-hydroxyvitamine D ou Calcitriol). Cette hydroxylation ne se produit pas seulement dans les reins, mais peut également se produire dans d'autres tissus et cellules du corps. Le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1), qui convertit la 25-OH-D3 et la 1,25(OH)2D3 en métabolites inactifs 24,25(OH)2D et 1,24,25(OH)3D, puis transformé en un acide calcifiant inactif. Le CYP3A4 dégrade également le calcitriol dans le foie et l'intestin (**Holick 2007**).

La concentration circulante en 1,25(OH)2D3 (vitamine D active) dépend également de son catabolisme. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)2D3 en 1,24,25-trihydroxyvitamine D3 (1,24,25(OH)3D3) qui sont des produits inactifs biologiquement de la vitamine D (**BENAISSA, et al. 2018**), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme (**Chen and Chiang 2003**). La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1) (**Tissandié, et al. 2006b**).

Cette régulation fait intervenir des hormones surtout la parathormone (PTH) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires (**Tissandié, et al. 2006a**). La parathormone

(PTH) : sa sécrétion est inhibée à plusieurs niveaux ; augmentation de la calcémie ionisée via la liaison du calcium par l'intermédiaires de son action sur les VDR parathyroïdiens, par la 25OHD convertie en calcitriol et par une diminution de la phosphatémie. Cette parathormone agit sur l'os, les reins et le tube digestif. Elle exerce un contrôle sur la vitamine D au niveau des reins, en stimulant la 1 α -hydroxylase et en inhibant la 24- α -hydroxylase au niveau du tube proximal (**Souberbielle 2012**).

La forme active qui est la 1,25(OH)₂D se lie à un récepteur nucléaire VDR, récepteur de la vitamine D, puis cet ensemble va se fixer sur une portion de l'ADN nucléaire appelé élément de réponse à la vitamine D (VDRE) entraînant la régulation de l'expression de divers gènes (**JC 2009**).

La 1,25(OH)₂D (calcitriol) se lie au récepteur hormonal intracellulaire VDR dans le noyau, entraînant l'activation et la répression de certains gènes. Au niveau intestinal, il augmente l'absorption intestinale du calcium (Ca) par les canaux TRPV6 et du Phosphore (P) par les canaux NPT2b (**EL KHASMI, et al.**), le calcitriol augmente leurs résorption osseuse et diminue leur excrétion rénale. Il régule également la production d'insuline et active la fonction des lymphocytes T et B, prévient les maladies inflammatoires de l'intestin et affecte la contractilité du myocarde (**EL KHASMI, et al.**).

Le mécanisme d'action de la 1,25(OH)₂D implique le VDR et diverses voies de signalisation contrôlées par le récepteur membranaire, la protéine disulfure isomérase membre 3 de la famille A (Pdia3) (**Landrier 2014**). Le calcitriol possède également des propriétés anti-hypertensives par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (**Li 2011**) et peut prévenir l'athérosclérose et même favoriser la réparation endothéliale des cellules musculaires lisses vasculaires (**Norman and Powell 2014**).

Le VDR est ubiquitaire, détecté dans les kératinocytes, fibroblastes, les cellules Béta du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les lymphocytes T de la peau, les cellules du système immunitaire cutané. Il existe un polymorphisme du VDR responsable d'une susceptibilité individuelle aux effets biologique de la vitamine D (**Moon, et al. 2005**).

L'action non génomique est capable d'agir de façon très rapide sur les tissus cibles comme les ostéoblastes, en activant les voies de signalisation impliquant les protéines kinase A et C ainsi que la PLC par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié différent du VDR (**Huhtakangas, et al. 2004**).

La prévalence globale de l'hypovitaminose D est démontrée par de nombreuses études à travers le monde. Ceci a certainement amené les médecins à prescrire de plus en plus fréquemment le dosage de cette vitamine-hormone et les laboratoires à s'équiper de techniques automatisées.

De même, l'incidence croissante du diabète de type 2 a également attiré l'attention avec environ 400 millions de personnes actuellement touchées, et ce nombre devrait atteindre 642 millions d'ici à 2040 (**Edition ; Gupta, et al. 2017**). À mesure que les taux de diabète de type 2 continuent à augmenter, il est urgent de trouver des moyens efficaces de lutter contre cette maladie. Il a été prouvé scientifiquement que la supplémentation en cette vitamine pourrait réduire le risque du diabète chez les patients atteints de pré-diabète (**Pittas, et al. 2023**).

Il a été révélé dans une étude transversale au Brésil que la carence en vitamine D, est associée à des taux de glycémie élevés (**Cunha-Borges, et al. 2019**). Les chercheurs ont noté une diminution de l'expression du récepteur vitaminique chez les diabétiques (**Morró, et al. 2020**). Alors que dans les îlots pancréatiques de souris atteintes de diabète de type 1 et de type 2, la surexpression du récepteur dans les cellules β réduit la maladie (**Morró, et al. 2020**). La forme active de la vitamine D via ses récepteurs directement ou via la régulation du calcium intracellulaire aide à sécréter l'insuline (**Boucher, et al. 1995; Orwoll, et al. 1994**). La vitamine D augmente la sensibilité à l'insuline par son effet sur ses récepteurs des cellules musculaires en augmentant l'effet sur le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) et l'influence sur la régulation du calcium extracellulaire (**Kumar, et al. 1994; Mak 1998; Nagpal, et al. 2009; Pinelli, et al. 2010; Scragg, et al. 1995**). Par conséquent, la vitamine D peut affecter la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline, les deux pathogénèses du diabète de type 2. La prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de diabète et de pré-diabète est élevée (**Scragg, et al. 1995; Scragg, et al. 2004**).

Les cellules Béta pancréatiques possèdent une activité 1-alpha-hydroxylase qui permet l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1.25(OH) $_2$ D $_3$ ou appelé calcitriol, ce dernier peut agir sur les cellules pancréatiques (**Vivien 2013**). Il va intervenir dans la croissance des cellules bêta et la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène. Des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline (**Palomer, et al. 2008**).

De façon indirecte, la vitamine D a une action sur la sécrétion d'insuline via la voie de régulation du taux de calcium et des flux calciques transmembranaires au niveau des cellules béta pancréatiques (**Vivien 2013**).

La vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement médié par le calcium (**Schwalfenberg 2007**). En effet, celui-ci est étroitement régulé et ses concentrations intracellulaires doivent être maintenues dans une plage extrêmement étroite pour l'action optimale de l'insuline sur différents tissus cibles, tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux. Les modifications des concentrations intracellulaires du Ca² peuvent entraîner une résistance périphérique à l'insuline par altération de la transduction de son signal, avec une diminution de l'activité et de l'externalisation du transporteur de glucose-4 (GLUT4) (**Holick, et al. 2007**).

Les liens entre la vitamine D et le diabète de type 2 pourrait également être expliqués par des effets au niveau génétique ; le récepteur VDR fait l'objet d'un polymorphisme génétiquement important, il a été mis en évidence un VDR non fonctionnel chez les souris ce qui a eu pour conséquences une altération de la tolérance au glucose pour les cellules périphériques et une diminution pour les cellules pancréatiques de leur capacité à sécréter de l'insuline (**Zeitz, et al. 2003**).

Chez l'homme, il semblerait que certaines variantes de ce récepteur prédisposent effectivement au développement d'un diabète de type 2 (**Palomer, et al. 2008**). Il existe de nombreuses preuves suggérant un rôle de la vitamine D au niveau des cellules β de Langerhans notamment dans la sécrétion d'insuline, qui comprennent la présence des récepteurs à la vitamine D, de la 1- α -hydroxylase (**Bland, et al. 2004**), ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D (**Palomer, et al. 2008**). De plus, 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 et au DT2. La réplétion 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 (**Palomer, et al. 2008**).

Le mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse de l'insuline impliquerait son rôle important dans la régulation du calcium extracellulaire et du flux de calcium à travers la cellule nécessaire aux endo-peptidases qui convertissent la pro-insuline en insuline. De plus, le calcium est non seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline mais

également à la glycolyse dans les cellules B qui joue un rôle dans la régulation de la concentration de glucose circulant. La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules β (**Palomer, et al. 2008; Pittas, et al. 2007**).

Cependant les résultats portés sur ce sujet ne semblent pas unanimes et les recherches associant l'hypovitaminose D au diabète sont toujours d'actualité.

Objectif

Pour asseoir cette hypothèse qui associe l'hypovitaminose D au diabète de type 2, nous évaluerons le statut vitaminique D de 38 patients diabétiques de la population de la ville de Tlemcen. Une étude observationnelle transversale est entreprise à partir des relevés de valeurs de vitamine D au niveau de la polyclinique ROUAG et du laboratoire central au service de biochimie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen. Elle nous permettra de jeter les bases d'une réflexion sur l'étendue de l'hypovitaminose D dans cette région et sur l'intérêt d'un dépistage systématique ainsi que la relation entre la résistance à l'insuline et la carence en vitamine D. A cette fin, l'indice triglycéride-glucose (TyG) a été corrélé au taux de vitamine D.

Partie 2 :
Matériel et méthodes

Matériel et méthodes :

1. Type et intérêt de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle, menée auprès de la population de la wilaya de Tlemcen. Elle s'est déroulée du 12 au 26 mars 2023.

Elle a pour but d'étudier la relation entre l'insulino-résistance et la vitamine D chez les patients atteints de diabète de type deux dans la wilaya de Tlemcen.

2. Population étudiée :

L'échantillon considéré comprenait 38 sujets diabétiques de type 2.

Certains dosages ont été réalisés dans le laboratoire central du CHU de Tlemcen alors que d'autres ont été réalisées dans des laboratoires privés.

-Critères d'inclusions : patients atteints par le DT2, non supplémentés en vitamine D, être de la ville de Tlemcen.

-Critères d'exclusions : patients atteints de diabète de type 1, maladies du foie, cœliaques ou cancer, supplémentation en vitamine D.

3. Sources et recueil des données :

La collecte des informations a été faite en utilisant un questionnaire comprenant divers items, entre autre : l'âge, le sexe, taille, poids ainsi que le bilan biochimique quand il est disponible (voir annexes).

Le dossier médical des patients était un autre support de toutes données supplémentaires concernant d'autres comorbidités, les antécédents personnels, familiaux.

4. Le dosage de la vitamine D par la technique ELISA :

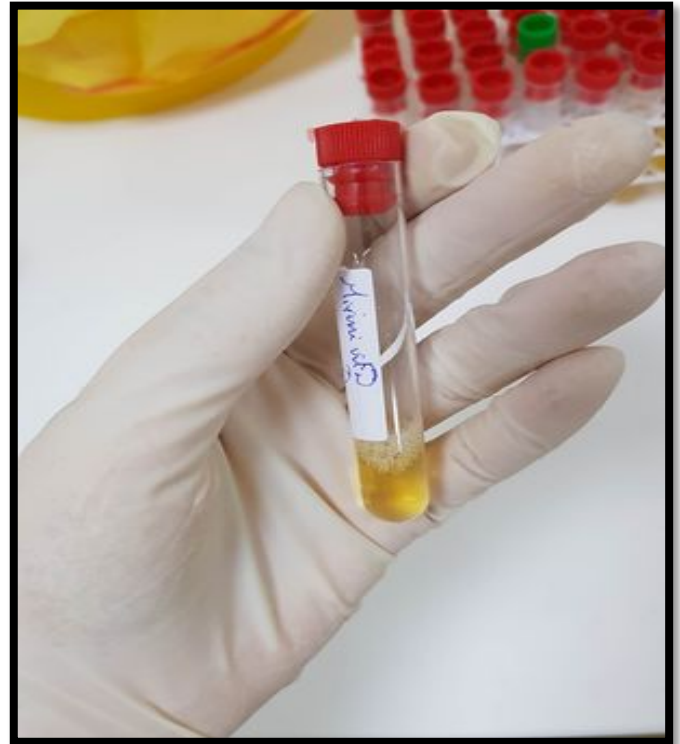
Pour les dosages de Vit D faits au niveau du laboratoire central, la technique est la suivante : Les prélèvements sanguins sont faits le matin à jeun. Quatre mL de sang est recueilli dans des tubes héparines BD Vacutainer avec bouchon Hemogard, les échantillons sont centrifugés à 4000 tours/mn pendant 5 minutes. Puis à l'aide d'une micropipette on prélève le surnageant. Ainsi les tubes seront prêts pour un dosage par ELISA. Des aliquotes de 25µL de plasma sont mis dans des plaques de micro-titration codés aux noms des patients.

➤ **Le principe de la technique de dosage :**

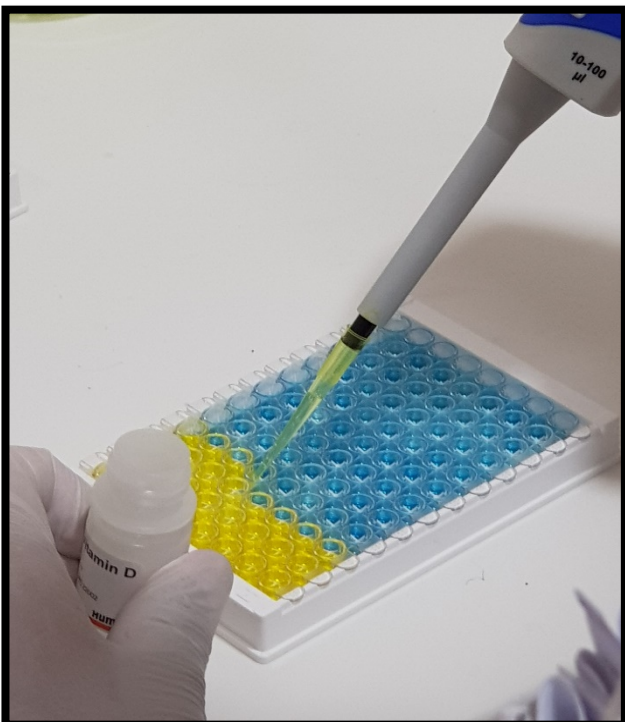
La 1,25(OH)₂D ou la 25(OH)D ELISA est un dosage immuno-enzymatique en phase solide réalisé sur des plaques de micro-titration à usage professionnel. Lors d'une première étape d'incubation à température ambiante, la vitamine D 25-OH totale (D2 et D3) présente dans les calibrateurs contrôles et échantillons est dissociée de ses protéines sériques liant à un anticorps monoclonal (mAb) spécifique. Après une étape de lavage une quantité définie de biotine marquée 25-OH-Vitamine D en présence de streptavidine peroxydase de raifort (HRP ; Horseradish peroxidase), entrent en compétition avec la 25 OH Vitamine D2 et la 25-OH Vitamine D3 liées aux paratopes de l'anticorps monoclonal spécifique. Après une nouvelle incubation à température ambiante, la plaque de micro-titration est lavée pour arrêter la réaction de compétition. Maintenant, le substrat est ajouté et incubé. La réaction de coloration est stoppée par addition de solution stop, la couleur vire du bleu au jaune. Ensuite, la microplaque est lue à la longueur d'onde appropriée (450 nm). La quantité de produit de réaction formé est déterminée par colorimétrie en mesurant l'absorbance qui est inversement proportionnelle à la concentration totale en 25-OH Vitamine D (D2 et D3). Une courbe d'étalonnage est tracée et les concentrations totales de 25-(OH) vitamine D (D2 et D3) des échantillons sont déterminées par interpolation à partir de la courbe d'étalonnage (**Figure 1**).



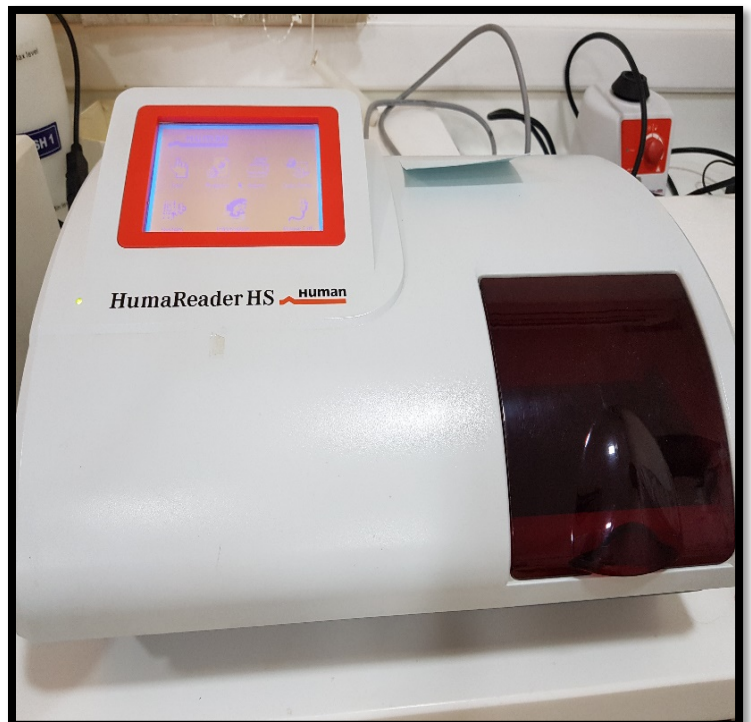
Etape 1 : prélèvement sanguin, le sang est mis dans les tubes héparines BD Vacutainer avec bouchon Hemogard (vert).



Etape 2 : à l'aide d'une micropipette, le surnageant est mis dans des tubes prêts pour le dosage.



Etape 3 : la couleur vire du bleu au jaune par l'addition de solution stop.



Etape 4 : la lecture se fait sur ce lecteur de microplaques ELISA.

Figure 1. Méthode de dosage de la vitamine D

5. Méthode de calcul de l'indice TyG, l'indice TyG-IMC et l'indice Tg / HDL-C :

L'indice TyG ou encore appelé l'indice triglycérides-glucose est un marqueur de substitution facilement accessible de la résistance à l'insuline, une voie importante dans le développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (**Lopez-Jaramillo, et al. 2023**). Il est calculé comme suit : l'indice TyG = $\ln [\text{Triglycérides (mg/dl)} \times \text{glycémie à jeun (mg/dl)} / 2]$ (**Jin, et al. 2018**).

L'indice TyG-IMC ou l'indice de masse corporelle triglycéride-glucose est un indicateur facilement disponible et cliniquement significatif de la résistance à l'insuline (IR) (**Song, et al. 2022**). C'est un nouveau paramètre lié à l'obésité qui a été développé ces dernières années et il est obtenu en multipliant TyG avec l'IMC, sa formule est : $\text{TyG-IMC} = \text{IMC} \times \text{TyG}$ (**Jiang, et al. 2021; Wang, et al. 2021a; Wang, et al. 2021b; Xing, et al. 2022; Zhang, et al. 2017**).

L'indice Tg / HDL-C est le rapport triglycérides / cholestérol des lipoprotéines de haute densité. Il a été associé à la résistance à l'insuline et aux maladies cardiovasculaires (**McLaughlin, et al. 2005; Salazar, et al. 2014**).

6. Traitement statistique :

Les informations collectées ont été saisies sur fichier Excel 2016, les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel MINITAB/version 19. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écart types, leurs comparaisons ont été réalisées à l'aide du test « *t* » de Student et les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage, leurs comparaisons ont été réalisées par le test Khi-deux. On a les valeurs de la vitamine D en 2 groupes :

✚ < 30 (ng/ml) ou (UI) qui représente la carence en vitamine D.

✚ ≥ 30 jusqu'à 100 (ng/ml) ou (UI) qui représente des valeurs normales en vitamine D.

On a effectué des analyses d'association entre la vitamine D et les autres paramètres. A cette fin, le test paramétrique de la corrélation de Pearson a été effectué.

✚ Une valeur de $P < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Partie 3 :
Résultats et discussion

1. Résultats :

1.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

L'échantillon d'étude comprend 38 patients diabétiques de la ville de Tlemcen, d'une moyenne d'âge de $57,79 \pm 12,08$ ans, dont 57,89% sont de sexe féminin et 42,11% de sexe masculin. La moyenne de taille (m) et de poids (Kg) sont dans l'ordre qui suit : $1,72 \pm 0,11$ (m) et $70,47 \pm 12,93$ (Kg). Pour ce qui est de la tension artérielle (TA), la moyenne est de $130/60 \pm 25,2/52,68$ (mm Hg), la moyenne d'IMC est $23,73 \pm 3,42$ (Kg/m²) et la moyenne du taux de dosage de la vit D est $24,81 \pm 16,42$ (UI).

L'échantillon est composé de 68,42% de retraités et de 31,58% qui avaient une profession. Environ 71,05% étaient sous insulinothérapie contre seulement 28,95% traités avec les antidiabétiques oraux (ADO) (**tableau 1**).

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Caractéristiques	Patients diabétiques
Age (ans)	$57,79 \pm 12,08$
Sexe (%) :	
Homme	42,11
Femme	57,89
Taille (m)	$1,72 \pm 0,11$
Poids (Kg)	$70,47 \pm 12,93$
Indice de masse corporelle (IMC)	$23,73 \pm 3,42$
La tension artérielle (TA) (diastolique/systolique) (mm Hg)	$130/60 \pm 25,2/52,68$
Taux du dosage de la vitamine D (UI)	$24,81 \pm 16,42$
Profession (%)	
Avec profession	31,58
Retraités	68,42
Traitements antidiabétiques (%)	
ADO	28,95
Insuline ou ADO + Insuline	71,05

ADO : antidiabétiques oraux ; TA : tension artérielle (diastolique/systolique) (mm Hg)

Après avoir calculé l'indice de la masse corporelle de notre population d'étude, on a réparti nos résultats selon les 3 classes d'IMC : 15,79% avait un IMC normal, 50,00 % sont en surpoids et 34,21% sont obèses (**Figure 2**).

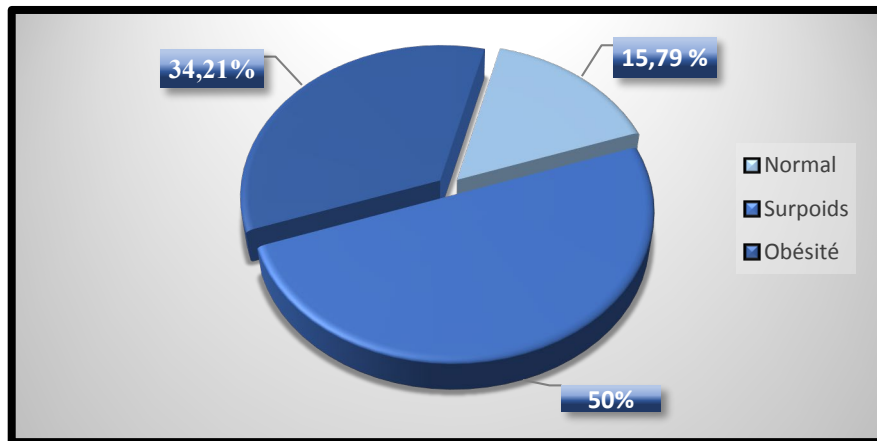


Figure 2 : Représentation des 3 classes de l'IMC (Kg/m²) de la population d'étude

1.2 Taux de la vitamine D

Plus de la moitié de la population d'étude ont une carence en vitamine D avec 60,53%, contre seulement 39,47% qui ont un taux normal ($P < 0,005$) (**Figure 3**). Le tableau 2 résume les caractéristiques d'étude chez les deux groupes répartis selon le taux en Vit D. Dans le groupe 1, présentant une hypovitaminose D, 43,50% sont des hommes et 56,50% des femmes avec une moyenne d'âge de $57,00 \pm 11,00$ ans. Alors que pour le groupe 2 présentant un taux adéquat en Vit D, la moyenne d'âge est de $59,00 \pm 14,00$ ans. Les hommes représentent 40,00% de ce groupe et les femmes 60,00%.

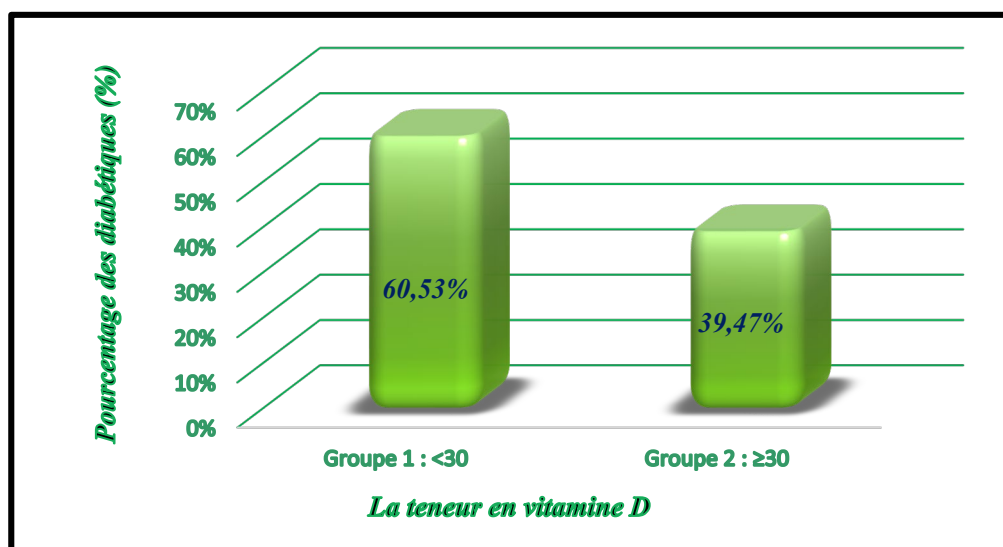


Figure 3 : Prévalence de l'hypovitaminose D chez la population d'étude

L'IMC chez le groupe 1 était inférieur à 25 Kg/m² dans 69,60% des patients, alors que 30,40% avait un IMC supérieur à 25 Kg/m², avec une moyenne de 23,26 ± 3,75 Kg/m². Dans le groupe deux, la moyenne était de 24,46 ± 2,80 Kg/m², 60,00% des patients présentaient un IMC inférieur à 25 et 40,00% supérieur à 25 (P = 0,396).

En ce qui concerne le traitement antidiabétique chez les patients carencés en vitamine D, 30,43% étaient sous ADO, alors que 69,57% étaient sous insuline. Chez les patients ayant un taux normal, 26,67% utilisaient un ADO et 73,33% étaient sous insuline (P = 0,802). Pour les complications diabétiques macro-angiopathiques (CDMaA), 56,50% du groupe 1 étaient touchés contre 6,70% des patients ayant un taux normal (P = 0,002). En ce qui concerne les complications diabétiques micro-angiopathiques (CDMiA), 60,87% des carencés étaient touchés contre 66,67% du groupe 2 (P = 0,495).

Le groupe 1 présentait une HTA dans 52,17% des patient. Pour le groupe 2, 33,33% étaient touchés (P = 0,210). De même que la dyslipidémie concernait 34,78% du groupe 1 et 26,67% du groupe 2 (P = 0,437). Parmi les patients carencés, 39,13% souffraient de cardiopathie contre 33,33% du groupe 2 (P = 0,495). Pour l'ostéoporose, 26,08% des carencés étaient touchés alors qu'aucun n'en souffrait dans le groupe 2 (P = 0,037). 34,78% de carencés souffraient de dys-parathyroïde contre 33,33% du groupe 2 (P = 0,604).

En ce qui concerne le bilan biologique, la glycémie était plus élevée dans le groupe 1 par rapport à celle du groupe 2 (P = 0,027), alors que l'hémoglobine n'était pas significativement différente. Il en était de même pour les triglycérides qui n'étaient pas significativement différents. Pour le HDL, le groupe 2 présentait un taux significativement plus élevé (0,65±0,20 g/L versus 0,50±0,26 g/L du groupe 1), alors que le LDL n'était pas significativement différent chez les deux groupes. En ce qui concerne le cholestérol total, la moyenne était significativement différente entre les deux groupes (2,17±0,65 g/L chez le groupe 1 et 1,81±0,39g/L chez le groupe 2). Le taux calcique n'était pas significativement différent chez les deux groupes, de même que la TSH.

Tableau 2. Caractéristiques des deux groupes d'étude selon le taux de la vitamine D

Paramètres	Groupe 1	Groupe 2	P
N (%)	60,53	39,47	<0,005
Age (ans)	57,00 ± 11,00	59,00 ± 14,00	0,643
Sexe (%)			
Homme	43,50	40,00 %	0,551
Femme	56,50	60,00	
IMC (Kg/m²)	23,26 ± 3,75	24,46 ± 2,80	0,265
IMC (%)			
Inférieur à 25	69,60	60,00	0,396
Supérieur à 25	30,40	40,00	
Traitements anti-diabète (%)			
ADO	30,43	26,67	0,802
Insuline ou les deux	69,57	73,33	
^aCDMaA (%)			
Oui	56,50	6,70	0,002
Non	43,50	93,30	
^bCDMiA (%)			
Oui	60,87	66,67	0,495
Non	39,13	33,33	
Hypertension artérielle (%)			
Oui	52,17	33,33	0,210
Non	47,83	66,67	
Cardiopathies (%)			
Oui	39,13	33,33	0,495
Non	60,87	66,67	
Ostéoporoses (%)			
Oui	26,09	0	0,037
Non	73,91	100	
Dys-parathyroïdies (%)			
Oui	34,78	33,33	0,604
Non	65,22	66,67	
Glycémie (g/l)	2,61 ± 1,35	1,72 ± 1,03	0,028
HbA1c (%)	6,27 ± 0,51	6,04 ± 0,48	0,172
Triglycéride (g/l)	1,53 ± 1,23	1,53 ± 0,63	0,679
HDL (g/l)	0,50 ± 0,26	0,65 ± 0,20	0,050
LDL (g/l)	0,70 ± 0,26	0,72 ± 0,30	0,833
Cholestérol (g/l)	2,17 ± 0,65	1,81 ± 0,39	0,042
TSH (mUI/l)	2,63 ± 1,57	2,60 ± 1,39	0,953

^aCDMaA : Complications diabétiques macro-angiopathiques ; ^bCDMiA : Complications diabétiques micro-angiopathies ; ADO : antidiabétiques oraux ; Groupe 1 : vitamine D<30 (UI) ; Groupe 2 : vitamine D≥30 (UI)

1.3 Association du taux de vitamine D avec les différents paramètres

L'étude de l'impact du taux de Vit D sur l'insulino-résistance n'a pas donné de résultats probants. En effet, l'indice TyG est corrélé inversement avec le taux de Vit D de manière non

significative ($P > 0,05$). Quant à l'indice TyG-IMC, on remarque une très faible corrélation ($r = 0,253$ et $P > 0,05$). Il en est de même pour l'indice Tg/HDL-C.

Pour les autres paramètres, nous avons noté une corrélation inverse significative avec la glycémie. Avec le cholestérol, la corrélation inverse était à la limite de la significativité ($P = 0,079$), de même que pour le HDL ($r = 0,299$; $P = 0,067$). Pour la TA diastolique et l'ostéoporose, la corrélation inverse était significative, (**Tableau 3**).

Tableau 3. Corrélation de Pearson entre le taux de la Vitamine D et les différents paramètres

Paramètres	Le coefficient de corrélation r	P
L'indice TyG	-0,253	0,125
L'indice TyG-IMC	0,035	0,763
L'indice Tg/HDL-C	-0,187	0,261
HbA1c (%)	-0,234	0,157
Glycémie (g/l)	-0,458	0,004
Triglycéride (g/l)	0,107	0,522
Cholestérol (g/l)	-0,288	0,080
HDL (g/l)	0,299	0,067
LDL (g/l)	0,174	0,297
Tension artérielle TA (mm Hg)		
Diastolique	-0,43	0,007
Systolique	0,24	0,137
Ostéoporose	-0,337	0,039

➤ **Association du taux de vitamine D avec les complications du DT2**

Les macro et micro-angiopathies sont décrites dans la tableau 4. En corrélant l'AVC avec la vitamine D, on a trouvé une corrélation inverse significative ($r = -0,356$, $P = 0,028$), de même que l'artériopathie des membres inférieurs ($r = -0,430$, $P = 0,007$) (**Tableau 4**).

Tableau 4. Association de la Vitamine D et les complications du diabète

Complications du DT2	Le coefficient de corrélation r	P
Neuropathie diabétique	-0,221	0,183
Néphropathie diabétique	0,161	0,333
Rétinopathie diabétique	-0,048	0,774
AVC	-0,356	0,029
Artériopathie des membres inférieurs	-0,430	0,007
Coronaropathie	-0,224	0,177
HTA	-0,200	0,228

HTA : hypertension artérielle est un état dans lequel la force du sang contre les parois des artères est trop élevée, définie comme une pression $>140/90$ et considéré grave si la pression $>180/120$.

2. Discussion :

Notre étude a été conçue sur la base d'une enquête observationnelle transversale sur 38 diabétiques de la ville de Tlemcen. L'âge moyen des diabétiques est de $57,79 \pm 12,08$ ans avec une prédominance féminine. Ces résultats concordent avec de nombreuses études qui indiquent que le DT2 est plus fréquent chez les adultes âgés de plus de 45 ans et une prévalence plus importante chez les femmes (**Bayna, et al. 2023; BOULTACHE and CHEKROUN 2020; Damoune and Ajdi 2019**). La majorité des patients (71,05%) étaient sous insulinothérapie ce qui suggère que leur diabète avait été mal équilibré.

Concernant l'indice de masse corporelle, sa moyenne est de $23,73 \pm 3,42$, nous avons constaté que 50% des patients étaient en surpoids et 34,21% étaient obèses. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de DiabCare (**Belhadj, et al. 2019**) et l'étude faite dans la wilaya de Tizi-Ouzou (**BOULTACHE and CHEKROUN 2020**). Cependant, ces résultats diffèrent de ceux d'une étude menée à Médéa qui a identifié des classes d'IMC dominées par l'obésité (**YAHIA HELLALI, et al. 2022**).

Pour ce qui est de la tension artérielle, nous avons constaté qu'elle se situe dans les normes avec une moyenne de 130/60 (mm Hg). Cette constatation est en accord avec les recommandations de l'étude canadienne, qui suggère que la TA chez les diabétiques devrait être inférieure à 130/80 (mm Hg) (**Gilbert, et al. 2013**). Par conséquent, la TA de nos patients est conforme à cette recommandation.

Dans notre étude, nous avons divisé les patients en deux groupes en fonction de leur taux de vitamine D. Le premier groupe avait un taux inférieur à 30 (UI) et le groupe 2 avait un taux égal ou supérieur à 30 (UI). 60,53% présentaient une carence en vitamine D. Ces résultats sont cohérents avec de nombreuses études qui ont également trouvé une prévalence plus importante d'hypovitaminose D chez les diabétiques (**Abderrahmane, et al. ; BOULTACHE and CHEKROUN 2020**).

Dans notre étude, la glycémie était supérieure chez le groupe carencé. Nous avons noté une corrélation inverse significative avec la Vit D. Ce qui n'était pas le cas de la HbA1c. Cela peut néanmoins être biaisé par le fait que les patients bénéficient d'une intensification du traitement du diabète, cela rejoint les résultats d'une étude marocaine (**Damoune and Ajdi 2019**) mais ne concorde pas avec ceux d'une étude tunisienne qui avait trouvé des moyennes d'HbA1c très élevées (**Al-Timimi and Ali 2013**).

Chez le groupe des carencés, 69,60% avait un IMC inférieur à 25 (Kg/m²). Ceci ne concorde pas avec les résultats trouvés aux Emirats Arabes Unis (**Sadiya, et al. 2014**), ni dans la Wilaya de Tizi-Ouzou où l'hypovitaminose concernait un IMC supérieur à 25 (Kg/m²) (**BOULTACHE and CHEKROUN 2020**).

En ce qui concerne les complications du DT2, le groupe 1 était plus touché par les complications macro-angiopathiques (CDMaA), comparé à celui où le taux de Vit D est adéquat. Les CDMaA touchent les vaisseaux de moyens et gros calibres, comme les artères. En corrélant l'AVC avec la vitamine D, on a trouvé une corrélation inverse significative, de même que l'artériopathie des membres inférieurs. Cela nous incite à dire que la vitamine D peut être efficace contre les CDMaA. Ce qui a été suggéré par d'autres études, notamment à Tizi Ouzou et à Médéa (**BOULTACHE and CHEKROUN 2020; YAHIA HELLALI, et al. 2022**).

Les complications diabétiques micro-angiopathiques touchent les vaisseaux de petit calibres comme les capillaires, à l'exemple de la neuropathie et de la rétinopathie diabétique. Nous n'avons noté aucune association avec la vitamine D. Ce qui suggère que la vitamine D n'affecte pas trop les CDMiA. D'autres études rejoignent également ce résultat (**Al-Timimi and Ali 2013; BOULTACHE and CHEKROUN 2020**).

Le groupe 1 était plus touché par l'hyper-tension artérielle (HTA) par rapport au groupe 2. Cependant, aucune corrélation significative n'était constatée entre le statut de la vitamine D et l'HTA. Une étude entreprise sur la population marocaine a confirmé ce résultat [64(**Damoune and Ajdi 2019**)]. Cependant, nous avons constaté une corrélation inverse significative entre la vitamine D et les valeurs de la tension artérielle diastolique, on peut estimer que cette vitamine peut la contrôler.

Pour l'ostéoporose, 26,09 % du groupe 1 était touché, et aucun patient dans le groupe 2. La corrélation observée avec la Vit D est inverse et significative. Nous pouvons conclure que cette hormone est efficace contre cette pathologie. Ceci concorde avec d'autres études (**Suzuki, et al. 2006**).

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, seule la moyenne du cholestérol était élevée dans le groupe 1. Quoique la corrélation avec la Vit D n'était pas significative. La moyenne du HDL était plus élevée chez les non carencés et celle du LDL était égale dans les 2 cas, Leurs corrélations avec la vitamine D étaient non significatives. Ce qui concorde avec des études entreprises en Corée du sud et à Tizi-Ouzou (**BOULTACHE and CHEKROUN 2020; Yu, et al. 2012**).

L'association entre les indices TyG et l'incidence du diabète de type 2 reste incertaine, selon une étude taiwanaise (**Er, et al. 2016**), et d'autres faites au Ghana et à Borno en République tchèque (**Arthur, et al. 2012; Arthur, et al. 2013; Soška, et al. 2012**). A cette fin nous avons corrélé les 3 indices de l'insulino-résistance avec la vitamine D : l'indice TyG, l'indice TyG-IMC et l'indice Tg/HDL-C. De faibles corrélations inverses ont été observées mais de manière non significatives. Alors que d'autres études ont établi une relation entre la Vit D et ces indices, notamment l'indice TyG chez la population Chinoise (**Xiang, et al. 2023**). Plus le taux de la vitamine D augmente et plus le taux glycémique diminue, cela pourrait être expliqué par le rôle de la vitamine D dans l'amélioration de la sensibilité ou bien l'efficacité de l'insuline.

Conclusion

Conclusion :

La prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 est élevée. De même que la glycémie est corrélée négativement au taux de vitamine D.

L'ostéoporose ainsi que les complications macro-angiopathiques du DT2 présentent des corrélations négatives et significatives avec le taux de Vit D. Ce qui suggère l'effet protecteur de la vitamine D.

En ce qui concerne l'impact de la Vit D sur l'insulino-résistance, aucune corrélation significative n'a été retrouvée avec l'indice TyG, l'indice TyG-IMC et l'indice Tg/HDL-C. Cependant, une association significative entre ces paramètres ne peut être écartée comme l'ont démontré plusieurs études portant sur de plus grands échantillons.

Les résultats de cette étude ne peuvent être généralisés sur toute la population en raison du faible effectif de l'échantillon. Par conséquent, des études d'intervention randomisées de grande envergure restent à entreprendre pour démontrer avec certitude les conséquences de l'hypovitaminose D, dans la survenue précoce et l'aggravation du diabète de type 2. Des mesures de sensibilisation et de prévention chez cette population devraient être menées. D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique D adéquate et contrôlée, paraît légitime, dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une carence en vitamine D.

Annexes

Annexes :

Questionnaire

Code Patient :032023.....

Date :/03/2023

Localité : Commune :

- ❖ Prenez-vous des suppléments alimentaires (vitamine D) 1.Oui 2.Non
- Genre : 1. Masculin 2. Féminin
- Date et lieu de naissance : Age : Ans
- Taille : Cm ; Poids : Kg ; IMC : ; Tour de taille :
Cm ; Tour de hanches : Cm ; Rapport TT/ TH : ; Tension artérielle :
.....
- Niveau d'instruction ou profession : 1. Oui 2. Non
- Activité physique : 1.Oui 2. Non : 1.Normale 2. Légère 3.Intense
- ❖ Pendant combien de temps exposez-vous au soleil ? 1.+20 minutes 2.-20 minutes
- ❖ Ressentez-vous la fatigue ? 1. Oui (inhabituelle depuis.....) 2. Non
- ❖ Crampes musculaire : 1. Fréquemment 2. Rarement 3. Non (en dehors sport)
- ❖ Peau sèche 1. Oui (R)..... 2. Non

Habitude alimentaire riche en vit D: 1.Oui 2.Non 1.lait 2.fromage 3.foie 4.jaune d'œuf 5.poissons gras

Intolérance a un aliment particulier

Pigmentation cutanée :

1. Peau blanche Très sensible 3. Peau mate (Très peu sensible au soleil)
2. Peau blanche Sensible parfois 4. Peau mate Modérément 5. Peau noire

❖ Traitement antidiabétique ; 1.ADO 2. Insuline 3.ADO + insuline

❖ La dose et la posologie :.....

- ❖ HTA : 1.Oui 2.Non
- ❖ Dyslipidémies : 1.Oui 2.Non
- ❖ Cardiopathies : 1.Oui 2.Non
- ❖ Ostéoporose : 1.Oui 2.Non
- ❖ Dysparathyroïdies : 1.Oui 2.Non
- ❖ Macro-angiopathies : 1.Oui 2.Non

Coronaropathies	<input type="checkbox"/>
Artériopathies des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>
Accident vasculaire cérébral (AVC)	<input type="checkbox"/>

Micro-angiopathies : 1.Oui 2.Non

Rétinopathie diabétique	
Néphropathie diabétique	
Neuropathie diabétique	

Tabagisme : 1. Oui 2.Non Arrêt < 3ans

Consommation d'alcool : 1.Oui 2.Non

Pied diabétique : 1. Ou 2.Non

Antécédents Familiaux

*Diabète : 1.oui 2.non :

1. Père ou mère 2.frere ou sœur 3.cousins (I ou II)

*AVC : 1.Oui 2.Non : 1.pere ou mère 2.frere ou sœur 3.cousins (I ou II)

*IDM : 1.Oui 2.Non : 1.pere ou mère 2.frere ou sœur 3. Cousins (I ou II)

Paramètres biologiques :

Glycémie a jeune : Taux calcique :

Créatinine : Urée : Glucose :

Hémoglobine glyquée HbA1c :

Bilan lipidique : Cholestérol : Triglycéride :

HDL : LDL :

Bilan hormonal : TSH : TGP : TGO :

Hématologie (FNS) :

Anémie 1. Oui 2.Non

-Dosage de la Vitamine D :

Taux ancien : Date : / / Taux Dosé :

Partie bibliographies et références

BIBLIOGRAPHIES ET REFERENCES :

Uncategorized References

Abderrahmane, Samir Ait, et al.

Statut de la vitamine D dans une population de diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans
Vitamin D status in a population of Type 2 diabetes, aged 40 to 80 years.

Al-Timimi, Dhia J, and Ardawan F Ali

2013 Serum 25 (OH) D in diabetes mellitus type 2: relation to glycaemic control. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 7(12):2686.

Arthur, F. K., et al.

2012 Prediction of metabolic syndrome among postmenopausal Ghanaian women using obesity and atherogenic markers. *Lipids Health Dis* 11:101.

—

2013 The prevalence of metabolic syndrome and its predominant components among pre- and postmenopausal Ghanaian women. *BMC Res Notes* 6:446.

Bayna, S, et al.

2023 Composition corporelle, masse grasse viscérale et diabète de type 2. Cas d'une population d'adultes diabétiques au Maroc. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 37(2):e91-e92.

Belhadj, M, et al.

2019 BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques* 13(2):188-194.

BENAÏSSA, Hamza, Hamza MOHAMMEDI, and Lydia ZIOUANI

2018 Aspect métabolique L'hypovitaminose D Chez le patient Algérien.

Benedik, E.

2022 Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res* 92(2):118-125.

Bland, Rosemary, et al.

2004 Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 89:121-125.

Boucher, B. J., et al.

1995 Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 38(10):1239-45.

BOULTACHE, Laetitia, and Tassadit CHEKROUN

2020 Vitamine D et diabète de type 2.

Brown, A. J., A. Dusso, and E. Slatopolsky

1999 Vitamin D. *Am J Physiol* 277(2):F157-75.

Chen, W., and J. Y. Chiang

2003 Regulation of human sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A1) by bile acids and hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α). *Gene* 313:71-82.

COGNÉE, Monsieur François

2013 LE DIABÈTE DE TYPE 2.

Cunha-Borges, Joao L, et al.

- 2019 Baseline characteristics of postmenopausal women with osteoporosis treated with teriparatide in a real-world setting in Latin America: a subregional analysis from the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). *Advances in Rheumatology* 59.
Damoune, Ikram, and Farida Ajdi
- 2019 Vitamine D et diabète. *Médecine thérapeutique* 25(2):148-152.
Dimitrov, Vassil, and John H White
- 2017 Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology* 453:68-78.
DOUIB, INES, HOUSSNA REKIS, and SALMA SMAALI
- 2022 Etude bibliographique de la toxicité de la vitamine D3, Université Larbi Tébessi-Tébessa.
Edition, IDAT
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
EL KHASMI, M, et al.
- La vitamine D: activités biologiques, dosage, résultats et état des lieux au Maroc.
Er, L. K., et al.
- 2016 Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PLoS One* 11(3):e0149731.
Esterle, Laure
- 2010 La vitamine D: nouvelles données. *Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles* 117:1-6.
Garcion, E., et al.
- 2002 New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 13(3):100-5.
Gil, Á, J. Plaza-Diaz, and M. D. Mesa
- 2018 Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 72(2):87-95.
Gilbert, Richard, et al.
- 2013 Traitement de l'hypertension. *Canadian journal of diabetes* 37:S492-S493.
Gupta, Abhishek, et al.
- 2017 Curcumin-3, 4-Dichloro Phenyl Pyrazole (CDPP) overcomes curcumin's low bioavailability, inhibits adipogenesis and ameliorates dyslipidemia by activating reverse cholesterol transport. *Metabolism* 73:109-124.
Holick, Michael F
- 2007 Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine* 357(3):266-281.
Holick, Michael F, et al.
- 2007 Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research* 22(S2):V28-V33.
Houde-Nadeau, Michèle
- 1997 Apports nutritionnels de référence.(2004) Dans: Chagnon Decelles D, Daignault Gélinas M, Lavallée Côté L et coll. *Manuel de Nutrition Clinique*, 3e éd. Montréal, Ordre professionnel des Diététistes du Québec.
Huhtakangas, Johanna A, et al.

- 2004 The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds $1\alpha, 25$ (OH) 2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology* 18(11):2660-2671.
Jäpelt, R. B., et al.
- 2013 Quantification of vitamin D3 and its hydroxylated metabolites in waxy leaf nightshade (*Solanum glaucophyllum* Desf.), tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and bell pepper (*Capsicum annuum* L.). *In Food Chem.* Pp. 1206-11, Vol. 138.
JC, Guillard
- 2009 Vitamines liposolubles (A, D, E et K). *EMC-Endocrinologie-Nutrition* 6:1-21.
Jiang, C., et al.
- 2021 Triglyceride glucose-body mass index in identifying high-risk groups of pre-diabetes. *Lipids Health Dis* 20(1):161.
Jin, J. L., et al.
- 2018 Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis* 10(11):6137-6146.
Kumar, S., et al.
- 1994 Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J* 70(824):440-3.
Lacroix, M., et al.
- 2014 Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 51(4):609-16.
Landrier, Jean-François
- 2014 Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 49(6):245-251.
Leheste, J. R., et al.
- 2003 Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *Faseb j* 17(2):247-9.
Li, Yan Chun
- 2011 Molecular mechanism of vitamin D in the cardiovascular system. *Journal of Investigative Medicine* 59(6):868-871.
Lopez-Jaramillo, P., et al.
- 2023 Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev* 4(1):e23-e33.
Mak, R. H.
- 1998 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 53(5):1353-7.
McLaughlin, T., et al.
- 2005 Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 96(3):399-404.
Miller, W. L., and A. A. Portale
- 2000 Vitamin D 1 alpha-hydroxylase. *Trends Endocrinol Metab* 11(8):315-9.
Moon, Samuel J, Anthony A Fryer, and Richard C Strange
- 2005 Ultraviolet radiation, vitamin D and risk of prostate cancer and other diseases. *Photochemistry and photobiology* 81(6):1252-1260.

Morró, M., et al.

2020 Vitamin D Receptor Overexpression in β -Cells Ameliorates Diabetes in Mice. *Diabetes* 69(5):927-939.

Nagpal, J., J. N. Pande, and A. Bhartia

2009 A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 26(1):19-27.

Norman, PE, and JT Powell

2014 Vitamin D and cardiovascular disease. *Circulation research* 114(2):379-393.

Orwoll, E., M. Riddle, and M. Prince

1994 Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 59(5):1083-7.

Palomer, X, et al.

2008 Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10(3):185-197.

PAR, MEMOIRE PRESENTE, and POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE

VITAMINE D ET DIABETE.

Pinelli, N. R., et al.

2010 Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care* 33(6):1373-5.

Pittas, A. G., et al.

2023 Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med* 176(3):355-363.

Pittas, Anastassios G, et al.

2007 The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(6):2017-2029.

Prietl, Barbara, et al.

2013 Vitamin D and immune function. *Nutrients* 5(7):2502-2521.

Sadiya, Amena, et al.

2014 Vitamin D status and its relationship with metabolic markers in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE: a cross-sectional study. *Journal of diabetes research* 2014.

Salazar, M. R., et al.

2014 Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med* 127(2):152-7.

Schuessler, M., et al.

2001 Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids* 66(3-5):399-408.

Schwalfenberg, Gerry

2007 Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Canadian Family Physician* 53(5):841-854.

Scragg, R., et al.

- 1995 Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 27(3):181-8.
Scragg, R., M. Sowers, and C. Bell
- 2004 Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27(12):2813-8.
Silva, M. C., and T. W. Furlanetto
- 2018 Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev* 76(1):60-76.
Song, B., et al.
- 2022 Triglyceride Glucose-Body Mass Index and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese People With Normal Glycemic Level: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:907973.
Soška, V., et al.
- 2012 The logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is related to the history of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 45(1-2):96-100.
Souberbielle, Jean-Claude
- 2012 Les dosages des hormones calciotropes: PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. *Revue du rhumatisme monographies* 79(4):221-226.
Suzuki, Atsushi, et al.
- 2006 Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocrine journal* 53(4):503-510.
Tissandié, E., et al.
- 2006a [Vitamin D: metabolism, regulation and associated diseases]. *Med Sci (Paris)* 22(12):1095-100.
Tissandié, Emilie, et al.
- 2006b Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences* 22(12):1095-1100.
Tsiaras, William, and Martin A Weinstock
- 2011 Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica* 91(2):115-124.
Vivien, Marine
- 2013 Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D.
Wang, R., et al.
- 2021a Usefulness of the triglyceride glucose-body mass index in evaluating nonalcoholic fatty liver disease: insights from a general population. *Lipids Health Dis* 20(1):77.
Wang, X., et al.
- 2021b Triglyceride glucose-body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study. *Lipids Health Dis* 20(1):99.
Xiang, Qunyan, et al.
- 2023 Association between the Triglyceride-Glucose Index and Vitamin D Status in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 15(3):639.
Xing, Y., et al.
- 2022 Associations Between GGT/HDL and MAFLD: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 15:383-394.
YAHIA HELLALI, CHAIMAA, AHLEM KACI, and Lydia Ziouani

- 2022 L'IMPACT DE L'HYPOVITAMINOSE D SUR LES PATIENTS DIABETIQUES TYPE 2.
Yu, Jung Re, et al.
- 2012 Serum vitamin d status and its relationship to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Chonnam medical journal 48(2):108-115.
Zeitz, Ute, et al.
- 2003 Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. The FASEB journal 17(3):1-14.
Zhang, S., et al.
- 2017 Triglyceride glucose-body mass index is effective in identifying nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. Medicine (Baltimore) 96(22):e7041.