REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSIGNEMMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DR. YAHIA FARES DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention de diplôme de Master en biologie et pathologie Cellulaire

Thème :

L'IMPACT DE L'HYPOVITAMINOSE D SUR LES PATIENTS DIABETIQES TYPE 2

Présenté par :

-YAHIA HELLALI CHAIMAA

-KACI AHLEM

Devant le jury composé de :

Mme Ziouani Lydia	MAA	univ. Médéa	promotrice
Mr Benhaferi Nadir	MAA	univ. Médéa	examinateur
Mme Daouaoui Sanaa	MAA	univ. Médéa	examinatrice

2021/2022

Remerciements

Avant tout nous adressons nos remerciements à ALLAH ,le tout puissant pour la volonté, le courage et la patience qu'il nous adonné durant toutes ces longues années d'études et pour la réalisation de ce travail.

Nous remercions notre promotrice de thèse madame Ziouani Lidia pour ses conseils. Ses commentaires et critiques ont permis l'amélioration du manuscrit final.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à nos administrateurs monsieur Benhefri Nadir et madame Daouaoui Sanaa qui nous ont fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes à tous les membres de l'équipe de biologie et pathologie cellulaire.

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes au l'équipe de laboratoire d'analyses médicales mutuelle général des agents de la protection civile.

Merci à tous les professeurs de département de biologie pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire.

Dédicace

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

Au nom d'Allah le tout puissant et miséricordieux.

C'est avec un énorme plaisir que je dédie ce modeste travail en signe de remerciement et de reconnaissance ;

A mes chers parents mon père Mohamed et ma mère Dalila : *Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma gratitude pour les sacrifices que vous avez consentis pour faire de moi la personne que je suis. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

Mes chers frères Abdeslam , Sidali , Moncef , ma belle sœur Imen , mes petites nièces Layane et Serine *Je vous remercie pour votre soutien, votre amour, vos conseils et votre aide.*

A ***mon grand-père Ali****, que Dieu puisse vous apporter santé et longue vie.*

A toute ma famille,

A mes camarades de la promotion 2022

Mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Chaimaa

j'aimerai dédier ce travail :

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,
A mes chères sœurs Sihem et Hanane pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fuit de votre soutien infaillible,

A toutes qui aiment : ***Ahlem***

Merci d'être toujours là pour moi.

Kaci Ahlem

Table de Matière

Liste des Abréviations.

Liste des Figures.

Liste des graphes.

Liste des Tableaux.

Résumé.

Abstract.

Introduction……..…1

Partie bibliographique :

Chapitre 1: La vitamine D

1.Définition de la vitamine D……...……...3

2.Origine et structure……..3

2.1.sources alimentaires……..4

3.La synthèse de la vitamine D……...…5

4.Métabolisme de la vitamine D……...……..5

4.1.La Biosynthèse……...5

4.2.Transport……...5

4.3.Transformation enzymatiques……6

4.3.a.Hydroxylation Hépatique……..6

4.3.b.Hydroxylation Rénale……6

4.3.c.Hydroxylation extra-rénale……...7

4.3.d.Catabolisme……...……7

5.Activation et régulation de la vitamine D……...7

5.1.Régulation de l'Hydroxylation Hépatique……..7

5.2.Régulation de l'Hydroxylation Rénale……7

5.3.Régulation de l'Hydroxylation Extra-rénale……..8

6.Stockage……8

7.Action Biologique de la vitamine D……...10

7.1.Effet de vitamine D……..10

7.1.1Effet classique de la vitamine D……...10

7.1.2.Effet non classique……11

7.1.2.1vitamine D et Systèmes immunitaire……11
7.1.2.2.Vitamine D et fonction musculaire 12
7.1.2.3.Vitamine D et maladie cardiovasculaire 12
7.1.2.4.Vitamine D et Cancer..... 12
7.1.2.5. vitamine D et Mortalité 13
7.2.Mode d'action cellulaire de la vitamine D 13
7.2.1.Action génomique 14
7.2.2 Action non génomique 16
7.3.Génétique de la vitamine D..... 17
8.physiologie de L'insuffisance Vitaminique D..... 17
8.1.Définition de L'hypovitaminose D..... 17
8.2.Conséquence Biologique 18
8.3.Effet de L'hypovitaminose D 18
8.3.1.Les douleurs musculaires..... 18
8.3.2.L'ostéomalacie 18
8.3.3. Toxicité de la vitamine D…..... 19
8.4.Les Factures de risques de L'hypovitaminose D..... 19
8.4.1.Localisation géographique..... 19
8.4.2.Âge……..19
8.4.3.Type de peau 19
8.4.4.Traitement médicamenteux..... 20
8.4.5.Pathologies Chroniques 20
8.4.6.Indice de Masse Corporelle(IMC)..... 20
8.4.7.Dosage de la vitamine D..... 20
8.4.8.Traitement et supplémentation 21

Chapitre 2: La relation entre la vitamine D et diabète de type2

1.La Vitamine D et diabète..... 22
2.La relation entre la vitamine D et diabète de type 2..... 22
2.1.Vitamine D et Insulino-sécrétion..... 22
2.2.Vitamine D et Insulino-résistance 23
2.3.Vitamine D et complément inflammatoire de diabète de type 2 24

2.4.Vitamine D et Syndrome métabolique……25
2.5.Vitamine D et Composant génétique……...26
2.6.Vitamine D et Complications macro vasculaires de diabète de type…….....27
2.7.Vitamine D et Complications micro vasculaires de diabète detype……..27
2.7.1.Vitamine D et la rétinopathie diabétique……27
2.7.2.Vitamine D et la néphropathie diabétique……...28
2.7.3.Vitamine D et la neuropathie diabétique…….……28

Partie pratique :

Matériels et méthodes

1.Type et d'urée d'étude……31
2.population d'étude et échantillonnage……...31
2.1.Collecte des données……31
2.2.les critères d'inclusion……..31
2.3.les critères d'exclusions……....31
3.Interrogatoire……...32
3.1.renseignements personnels……...32
3.2.statut anthropométrique……...……...32
3.3.antécédents personnels……33
4.matériels biologiques……...…33
5.transport……...……33
6.centrifugation et conversation……33
7.étape d'analyse……34
8.méthodes de dosages……34
8.1.dosage de glucose……..34
8.2.dosagedel'HbA1c……..35
8.3.dosage de la vitamine D……35
9.analyse statistique……37

Résultats et discussions

1.Description de la population……..….39
1.1.Âge……..39
1.2.Sex-ratio……40
1.2.1.sexe et l'hypovitaminose D……40
1.3.Complications associés……...…..42
2.Statut anthropométrique……45
2.1.Indice de Masse Corporelle……46
2.2.Tour de taille……47
3.Statut de vitamine D……48
3.1.vitamine D et l'obésité……..50
3.1.1.vitamine D et l'IMC……...50
3.1.2.vitamine D et tour de taille……52
4.Statut glycémique……53
4.1. Statut de vitamine D/Statut glycémique……53
4.1.1.vitamine D et glycémie……...53
4.1.2.Vitamine D et HbA1C……54

Conclusion……57
Références bibliographiques.

Liste des Abréviations

D2: Ergocalciférol.

D3: Cholécalciférol.

UVB: Ultra-**v**iolet de **B**asse longueur.

LDL: Low **d**ensity **l**ipoprotein .

Vit D: vitamine **D**.

DBP: D-Binding-**p**rotein.

25(OH)D3:25-Hydroxycolcéférole.

25(OH) D2: 25-Hydroxyergocalcéférol.

1,25(OH) D: 1.25-Hydroxy Vitamine D.

1,25(OH) 2D: 1,25 dihydroxy-vitamine D.

1.25(OH) 2D3: 1,25 dihydroxy-cholécalciférol.

IDBP: Les **I**ntracellulaires vitamines **D B**inding **p**rotéine.

PTH: para**th**ormone.

FGF23 : Fibroblast **G**rowth **F**actor **23**

VDR: Récepteur à la **v**itamine **D**.

RXR: Ratinoîd **X R**eceptor.

ADN: Acide **d**ésoxyribo**n**ucléique.

***VDRE*:** Élément de la réponse à la vitamine D.

***NF-KB* : F**acteur **n**ucléaire **KB** .

ng/ml: Nano**g**ramme par millilitre .

***TNF-a* : F**acteur de **n**écrose **t**umorale alpha.

***SRAA*: S**ystème **R**énine-**A**ngiotensine **A**ldostérone.

***IL*-6 : I**nte**l**eukine**6.**

***IRC* : I**nsuffisance **R**énale **C**hronique.

***Pdia3* : p**rotein **d**isulfide **i**somerase Family A membre **3**.

***CaBPs* :C**a**lcium **B**inding **p**rotéines.

***IMC*: I**ndice de **M**asse **C**orporelle.

***HPLC* : C**hromatographie **l**iquide à **h**aute **p**erformance.

***PPARY*: R**écepteur **A**ctivé Par les **P**roliférateurs de **P**eroxysomes-gamma.

***RD*: R**étinopathie **D**.

***NDP*: N**europathie **D**iabétique **p**ériphérique.

Liste des Figures

Figure 1 : structure moléculaire de la vitamine D2et D3……..….3

Figure 2 : Aliment riches Naturellement en vitamine D.....4

Figure 3: Métabolisme de la vitamine D…….....9

Figure 4: Rôle de Vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique……....11

Figure 5: Action de la vitamine D…….....15

Figure 6: Action génomique et non génomique de la vitamine D……..….17

Figure 7: Mécanisme d'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline au niveau de la cellule pancréatique Bêta……...….23

Figure 8: L'association entre La Vitamine D et L'adiponectine et la résistance à l'insuline……...24

Figure 9: Rôle de L'inflammation dans les dépressions associées aux Diabète…….25

Figure 10 : Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC……...35

Figure 11: Principe de dosage par chimiluminescence…..…….36

Figure 12: Répartition des patients en fonction de L'âge……39

Figure 13: Répartition de l'échantillon selon le sexe……40

Figure 14 : prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes…….40

Figure 15: prévalence de l'hypovitaminose D chez les hommes…….41

Figure 16: Répartition de population selon leurs pathologies……42

Figure 17: Répartition des patients en fonction de L'IMC…….46

Figure 18: Répartition des patients en fonction du statut vitaminique D……...…49

Liste des graphes

Graphe 1: Graphique de variation de l'IMC / vitamine D dans notre population 50

Graphe 2: Graphique de variation du tour de taille / vitamine D dans notre population 52

Graphe 3:Graphique de variation de la glycémie a jeun / vitamine D dans notre population 53

Graphe 4: Graphique de variation de la HbA1c / vitamine D dans notre population 54

Liste des Tableaux

Tableau 1: Statut anthropométrique chez les Femmes et les hommes……45

Tableau 2: Les valeurs de Tour de Taille Chez les Femmes et les Hommes..... 47

Tableau 3: Répartition des patients selon le statut vitaminique D.....48

Résumé

La vitamine D occupe une place importante dans les sujets de recherche car la carence en vitamine D est un facteur de risque dans de nombreuses maladies chroniques, dont le diabète de type 2.En plus de son rôle dans le métabolisme osseux et le phosphate de calcium, la vitamine D possède de nombreuses propriétés immuno modulatrices, antiprolifératives et métaboliques, ce qui est un bon signe de santé. Cependant, sa carence peut être associée à une gamme de maladies, y compris le type 2 diabète.

.Afin d'évaluer le statut de la vitamine D dans un groupe de patients atteints de diabète de type 2, nous avons mené une étude transversale de 70 personnes, où nous avons posé une série de questions afin d'obtenir les informations dont nous avons besoin dans cette étude.

. Au regard de nos résultats, 60 patients sont de sexe féminin et 10 de sexe masculin, avec un âge moyen de la population de 41.92± 16.8ans, et un IMC classant 56% des patients en obésité, Sur le plan biologique, la moyenne de l'HbA1c est de 6.01± 1.48, celle de la glycémie à jeun est de0.97 ±0.19 g/L et la vitamine D de 17.78±10.64ng/L. Une carence en vitamine D a été retrouvée chez 59% des patients, une insuffisance chez 24% et des taux souhaitables chez 17%. Une corrélation a été retrouvée entre l'hypovitaminose D avec le diabète de type 2, le sexe féminin, le port de vêtements couvrants, la présence de complications . Contrairement à l'âge, l'ancienneté du diabète, la corpulence, l'équilibre glycémique.

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

Abstract

Vitamin D occupies an important place in research topics and hypovitaminosis D seems to be a risk factor in the occurrence of several chronic pathologies including type 2 diabete. The present work aims to evaluate the vitamin D status in a type 2 diabetic population.In addition to its role in bone metabolism and calcium phosphate,vitamin D has many properties,immunomodulatory, antiproliferative and metabolic which is a good sign of health. However, its deficiency may be associated with a range ofdiseases, including type 2 diabetes. We conducted a cross-sectional study on 70patients ,where we asked a series of questions in order to get the information that we need in this study.

In light of our results, 60 patients are female and 10are male, with an average age of the population of 41.92± 16.8 years, an average a 56% BMI classifying of patients overweight. Biologically, the average HbA1c is 6.01± 1.48, that of fasting blood glucose is 0.97 ±0.19 g/L and that for vitamin D is 17.78±10.64ng/L. Vitamin D deficiency was found in 59% % of patients, deficiency in 24%,and desirable levels in 17% .A significant correlation was found between hypovitaminosis D and type 2 diabetes, female sex, wearing of covering clothing, the presence of complications . Unlike age, build, length of diabetes, glycemic control.

Key words : type 2 diabetes, vitamin D, vitamin D deficiency.

Introduction

Introduction

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe dans un variable syndrome, Plusieurs maladies de pathogénie différent (troubles de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline (Jouli le Rein ,2003).
D'après OMS le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement L'insuline qu'il produit

La vitamine D est considérée comme un bon marqueur de l'état de santé elle est classiquement connue pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse.Les recherches récentes laissent prouver que la vitamine D pourrait également offrir une protection contre plusieurs maladies : L'ostéoporose, L'hypertension, certains Cancers et le Diabète aussi que les maladies auto-immunes (Femkebake et al ,2009) .

La vitamine D n'est pas une vitamine habituelle car sa source principale n'est pas nutritionnelle. Il faut plutôt la considérer comme une pré-pro-hormone. (Jean- Claude2013) , elle agit comme une hormone liposoluble et à fait l'objet de nombreux travaux récents sur son association avec l'apparition, L'amélioration ou l'aggravation de nombreuses maladies (vivien ,2013) .

Notre travail est basé sur la Consultation d'une population diabétiques dans la région de Médéa. avec une classement de diabétique Solon différents paramètres biologiques :
âge ,Sexe, taille, poids et maladie associés.une étude des marqueurs Biochimiques par des analyses de l'hémoglobine glyqué et la glycémie est nécessaire pour suivre le diabète et avoir la relation entre le diabète et la Carence en vitamine D évaluées chez nos patients.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 : la vitamine D

1. Définition:

La vitamine D est une terme générique regroupe deux stéroïdes ayant une activité antirachitique; la vitamineD2 ou L'ergocalciférol d'origine végétale et la vitamine D3 on cholécalciférol animal (Schoindre et al.,2012) . Elle Considéré comme une pro- hormone liposoluble stéroïdienne (Goaziou , 2014) . Elle dégradé par la lumière et l'oxygène Stable jusqu'à 38 C °.

Elle subit des hydroxylations aux endroits différentes pour devenir pleinement actif (Courbebaisse et al.,2011).

la vitamine D est essentiel pour le corps humain elle a une gamme des phénomènes physiologiques, elle a la même comportement que l'hormone.

2.Origine et structure:

La vitamine D a un double origine exogène et endogène (Guilland et Herberth,2007) exogène : alimentation apporte D2 et D3

- endogène: synthèse cutanée de la forme des trois seulement. la production de la vitamineD2 se fait grâce à l'irradiations des rayons ultraviolets (UV)

à partir de l'ergostérol.

La production de vitamine D3 se fait à partir de l'irradiation du 7-Déhydrocholestérol

ces deux sous forme de la vitamine D sont des sécostéroîdes sont dérivés de noyau cyclophénautrénique (la liaison 9,1 du cycle B est rompue). leurs chaînes latérales et différence : saturé dans le cas de vitamine D3 insaturé dans le cas vitamine D2 entre les carbone 22 et 23 (GUILLAND ,2015)

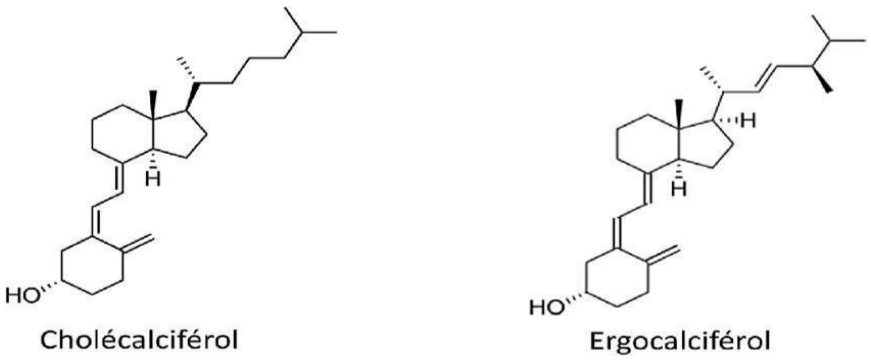


Figure 1 : Structure moléculaire de la vitamine D2 et D3(scientific diagram: Vitamin D and Its Deficiency ,2014)

2.1.Sources alimentaires :

Quelques aliments riche naturellement en vitamine D (figure 2). Principalement présente dans le Jaune d'œuf, Fromage, champignons, Lait, les poissons gras (foie de morue, foie de veau, sardine).

Aliments	Portion	Vitamine D UI
Huile de foie de morue	15 ml (1 cuillère à soupe)	~1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon rose en conserve	100 g	300-600
Anguille	100 g	~800
Sardine	100 g	~450
Bolets secs/morilles sèches	100 g	~130
Lait entier	250 ml (1 tasse)	~10
Margarines molles	15 ml (1 cuillère à soupe)	~65 à 110
Beurre	100 g	~50
Jaune d'œuf	1	~40

- 25-OH vitamine D: 1 UI = 25 ng = 0,025 µg.
- ng/ml* 2,496 → nmol/l (ng/ml = µg/l).
- ounces* 28,3 → g (ounces* 29,6 → ml).

* Memo conversion.

Figure 2: Aliments riches Naturellement en vitamine D (Revue Médicale Suisse 2011).

3.La synthèse de la Vitamine D:

Il est nécessaire que la vitamine D subisse des modifications afin de la convertir en forme active utilisable par l'organisme.

La formation de la vitamine D3 à partir du Déhydrocholestérol se fait par l'activité des rayons ultraviolets UV de la lumière au niveau de la peau qui permettent de casser les cycles de Déhydrocholestérol et de former une molécule isomérie inactive: Cholécalciférol qui est métabolisé dans le foie en 25-hydroxy-vitamine D, puis il se transforme en 1-25 dihydroxy-Vitamine D par les reins C'est la forme active et hormonale de la vitamine D (DeLuca,2004)

4.Métabolisme du Vitamine D:

4.1.La Biosynthèse:

C'est une étape nécessaire pour la transformation des deux formes de vitamine D (D2,D3) qui sont inactives pour donner des métabolites actives qui sont responsables des différents effets génomique et non génomique (Cahiers de Nutrition ,2014) C'est tout comme une dégradation, elle assurée par des enzymes de type cytochrome P450 qui sont Localisés dans les cellules hépatique et rénale(Tissandié ,2006).

4.2.Transport

le transport de vitamine D est varié selon leur origine endogène ou exogène. La vitamine D (D3 et D2) d'origine alimentaire ou sous forme médicamenteuse est absorbée dans l'intestin grêle ou sein des micelles mixtes faites des sels biliaires. La vitamine D3 qui est produite par l'épiderme est diffusé à travers la peau et libérée dans la circulation sanguine. le transport de la vitamine D qui est absorbée par l'intestin se fait par les ramnats de chylomécrone ou les LDL avant d'être captée par le foie. ou niveau de l'épiderme la vitamine D produite 25(OH) D2 ou D3; , la 24,25 (OH)D2 ou D3 et la vitamine 1 Alpha,25 (OH)2D2 ou D3 qui sont transportées par une protéine spécifique :La Vitamine D -Banding protéine (DBP) , à moindre degré par l'albumine et les lipoprotéines sériques . ces protéines assurent le transport de vitamine D jusqu'au foie.

4.3.Transformation enzymatiques:

4.3.a. Hydroxylation Hépatique:

La première transformation de vitamine D se fait ou niveau Hépatique, cette réaction est assurée par des enzymes hydroxylases qui regroupent la famille de Cytochrome: principalement P450(CYP450), CYP2R1, et plus faiblement le CYP27A1, CYP3A4, CYP2J2. Elle ce fait sur le carbone C25 pour donner une métabolite Hydroxylée : La 25-Hydroxy - Vitamine D ou25(OH)D:

25(OH)D3 : 25-Hydroxy-Vit D3 ou25 Hydroxycalcéférol. 25(OH)D2 : 25-Hydroxy-VitD2 ou 25 Hydroxy-ergocalciférol .

La forme hydroxylée obtenu est lié avec une protéine plasmatique DBP (D Binding protéine) pour former un Complexe a une forte affinité sa demi-vie est lente plus de 3 semaines.

Elle représente le réserve de Vitamine D donc c'est un bon indicateur de statu vitaminique D de l'individu (Landrier,2014).

4.3.b.Hydroxylation rénale :

Les différents 25-Hydroxylées passent dans le complexe 25(OH)D-DBP, est filtré par le glomérule rénale puis il entre dans les cellules de tubule proximale rénale, L'endocytose du calcidiol se fait ou niveau de la bordure en brosse des cellules parenchymateuse, Via la mégaline qui est la principale voie d'entrée.(Cavalier,2014).

C'est une protéine transmembranaire fonctionne de concert avec la cubiline, elle joue un rôle important dans la conversation intracellulaire de la 25(OH)D3.

Après l'endocytose le complexe 25(OH)/DBP est capté puis se dissocie, donc la 25(OH) D devient libre et elle rejoint dans la circulation sanguine, et elle se fixe à d'autres transporteurs,: les Intracellulaires Vitamine D Binding protéine (IDBP),

la demi-vie de cette hydroxylation est courte n'est que de 4h(GUILLAND ,2015).

4.3.c. Hydroxylation extra- rénale :

Il existe d'autres sites mineurs de production de la 1,25(OH)D2 qui sont présents dans certain nombre des tissus extra rénale chez un patient anéphrique hypercalcémique atteint de sarcoïdose ou tuberculose ou insuffisance rénale.

Le CYP27B1 est présente dans la prostate, le sein, côlon, poumon, les kératinocytes, les Ostéoblastes, les monocytes, les cellules pancréatiques et les cellules paratiroîdiennes (GUILLAND,2015)..

4.3.d. catabolisme :

24-hydroxylase ou CYP24 A1 est l'enzyme d'inactivation de vitamine D sa hydroxylation est effectué en position 24 sur les métabolites de vitamine D, la CYP24A1 est transformé la 25(OH)D en 24,25- dihydroxy- vitamine D ou calciférol [24,25(OH)], et convertit la 1,25(OH) en Calciférol.

5.Activation et régulation de vitamine D:

5.1.Régulation Hépatique :

La hydroxylation en position 25 de la vitamine D n'est pas finement régulier elle est proportionnel est proportionnel à la quantité de calciférol ou synthèse par la peau (GUILLAND,2015).

L"existence de différents formes de 25-hydroxylase : CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1, CYP2J2) augmente la hydroxylation hépatique dans qui ce augmente la teneur en 25(OH)H du plasma

5.2.Régulation de L' Hydroxylation Rénale:

Le contrôle de la concentration en vitamine D active est effectué au niveau de l'enzyme 1,a-hydroxylase rénale .La hydroxylation rénale est régulée par :

-**PTH** (hormone thyroïdienne) simule l'expression de la un alpha pour la conversion de la 25(OH)D en 1,25 (OH) D par contre la vitamine exerce Un rencontrée négatif sur la synthèse de PTH au niveau des glandesparathyroïdes.

-**FGF23**(fibroblaste grosse facteur) : ce facteur est libéré en croissance osseuse

Il exerce un contrôle négatif sur la un 1-a-hydroxylase et stimule la synthèse de la 24 hydroxylase, il diminue l'absorption phosphocalcique intestinale etrénale
ceci entraîne une diminution de la concentration de 1,25 (OH)D. À l'inverse la vitamine D stimule la synthèse de FGF23 par L'ostéocyte .elle exerce un contrôle négatif dans cecas.
- ***calcitonine*** : stimule l'expression de la hydroxylase et la synthèse de PTH.
-**L'Hypocalcémie et L'Hypophosphatémie** : Stimulent l'expression de 1-a- hydroxylase synthèse de PTH
- **D'autres hormones** stimulant la production de 1,25 OH 2D (prolactine hormone de croissance et insuline) .

-

5.3.Régulation d' Hydroxylation Extra-rénale:

La régulation de 1-a- hydroxylase extrarénale est effectué dépend de facteur locaux.

Le CYP27B1 est induit lors de l'activation des Macrophages par la voie des récepteurs Toll-Like . Le PTH et FGF ne semblent pas réguler le CYP27B1 Cela est dû à l'absence de leur récepteurRespectif.
Le TNF-a et l'interféron -Y stimulent la production de 1.25(OH)D3 par les kératinocyte dans ces dernières le CYP24A1 est Totalement fonctionnelle ce qui permet de contrôler efficacement les concentrations local de 25 (OH)D (GUILLAND,2015).

6.Stockage:

Après la production ou l'absorption de vitamine D dans l'épiderme par photolyse, elle capter par le foie rapidement qui est pouvait stocker des grandes quantités de ce vitamine, il existe d'autres sites de stockage dans des proportions variables: 35% dans les tissus adipeux, 30% dans le sérum,20% dans les muscles et 15% dans les autres tissus (GUILLAND,2015).

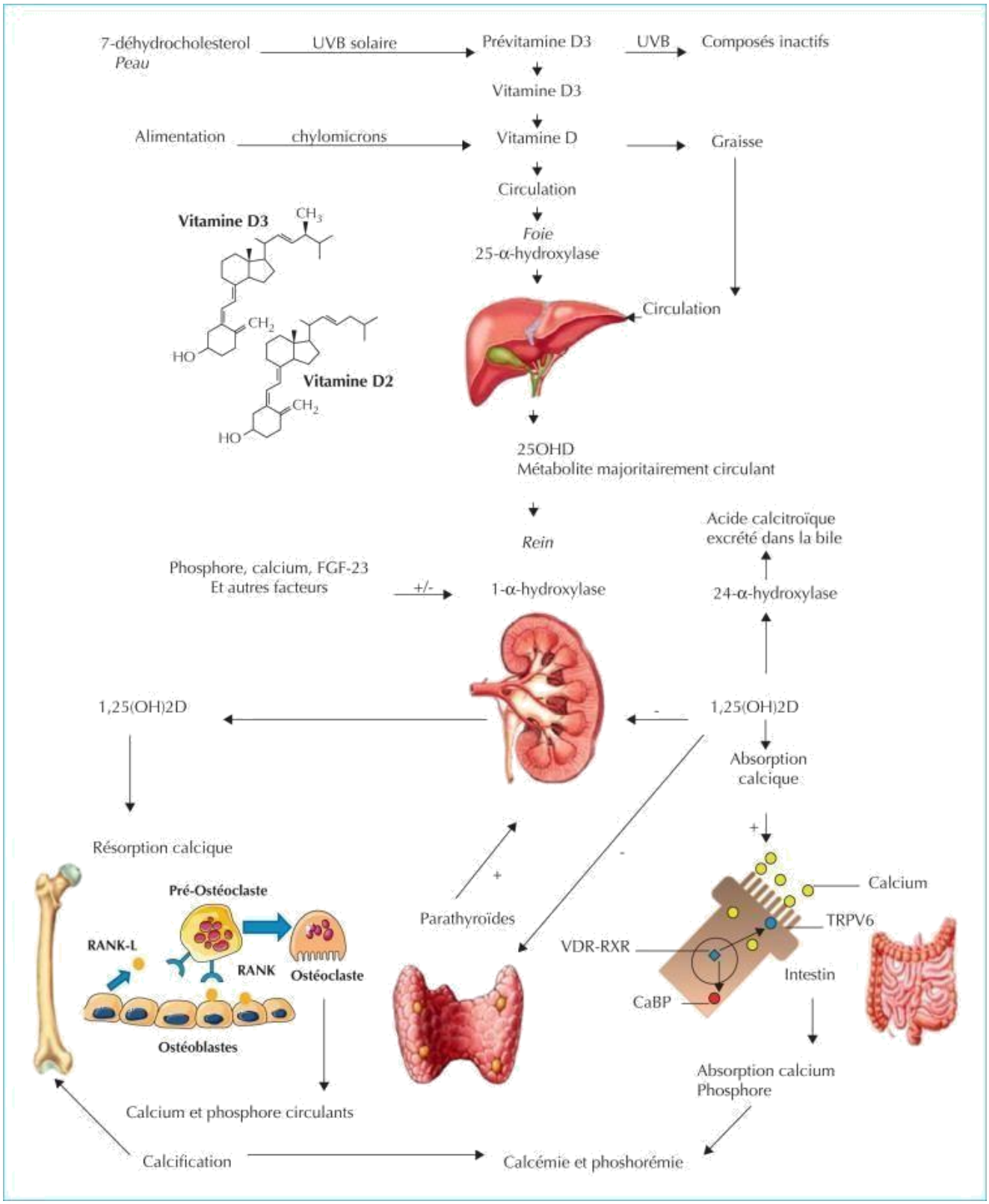


Figure 3: Le métabolisme de la vitamine D. (*Médecine Thérapeutique pédiatrie 2013)*

7.Actions Biologiques de Vitamine D:

7.1.Effet de vitamine D :

La forme hormonale active de la vitamine D 1,25 (OH) 2D peu exercer des effets endocrine et autocrine dans l'organisme, elle agit via le récepteur VDR qui se présente dans les différents tissus, le complexe VDR- 1,25 (OH)2D est dirigé vers le noyau de la cellule et il est lié avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) ,puis le complexe RXR- VDR- 1,25 (OH)2D liée avec l' ADN en Site VDRE (élément de réponse à la vitamine D) qui se donne une formule proche que gène qui module la synthèse des divers protéines (Cavalier,2014).

7.1.1.Effet classique de la vitamine D:

Le Calciférol ou 25-(OH)-2D a des effets au niveau des différents Organes (L'intestin ,les reins‹les glandes parathyroïdes, et principalement sur l'os) ,il stimule l'absorption de calcium et de phosphore donc il joue un rôle important dans l'homéostasie phosphocalcique, il permet l'entrée de calcium dans la cellule par l'indication de la synthèse de la protéine TRPV6 qui est créé un canal calcique ou niveau de bordure en brosse apicale de l'entérocyte ce qui permet le passage de calcium dans la cellule. Il participe dans la mobilisation du calcium Osseux en favorisant la résorption Ostéocalsique. Le Calciférol joue un rôle comme inhibiteur de la sécrétion de PTH, et il stimule la production des factures de croissance des fibroblastes 23(FGF23) (Corbebesse,2010).

Il a des effets ou niveau rénale se sont des effets anti protéique .il existe une corrélation inverse entre le 25 (OH) D et la vitesse de progression vers la dialyse, Le calciférol enib le SR à et la voie d'activation de NF-KB qui participants à la fibrose rénale (Corbebesse ,2010).

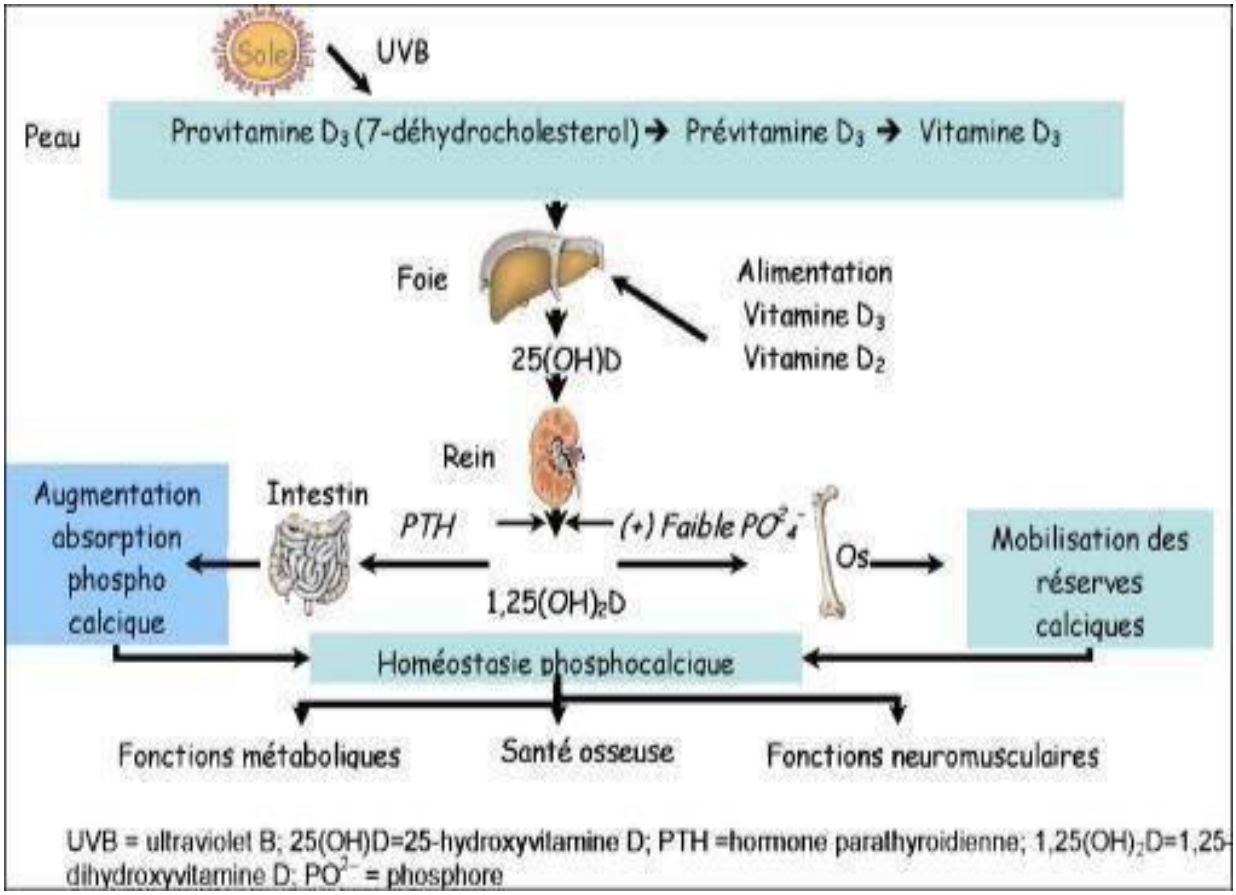


Figure 4: Rôle de Vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique(*Médecine Thérapeutique pédiatrie 2013)*

7.1.2.Effet non classique de vitamine D:

la vitamine D implique dans un grand nombre des régulations physiologiques elle a des effets extra-osseuse qui sont des effets non classique sont appliquées sur le système immunitaire et la fonction musculaire, et le système cardio-vasculaire.

7.1.2.1.vitamine D et système immunitaire:

La présence des récepteurs vidéo VDR et 1- alpha hydroxylase dans les cellules immunitaires tel que lymphocytes Têt B, les macrophages et les cellules présentatrice d'antigène permet des produit la vitamine D qui inhibe l'immunité acquise et de stimule immunité innée. Les études épidémiologique mon train il y a une relation en train la vitamine D et les maladies auto-

immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde). Le Calciférol réduit la prolifération lymphocytaire la production de certains cytokine (Corbebesse,2010).

7.1.2.2. vitamine D et fonction musculaire:

la vitamine D a des effets positifs sur la fonction musculaire ses effets sont observés lorsque le Taux sérique de 25 OH D est supérieur à 30 ng/ ml (75nmol/l) (Souberbielle, Maruani et Courbebaisse,2013).

8) Ces effets est liée à la présence de VDR dans les cellules musculaires. le Calciférol active la protéine kinase C qui est augmente la concentration intracellulaire de calcium qui est essentielle pour la contraction musculaire (Cavalier et Souberbielle,2009).

7.1.2.3. Vitamine D et Maladie Cardiovasculaire :

La vitamine D a des effets directs et indirects sur la fonction cardiaque et le système vasculaire, elle augmente les factures de risques de maladie cardiovasculaire tel que l' Hypertension artérielle, Diabète et l'insuffisance rénale(Guessous,Bochud et Murielle,2012). ces effets est liée aussi avec la présence de VDR el 1-a-Hydroxylase dans les différents tissus de l'organisme , ils présentent dans cellules pancréatique Bêta du pancréas ce qui favorise la production de vitamine D qui est participe à la résistance à l'insuline cette Relation augmente le risque de diabète, (Guessous,Bochud et Murielle,2012).

La vitamine D a une action favorable sur les marqueurs inflammatoire (IL-6, TNFα) impliqués dans le développement du diabète (Chaggas et al,2011).

La vitamine D joue un rôle direct et important dans le maintien de la fonction cardiaque et du système artériel. Il existe une relation entre la vitamine D et l'artériosclérose et la calcification des vaisseaux sanguins) (Guessous,Bochud et Murielle,2012).

7.1.2.4.Vitamine D et Cancer:

Des études ont montré une relation entre la vitamine D et le développement des cellules cancéreuses, Cela est dû à la présence de récepteurs de la vitamine D au niveau de ces

cellules. Des preuves expérimentales indiquent que la vitamine D a des propriétés anticancéreuses, elle peut réduit le risque de cancer en régulant la prolifération et la différenciation cellulaire et en inhibant l'angiogenèse et elle diminue la multiplication des cellules cancéreuses.

Le rôle de la vitamine D est étudié pour des nombreux cancer, le cancer Colorectal, du poumon, de la prostate et l'ovaire.

La 1.25 (OH)D a un rôle paracrine dans la régulation de croissance et régulation cellulaire et un rôle anti prolifératif .

7.1.2.5.Vitamine D et Mortalité:

Plusieurs études ont été menées dans le but d'identifier la relation entre la vitamine D et la mortalité par maladies cardiovasculaires, cancer , diabète, et IRC .

Autier P dans une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés incluant 57311 patients a analysé la relation entre supplémentation en vitamine D et la mortalité par maladies cardiovasculaires ,cancer et diabète.ces pathologies représentaient 60 à 70% de la mortalité totale dans les pays industrialisés .La réduction de la mortalité semble être associée à l'apport en vitamine D.

Dans d'autres études , il s'avère qu'il existe une relation entre la concentration de vitamine D et IRC car des études ont prouvé que la cause de cette maladie est due à la déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique qui provoqué la perte de fonction rénale. Plusieurs études ont notamment démontré une association indépendante et‹forte entre hyperphosphatémie et mortalité chez les patients en IRC La vitamine D est un élément central de l'hémostasie phosphocalcique et sa biosynthèse est directement altérée dans l'IRC. La vitamine D pourrait ainsi constituer le chaînon manquant entre IRC, hyperphosphatémie et excès de mortalité (T.Ernandez,2012)

7.2.Mode d'action dans la cellule:

Le métabolisme de la vitamine D comprend notamment l'hydroxylation hépatique qui conduit à la formation de 25(OH) D, en plus de l'hydroxylation rénale qui conduit à la formation de

1,25 (OH)D2 qui est le métabolite actif de la vitamine D. Ce métabolite est responsable des différentes effets génomiques et non génomiques de la vitamine D.

Dont les mécanismes d'action impliquent notamment un récepteur nucléaire spécifique, le récepteur de la vitamine D (VDR) et diverses voies de signalisation contrôlées par un récepteur membranaire, la protéine disulfure isomérase family A member 3 (Pdia3).
(Landrier ,2014)

7.2.1.Action génomique:

Les effets génomique endocrine ou autocrine de la vitamine D sont bien connu et font intervenir le VDR, ubiquitaire ce qui permet d'expliquer le grand nombre de gène dans la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25 (OH)D .
La liaison de la vitamine D au VDR Nucléaire entraîne une action génomique et étant donné l'ubiquité de ce récepteur.

En effet, presque tous les tissus de notre organisme expriment le VDR et plus de 3% de nos gènes sont modulés par le calcitriol (Coxam et al ,2014)

Lorsque le VDR est Occupé par 1,25 (OH)D il interagit avec le RXR (Ratinoid X Receptor)pour former un complexe hétéro dimère RXR/VDR qui se lie aux VDRE dans la région des gènes directement contrôlés par celle-ci telles que les régions promotrices des gènes codant la PTH, le CYP24A1, et les calcium Binding protéines (CaBPs) ,il s'ensuit une régulation de la transcription de ces gènes.Il existe plusieurs types de VDRE certains induisent la transcription des gènes alors que l'autre au contraire l'inhibent.

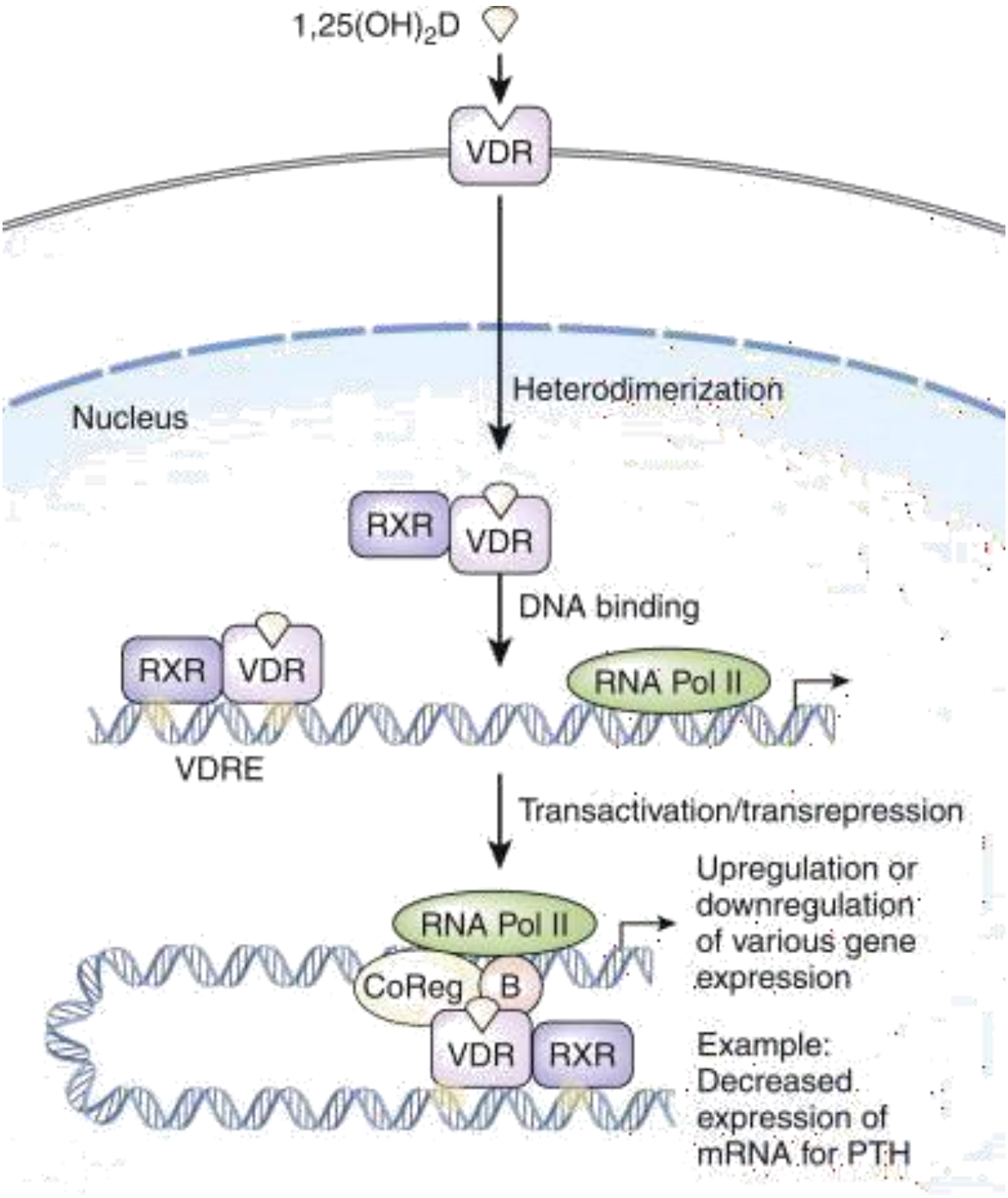


Figure 5: Action de la vitamine D (science direct.com ,2014)

7.2.2.Action non génomique:

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfure isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D3-MARRS (Turano, et al., 2011).

Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium (Nemere, et al., 2010)

Après liaison et activation par le calcitriol, le récepteur Pdia3 active plusieurs voies de transduction‹ du signal, parmi lesquelles, les phospholipases C et A2 les MAP kinases, la protéine kinase C, ainsi que les canaux calciques à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Cela confirme le rôle efficace du VDR dans la médiation des effets de la vitamine D

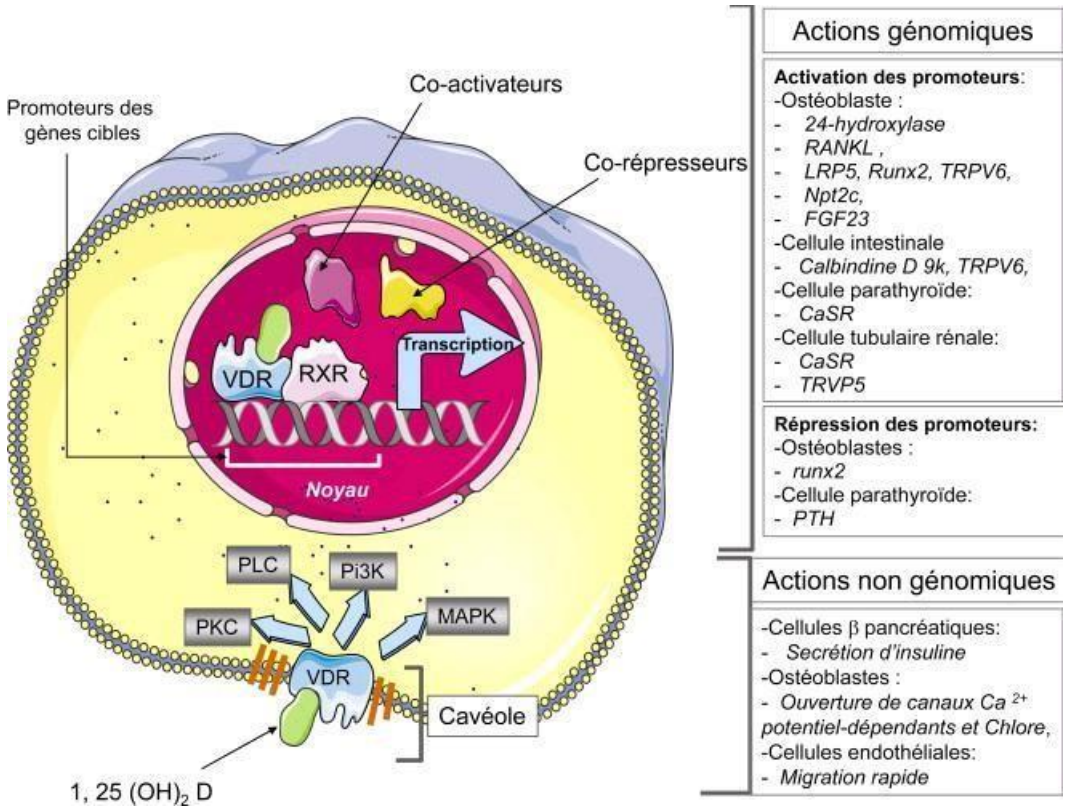


Figure 6 : action génomique et non génomique de la vitamine D (Néphrologie & Thérapeutique November 2009)

7.3.Génétique de la vitamine D:

Il existe Quatre gènes contribuant à la variabilité des concentrations sérique en 25(OH)D, qui sont impliqués dans le codage d'enzymes clés : La 25,hydroxylase hépatique ,La 7,DHC réductase, La CYP2 R1 CYP24A1 .

8.Physiopathologie de l'insuffisance vitaminique D :

8.1.Définition de L'hypovitaminose:

Le statut vitaminique D se mesure avec le taux de 25 (OH)D sérique qui est présent le stock de vitamine D dans l'organisme . L'hypovitaminose D ou l'insuffisance vitaminique D est défini comme un Taux 25 (OH)D circulant inférieur 30 ng/ml ou(70nmol/l)
On admet comme seuils de la 25(OH)D:

-suffisance en Vitamine D : 75 à 250 nmol/l

-Hypovitaminose D < 75 nmol (30 ng/ml)

-insuffisance :50 à 75 nmol /l

-déficit : 30 à 50 nmol

-déficit sévère : :< 30 nmol /l.

8.2.Conséquence Biologique:

Il existe une relation entre la concentration sérique de PTH et la vitamine D, L'augmentation de la sécrétion de PTH est initiée lorsque le Taux de vitamine D est inférieure à 30 ng/ml (soit 75 mol/l). Une carence en 25(OH)D entraîne une diminution de l'absorption du calcium dans l'intestin, Lorsque cette carence est détectée par l'augmentation de la production de PTH qui entraîne une augmentation de la production de 1,25 (OH)D grâce à l'activation de la 1 a-hydroxylase rénale.
Cette élévation de concentration plasmatique de PTH stimule le remodelage osseux. En stimulant les Ostéoblastes pour sécréter du collagène, et l'acide Chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et conduit à la libération de minéraux à l'intérieur, tels que le calcium et le phosphore, dans la circulation sanguine.

8.3.Effet de L'hypovitaminose D :

Les symptômes varient selon le degré de carence:

8.3.1.Les douleurs musculaires:

À type de pesanteur pouvant aller jusqu'à l'importance fonctionnelle et une sensation de faiblesse musculaire au niveau de ceinture.cette symptomatologie musculaire Signe une Ostéomalacie.

8.3.2.L'ostéomalacie :

L'ostéomalacie est une ostéopathie généralisée, due à une carence en vitamine D .Elle est causée par un défaut de répartition des minéraux dans les os.
Elle se caractérise par la présence de douleurs associée à un amaigrissement et une pâleur

cutanéo- muqueuse. Dans les formes graves pourrait arriver des déformations squesquelette.

8.3.3.Toxicité de la vitamine D:

La Vitamine D est proportionnelle toxique , les Taux de toxicité se situent au -delà de 250 nmol/l De fortes doses de vitamine D peuvent entraîner une toxicité Cela est dû à une hypercalcémie ou Hyperphosphatémie ,Ce qui constitue une menace pour divers organes et tissus. L'hypercalcémie peut aboutir à une insuffisance cardiaque allant jusqu'à au coma ainsi qu'à une insuffisance rénale irréversible.des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportées lors de l'administration de vitamine D chez les sujets souffrant de maladies granulomatoses tel que la tuberculose et la sarcoïdose.

8.4.Les Factures de risques de L'hypovitaminose D:

8.4.1.Localisation géographique:

Grâce à de nombreuses études, il a été démontré que latitude influence directement le Taux sanguin de la vitamine D. Plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus l'exposition aux UVB est élevée et donc plus la synthèse de cholécalciférol est important. l'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de la vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'enpleine.

8.4.2.Âge:

Plusieurs études ont démontré l'existence d'une relation entre de faible taux de la vitamine D et l'âge, Chez les personnes âgées la capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons de soleil est diminuée.

8.4.3.Type de peau:

Un autre facteur de déficience en Vit D est la qualité de la peau : son vieillissement, certaines dermatoses ou encore la coloration noire de la peau restreignent la synthèse de 25-OH-D

(Tonnel ,2016) . de nombreuses études suggèrent que plus la pigmentation de la peau est intense moins le cholécalciférol est synthétisé ,en raison de la mélanine qui absorbe les rayons

UVB.

8.4.4.traitement médicamenteuse :

Des médicaments peuvent agir sur les étapes du métabolisme d'un micronutriment, réduire son activité par diminution de la synthèse de sa forme active ou par compétition, par augmentation de son catabolisme ou de son élimination (JulieGirardab ,2022).

par exemple les corticoïdes au long cours ou les antirétroviraux entraîne le catabolisme de la 25(OH)D et du calcitriol.

Les corticostéroïdes interagissent avec le calcium à différents niveaux, réduisant sa sécrétion et augmentant son excrétion dans l'urine en stimulant les récepteurs minéralocorticoïdes, ce qui entraîne une hypocalcémie et une augmentation de la calcification urinaire, et donc son effet est résistant aux effets de la vitamine D. D'autres médicaments telles que La rifampicine, antituberculeux, puissant inducteur de cytochromes, peut augmenter la dégradation de la vitamine D, entraînant une faible disponibilité en vitamine D active.

8.4.5.Pathologies Chroniques:

Il existe de nombreuses maladies chroniques qui causent une carence en vitamine D Parmi eux: L'insuffisance Hépatique, L'insuffisance rénale chronique , tumeurs Osseuses sécrétant le FGF23 en excès ,La malabsorption, L'hyperthyroïdie et maladies génétiques : défaut de la production ou résistance à la 1,25(OH)2D (rachitisme pseudo-carentiel de type I ou type II par mutation/délétion de récepteur VDR.

8.4.6.Indice de Masse Corporelle(IMC):

Les concentrations de 25 OH D les plus basses sont significativement associés à un IMC plus élevé.

8.4.7.Dosage de la vitamine D:

Le dosage de la vitamine D peut être réalisé selon différents méthodes avec un dosage simultané des différents métabolites:

-Dosage de la 25(OH)D2: métabolite de l'ergocalciférol.

-Dosage de 25(OH)D3: métabolites de la production endogène et de la supplémentation.

-Dosage de 3 épi-25 (OH) D et la 3épi1,25 (OH) D.

Le prélèvement doit être pratique sur du sang veineux, à jeun et gardé à l'abri de la lumière . l'analyse biologique doit être comprendre le dosage des 2 formes de la vitamine D(25 OH D3 et 25 OH D2) .

Les Techniques de dosage de la 25 (OH) D peuvent en être classés en méthodes dites : compétitives immunologiques (enzymo-immunologique ou méthodes lumino-immunologique) qui sont les plus répandus, et en méthodes séparative non immunologiques (basée sur la chromatographie liquide à haute performance(HPLC) Couplée ou non à la spectrométrie de masse). (Abourazzak et al, 2016).

8.4.8.Traitement et supplémentation:

Les experts recommander une supplémentation par la D3 plutôt que D2 en raison de sa demi-vie qui est plus longue. Ceci est expliqué par la faible affinité de la vitamine D2 à la protéine porteuse DBP (D-Binding-protein). (Abourazzak et al, 2016).
La réponse à la supplémentation en vit D dépond des concentrations initiales de 25(OH)D et de la quantité de masse.

Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importants chez les sujets Obèses.

Dans les cas où le rôle de la vitamine D est suggéré (par exemple (les cancers, maladie cardiovasculaire et inflammatoires, etc.), la dose de vitamine D n'est pas recommandée en raison de l'absence d'une valeur cible spécifique, cependant une supplémentation à 1500 UI/jour est encouragée.

Chapitre 02 :
la relation entre la vitamine D et diabète type 2

1.Vitamine D et diabète de type 2:

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle, l'hyperglycémie est due à une production glucosée hépatique excessive et à une réduction de captage de glucose liée à une diminution de l'insulino- sécrétion et l'insulino-sensibilité. Les études montrant que L'hypovitaminose D est un facteur de risque d'intolérance au glucose donc c'est un facteur de risque de survenue du diabète de type 2, elle joue un rôle important dans cette pathogenèse.

2.Relation entre la vitamine D et diabète de type 2:

La vitamine D agit dans le métabolisme du glucidique de deux manières : Soit de manière directe via le VDR , soit de manière indirecte en modulent les flux cellulaire de calcium.
Elle impliquée à plusieurs Niveau: L'insulino- sécrétion L'insulino résistances
-compliment inflammatoire de diabète de type 2.

2.1.vitamine D et l'nsulino-sécrétion:

Des études ont prouvé une relation entre la concentration de 25(OH)D et la sécrétion d'insuline, en retraçant l'action de l'insuline à travers une étude transversale de 100 sujets, Où il a été constaté que la catégorie souffrant des maladies métaboliques subites une insuffisance en vitamine 25 (OH) D entre 10 et 30 ng/ml (Othmane,2014). le calcitriol a une effet direct sur la cellule bêta de Langerhans , qui exprime le récepteur VDR et possède le CYP27B1 et le VDRE ce qui est favorise la stimulation de la sécrétion d'insuline(Schlienger,2010).
Il stimule la transcription de gène humain de l'insuline et le transport de glucose.

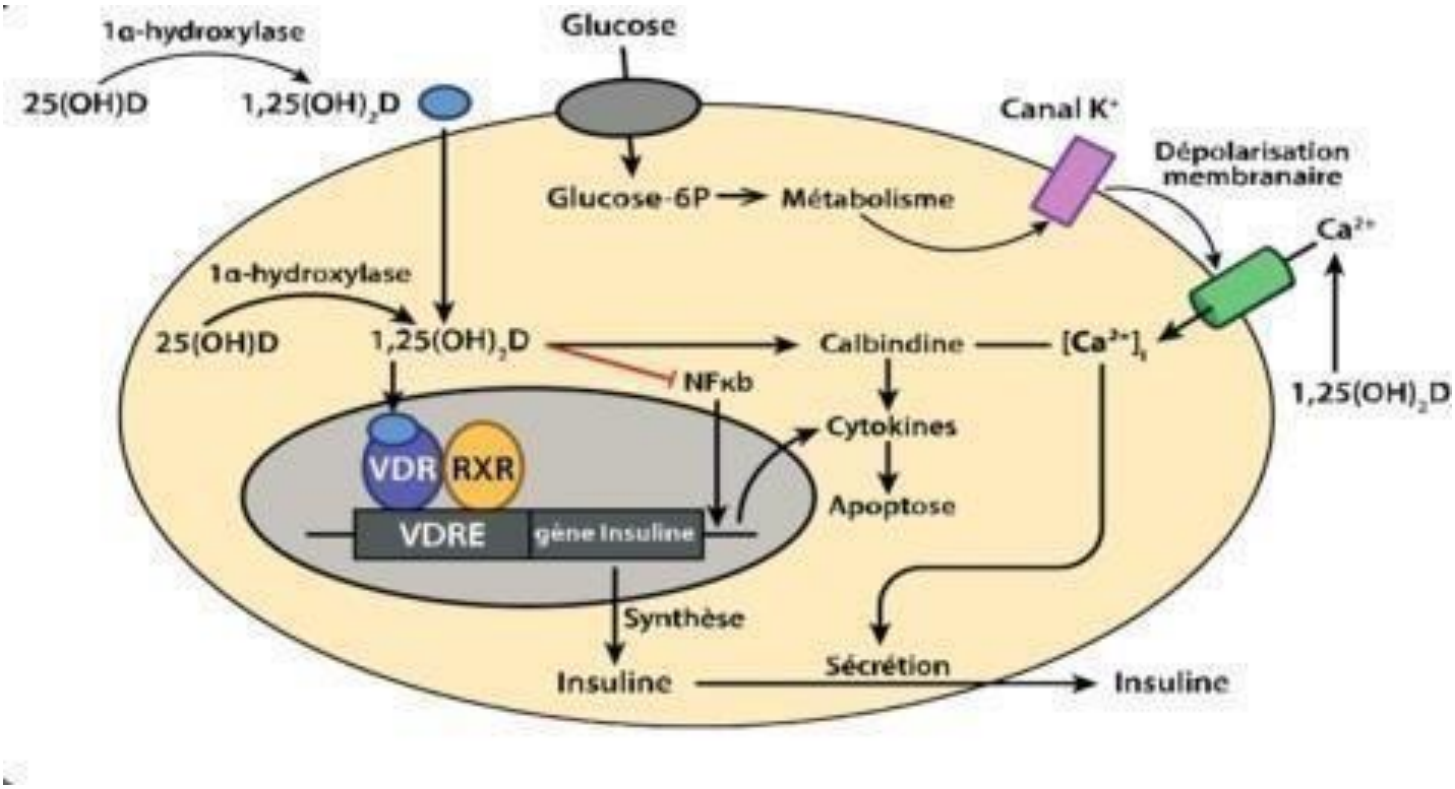


Figure 7: Mécanisme D'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline au niveau de la cellule pancréatique Bêta.

2.2.Vitamine D et Insulino-résistance:

la vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline, Elle stimule la prescription génique VDRE et l'expression des récepteur à l'insuline au niveau des tissus cibles périphérique, elle joue un rôle important dans la régulation métabolique des acides gras au niveau des tissus adipeux et musculaire par l'activation 2 facteurs de transcription PPARY (peroxysomes) Proliferator activated Receptor gamma) elle régule la réponse tissulaire à l'insuline principalement dans le muscle squelettique et le tissu adipeux.

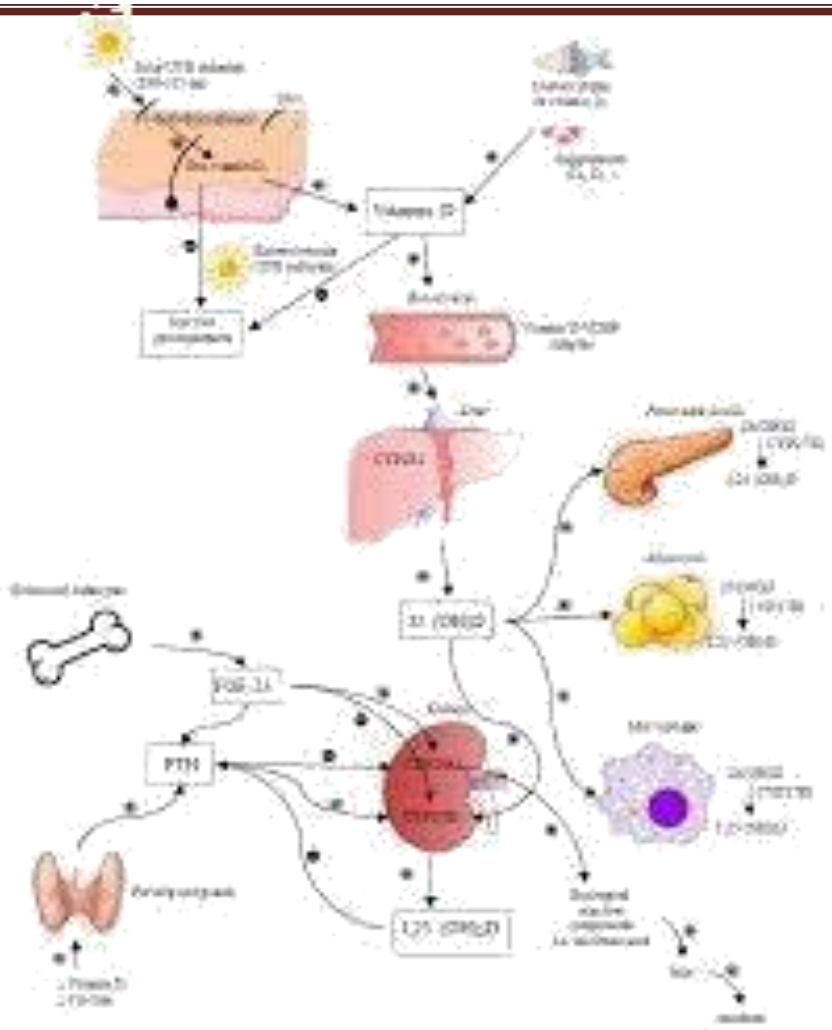


Figure 8: L'association entre La Vitamine D et L'adiponectine et la résistance a l'insuline.

2.3.Vitamine D et complément inflammatoire de diabète de type2:

Il existe une relation entre le diabète de type 2 et l'inflammation ,cette relation montrer via le rôle de CRP sur les cytokines pro-inflammatoires telles que(IL-6 et IL-1.)(KhliF , 2010).

L'augmentation de Taux des cytokines pro inflammatoires déclenche l'apoptose des cellules bêta de pancréas qui provoque Une insulino-déficience, dans ce cas la vitamine D pourrait diminuer l'insulino-résistance et favorise le suivie des cellules bêta, elle peut induit une diminution de la réponse inflammatoire locale et systématique par la régulation de la production des cytokines. Elle a une action d'inhibition sur le facteur NF-KB qui participe dans la régulation des cytokinesPro-inflammatoires.

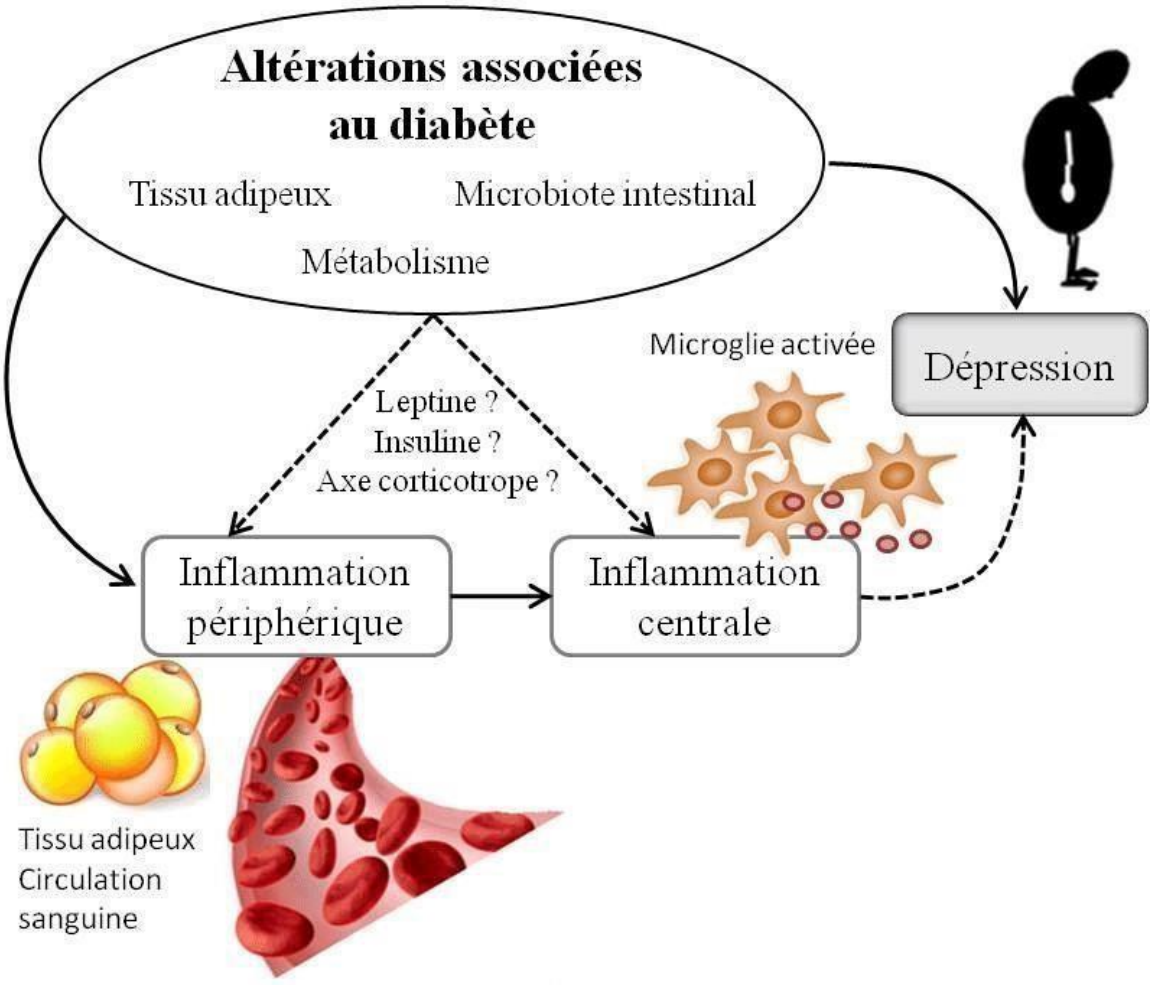


Figure 9: Rôle de L'inflammation dans le dépression associées aux Diabète (Research GateStructure)

2.4.vitamine D et Syndrome métabolique:

Une Diminution de la vitamine D a également été observée dans le Syndrome métabolique,

il existe une relation inverse entre la concentration de vitamine D et le Syndrome métabolique.

D'après l'étude NHANES III , les niveaux sériques de 25(OH)D étaient inversement associés au Syndrome métabolique dans les deux sexe ,et dans les trois groupes raciaux et ethnique (Blanc Non hispanique, Américains d'origine mexicaine, et les groupes adultes Américains).
Dans une autre étude scientifique, il a été observé que les sujets avec des concentrations plasmatiques de vitamine D intérieurs égales à 23 ng/ml la présence de risque de développer un syndrome métabolique augmenter significativement par rapport aux sujet avec des concentrations plasmatiques de vitamine D supérieur ou égal 34ng/ml .

D'après d'autre étude menée sur un groupe des femmes ménopausée atteinte de diabète de type 2 l'objectif était banalisée la relation entre la vitamine D et les critères de syndrome métabolique il a été prouvé que la carence en vitamine D contribuer à augmenter le risque de syndrome métabolique à travers l'hyperglycémie.
Il existe d'autres facteurs contribuant l'apparition du syndrome métabolique associés avec des concentrations faible de la Vitamine D (un Tour de taille, une glycémie à jeun, des taux sériques en Triglycérides élevés, et une résistance à l'insuline).

2.5.Vitamine D et composante génétique:

Les liens entre vitamine D de Type 2 pourraient être expliqué par des effets génétique Grâce à la présence‹ des récepteurs VDR aux Niveau des cellules pancréatique Bêta qui affecte la sécrétion d'insuline.
Des polymorphismes du VDR sont associés à une sensibilité génétique chez les patients diabétiques de type 2, Cela permet d'exercer une influence par le biais de leur récepteur.
Des études en mise en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui à eu pour Conséquence une altération de la tolérance périphérique au glucose et une réduction de la sécrétion d'insuline au niveau pancréatique.
Il existe plusieurs catégories de ses polymorphismes les plus connus : (FoKl, Bsml, Apal,TaqI) .
Rôle des polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D dans la pathogenèse du diabète :

Ils ont une influence à plusieurs niveaux:

-réduction de la sécrétion d'insuline.

-Intolérance au glucose.

-Altération du métabolisme calcique et modification de flux calcique dans les cellules pancréatique Bêta.

-Augmentation de l'insulino-sensibilité

2.6.Vitamine D et complications macro vasculaire de diabète de type 2:

La Carence en vitamine D joué un rôle pathogénique dans la survenue et l'évolution des complications vasculaires du diabète.

La vitamine D s'oppose l'inflammation et la calcification des artères qui sont des phases principale de l'évolution néfaste vers l'athérosclérose. Une étude a été menée afin de connaître la relation entre la concentration en vitamine D et le risque de maladies vasculaires. Il a été constaté que la moitié des patients souffrent d'une carence en vitamine D.

La concentration sérique de 25(OH)D est inversement corrélée à des paramètres intermédiaire associés au risque cardiovasculaire, à des événements cardiaques majeurs et à la mort. Cigolini et al trouvé une prévalence élevée d' hpovitaminose et une forte association inverse entre les maladies cardiovasculaires prévalence chez les patients diabétiques de type 2, Les données indiquent que le risque attendu de maladie cardiovasculaire associé à une carence en vitamine D est susceptible d'être Médie par des élévations corrélés des marqueurs inflammatoires plasmatiques.

2.7.La Vitamine D et complications micro vasculaire de diabète de type 2 :

2.7.1.La Vitamine D et la rétinopathie:

La vitamine D est connue comme étant un inhibiteur de l’anxiogènes, et Le degré de la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) peut être lié à ses taux sérique.

Il existe de nombreuses études sur la relation entre la vitamine D et la rétinopathie diabétique

En étudiant le taux de vitamine D comme un facteur prédictif de l'apparition et de la gravité de la rétinopathie diabétique.
Il a été démontré que les taux de vitamine D étaient significativement plus faibles chez les sujets diabétiques atteints de rétinopathie que chez les sujets diabétiques sans rétinopathie.
Cela fait de la vitamine D un indicateur des risques et du développement sans de cette complication.

2.7.2.La Vitamine D et la néphropathie diabétique:

La néphropathie diabétique est définie par la présence d'une macro albuminurie (excrétion urinaire d'albumine L 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence d'un diabète. fait de la vitamine D un indicateur des risques et du développement sans de cette complication.
Cette pathogenèse est caractérisée par l'activation d'un certain nombre de voix pathologique au niveau rénale induit par l'hyperglycémie principalement NF-KB (Facteur nucléaire KB) et SRAA qui entraine des liaisons rénale et glomérulaire.
La vitamine D est connue pour jouer un rôle anti-inflammatoire, car le VDR régule l'activité du NF-KB.

Les enquêteurs ont démontré que le mécanisme sous-jacent de la lésion rénale plus grave est l'activation plus revisité de SRAA locale dans le rein avec une induction plus élevée de la rénine suggéraient que la vitaminée la glycéré atte l'altérée en supprimant la SRAA.
La vitamine D exerce un effet bénéfique dans cette complication, elle a un effet anti-protéinurique, où il contribue à réduction de la protéinurie.

2.7.3.La Vitamine D et Neuropathie diabétique:

Plusieurs études et analyse logistique montrent une association significatif entre le statu sérique en vitamine D et la Neuropathie diabétique.
Une étude a été menée sur 80 personnes atteintes de diabète, parmi lesquels 68% souffrent de NDP pour objectif principal d'évaluer l'association entre NDP et le

niveau de vitamine D.

Où il a été noté que le taux de 25 (OH)D était plus bas dans le groupe NDP, Cela indique que les patients avec NDP présentaient un déficit en 25 (OH)D.

Certains rapports indiquent que la carence en vitamine D est associée à un ulcère de pied diabétique, La vitamine D a un effet positif sur la cicatrisation du pied diabétique.

La supplémentation en vitamine D est aussi parait être un traitement adjuvant bénéfique dans l'atténuation de la douleur neuropathique ainsi que dans le blocage de la progression et de la destruction des neurones.

Matériels et Méthodes

1.Type et durée d'étude:

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale et analytique portant sur une population de patients qui consiste à décrire le statut en vitamine D chez les patients de la région duMédéa et relié ce dernier au diabète type 2.

-Le recrutement a eu lieu au Laboratoire d'analyse médicale mutuelle générale des agents de la protection civile de Médéa et au Laboratoire d'analyses médicales privé « chiffra » (Médéa), sur une période de deux mois en 2022 (mois de Mars et mois d'Avril)

2.Population d'étude et échantillonnage:

2.1.Collecte des données:

La collecte des données a été effectué par un interrogatoire. Les patients ont répondu à un questionnaire comportant les renseignements personnels et les antécédents. Le statut anthropométrique a été évalué au laboratoire ainsi que la récupération des résultats des paramètres biochimiques et vitaminiques.

2.2.Les critères d'inclusion:

Âge > 18ans

Tous sexes confondus

Consentement des patients éligibles

Dosage de la vitamine D

2.3.Les critères d'exclusion:

Refus de participation à l'étude,

Age <18 ans

Manque de données

3.Interrogatoire:

3.1. Renseignements personnels

- Nom prénom
- Age
- Sexe
- Origine
- Habitat
- Couleur de peau

3.2.Statut anthropométrique

- Poids
- Taille
- Tour de taille
- Calcul de l'IMC(IMC=masse en kg/tailleenm2),selon la classification de l'OMS:

  Dénutritionouanorexie:moins16,5kg/m

  Maigreur:16,5-18,5kg/m

  Corpulence normal:18,525kg/m

  Surpoids:25-30kg/m

  Obésité modérée:30-35kg/m

  Obésité sévère:35-40kg/m

  Obésitémorbide:Plusde40kg/m

3.3.Antécédents personnels

- Diabètetype2 oui non durée
- HTA oui non durée
- Autres pathologies.
- Supplémentation en vitamine D oui non durée

4.Matériels biologiques:

-Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube d'héparinate de Lithium.

-Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube EDTA.

-Sang total veineux sur un tube EDTA.

5.Transport:

Le sang prélevé recueilli sur des tubes d'héparinate de Lithium et EDTA est directement acheminé au laboratoire de biochimie sur des portoirs (pour maintenir la position verticale des tubes) et en respectant les conditions de conservation des spécimens biologiques (4°C, assurée par une glacière).

6.Centrifugation et conservation :

Au niveau du laboratoire une centrifugation a été réalisée à raison de 3000 tours/min pendant 5 min, pour récupérer le plasma des tubes héparinés et un des tubes EDTA. Le sérum récupéré de ces derniers est directement aliquoté dans des eppendorfs et mis sitôt au congélateur à une température de-8ºC.

7.étape d'analyse:

Comporte-le:

-Dosage des paramètres sanguins sur tube hépariné par les automates Cobas 6000 Roche® (Glycémie,).
-Dosage de l'HbA1c sur tube EDTA par l'automate Bio-Rad® D10 ;

-Dosage de la vitamine D sur tube EDTA par l'automate Architect Abbot® ci4100 (Annexe IV).

-Les échantillons sont lancés sur les différents automates après vérification des niveaux de contrôle de chaque paramètre.

7.Méthodes de dosages :

7.1.Dosage du glucose:

Le glucose est dosé par spectrophotométrie UV-visible par la méthode enzymatique à l'hexokinase (HK).
Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'HK. Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP+ pour former du NADPH. La concentration de NADPH formé est directement, proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

$$\text{D-glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{HK} \text{D-glucose-6-phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{D-glucose-6-phosphate} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{G6PDH} \text{D-6-phsophogluconate} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Valeurs normales : $0.7 \leq$ Glycémie ≤ 1.15 g/L

7.2.Dosage de l'HbA1c:

Le logiciel D-10 effectue la réduction des données brutes collectées à partir de chaque analyse. L'étalonnage à deux niveaux est utilisé pour la quantification des valeurs d'HbA1c. Un rapport d'échantillon et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Le pic A1c est calculé à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui exclut les zones de pic labiles A1c et carbamylées de la zone de pic A1c

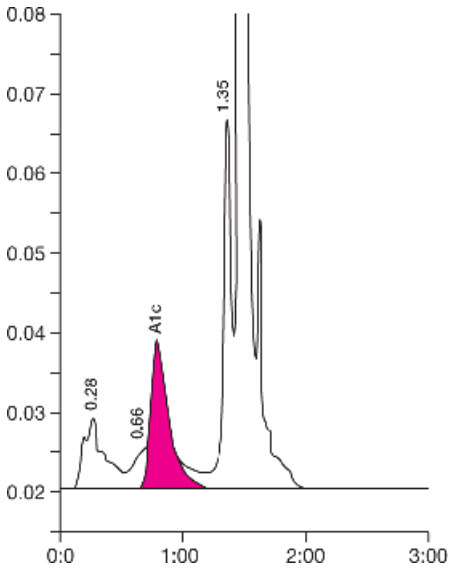


Figure 10 : Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC.

Normes :

Non diabétique : <6%.

7.3.Dosage de la vitamine D:

Le dosage de la vitamine D se fait avec la méthode de chimiluminescence (CMIA) par compétition.

L'échantillon prétraité est combiné avec un diluant de dosage et des microparticules

paramagnétiques recouvertes d'anti-vitamine D pour créer un mélange réactionnel.

La vitamine D présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anti-vitamine
D. Après incubation, un complexe conjugué biotinylé marqué à la vitamine D anti-Biotine acridinium est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison inoccupés des microparticules revêtues d'anti-vitamine D. Après lavage, des solutions de pré-déclenchement et de déclenchement sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimio luminescente résultante est mesurée en unités de lumière relative.
La concentration de la vitamine D dans l'échantillon est indirectement proportionnelle à la quantité de lumière détectée.

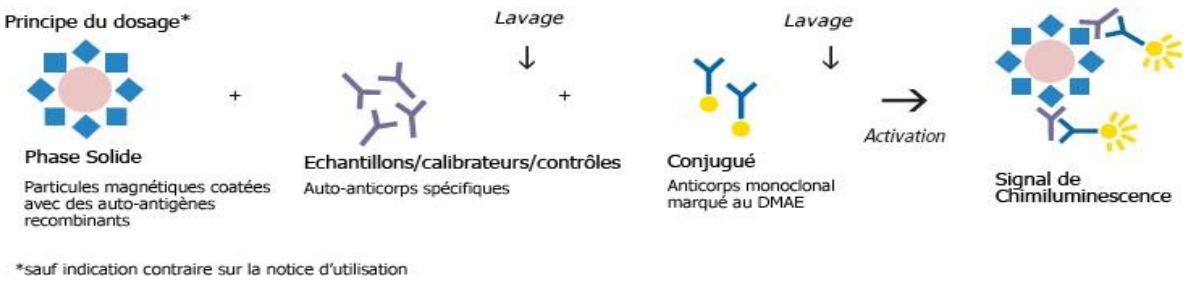


Figure 11: Principe de dosage par chimiluminescence.

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

8.Analyse statistique:

Les analyses statistiques essentiellement de type descriptif, ont fait appel au :

-Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives.

-Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variablesquantitatives.

La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de significativité p = 0,05.

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

Après contrôle des données, la saisie et l'analyse sont effectuées au moyen de l'excel version 2007.

Résultats et discussions

1.Description de la population

A la lumière des données épidémiologiques concordantes qui rapportent une relation entre l'hypovitaminose D et le diabète de type 2.Nous avons réalisé notre étude ayant comme objectifs d'établir une relation entre le statut de la vitamine D, l'obésité viscérale et diabète de type 2 chez les patients de la ville deMédéa.

Le recrutement de ces derniers a été réalisé au laboratoire d'analyses médicales mutuelle général des agents de la protection civile de ville de Médéa et au laboratoire d'analyses médical privé « chiffra »(région de Médéa ville). Durant le mois de Mars et Avril.

1.1.Age:

Soixante-dix patients ont été recruté, dont 60 femmes et 10 hommes, avec une médiane d'âge de 45 ans (18-77 ans), la moyenne était de : 41.92 ±16.8(ans).

67% des patients présentaient un âge inférieur à 50 ans (figure1), la moyenne d'âge était de : 42.13±15.3 ans chez les femmes et 40.7±25.2 ans chez les hommes

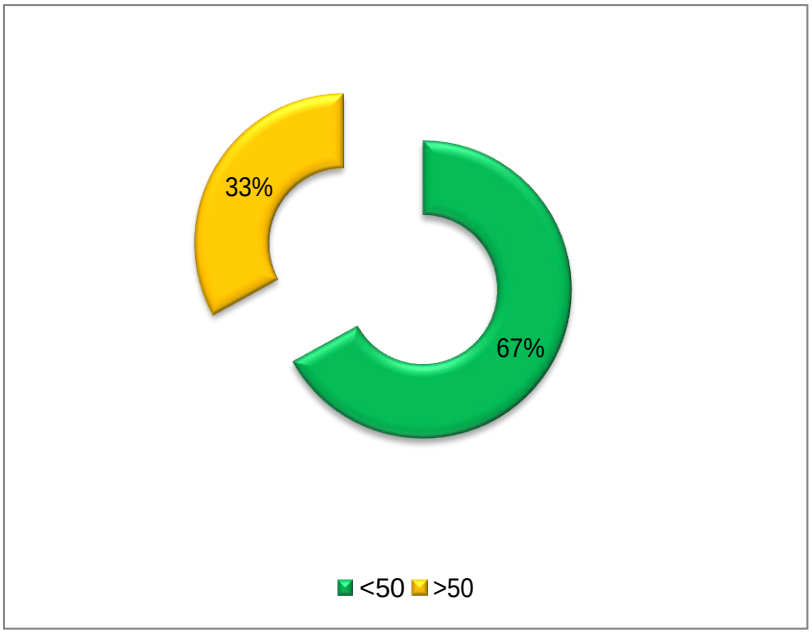


Figure 12: Répartition des patients en fonctions de l'âge

1.2.Sex-ratio

Le sexe ratio F/H était de 6 avec une dominance féminine égale a 86%

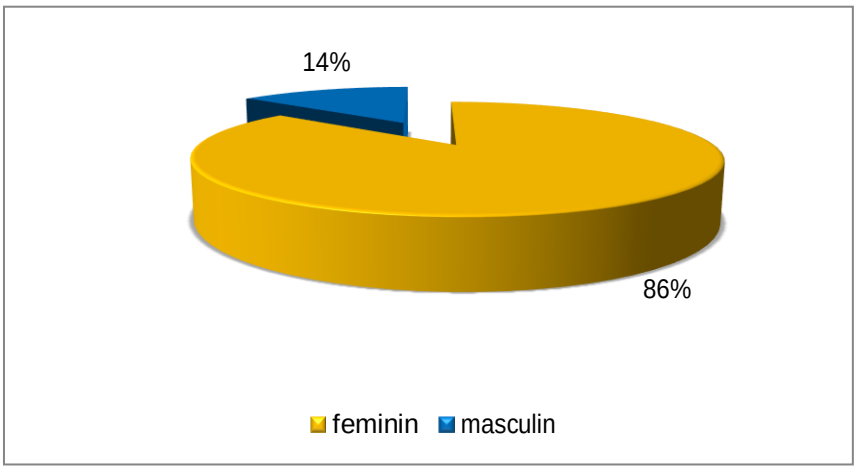


Figure 13: La répartition de l'échantillon selon le sexe

1.2.1.Sexe et l'hypovitaminose D

Dans notre population l'hypovitaminose D est présente chez les deux sexes

Elle représente 82% chez les femmes et 90% chez les hommes (figure 14 et 15)

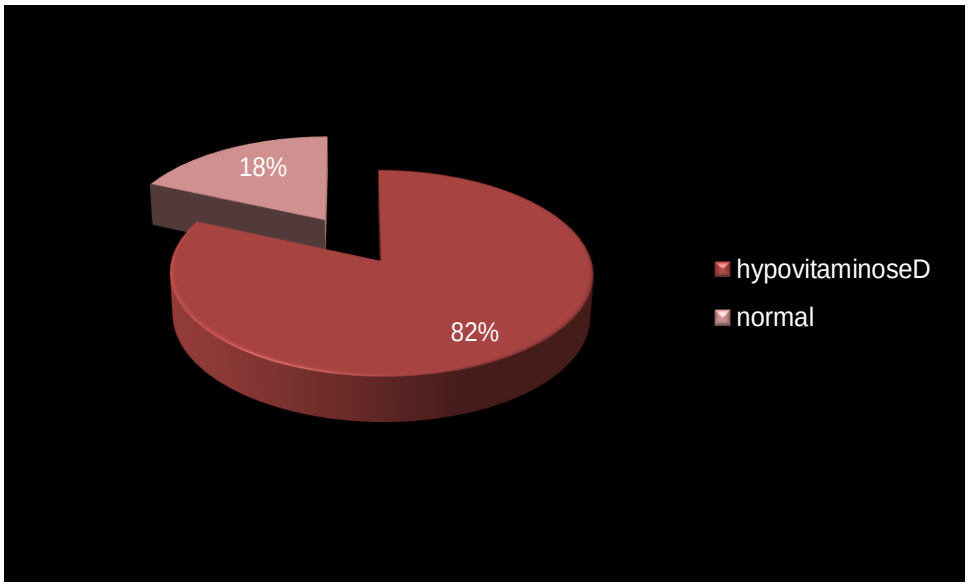


Figure 14 : prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes

Il est important de préciser que le nombre d'hommes est très limité (10 patients) par rapport aux femmes (60 patients).

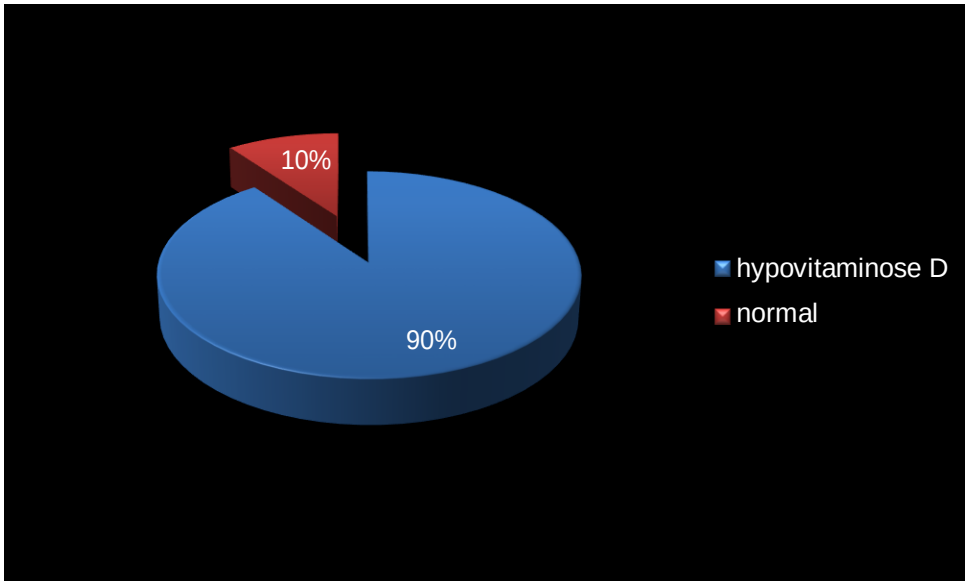


Figure 15: prévalence de l'hypovitaminose D chez les hommes

Notre étude a montré que l'hypovitaminose D est fréquente chez les deux sexes, avec une dominance masculine. Nos résultats sont en discordance avec la littérature. En effet, Une première étude a montré une carence majeure en vitamine D dans une population de 99 femmes portant des vêtements couvrants (82,5 % avaient un taux inférieur à 30 nmol/l). L'objectif de cette recherche était de mesurer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes jeunes couvertes et non couvertes, consultant en médecine générale en hiver et de chercher les facteurs de risques de cette carence. Treize médecins généralistes de la région Rhône-Alpes ont recruté des femmes âgées de 19 à 49 ans entre janvier et mars 2008. Cent quatre-vingt-seize femmes ont été incluses : 54 % avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l, 81 % avaient un taux inférieur à 52 nmol et 96 % un taux inférieur à 75 nmol. La PTH augmentait au-dessus de la norme chez plus de la moitié des femmes carencées, traduisant des atteintes du remodelage osseux. Les facteurs de risques étaient le vêtement couvrant, le phototype, pas d'ensoleillement l'été, la pratique du sport en salle, la couverture

médicale universelle (CMU), un IMC élevé. L'apport alimentaire était faible pour toutes les femmes et l'échelle de qualité de vie (SF-12) montrait une moins bonne qualité de vie physique pour les plus carencées, la qualité de vie psychique n'étant pas différente entre les femmes. Ces données qui rejoignent celles de la littérature internationale devraient inciter les pouvoirs publics à augmenter la supplémentation alimentaire et les médecins à doser la vitamine D et à donner très largement des suppléments vitaminiques au moins en hiver aux femmes à risque.

Presque toutes les femmes de notre région de Médéa portent de hijeb et du voile qui couvrent la majeure partie du corps de la femme ,donc les femmes sont moins exposées au soleil par rapport aux hommes ce qu'explique la carence en vitamine D chez le femme plus que les hommes ,plusieurs études confirme cela , Les femmes sont à risque accru de carence en raison d'une masse osseuse plus faible, des accumulations des demandes durant la grossesse et de l'habillement traditionnel dans certaines régions.(Veromaa et al,2002 ; El-Hajj et al,2006)

Une autre étude marocaine montre que chez les femmes marocaines post ménopausées, le port d'un vêtement dissimulant traditionnel couvrant les bras, les jambes et la tête augmentait le risque d'ostéoporose. donc , Le style vestimentaire est un facteur important qui influence la production de vitamine D et la densité minérale osseuse.(Allali et al ,2006)

1.3.Complications associées :

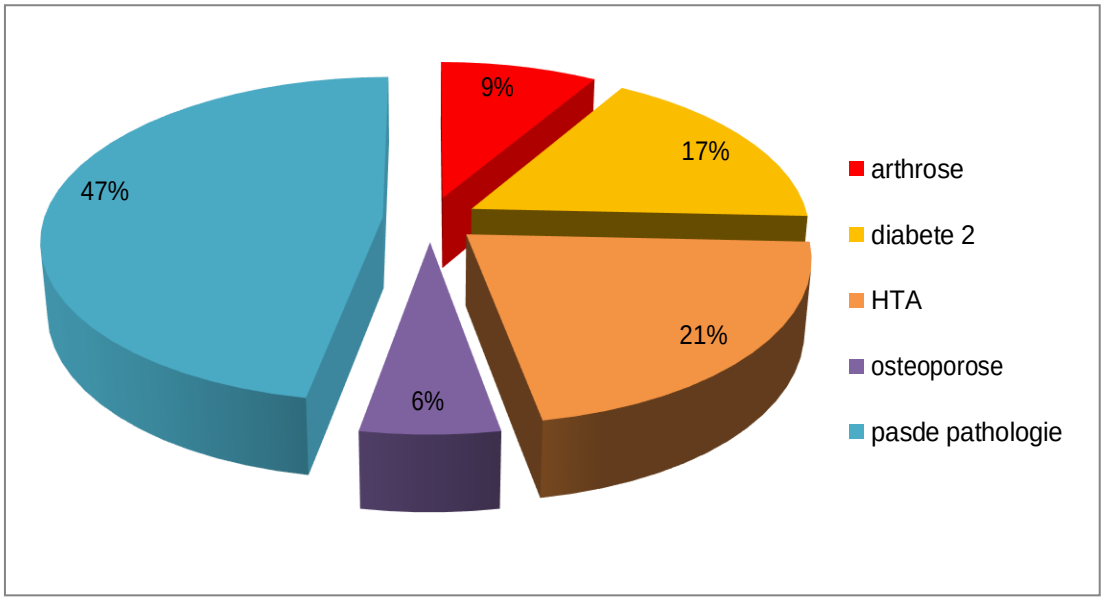


Figure 16: Répartition de population selon leurs pathologies

Nous voulions connaitre les antécédents personnels de nos patients et cela à travers un interrogatoire. Nous avons constaté que la répartition des maladies était dans des proportions variables,(Le taux le plus élevé concernait l'hypertension artérielle, suivi du diabète de type 2 puis l'arthrose et Ostéoporose).

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de la majorité des décès dans le monde en 2010, car leurs taux d'incidence augmentent dans tous les pays du monde malgré l'amélioration continue de leur prise en charge.
L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale en raison de sa fréquence et des risques de maladies cardiovasculaires et rénales qui lui sont attachés. Plus d'un quart de la population mondiale adulte est hypertendue, l'Afrique subsaharienne ne fait pas exception à cette tendance. Environ 80 millions de patients y souffraient d'HTA en 2000.
HTA se définit théoriquement comme une pression artérielle systolique (PAS) habituellement supérieur ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique PAD habituellement supérieure ou égale à 90 mm Hg(Férol et al ,1999)

C'est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de maladies coronaires qui représentent les principales causes de décès dans le monde.

Dans une étude analytique menée en République Démocratique du Congo en 2009 visant à connaître la prévalence et la sévérité de l'hypertension artérielle chez l'adulte en milieu urbain à Cette étude prospective a été menée sur une période allant du 15 avril 2009 au 15 juillet2009.8 cliniques différentes ont été tirées au sort, un dossier d'enquête a été rédigé et trois mesures de tension artérielle ont été réalisées en deuxième, cinquième et dixième minutes , Pendant ces 3 mois d'étude, 385 sujets adultes ont été retenus , Parmi eux, 38, 44% étaient de sexe masculin et 61,55% de sexe féminin.La prévalence de l'hypertension artérielle

retrouvée a été de 28, 05%.
La prévalence de l'hypertension artérielle est passée de 19, 10% en 2000 à 28, 05% en 2009 dont 5, 20% présentent une HTA sévère.
Le diabète est également devenu un problème majeur de santé publique ces dernières décennies partout dans le monde.
Ainsi, en Algérie, la prévalence de cette maladie est aussi en augmentation.

Il est défini par l'existence d'une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline ou de son activité, les deux phénomènes pouvant être associés(D Chevenne,1998)
En 2019, 463 millions d'adultes étaient infectés par le diabète, soit 9,3% de la population mondiale, et environ un million d'enfants et d'adolescents souffrent de cette maladie, qui multiplie par 8 le risque d'amputation, 3 le risque d'accident cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral et 9 le risque de dialyse et reste la principale cause de cécité car elle est responsable d'environ 11,3% de toutes les causes de décès(Jaffiol,2021).

En Algérie, il représente un problème de santé publique, sa prévalence se situerait entre 8 et 12% selon différentes études épidémiologiques, il y représente la quatrième cause de décès (Chami et al.,2015).

L'ostéoporose est aussi un problème de santé publique, c'est une affection généralisée du squelette caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux responsable d'une augmentation de la fragilité de l'os et, par conséquent, du risque de fracture. L'ostéoporose est donc définie par la perte aussi bien de la matrice que de la composante minérale de l'os.(Cimaz, SGuez,2005)

L'incidence des fractures s'accroît considérablement, dans le monde entier, du fait du vieillissement de la population. Les fractures de hanche et les fractures vertébrales sont associées à un surcroît de mortalité, ainsi qu'à une morbidité accrue.

2.Statut anthropométrique:

L'ensemble des résultats obtenus est consigne dans le tableau qui résume les données anthropométriques.(tableau 1) .

	Femmes (86%)	Hommes (14%)	Population
Poids (kg)	66,9±15,7	66,05±16,6	66,41±15,77
Taille (m)	1,59±0,12	1,60±0,14	1,59±0,13
IMC (kg/m2)	25,97±5,31	25,45±5,39	25,57±5,24
Tour de taille(cm)	89,36±14,7	89,3±14,96	89,06±14,60

Tableau 1 : statut anthropométrique chez les femmes et les hommes

Afin d'évaluer l'état des mesures anthropométriques, nous avons mesuré le poids, la taille et le tour de taille, ainsi que le calcul de l'indice de masse corporelle pour chaque patient. En s'appuyant sur les résultats de la mesure du tour de taille et de l'indice de masse corporelle, qui sont utilisés comme indicateurs de l'obésité, et syndromes métabolique.

La relation entre l'obésité abdominale et le développement des MCV et du diabète de type 2 est maintenant bien connue. Au-delà de la contribution de l'adiposité totale. De plus, des évidences suggèrent que le risque cardiovasculaire relié à l'hyperglycémie observée chez les individus avec le syndrome métabolique ou le diabète de type 2 serait largement expliqué par la prévalence élevée de complications métaboliques retrouvées en présence d'obésité abdominale. L'obésité viscérale et l'insulino-résistance font partie des mécanismes incriminés dans la genèse et l'évolution du SM vers les complications CV et le DT2 (Jacques Delarue et al,2006), Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 corrèlent avec une plus grande proportion de gras viscéral versus gras sous-cutané .

Les troubles de l'équilibre glucidique, l'augmentation des triglycérides plasmatiques et un faible taux de cholestérol dans les lipoprotéines de haute densité, qui augmentent le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires, sont liés à un excès de tissu adipeux viscéral.

Le tissu adipeux viscéral libère des acides gras libres et des hormones/cytokines dans la veine porte qui seront directement délivrés au foie. Ces diverses productions vont affecter la fonction des hépatocytes et des cellules immunitaires présentes dans le foie qui induit une résistance à l'insuline.

2.1.Indice de la masse corporelle (IMC) :

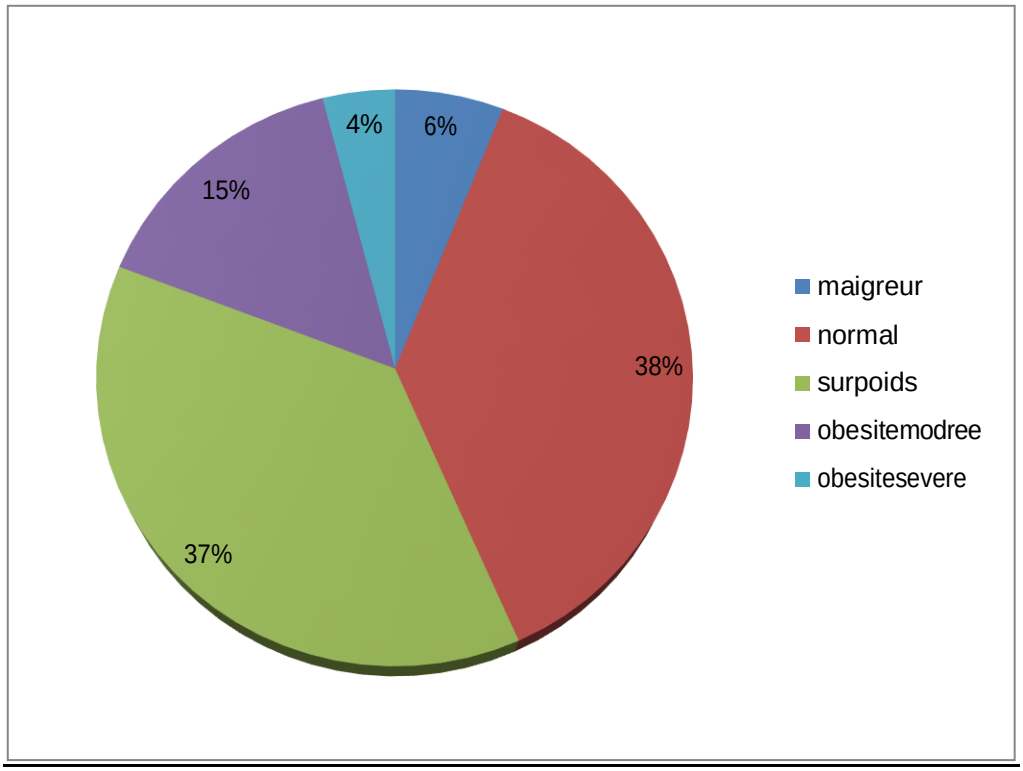


Figure 17: Répartition des patients en fonction de l'IMC

Notre étude montre une prédominance des personnes obèses avec un pourcentage de 56%(25-40 kg/m2), suivis par un pourcentage de 38% pour les sujets avec IMC normal(18.5-25 kg/m2),et 6% de nos patients étaient maigre (16.5-18.5 kg/m2)(figure 17).Ceci concorde avec les travaux réalisés par Abdesselem *et al. (2018)* au niveau du Service des consultations externes et des explorations fonctionnelles (Service endocrinologie de Tunis, Tunisie) qui a trouvé sur une population de 100 patients diabétiques de type 2 traités par des antidiabétiques oraux une moyenne de l'IMC de 30,5 ± 5,7 kg/m2

Dans l'étude de DiabCare, ils été recruté 14 609 patients diabétiques type 2 au Service de médecine interne-diabétologie E.H.U. d'Oran BP 4166 Ibn Rochd, la moyenne de l'IMC était 28,9 ± 4,9 (Belhadj *et al*,2019)

2.2.Tour de taille:

L'ensemble des résultats obtenus qui résume les valeurs de tours de taille chez les femmes et chez les hommes de notre population d'étude.

-45% des femmes présentaient un tour de taille élevé >88

-chez les hommes 10% avaient + un TT élevé>101

Donc dans notre population les femmes ont présenté une obésité abdominale plus que les hommes(tableau 2).

	Tour de taille	%
femme	>88	45%
	<88	55%
homme	>101	10%
	<101	90%

Tableau 2: les valeurs de tour de taille chez les femmes et les hommes

3.Statut de vitamine D :

La médiane de la 25 OH Vitamine (D2-D3) dans notre population était de 15.1ng/ml avec une moyenne égale a : 17.78±10.64 (6.8 - 97.9) ng/ml

Prévalence de l'hypovitaminose :

Taux de vit D	(ng/ml)	Patients
carence	<20	41 (59%)
insuffisance	20-29	17(24%)
normale	30-100	12 (17%)
Possible d'intoxication	>100	0

Tableau 3: répartition des patients selon le statut vitaminique D

On a remarqué que la prévalence de la carence en vitamine D (<20ng/ml) reste très élevée chez toute la population elle représente 59%, 24% présente une insuffisance en vit D (20-29ng/ml) et que 17% de population présente un taux normal (30-100ng/ml). On n'a noté aucun cas d'intoxication vitaminique D malgré les supplémentations médicamenteuses.(tableau 3)

En effet , La toxicité de la vitamine D est très rare , généralement causée par la prise de fortes doses de la vitamine D en raison d'une mauvaise utilisation de suppléments médicamenteux en vente libre (Ozkan , Hatun , Bereket,2012),Mais une exposition excessive au soleil ne provoque pas un toxicité à cause de la régulation et de la conversion de la vitamine D en ses métabolites inactifs.(Holick,2015)

La carence en vitamine D est présente même dans les endroits les plus ensoleillés comme en Arabie Saoudite et en Australie de 30 % à 50 % des adultes et des enfants ont une carence ou une insuffisance en vitamine D 3 (Holick,2007) ,selon une étude chez les aînés frêles, les taux sont particulièrement bas ce qui démontre une baisse moyenne de 6 nmol/L sur une période de

2 ans 4 (Nakamura , Nishiwaki , Ueno , et Yamamoto M,2007)

Les resultats de Hollis, et de Bischoff-Ferrari sont montré que la carence en vit D : moins de 25 ng/ml, cause des maladies à courte latence comme l'ostéomalacie chez l'adulte et le rachitisme chez l'enfant.
L'insuffisance en vit D : entre 25 et 75 ng/ml, cause des problèmes à longue latence comme l'ostéoporose, les fractures et les chutes.

Taux optimal de la vit D: 75 à 110 ng/ml, il est considéré comme suffisante en santé osseuse. (Hollis,2005 ; Bischoff-Ferrari,2007)

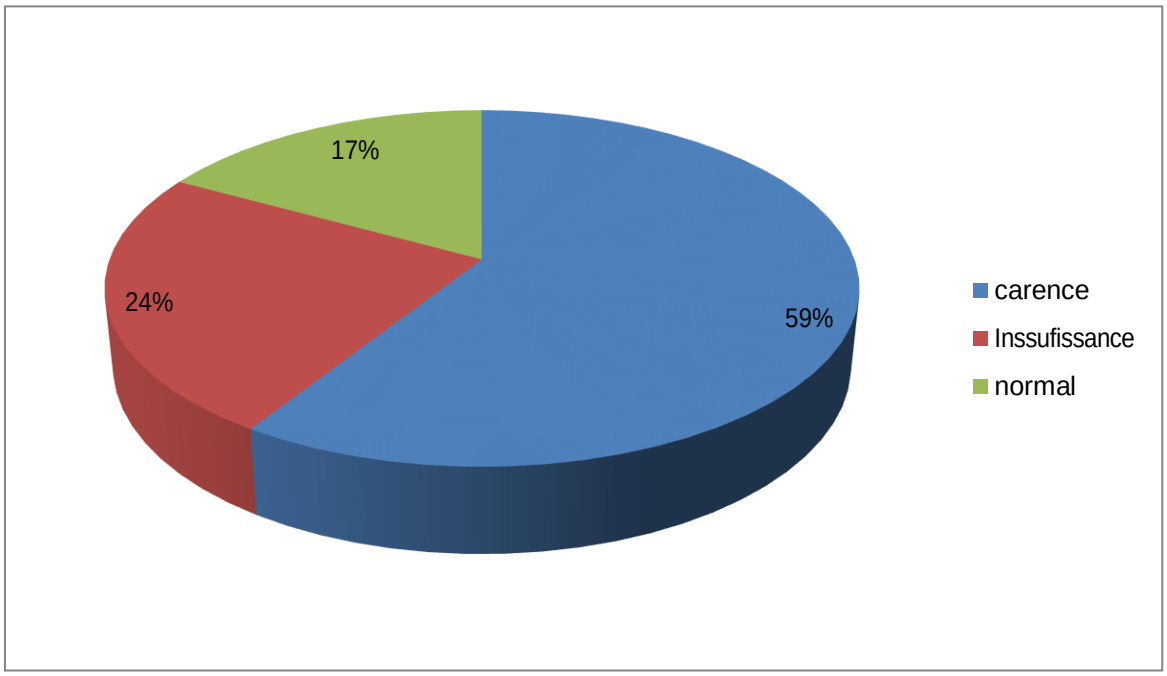


Figure 18: Répartition des patients en fonction du statut du vit D.

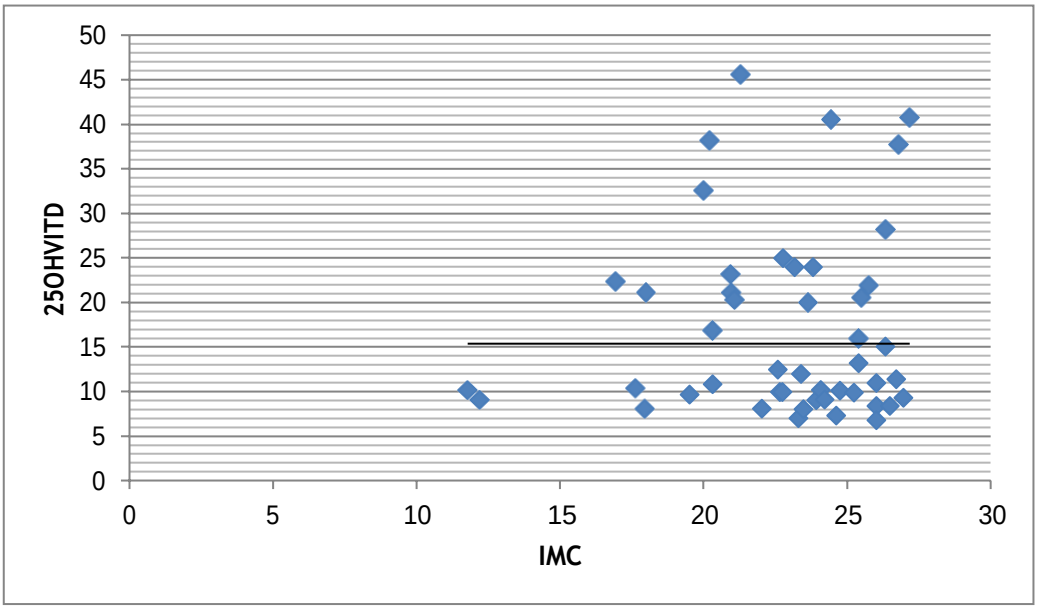
83% des patients étaient en hypovitaminose D (figure 18).Nos résultats concordent avec la littérature. Une étude coréenne comprenant 276 patients DT2, avaient une concentration moyenne de 25OHD égale à 12,9 ± 0,4 ng/ml, avec une prévalence du déficit en Vitamine D de 98 %. De plus, la 25OHD est significativement plus basse chez les patients diabétiques comparativement au groupe contrôle (moyenne de la 25OHD de 15,4 ± 0,5ng/ml; p <

0,01)(Yu et *al., 2012).*

Dans une autre étude, la valeur moyenne de la 25OHD était de 10,95 ± 6,99 ng/ ml et 98,1 % des patients présentaient une carence en vitamine D (Safi et *al., 2015*).
Dans une étude tunisienne, le taux moyen de vitamine D était de 9,31±7,7 et 88% des patients présentaient une vitamine D basse (Oueslati et *al.2015).*
Nos résultats ainsi que la littérature confirment la prévalence élevée de l'hypovitaminose D en Algérie et dans le monde.

3.1.Vitamine D et l'obésité:

3.1.1.vit D et IMC:



Graphe 1: Graphique de variation de l'IMC / vitamine D dans notre population

Dans notre étude on a trouvé que l'IMC est inversement corrélé au taux de vitamine D.

r= -0.13, donc, la corrélation entre eux est négative ,On a trouvé aussi une relation statistiquement significative entre le statut de la vitamine D et l'IMC, p value= 0.01

Notre résultat correspond à celui de Safi et al qui ont trouvé une corrélation négative et significative entre le taux de la 25OHD et l'IMC (safi *et al*, 2015)

Dans l'étude de (Li, Hu B, Liu et Zha, 2016), ils ont trouvé aussi qu'il n'y a aucune relation entre l'IMC et le 1,25-D. L'IMC étant négativement lié au 25-OH D la prévalence de la carence en 25-OH D (<8,8 ng/ml) est passée de 8,8 % chez lessujets ayant un IMC <30 kg/m(2) à 15,0 % chez les sujets ayant un IMC >30. kg/m(2).

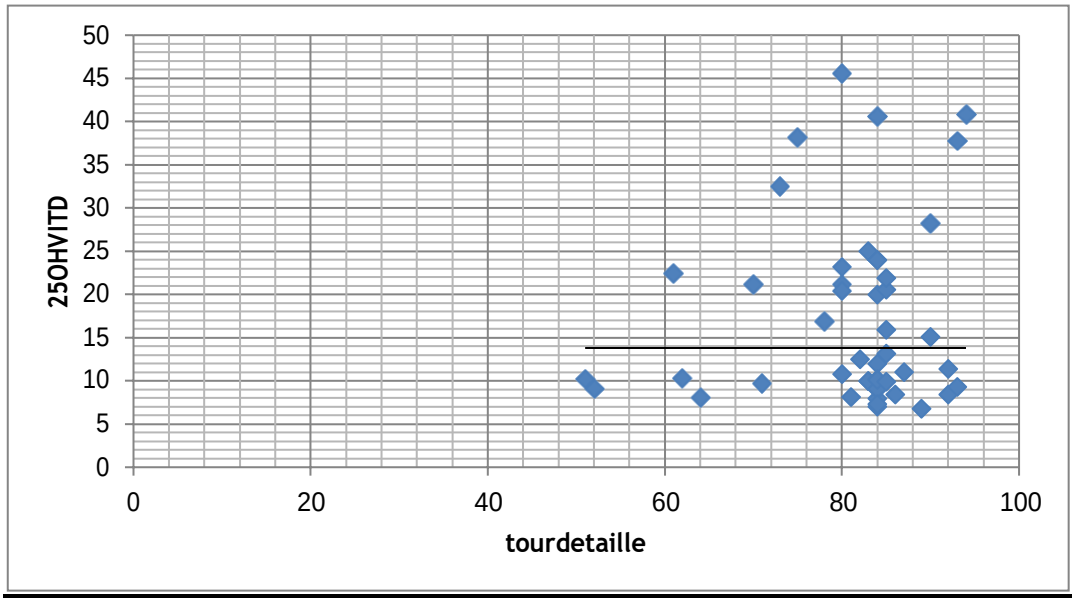
Par contre, (Yilmaz et *al.2012)* et (Yu et *al.2012)* ont montré dans leurs études qu'iln'ya pas une corrélation significative entre les taux de la vitamine D et les valeurs de l'IMC
L'IMC, l'âge et la saison doivent être pris en compte lors de l'évaluation du statut en vitamine D d'un patient et une supplémentation plus agressive en vitamine D doit être envisagée pour les sujets obèses. (Martin , Georg , Heinrich ,2006)

L'attention portée aujourd'hui au rôle de la vit D dans les maladies chroniques telles que l'obésité augmente. D'après plusieurs études, les personnes obèses et en surpoids ont pour la plupart des niveaux de vit D inférieurs à ceux qui ont moins de graisse corporelle. (Rodríguez, Navia , López-Sobaler , Ortega ,2009)

Récemment, il a été démontré qu'une carence en vit D a une forte relation avec un risque accru de diabète de type 2, et l'obésité. (Forsythe *et al* ,2012)

Des études antérieures ont montré que l'obésité peut augmenter le risque de carence en vitamine D. (Sadeghi et al., 2014)

3.1.2.Vit D et tour de taille:



Graphe 2: Graphique de variation du tour de taille / vitamine D dans notre population

Dans notre étude on a trouvé que le tour de taille est inversement corrélé au taux de vitamine D r= -0.04 donc la corrélation est négative, On a trouvé une relation hautement significative entre le statut de la vitamine D et tour de taille, p value = $P=3,41.10^{-55}$

Notre résultat est correspond à Cet essai clinique qui a été réalisé sur 50 femmes en surpoids et obèses qui ont été divisées en deux groupes, dans lesquels un groupe a reçu des suppléments de vitamine D (de 50 000 UI/s pendant 6 semaines) et l'autre groupe a reçu un placebo. Les niveaux de glycémie à jeun, d'insuline modèle, du tour de taille, du tour de hanche et de la pression artérielle et d'autres paramètres ont été mesurés avant et après l'intervention. Après 6 semaines d'intervention, les moyennes de poids, tours de tailles et tour de hanche ont diminué de manière significative. Des études antérieures ont montré que lacarence en vit D était plus fréquente chez les personnes obèses et qu'il y avait une association inverse entre la vit D avec l'IMC et le tour de taille. La relation entre la vitamine D et les profils lipidiques tels que les index glycémiques, les index anthropométriques, n'est pas claire et nécessite plus d'études à l'avenir. (Sadate Khosravi.,*et al,2018),*

Dans une étude réalisée à Ispahan, toutes les femmes de plus de 65 ans souffraient d'obésité abdominale. (Sadeghi et al., 2014)

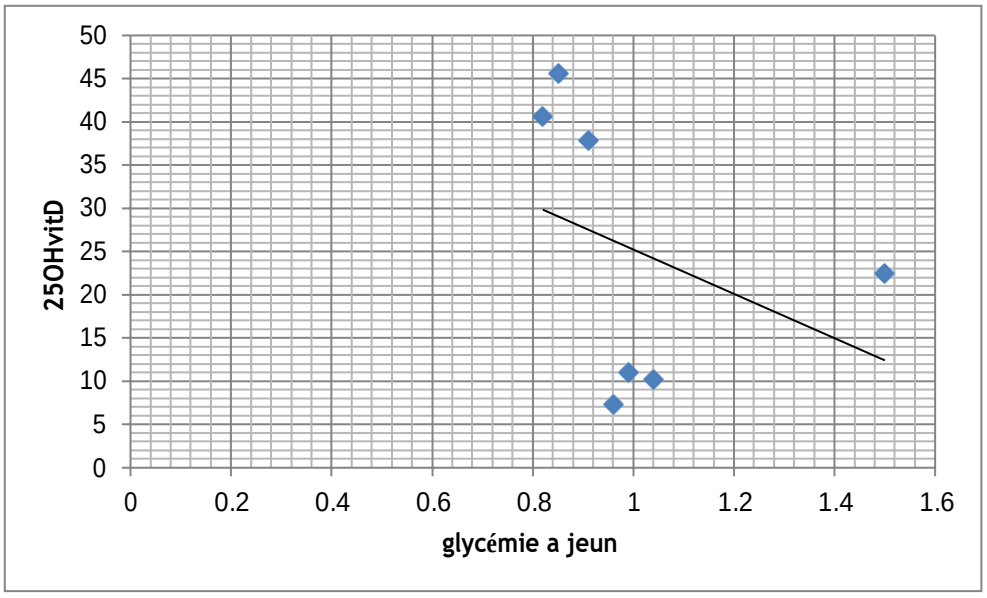
4.Statut glycémique:

	glycémie	HbA1c
Moyenne ± écart type	0,97±0.19	6,01±1.48

4.1.Vitamine D et statut glycémique:

L'hypovitaminose D était souvent associée au mauvais équilibre glycémique défini par les valeurs de la glycémie à jeun, et de l'HbA1c. Dans notre étude les résultats sont comme suit :

4.1.1.vit D et glycémie:



Graphe 3: Graphique de variation de la glycémie a jeun / vitamine D dans notre population

On remarque à partir de la courbe que plus la glycémie augmente plus le taux de la vitamine D diminue., r= -0.32, donc la corrélation entre la vitamine d et la glycémie est négative.
p value = $5{,}42.10^{-6}$, $p<0.05$ donc le résultat est significatif peu de chance que les résultats soient dus au hasard

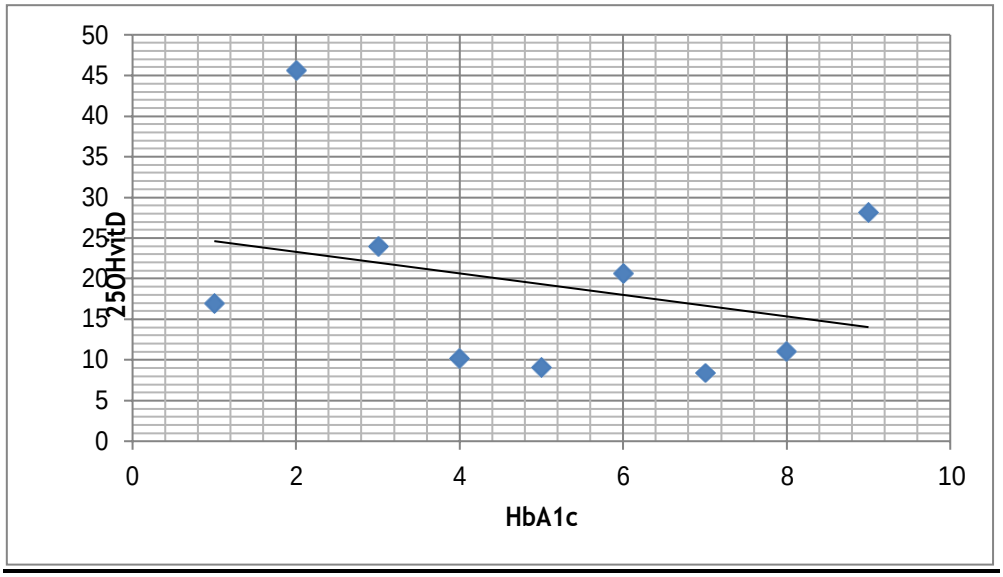
Nos résultats concordent avec l'étude de Yu et *al* chez une population coréenne où ils ont eu une corrélation négative et significative. Contrairement à celle menée par les études de Oueslati et *al.* en Tunisie, Safi et *al.* au Maroc.

Selon, Mirhosseini et al.Ont trouvé des effets positifs significatifs de la supplémentation en vitamine D sur la glycémie à jeun et l'HbA1c

L'impact de la durée de l'intervention était plus ambigu, les durées de supplémentation plus longues étaient associées à des réductions plus importantes du contrôle glycémique, ce qui était peut-être dû à la durée de vie de 2 à 3 mois de l'HbA1cde meilleurs paramètres glycémiques sont apparus chez les patients non obèses. Cette observation est quelque peu opposée aux études précédentes qui suggéraient que l'IMC était négativement associé à la concentration sérique de 25(OH)D et qu'une supplémentation serait particulièrement utile chez les patients obèses(Li , Hu B, Liu et Zha,2016)

Cependant, chez les patients diabétiques mal contrôlés, on observe un effet favorable de la vitamine D sur la glycémie à jeun. (Krul-Poel , Ter , Lips et Simsek ,2016)

4.1.2.vit D et HbA1c:



Graphe 4: Graphique de variation de la HbA1c / vitamine D dans notre population

Selon la courbe, plus l'HbA1c augmente plus le taux de la vitamine D diminue.
r= -0.39, la corrélation est négative et statistiquement non significative entre la vitamine D et HbA1c (selon le coefficient de corrélation r) , p value=0.5.
Une relation significative entre le statut en vitamine D et les taux d'HbA1c n'a pas pu être mise en évidence dans notre population. Ces résultats sont similaires à ceux d'Oueslati et *al.* [, Safi et *al* mais pas avec les résultats de Yilmaz et *al.* , Yu et *al.* Suzuki et *al.* Aljabri et *al.* qui ont pu démontrer une relation significative entre ces deux paramètres.

24 études ont été incluses qui ont évalué les niveaux d'HbA1c Les méta-analyses ont montré que la supplémentation en vitamine D était associée à des taux réduits d'HbA1c (Wu , Qiu ., Zhu , et Li L,2017)

Conclusion

Conclusion

La Carence en vitamine D Semble de plus en plus fréquentes, des données épidémiologique concours dans ont établi une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence de diabète de type 2 et ces complications dégénératives.

Notre travail est une étude sur la relation entre le diabète et la vitamine D à travers les paramètres biologiques et le but de t travail était d'évaluer le statut vitaminique D chez une population diabétique de type 2 puis de le décrire enfin d'établir une corrélation entre la vitamine D et certains paramètres cliniques, métaboliques et biologiques.

L'analyse qui en a résulté a montré que la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2 est alarmante. Il a également été constaté que la carence en vitamine D est particulièrement répandue chez les femmes, et cela est dû aux habitudes vestimentaires, ainsi qu'au manque d'exposition directe au soleil Suffisant.

Il a également été constaté que l'âge est un facteur affectant la synthèse de la vitamine D, à mesure que l'âge d'une personne augmente, la concentration de vitamine D diminue, et cela est dû au manque de fonction de la peau dans la synthèse de la vitamine D. carence importante en vitamine D, et cela s'explique par le rôle de la mélanine dans la réduction de l'absorption de la lumière solaire par l'organisme.

D'autre part, il a été constaté que ceux qui ont un Indice de Masse Corporelle élevée sont plus sujets au diabète, Plus l'IMC est élevé, plus la concentration en vitamine D est faible.

Références bibliographiques

1. **Schoindre Y, TerrierB , J-E Kahn, D Saadoun, J-C Souberbielle, O Benveniste, Z Amoura, J-C Piette, P Cacoub, N Costedoat-Chalumeau N**(2012) la vitamine D et auto- immunité. Première partie: aspects fondamentaux La Revue de médecine interne 33 (2), 80- 86.

2. **Goaziou M F ,** 2014 .L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui ...de MF Le Goaziou ·Jean-Claude3)

3. **Marie Courbebaisse et al. Med Sci** (Paris) . 2010 avr .Actions non phosphocalciques dela vitamine D]médecine/sciences Volume 26 / No 4 (Avril 2010).

4. **Guilland .J-C .Herberth .B** .Les Vitamines Cahier des Formation Biologie Médicale N°:38,2007.

5. **GUILLAND Jean-Claude** .La vitamine D Du nutriment au médicament,Professionssanté (2015).

6. **Download scientific diagram** | The structure of vitamins (D2 and D3). from publication: Vitamin D and Its Deficiency(2014).

7. **Vitamine D :** actualité et recommandations MÉDECINE DE PREMIERRECOURS .**Revue Médicale Suisse 2011.**

8. **HF DeLuca - La revue américaine de nutrition clinique,** 2004 Aperçu des caractéristiques physiologiques générales et des fonctions de la vitamineD.

9. **Cahiers de Nutrition et de Diététique** .Vitamine D : sources, métabolismeet mécanismes d'action2014.1

10. .**E Tissandié** · 2006 ·Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées Cité 34 fois — Med Sci (Paris) 2006 . 2006médecine/sciences.

11. **CAVALIER,** Etienne Sommes-nous tous déficitaires en vitamine D? 2011In Correspondances en MHDN, 15(6)

12. **Jean-Claude Souberbielle, Gérard Maruani, Marie Courbebaisse** ,VitamineD: métabolisme et évaluation des réserves La Presse Médicale ,2013

13. **Marijn Speeckaert et al. Clin Chim Acta,** Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphismMarijn Speeckaert et al. Clin Chim Acta. 2006 Oct.

14. **John G Haddad, Lois Y Matsuoka, BW Hollis, Yuan Z Hu, J Wortsman.**Transport plasmatique humain de la vitamine D après sa synthèse endogène.L LeJournal d'investigation clinique 91 (6),,1993

15. **.Emilie Tissandié,1 Yann Guéguen,1 Jean-Marc A**.Lobaccaro,2 Jocelyne Aigueperse,1 and Maâmar Souidi1(Absorption phosphocalcique) Vitamine D : Métabolisme,régulation et maladiesassociées.

16. **Jean-François Landrier** Vitamine D : sources, métabolisme etmécanismes d'action.2014

17. **Étienne Cavalier** , Dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques,2014

18. Médecine Thérapeutique pédiatrie 2013https://www.sciencedirect.com/

19. **CAVALIER Etienn**e, Sommes-nous tous déficitaires en vitamine D?2011

20. **Kari ne Briot, Maurice Audran, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Christian Marcelli,PhilippeOrcel,BrunoVellas,ThierryThomas,ChristianRoux**VitamineD: effetosseuxetextra-osseux;recommandationsdebonusage,La Presse Médicale 38(1),43-54,(2009).

21. **J.C.Souberbiell.**Classicalandnonclassicaleffectsofvitamin D.Laboratoired'explo-rationsfonctionnelles,hôpitalNecker-Enfants-Malades,Paris.

22. **ÉtienneCavalier**;Jean-ClaudeSouberbielleLavitamineD:effets«classiques»,«non classiques»etévalutiondustatutdupatientLIBREACCÈSPublication:07janvier 2009Revue:MédecineNucléaire.

23. **M.Corbebesse**,EffetsnonOsseuxdelavitamineD/MédecineScience;2010.

24. VitamineDetauto-immunitéYolandSchoindre,OlivierBenveniste,NathalieCostedoat-ChalumeauLaPresseMédicale42(10),1358-1363,201325.

25. LapresseMédicale,effetsosseuxetmusculairesdelaVitamineD:Effetssquelettiques etmusculairesmedecinesciences.2013.

26. **Guessous, Idris Bochud, Murielle.** Vitamine D et maladie cardiovasculaire: aspectsépidémiologiques Auteurs Publié dans Revue médicale suisse. 2012 27)

27. **R Ben Othman, H Abdesselem, O Berriche, S Boumefteh, S Bhouri, C Amrouche,HJamoussiAnnales**d'Endocrinologie75(5-6),451-452,2014.

28. **DianeFeskanich,JingMa,CharlesSFuchs,GregoryJKirkner,SusanEHankinson, BruceWHollis,EdwardLGiovannucci.**PlasmavitaminDmetabolitesandriskof colorectalcancerinwomenCancerEpidemiologyandPreventionBiomarkers13(9),1502-1508,2004.

29. **TL Clemens, SL Henderson, JS Adams, MF Holick,** Increased skin pigment reduces the capacityofskintosynthesisevitaminD3TheLancet319(8263),74-76,1982

30. **Edward Giovannucci, Yan Liu, Bruce W Hollis, Eric B Rimm ,** 25-hydroxyvitamin D andriskofmyocardialinfarctioninmen:aprospectivestudyArchivesofinternal medicine168(11),1174-1180,2008.

31. **PhilippeAutier,SaraGandini** SupplémentationenvitamineDetmortalitétotale:une méta-analysed'essaiscontrôlésrandomisésArchivesdemédecineinterne167(16), 1730-1737,2007.

32. **T.Ernandez** InsuffisanceVitamineDetRevMedSuisse8,2140-5,2012.

33. **Jean-FrançoisLandrier,** VitamineD:sources,métabolismeetmécanismesd'action Oilseedsandfats,cropsandlipids,2014.

34. **MarkRHaussler,PeterWJurutka,MathewMizwicki,** AnthonyWNormanVitaminD receptor(VDR)-mediatedactionsof1α,25(OH)2vitaminD3:genomicandnon-genomic mechanisms Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 25 (4), 543- 559,2011.

35. **CarlbergC,SeuterS.** 2009.AgenomicperspectiveonvitaminDsignaling.Anticancer Res. 29:3485–3493.

36. **Véronique Coxam, Marie-Jeanne Davicco, Yohann Wittrant** Vitamine D et santé osseuseCahiersdeNutritionetdeDiététique49(6),260-266,2014.

37. **BouillonR,CarmelietG,VerlindenL,etal.2008.** VitaminDandhumanhealth: lessonsfromvitaminDreceptornullmice.Endocr.Rev.29:726–776.

38. .Récepteurducolécalciférolhttps://www.sciencedirect.com/

39. Carlo Turano, Elisa Gaucci, Caterina Grillo, Silvia ChichiarelliERp57/GRP58:aproteinwithmultiplefunctionsCellularand MolecularBiologyLetters16(4),539-563,2011.

40. NemereI,GarbiN,HammerlingGJ,etal.2010.Intestinalcellcalcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS(membrane- associated,rapidresponsesteroid-binding)receptor/PDIA3/Erp57J.Biol. Chem. 285:31859–31866.

41. Sylvia Christakos, Puneet Dhawan, Bryan Benn, Angela Porta, Matthias Hediger,GooTOh,EUI-BAEJEUNG,YanZhong,DareAjibade,Kopal Dhawan,SnehaJoshi VitaminD:molecularmechanismofactionAnnalsof theNewYorkAcademyofSciences1116(1),340-348,2007

42. (https://www.sciencedirect.com/journal/nephrologie-and-therapeutiqueNovember2009,Pages520-532

43. MK Shea, EJ Benjamin, [...] et SL BoothCorrélats génétiques et non génétiquesdesvitaminesKetDavr,2009

44. JiyoungAhnetal. HumMolGenet.2010.Étuded'associationàl'échelledu génome des niveaux de vitamine D circulante https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418485/

45. .**C Cormier, JC Souberbielle**,Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminiqueD,rétentionsurlesnormesdePTH.LaRevuedemédecine interne27(9),684-689,2006.

46. MichelFHolick,RésurrectiondelacarenceenvitamineDetdurachitisme LeJournald'investigationclinique,2006.

47. JC Souberbielle, A Boutten, MC Carlier, D Chevenne, G Coumaros, E Lawson-Body, C Massart, M Monge, J Myara, X Parent, E Plouvier, P Houilliervariabilitéinter-méthodesdanslamesuredelaPTH:implication pourlapriseenchargedespatientsatteintsd'IRCReininternational70 (2), 345-350,2006

48. J C.Souberbielle, G.Friedlander, A.Kahan ,C.Cormier , Actualité sur l'évolution Biologique du statut vitaminique D. Implications sur la prévention et la prise en charge de L'ostéoporose et d'autre maladie Chronique,RevuedeRhumatismemai,2006,73(5):429-34

49. FHmami,AOulmaati,AAmarti,M-LKottler,ABouharrouSurdosageou hypersensibilité à la vitamine D?Archives de Pédiatrie 21 (10),1115-1119, 2014

50. .**Samia Sokhal** Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminoseDchezlesadolescentsscolarisésdansladairadeSidi M'hamed.Universitéd'Alger1,2015

51. .**Ann R WebbWho,** what, where and when—influences on cutaneous vitaminDsynthesisProgressinbiophysicsandmolecularbiology92(1), 17-25, 200652.

52. A-BTonnelLumière,vitamineDetallergieRevueFrançaised'Allergologie 56(3),196-198,2016

53. .**Michal L Melamed, Erin D Michos, Wendy Post,** Brad Astor25-hydroxyvitaminDlevelsandtheriskofmortalityinthegeneralpopulation Archivesofinternalmedicine168(15),1629-1637,2008.

54. **Julie Girard, Anne Galinier, Sylvie Caspar-Bauguil** Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments Cahiers de Nutrition et de Diététique,2022

55. .**MarieChristineParotte,HValdes-Socin,EtienneCavalier**Hypercalcémieaggravée parl'administrationdevitamineDchezunpatientadulterévélantunemutation hétérozygotecompositeCYP24A1:réponseettraitementàlongtermepar…Annales d'Endocrinologie82(5),311,2021

56. **Ashraf Zadshir, Naureen Tareen, Deyu Pan, Keith Norris, David Martins**The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III Ethnicity andDisease15(4),S5,2005

57. **.FatimaEzzahraAbourazzak,HamzaKhazzani,SamiaMansouri,SanaeAli,OuAlla, FadouaAllali,AbdellahElMaghraoui,SalouaLarhrissi,RedouaneNiamane,Wafae Rachidi, Linda Ichchou**10 Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie surlavitamineDchezl'Adulte.2016

58. RevuedePresseduDMGParisDIDEROTDepartementdeMedecineGeneraleVitamineD : quand doser et comment corriger http://www.bichatlarib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=379t

59. **ELABRIDI, Chaima** DIABETE DE TYPE 2 ET DEFICIT EN VITAMINE DURI:http://hdl.handle.net/123456789/18458Date:2021,

60. **J-LSchlienger,FLuca,CGriffon**,DéficitenvitamineDetrisquedediabèteMédecine desmaladiesMétaboliques4(5),,2010

61. **Joanna Mitri, Bess Dawson-Hughes, Frank B Hu, Anastassios G Pittas.**Effets de la supplémentationenvitamineDetencalciumsurlafonctiondescellulespancréatiques β,lasensibilitéàl'insulineetlaglycémiechezlesadultesàhautrisquedediabète:le calciumetlavitamineD…

62. **JoannaMitri,BessDawson-Hughes,FrankBHu,AnastassiosGPittas**Larevue américainedenutritionclinique,2011.

63. **B. Maestro,S. Molero,S. Bajo,N. Dávila,C** .Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3,. February 2002 63.Signalisation de lavitamineDdansletissuadipeuxCherlynDing,DanGao,JohnWilding,Paul Trayhurn, Chen Bing Revue britannique de nutrition 108 (11), 1915-1923, 2012

64. ANTHONYW.NORMAN,BARBARAJ.FRANKEL,ANNELIESEM.HELDTET GERALD M. GRODSKY ,une carence en vitamine D inhibe lasécrétion pancréatiqued'insuline

65. ANTHONYW.NORMAN,BARBARAJ.FRANKEL,ANNELIESEM.HELDTET GERALD M. GRODSKYS SCIENCE 15 août 1980 DOI : 10.1126/science.6250216JournalofBiologicalChemistryVolume268, Issue5,15février1993,pages3352-3356Articlederevue

66. **BegumB.DrazninWLeitner**PhosphorylationdeGLUT-4etsonactivité intrinsèque. Mécanisme d'inhibition induite par le Ca(2+) du transport du glucosestimuléparl'insuline.Lesliensd'auteurouvrentlepanneaude superpositionN.BegumB.DrazninWLeitner

67. Insulinorésistance et insuffisance rénale chroniqueInsulin resistance chronickidneydisease.December2008.

68. **KHELIF, Nafissa** (2011)Implication de l'inflammationdans la physiopathologieduDiabètedetype2.Magisterthesis,UniversitédeBatna2.

69. .**Hartmut Jaeschke** Molecular Mechanisms Involved in Inflammation and Insulin ResistanceinChronicDiseasesandPossibleInterventions.2012VitamineDetdiabète detype2:quesait-on?DIABÈTEDETYPE2,PHYSIOLOGIE30OCTOBRE2019.

70. **JL Schlienger, F Luca, C Griffon** - Médecine des maladies Métaboliques, Déficit en vitamineDetrisquedediabète2010–Elsevier

71. **A.Begga,PrY.Soltani**,CarenceenvitamineDchezlafemmeménopauséediabétique: association avec les facteurs du syndrome métabolique Annales d'Endocrinologie September2020,Page258

72. .**UteZeitz,KarinWeber,DesiWSoegiarto,EckhardWolf,RudiBalling,ReinholdG** ErbenImpairedinsulinsecretorycapacityinmicelackingafunctionalvitaminD receptorTheFASEBjournal17(3),1-14,2003

73. .**AndréGUitterlinden,YueFang,JoyceBJvanMeurs,HansvanLeeuwen,Huibert APPols** VitaminDreceptorgenepolymorphismsinrelationtoVitaminDrelateddisease statesTheJournalofsteroidbiochemistryandmolecularbiology89,187-193,2004.

74. **.André G Uitterlinden, Yue Fang, Joyce BJ Van Meurs, Huibert AP Pols, Johannes** PTMVanLeeuwen,GeneticsandbiologyofvitaminDreceptorpolymorphismsGene338 (2), 143156,2004

75. **GrahamAHitman,NasimaMannan,MichaelFMcDermott,EbunAganna,Babatunji WOgunkolade,CNHales,**BarbaraJBoucherVitaminDreceptorgenepolymorphisms influenceinsulinsecretioninBangladeshiAsiansDiabetes47(4),688-690,1998.

76. **.Jee-Young Oh, Elizabeth Barrett-Connor** Association between vitamin D receptor polymorphismandtype2diabetesormetabolicsyndromeincommunity-dwellingolder adults:theRanchoBernardoStudyMetabolism-ClinicalandExperimental51(3),356- 359,2002

77. **KenCChiu,Lee-MingChuang,CarolYoon**Lepolymorphismedurécepteurdela vitamineDdanslecodond'initiationdelatraductionestunfacteurderisquede résistanceàl'insulinechezlesCaucasienstolérantsauglucoseBMCMedicalGenetics2 (1), 1-8,2001.

78. **MTMalecki,JFrey,DMoczulski,TKlupa,EKozek,JSieradzki**Polymorphismesdu gènedurécepteurdelavitamineDetassociationaveclediabètesucrédetype2dans unepopulationpolonaiseNEndocrinologieexpérimentaleetclinique&diabète111(08), 505-509,2003

79. **Rawoof Malik PhDa ,Sabhiya Majid PhDa**,Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Adults With Type 2Diabetes in the KashmirValleyhttps://www.sciencedirect.com/journal/canadian-journal-of-diabetes.

80. **MarieCourbebaisse,**CatherineCormierInfluencedelavitamineDsurlerisquecardio-vasculaire,LaPresseMédicaleOctober2013,Pages1364-137

81. **Markus Herrmann, David R Sullivan, Anne-Sophie Veillard, Thomas McCorquodale, Isabella R Straub, Russell Scott, Markku Laakso, Duncan Topliss, Alicia J Jenkins, Stefan Blankenberg,** Anthony Burton, Anthony C KeechLa25-hydroxyvitamineDsérique:unfacteurprédictifdecomplicationsmacrovasculaireset microvasculaireschezlespatientsatteintsdediabètedetype2Soinsdudiabète38(3), 521-528,2015

82. .**NHebaili,AJaidane,CZouaoui,JBousselmi,HOuertani,B**ZidiRétinopathie diabétiqueetdéficitenvitamineD.Annalesd'Endocrinologie75(5-6),378,2014.

83. **MDWitham,FJDove,MDryburgh,JASugden,ADMorris,**ADStruthersTheeffectof differentdosesofvitaminD3onmarkersofvascularhealthinpatientswithtype2 diabetes:arandomisedcontrolledtrialDiabetologia53(10),2112-2119,2010

84. **MassimoCigolini,MariaPinaIagulli,ValentinoMiconi,MicaelaGaliotto,Simonetta Lombardi,GiovanniTargher**Concentrationssériquesde25-hydroxyvitamineD3et prévalencedesmaladiescardiovasculaireschezlespatientsdiabétiquesdetype2Soins dudiabète29(3),722-724,2006.

85. .**N Hebaili, A Jaidane, C Zouaoui, J Bousselmi, H Ouertani, B Zidi** Rétinopathie diabétiqueetdéficitenvitamineDAnnalesd'Endocrinologie75(5-6),378,2014.

86. **.DonghyunJee,KyungdoHan,EunChulKim**Associationinverseentretauxsanguins élevésde25-hydroxyvitamineDetrétinopathiediabétiquedansunepopulation coréennereprésentativePLoSOne9(12),e115199,2014.

87. **SonaliGupta,PradeepGoyal,RichardSFeinn,JosephMattana**RoleofvitaminDand itsanaloguesindiabeticnephropathy:ameta-analysisTheAmericanJournalofthe MedicalSciences357(3),223-229,2019.

88. Rajiv Agarwal Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and and progressionofCKDClinicalJournaloftheAmericanSocietyofNephrology4(9), 1523-1528,2009

89..DickDeZeeuw,Rajiv,MichaelAmdahl,PaulAudhya,DanielCoyne,Tushar Garimella,Hans-HenrikParving,YiliPritchett,GiuseppeRemuzzi,Eberhard Ritz,Dennis AndressTheLancet376(9752),1543-1551,2010

90.PoonehAlborzi,NinaAPatel,CarlaPeterson,JenniferEBills,DagimM Bekele, Zerihun Bunaye, Robert P Light, Rajiv Agarwal Paricalcitol reduces albuminuriaandinflammationinchronickidneydisease:arandomizeddouble- blind pilottrial

91..SSkalli,MMuller,SLablanche,SPradines,MBaudrant-Boga,SHalimi,N Wion-BarbotPO12-Prévalencedudéficitenvitamine Dchezdespatients diabétiques de type 2 atteints de neuropathie périphérique Diabetes & Metabolism37(1),A26-A27,2011

92..N.HebailiaDr,H.Ouertanib:Pr,‹C.Zouaouib:Dr,A.Jaidaneb:Dr,J. Bousselmi b : Dr, B. Zidi b : Pr Hypovitaminose D et neuropathie diabétique périphérique-11/10/14Doi:10.1016/j.ando.2014.07.360aService d'endocrinologie-diabétologie, Tunis b Service endocrinologie diabétologie, hôpitalmilitairedeTunis.

93. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamine D et atteinte du pic de masse osseuse chez les filles finlandaises péripubertaires : une étude prospective de 3 ans. Suis J Clin Nutr.2002

94. Marie-France Le Goaziou, Christian Dupraz, Ambroise Martin, Nicolas Martinand, Pascal Quinault, Anne-Marie Schott, Martine Laville, Gaëlle Contardo, L'hypovitaminose D chez les femmes jeunes: une réalité sous-estimée Cahiers de nutrition et de diététique 44 (6), 264-272,2009

95. **El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, et al.** Effet du remplacement de la vitamine D sur les paramètres musculo-squelettiques chez les écoliers : un essai contrôlé randomisé. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 (2):405–12. Cyberpub. 8 novembre2005.

96. **Fadoua Allali [1], Siham El Aichaoui , Bouchra Saoud , Houda Maaroufi , Redouane Abouqal , Najia Hajjaj-Hassouni**L'impact du style vestimentaire sur la densité minérale osseuse chez les femmesménopausées au Maroc
: une étude cas-témoins 19 mai 2006;6:135. doi : 10.1186/1471-2458-6-135.

97. **Bruno Baudin, Ariel Cohen, Emmanuelle Berthelot-Garcias, Catherine Meuleman, Ghislaine Dufaitre, Stéphane Ederhy, Nabila Haddour, Franck Boccara**Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires Revue francophone des laboratoires 2009 (409), 27-39,2009

98. .**L Fourcade, P Paule, B Mafart,**Hypertension artérielle en Afrique subsaharienne. Actualité et perspectives, Médecine tropicale 67 (6), 559-568,2007.

99. Évaluation de la prévalence de l'hypertension artérielle de l'adulte en milieu du travail à Kinshasa, République Démocratique duCongo

100. **G Kusuayi Mabele, C Nkiama Ekisawa, C Delecluse, F Lepira Bompeka, A NkodilaNatuhoyila,**Science & Sports 33 (4), 213-220,2018

101. D Chevenne, F Trivin Le diabète sucré: propositions de nouvelles normes de diagnostic et de classification Annales de Biologie Clinique 56 (4), 463-70,1998.

102. Le diabète en 2021. progrès et paradoxes,Claude Jaffiol Bull. Acad. Sc. Lett. Montp 52, 1-14,2021.

103. **M-A Chami, L Zemmour, N Midoun, M Belhadj** Diabète sucré du sujet âgé: la première enquête algérienne Médecine des maladies Métaboliques 9 (2), 210-215,2015

104. **R Cimaz, S** Guez Diagnostic et traitement de l'osteoporosejuvenile Archives de pediatrie 12 (5), 585-593, 2005.

105. Annales Nestlé (Ed. française)Microbiote intestinal, obésité et diabète Bibiloni R. · Membrez M. · ChouC.J.

106. Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens Nicolas Chevalier, Patrick Fenichel La Presse Médicale 45 (1), 88-97,2016.

107. LS Etoundi Ngoa, F Longo, F Melaman Sego, S Temgoua Takam, M Bopelet Médecine d'Afrique Noire 2001 (48), 10, 200 ,La relation entre le tour de taille et le risque des maladies cardiovasculaires.Malak El Khoury.

108. Jacques Delarue, Gwenola Allain, Sophie Guillerm,Le syndrome métabolique Nutrition clinique et métabolisme 20 (2), 114-117,2006

109. Jean-Pierre Després, Benoit J Arsenault, Mélanie Côté, Amélie Cartier, Isabelle Lemieux,Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century?Canadian Journal of Cardiology 24, 7D-12D,2008.

110. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism Jean Girard, Max Lafontan Diabetes & metabolism 34 (5), 439-445,2008.

111. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2 Françoise Fery, Nicolas Paquot Revue Médicale de Liège 60 (5-6),2005.

112. Abdesselem H, Sebai I, Jemal M, Ounaissa K, Kandara H, Kammoun I, et al. Étude de la corrélation entre la sensibilité à l'insuline et les paramètres anthropométriques et métaboliques dans le diabète de type 2. Ann Cardiol Angéiologie. juin 2018;67(3):167-73.

113. Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques.Médecine Mal Métaboliques. mars 2019;13(02):188-

114. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Intoxication à la vitamine D. Turk J Pediatr. 2012 mars- avril ; 54(2):93-8.

115. Holick MF. La vitamine D n'est pas aussi toxique qu'on le pensait autrefois : une perspective historique et actualisée. Mayo ClinProc. 2015 mai ; 90(5):561-4.

116. Holick MF. Carence en vitamine D. N Engl J Méd. 2007 ; 357(3):266–81.

117.Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Yamamoto M. Age-related decrease in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the frail elderly: a longitudinal study. J Bone Miner Metab. 2007;25(4):232–6. Epub 2007 Jun25.

118. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr.2005;135(2):317–22.

119. Yu JR, Lee SA, Lee J-G, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Chonnam Med J. 2012 ;48(2):108.

120. **. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al.** Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. Médecine Mal Métaboliques.2015;(1):67-72.

121. **Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah N.** P228. Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. Diabetes Metab. Mars 2015;41:A90-1.4

122. **Li F., Hu B., Liu JF, Zha LX, Zhu XL** Effets de la supplémentation en vitamine D sur le contrôle glycémique, la résistance à l'insuline et la fonction cellulaire β dans le diabète sucré de type 2 : une méta-analyse. *Menton. J. Evid.-Basé Med.* 2016 ; 16:1080–1089.

123. **Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T.** Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* janv2012;6(1):28-31.

124. **Martin G Bischof [1], Georg Heinze , Heinrich Vierhapper** Le statut en vitamine D et sa relation avec l'âge et l'indice de masse corporelle 2006;66(5):211-5 doi :10.1159/000094932

125. **Rodriguez-Rodriguez E, Navia B, López-Sobaler AM, Ortega RM.** Vitamin D chez les femmes en surpoids/obèses et sa relation avec les variables diététiqueset anthropométriques. Obésité (Silver Spring) 2009 ; 17 : 778–82.

126. **Sadeghi M, Talaei M, Oveisgharan S, Rabiei K, Dianatkhah M, Bahonar A,et al.** L'incidence cumulée des facteurs de risque conventionnels des maladies cardiovasculaires et leur risque attribuable à la population dans une population iranienne : l'étude de cohorte d'Ispahan. Adv Biomed Res. 2014 ; 3 : 242.*

127. **Zahra Sadate Khosravi , Marzieh Kafeshani , [1]Parastoo Tavasoli , Akbar Hassan Zadeh , [2] et Mohammad Hassan Entezari** [1]Effet de la supplémentation en vitamine D sur la perte de poids, les indices glycémiques et le profil lipidique chez les femmes obèses et en surpoids : une étude d'essai clinique 2018. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_329_15

128. **mirhosseini,vatanparast,mazidi;** L'effet de l'amélioration du statut sérique de 25-hydroxyvitamine D sur le contrôle glycémique chez les patients diabétiques : une méta- analyse. J.Clin. Endocrinol. Métab. 2017 ; 102 :3097–3110. doi :10.1210/jc.2017-01024.

129. **Krul-Poel YH, Ter WM, Lips P., Simsek S.** GESTION DES MALADIES ENDOCRINIENNES : L'effet de la supplémentation en vitamine D sur le contrôleglycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : une revue systématique et uneméta-analyse. EUR. Endocrinol. 2016 ; 176 :R1–R14. doi : 10.1530/EJE-16-0391.

130. **Aljabri KS, Bokhari SA. Song Q,**. Severe Vitamin D Deficiency in Saudi Patients withType 2 Diabetes Mellitus. J Obesity and Diabetes. 19 août2019;1(2):12-6.

131. **Wu C., Qiu S., Zhu X., Li L.** Supplémentation en vitamine D et contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : Une revue systématique et uneméta analyse. Métabolisme. 2017 ; 73 : 67–76. doi : 10.1016/j.metabol.2017.05.006.