REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEYRE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

**Mémoire** pour l'obtention du diplôme de **Master**

Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité **: Biologie et pathologie cellulaire**

Présenté Par :

**Mme. MERAH Samira**

**Mme. METIDJI Fouzia**

# Etude rétrospective de l'incidence d'un dérèglement thyroïdien chez une population diabétique et de l'apparition de pathologie associées dans deux communes de la wilaya de Médéa

Soutenue publiquement le : 12 /09/2018, Devant le jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| Dr. KHAMES M. | MCB à l'université de Médéa | Président |
| Dr. NABI I. | MAA à l'université de Médéa | Examinateur |
| Pr. BENACHOUR K. | Professeur à l'université de Médéa | Promotrice |

Année universitaire 2018/2019

# *REMERCIMENT*

*Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*Nous aimerions tout d'abord remercier vivement notre encadreur de thèse **BENACHOUR Karine** professeur a l'université Yahia Fares de Médéa pour nous avoir appris à être autonome tout au long de ce travail de recherche pour sa confiance, pour son ouverture d'esprit, sa compréhension, ses remarques pertinente et pour son sourire qui transmet la joie et l'énergie . Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

*Nous voudrions présenter nos remerciements aussi aux membres du jury qui nous ont honoré en acceptant d'examiné ce travail tout particulièrement :*

*Docteur **KHAMES Maamar,** MCB a l'université Yahia Fares de Médéa pour avoir accepté de présider le jury. On le remercie pour le temps consacré à la lecture de ce travail veuillez accepter l'expression de notre gratitude.*

*Docteur **NABI Ibrahim**, MAA a l'université Yahia Fares de Médéa pour avoir accepté d'examiné ce travail, merci pour votre disponibilité vos conseils qui ont éclairés notre chemin. Nous tenons à lui assurer notre profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.*

*Nous remercions également* ***Dr. ZITOUNI*** *pour son aide sa confiance et pour nous avoir ouvert les portes de son laboratoire sans aucune limite.*

*Nous adressons aussi nos remerciements à* ***Dr. BOUNKAR*** *pour sa disponibilité sa gentillesse et son aide précieuse.*

*Nos sincères remerciements vont à l'égard de tous les professeurs pour leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques qui ont guidé nos réflexions.*

*Une pensée toute particulière pour Dr. BENAFRI Nadir et Dr. BERBER Abdallah pour leur soutien et leurs conseilles tout au long de ce travail.*

*A nos familles et nos amis qui par leurs prières, leurs encouragements et leurs patience, on a pu surmonter tous les obstacles.*

*Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté de près ou de loin leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

**Liste des abréviations**

| | |
|---|---|
| ACh | Acétylcholine |
| DT | . Dysfonctionnements thyroïdiens |
| NO | Monoxyde d'azote |
| NPY | Neuropeptide Y |
| AgRP | Agouti related protein |
| IDM | Infractus du myocarde |
| GLUT4 | Glucose transporter |
| DT1 | Diabète type 1 |
| DT2 | Diabète sucré de type 2 |
| GAD | Glutamate décarboxylase |
| AITD | Maladies thyroïdiennes auto-immunes |
| IFG | Hyperglycémie à jeun |
| IGT | Intolérance au glucose |
| HbA1c | Hémoglobine glyquée |
| ACD | Acidocétose diabétique |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| IRS | Substrat du récepteur de l'insuline |
| IL-6 | Interleukine-6 |
| TNF | Facteur de nécrose tumorale |
| RBP | Protéine de liaison au rétinol |
| PAI1 | Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 |
| DAG | Diacylglycérol |
| HOMA-IR | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance |
| ERO | Espèces réactives de l'oxygène |
| FID | Fédération International de Diabète |

| | |
|---|---|
| OMS | Organisation mondiale de la Santé |
| INSP | Institut National de Santé Publique. |
| HTA | Hypertension artérielle |
| TH | Hormones thyroïdiennes |
| PT | Pathologie thyroidienne |
| T3 | Triiodothyronine |
| T4 | Thyroxine |
| TRH | Thyrotropin-releasing hormone |
| TSH | Thyroid-stimulating hormone |
| TPO | Thyroperoxydase |
| Tg | Thyroglobuline |
| TR | Récepteurs d'hormones thyroïdiennes |
| NIS | Symporteur sodium / iodure |
| $H_2O_2$ | Peroxyde d'hydrogène |
| NADPH | Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate |
| MIT | Monoiodotyrosine |
| DIT | Diiodotyrosine |
| EGF | Epidermal Growth Factor |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| DUOX | Doubles oxydases |
| GLUT | Glucose transporté |
| MCV | Maladies cardiovasculaires |
| CRP | Protéine C réactive |
| VLDL | Very low density lipoprotéins |
| HDL | High density lipoproteins |
| LDL | Low density lipoproteins |
| TG | Triglycérides |

## LISTE DES FIGURES Pages

**Figure I.1 :** Schéma illustrant l'anatomie du pancréas ..... 01
**Figure I.2 :** Biosynthèse de l'insuline ..... 03
**Figure I.3 :** Rôle de l'insuline dans la régulation métabolique ..... 05
**Figure I.4 :** Facteurs déclencheurs de DT2 ..... 09
**Figure I.5 :** Mécanismes de résistance à l'insuline ..... 11
**Figure II.1 :** vue antérieure de la glande thyroïde ..... 15
**Figure II. 2 :** Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens ..... 16
**Figure II.3 :** Synthèse et sécrétion d'hormones thyroïdiennes et principales voies de signalisation dans les thyrocytes ..... 18
**Figure II.4 :** Régulations de la sécrétion des hormones thyroïdiennes ..... 20
**Figure IV.1 :** Répartition de la population selon le type de dysthyroidie ..... 42
**Figure IV.2 :** Distribution de la population en fonction de sexe. ..... 43
**Figure IV.3 :** Répartition de la population diabétique présentant une pathologie thyroïdienne en fonction de l'âge ..... 45
**Figure IV.4 :** Répartition des PT associées au DT2 ..... 50
**Figure IV.5 :** Distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction de l'âge ..... 52
**Figure IV.6 :** Distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe ..... 53
**Figure IV.7 :** variation du poids en fonction du type de PT ..... 54
**Figure IV.8 :** illustration des pourcentages des pathologies associées aux DT2 et pathologies thyroïdiennes ..... 58
**Figure IV.09 :** Comparaisons en fonction du sexe des différentes pathologies associées au DT2 et PT ..... 60
**Figure IV.10 :** Incidence des différentes pathologies associées au DT2 et PT en fonction de l'âge .61
**Figure IV.11 :** Distribution des pathologies associées en fonction de la durée du DT2 ..... 62
**Figure IV.12 :** Distribution des pathologies associée en fonction de PT ..... 64

## LISTE DES TABLEAUX Pages

**Tableau 1 :** Répartition de la population diabétique en fonction de la dysfonction thyroïdienne et du sexe..... 42

**Tableau 2 :** Répartition de l'échantillon de patients diabétiques présentant une dysfonction thyroïdienne en fonction de l'âge ..... 44

**Tableau3:** Représentation des effectifs des sujets recrutés ..... 47

**Tableau 4 :** Distribution de la population en fonction de l'âge ..... 48

**Tableau 5 :** Distribution de la population en fonction du sexe ..... 48

**Tableau6:** Distribution en fonction de l'âge des différentes pathologies thyroïdiennes associées au DT2 ..... 51

**Tableau 7 :** La distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe ..... 53

**Tableau 8 :** Variation du poids des patients en fonction du type de PT ..... 54

**Tableau 9:** Variation de l'HbA1c en fonction de type de PT ..... 55

**Tableau 10 :** Variation de la TSH en fonction de type de PT ..... 56

**Tableau 11 :** Corrélation entre les taux de l'HbA1c et TSH dans les pathologies thyroïdiennes .... 57

**Tableau 12 :** Nombre de cas des pathologies associées au DT2 et PT ..... 58

**Tableau13:** Distribution des pathologies associées au DT2 et PT en fonction du sexe. ..... 59

**Tableau14 :** Distribution des pathologies associées en fonction de l'âge ..... 60

**Tableau15 :** Distribution des pathologies associées en fonction de la durée de DT2..... 62

**Tableau16:** Distribution des pathologies associées aux DT2 et PT selon le type de PT ..... 63

**Résumé**

En se basant sur les rapports des études actuelles révélant chez des patients ciblés la coexistence d'un diabète avec des troubles thyroïdiens. Notre travail a pour but de déterminer par une étude rétrospective l'incidence d'un dérèglement thyroïdien chez une population de diabétiques présentant ou pas une association avec les composants d'un syndrome métabolique au niveau de deux communes de la wilaya de Médéa .

Notre étude se compose de deux parties selon la source de données traitées ; la première concerne les données de 150 patients recueillies à partir de base de données du Laboratoire d'analyse médicale Dr. ZITOUNI à Médéa dans la période qui s'étend de juin à décembre 2017, et la deuxième concerne celles obtenues après le traitement de 324 dossiers de patients consultants en externe au près du Dr. BOUNAKAR à Berrouaghia dans la période allant de janvier à décembre 2017. Les données enregistrées sont des paramètres anthropométriques (sexe, âge, poids et la durée de diabète) ainsi que des paramètres biochimiques (Taux de La thyréostimuline (TSH) et l'hémoglobine glyquée (HbA1c)).

**Résultats :** dans la première partie, sur les 150 sujets atteint de DT2 et de dysthyroïdie on compte 129 femmes (F) et 21 Hommes (H). Alors que 91(61%) ont une hypothyroïdie (80F, 11H) , 59 (39%) sont hyperthyroïdiens (49F, 10H). La moyenne d'âge des patients est de 59.6±14.43.

Dans la deuxième partie, sur les 324 patients atteints de DT2, 186(57%) ont un DT2 associé à une pathologie thyroïdienne (PT). Sur ces 186 patients (33H et 153F), 132 (40.74%) sont euthyroidiens avec un goitre nodulaire (111F, 21H) et ont une moyenne d'âge de 62.26 ±10.52ans. Cependant, 31autres sujets (9.56%) dont 23F et 8H et une moyenne d'âge de 58.81±10.12 ans présenteraient une hypothyroïdie. Toutefois, seulement 23 patients (7.09%) à savoir 19F et 4H dans la tranche d'âge de 63.3±11.26 ans présenteraient un statut hyperthyroïdien. Le poids des trois groupes varie entre 70 et 76 Kg avec une moyenne légèrement élevée chez les hypothyroïdiens. Il n y'a pas de différence significative du taux de l'HbA1c entre les trois groupes. La corrélation entre le taux de l'HbA1c et celui de la TSH est positive(r=0.36) chez les hypothyroïdiens, négative (r=-0.25) chez les hyperthyroïdiens et absente (r= 0.12) dans le groupe d'euthyroidie. La durée de diabète a un impact sur l'apparition de plusieurs pathologies associées au DT2 et PT. La fréquence de ces pathologies varient dans les trois types de PT. La prédominance féminine et la prévalence élevée chez les sujets âgés sont toujours présentes.

**En Conclusion,** nous avons pu déterminer la prévalence des trois types de PT associées au DT2. L'association de DT2 et PT pourrait avoir un impact négatif sur le diabète et ses complications. La détection précoce du dysfonctionnement thyroïdien chez les patients atteints de DT2 permet d'éviter les risques accrus des maladies cardiovasculaires. La relation entre le DT2 et les troubles de la thyroïde est un domaine moins exploré en Algérie. D'autres études sont nécessaires pour donner des réponses à l'associativité d'un syndrome métabolique et des troubles cardiovasculaires à ces deux pathologies.

**Mots clés :** le diabète type 2, troubles thyroïdiens, euthyroidie, hypothyroïdie, hyperthyroïdien, syndrome métaboliques, troubles cardiovasculaires.

**ملخص**

استنادًا إلى تقارير الدراسات الحالية التي تكشف لدى المرضى المستهدفين عن التعايش بين مرض السكري واضطرابات الغدة الدرقية ؛يهدف عملنا إلى تحديد من خلال دراسة استرجاعية حدوث خلل الغدة الدرقية عند مجموعة من مرضى السكري مع أو بدون ارتباط بمكونات متلازمة التمثيل الغذائي وذلك على مستوى بلديتين في ولاية المدية.

تتكون دراستنا من جزأين اعتمادا على مصدر البيانات التي تمت معالجتها. الجزء الأول يتعلق ببيانات 150 مريضًا تم جمعها من قاعدة بيانات مختبر التحاليل الطبية للدكتور زيتوني في المدية في الفترة الممتدة من جوان إلى ديسمبر 2017، أما الجزء الثاني فيخص تلك التي تم الحصول عليها بعد دراسة 324 ملف مريض خارجي يعالج على مستوى العيادة الطبية للدكتور بونكار في البرواقية في الفترة المحددة من جانفي إلى ديسمبر 2017. البيانات المسجلة تتمثل في العوامل المتعلقة بالجسم البشري( الجنس، العمر، الوزن)، مدة مرض السكري إضافة إلى عوامل بيوكيميائية (معدل تحليل السكر التراكمي أو مايعرف بالهيموغلوبين الغليكاتيHb A1c ، معدل الهرمون المنبه للغدة الدرقية TSH).

**النتائج:** في الجزء الأول من الدراسة ، من أصل 150 مصاب بالسكري النوع الثاني (DT2) مع خلل في الغدة الدرقية نجد 129 امرأة (أ) و 21 رجلا (ذ)، بينما نسجل 91حالة (61٪) مصابة بقصور في إفرازات الغدة الدرقية (80 أ،11 ذ) و 59 حالة مصابة بفرط إفرازات الغدة الدرقية (49 أ، 10 ذ). . متوسط عمر المرضى هو 59.6 ± 14.43سنة.

في الجزء الثاني، من بين 324 مصاب ب (DT2)، نجد 186 (57%) مصاب ب(DT2) مرتبط بمرض الغدة الدرقية. من بين هؤلاء المرضى ال186(153 أ، 33ذ) نجد 132 (40.74%) حالة (111 أ،21ذ) تعاني من تضخم الغدة الدرقية مع إفرازات عادية. متوسط عُمرهذه الفئة هو62.26 ± 10.52 سنة. ومع ذلك، فإن 31 مريضا آخرين (9.56٪) بما في ذلك 23 أ و8 ذ بمتوسط عمر 58.81 ± 10.12 سنة يعانون من قصور الغدة الدرقية، بينما يوجد 23 مريضا فقط (7.09 ٪)، أي 19 أ و 4 ذ في الفئة العمرية 63.3 ± 11.26 سنة لديهم حالة فرط نشاط الغدة الدرقية. يتراوح وزن المجموعات الثلاث بين 70 و 76 كجم ، مع متوسط وزن مرتفع قليلاً بين مرضى قصور الغدة الدرقية. لا يوجد فرق كبير في مستويات HbA1c بين المجموعات الثلاث. العلاقة بين معدل نسبة HbA1c ومعدل TSH هي إيجابية (r=0.36) في مجموعة ذوي قصور الدرقية، سلبية (r=- 0.25) عند ذوي زيادة نشاط الغدة وتغيب(r=0.12) عند مجموعة سَوِيِّي الدرقية. مدة مرض السكري لها تأثير على ظهور العديد من الأمراض المرتبطة بمرض السكري النوع الثاني و أمراض الغدة الدرقية. يختلف تكرار هذه الأمراض على حسب اختلاف نوع مرض الغدة الدرقية. هيمنة الإناث وارتفاع معدل انتشار المرض لدى كبار السن حاضرتان دائما.

**في الختام،** تمكنا من تحديد مدى انتشار الأنواع الثلاثة من أمراض الغدة الدرقية المرتبطة بالنوع الثاني من مرض السكري. يمكن أن يكون لمزيج DT2 و أمراض الغدة الدرقية تأثير سلبي على مرض السكري ومضاعفاته. الكشف المبكر عن الخلل في الغدة الدرقية لدى المرضى الذين يعانون من DT2 يسمح بتجنب زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. العلاقة بين مرض السكري واضطرابات الغدة الدرقية هو مجال أقل استكشافًا في الجزائر. هناك حاجة لدراسات أخرى من أجل إعطاء إجابات على تخص اجتماع متلازمة التمثيل الغذائي والاضطرابات القلبية الوعائية بهذين المرضين.

**الكلمات المفتاحية:** السكري من النوع 2 ، اضطرابات الغدة الدرقية ، الغدة الدرقية السوية، قصور الغدة الدرقية ، فرط الغدة الدرقية ، متلازمة التمثيل الغذائي ، اضطرابات القلب والأوعية الدموية.

## Abstract

Based on reports of current studies revealing in targeted patients the coexistence of diabetes with thyroid disorders. The objective of our work is to determine, by retrospective study, the incidence of thyroid dysfunction in a population of diabetics with or without an association with the components of a metabolic syndrome in two different sites of the wilaya of Medea.

Our study consists of two parts depending on the source of data processed; the first concerns the data of 150 patients collected from the database of the Medical Analysis Laboratory Dr. ZITOUNI in Medea between June and December 2017, and the second concerns those obtained after the treatment of 324 files of outpatients consulting Dr. BOUNAKAR. The recorded data are anthropometric parameters (sex, age, weight and duration of diabetes) and also biochemical parameters (Rate thyroid stimulating hormone (TSH) and glycated hemoglobin (HbA1c)).

**Results :** in the first part, of the 150 subjects with T2D and dysthyroidism, there are 129 women (F) and 21 men (H). While 91 (61%) have hypothyroidism (80F, 11H), 59 (39%) are hyperthyroid (49F, 10H). The average age of the patients is 59.6 ± 14.43.
In the second part, of the 324 patients with T2DM, 186 (57%) had T2D associated with thyroid pathology (PT). Of these 186 patients (33H and 153F), 132 (40.74%) are euthyroid with nodular goiter (111F, 21H) and have an average age of 62.26 ± 10.52 years. However, 31 other subjects (9.56%) including 23F and 8H and an average age of 58.81 ± 10.12 years would have hypothyroidism. However, only 23 patients (7.09%), namely 19F and 4H in the age group 63.3 ± 11.26 years, would have hyperthyroid status. The weight of the three groups varies between 70 and 76 kg, with a slightly high average among hypothyroid patients. There is no significant difference in HbA1c levels between the three groups. The correlation between HbA1c and TSH levels was positive (r = 0.36) in hypothyroid patients, negative (r = -0.25) in hyperthyroid patients, and absent (r = 0.12) in the euthyroid group. The frequency of pathologies associated with T2D and PT vary in the three groups. Female dominance and high prevalence in the elderly are still present.

**In conclusion,** we were able to determine the prevalence of the three types of PT associated with T2D. The combination of DT2 and PT could have a negative impact on diabetes and its complications. Early detection of thyroid dysfunction in patients with T2DM avoids the increased risk of cardiovascular disease. The relationship between T2D and thyroid disorders is an area less explored in Algeria. Other studies are needed to give answers to the associativity of a metabolic syndrome and cardiovascular disorders to these two pathologies.



**Key words:** type 2 diabetes, thyroid disorders, euthyroidism, hypothyroidism, hyperthyroidism, metabolic syndrome, cardiovascular disorders.

TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé (FR, AR, EN)

Tables des matières

Introduction……a

**Chapitre I : Diabète**…….....1

I. 1. Définition ……...1

I. 2. Rappel anatomo-histologique du pancréas …….....1

I. 3. L'insuline ……...2

I. 3.1. Biosynthèse …….....2

I. 3.2. Régulation de la sécrétion de l'insuline ……3

I.3.3. Effets de l'insuline sur les organes …….....4

I.4. Classification …….....5

I.4.1. Diabète de type 1……..……....6

I.4.1.1. Diagnostic …….....6

I.4.1.2. Physiopathologie de DT1 …….....7

I.4.2. Diabète de type 2 …….....7

I.4.2.1. Diagnostic …….....8

1.4.2.2. Physiopathologie …….....8

I.5. Les complications ……...…..13

I.5.1. Les complications chroniques (dégénératives) ……13

I.5.2. Complications aigues (métaboliques) ……...13

I.6. Epidémiologie ……...13

**Chapitre II : pathologie thyroïdienne……..15**

II.1. Anatomie et histologie de la glande thyroïde ……..15

II.2. Physiologie de la glande thyroïde ……17

II.2.1. Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes …….....17

II.2.2. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes ……..19

II.2.3. Les effets des hormones thyroïdiennes ……20

II.3. les pathologies thyroïdiennes ……...22

II.3.1. Le goitre ……22

II.3.2. Le Nodule thyroïdien …….. 22

II.3.3. Les cancers de la thyroïde……..22

II.3.4. L'hypothyroïdie …….....23

II.3.5. L'hyperthyroïdie ……....24

II.4. Stress oxydatif et pathologies thyroïdiennes ……25

**Chapitre III : Diabète type 2 et pathologies associées……..26**

III.1. DT2 et Pathologies thyroïdiennes ……...26

III.1.1. Diabète et Hyperthyroïdie ……26

III.1.2. Diabète et Hypothyroïdie…….....27

III.1.3. Diabète et nodule thyroidien (euthyroidie)…….....27

III.1.4. Mécanisme physiopathologique ……...28

III.1.5. Epidémiologie ……29

III.2. Diabète et hypertension artériel (HTA)……....29

III.2.1. Mécanisme physiopathologique ……...30

III.3. Diabète et maladies cardiovasculaires …….....31

III.4. Syndrome metabolique …….....33

III.4.1 Physiopathologie ……....33

III.4.2. Facteurs contribuant à des risques cardiométaboliques ……..34

**Chapitre IV : Matériels et Méthodes……38**

IV.1. période d'enquête ……...38

IV.2. lieu d'enquête ……....39

IV. population étudiée ……..39

IV.4. méthodes et paramètre étudiées ……....39

IV.4.1. variables anthropométhrique ……..39

IV.4.2. variables paraclinique ……....39

IV.4.3. techniques de dosage des paramètres biochimique ……....40

IV.5. Analyse statistique ……....41

**Chapitre V : Résultats et discussion……42**

Première partie : traitement des résultats du laboratoire Zitouni ……..42

V.1. Etude descriptive de la population ……42

Deuxième partie : traitement des dossiers de la consultation de diabétologie ……..47

V.1. Etude descriptive de la population ……47

V.2. caractéristiques des patients inclus dans l'étude ……48

V.2.1. Etude descriptive de la population en fonction du type de la pathologie thyroïdienne ……49

V.2.2. Caractéristiques des patients atteints selon le type de PT ……...51

V.2.3. Caractéristiques biochimiques des sujets étudiés ……...55

V.3. Les pathologies associées au DT2 et PT ……57

V.3.1. Comparaisons entre les différentes pathologies associées aux DT2 et PT… 59

**Conclusion ……66**

**Références bibliographiques**

**Annexes**

# Introduction

# Introduction

La Fédération internationale du diabète qualifie l'explosion du nombre de personnes atteints de diabete de véritable pandémie, car la progression est considérable. Ainsi, l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040 (atlas FID2013**).** Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs. Cinq million de personnes sont mortes des suites du diabète en 2015. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde.

**En Afrique** plus des 2/3 des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiquées rendant la réalité du diabète peu connue voir sous-estimée **(Mathers et al., 2006)**. Une enquête algérienne **TAHINA INSP** faite en 2007 recense plus de 4,818 million d'adultes entre 35 et 70ans soit une prévalence de 12 souffrant tous de diabète **(Keddad, 2017).**

Les pathologies liées à la thyroïde sont parmi les affections rencontrées chez cette catégorie de malades. Ces anomalies thyroïdiennes sont d'une grande diversité, certaines perturbent la fabrication des hormones et entraînent une hypo- ou une hyperthyroïdie, d'autres affectent la forme de la glande et on observera alors des nodules, des kystes ou un goitre, sans qu'il y ait nécessairement d'anomalies de la sécrétion hormonale. Certaines maladies entraîneront à la fois un dysfonctionnement hormonal et des altérations de la forme de la thyroïde et d'autres signes cliniques propres qui permettront d'orienter le médecin sur un diagnostic (**Monabeka et *al.*, 2005)**

Diverses études ont montré que le diabète et les troubles thyroïdiens s'influencent mutuellement **(Brenta, 2010).**

La pathologie thyroïdienne est très répandue dans le monde, dominée par le goitre endémique du fait des troubles liés à la carence iodée **(Jaffiol et *al.*, 1994)** . Un dysfonctionnement thyroïdien non reconnu peut altérer le contrôle métabolique et

accroître le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients diabétiques **(Kadiyala et al., 2010).**

La prévalence des maladies thyroïdiennes chez les patients diabétiques est 2 à 3 fois plus élevée que chez les sujets non diabétiques **(Vondra et *al*., 2005)**.

En absence de données épidémiologiques concernant la coexistence du diabète type 2 avec les pathologies thyroïdiennes ainsi que leurs association à certains composants du syndrome métabolique dans la région de Médéa et compte tenu de la gravité de ses conséquences nous avons du élargir notre champs d'étude rétrospective à la région de Berrouaghia.

Cette étude a concerné 324 cas ambulatoire consultant dans une structure de consultation externe et 150 cas slectionner au niveau du laboratoire DR. ZITOUNI.

Ce présent manuscrit traite dans les trois premiers chapitres d'une recherche bibliographique concernant le thème de notre étude, le quatrième chapitre est consacré à la partie matérielle et méthodes et le dernier concerne les résultats et la discussion accompagnés d'une conclusion.

# Chapitre I :
# Diabète

## I. 1. Définition

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie constante résultant de troubles de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux.

L'hyperglycémie chronique qui caractérise le diabète est associée à long terme, à l'apparition de lésions au sein de différents organes à savoir, les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins **(American Diabetes Association, 2010).**

## I. 2. Rappel anatomo-histologique du pancréas

Le pancréas est un organe mesurant entre 12 et 20 cm, et pouvant peser jusqu'à 110g chez l'homme adulte. Il se situe profondément dans la cavité abdominale, ce qui rend son exploration particulièrement difficile.

Le pancréas se divise en 3 parties : La tête qui est située sous le foie, le corps qui s'étend obliquement vers le haut de l'abdomen, en avant du rein gauche. Enfin, la queue qui est accolée à la rate. Dans toute sa longueur, le pancréas est traversé par le canal de Wirsung, dont la fonction est la collecte et l'acheminement vers le duodénum des sucs digestifs pancréatiques **(Pandol, 2010).**

Le pancréas est une glande amphicrine ses fonctions endocrine et exocrine sont assurées par deux grands types cellulaires distincts.

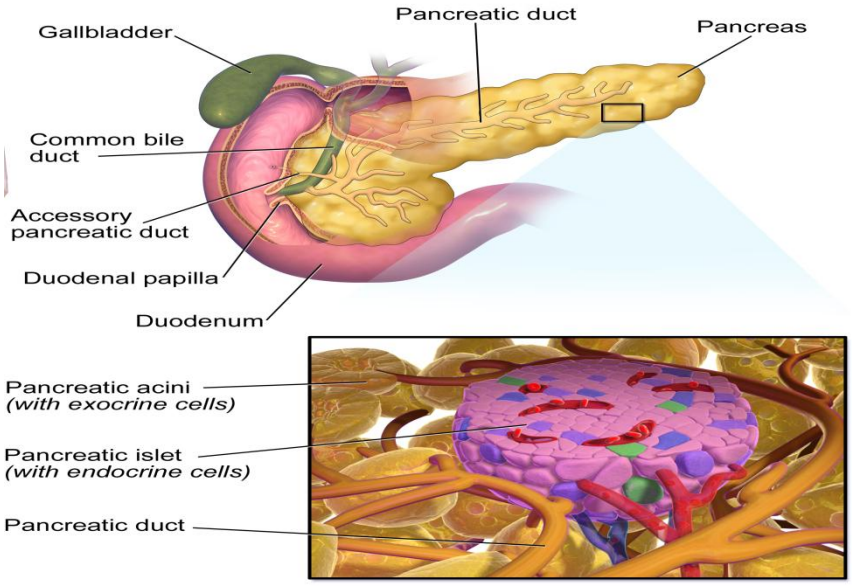



**Figure I.1** Schéma illustrant l'anatomie du pancréas (**Blausen.com staff, 2014).**

La composante endocrine est représentée par les îlots de Langerhans, disséminés dans le parenchyme exocrine Les cellules β sont majoritaires (75%) et produisent l'insuline (hormone hypoglycémiante), alors que les cellules α (20%), δ, ε et PP produisent respectivement le glucagon (hormone hyperglycémiante), la somatostatine (inhibition des hormones gastrointestinales et pancréatiques), la ghréline (antagoniste de la leptine), et le polypeptide pancréatique (diminution des sécrétions exocrines) **(Whitcomb et Lowe, 2007).**

.

La composante exocrine représente entre 95 et 99% de la masse du pancréas adulte composée de cellules acineuses, centro-acinaires et canalaires, ces dernières étant en continuité avec le tractus digestif cellules acineuses produisent et sécrètent la majorité des enzymes nécessaires à la digestion des aliments. Les enzymes pancréatiques sont protéolytiques (trypsine, élastase), amylolytiques (αamylase), lipolytiques (lipase) ou à activité nucléase (DNAse, RNAse) **(Whitcomb et Lowe, 2007)**

Les cellules canalaires sont quant à elles responsables des sécrétions inorganiques (eau, sodium, potassium, chlore et bicarbonate), nécessaires au transport des enzymes vers la lumière intestinale et à la neutralisation de l'acide gastrique. La sécrétion de l'eau et des ions est régulée par la sécrétine et l'Ach **(Whitcomb et Lowe, 2007).**

### I. 3. L'insuline

L'Insuline est une hormone de nature polypeptidique qui contrôle le métabolisme énergétique. Elle coordonne l'utilisation des substrats énergétiques. Ses effets sont anaboliques, favorisant les synthèses à savoir la glycogénogenèse, la lipogenèse et la protéogenèse **(Weiss et *al*.,2014).**

### I. 3.1. Biosynthèse

Les cellules β pancréatiques sont spécialisées dans la production et la sécrétion régulée d'insuline pour contrôler les niveaux de glucose dans le sang. En présence d'hyperglycémie, les cellules ß pancréatiques sécrètent de l'insuline à partir d'un pool préexistant. En même temps, une augmentation de la libération d'insuline active la biosynthèse de celle-ci **(Weis et *al*.,2014).**

L'insuline est traduite initialement sous la forme d'une préproinsuline, qui est ensuite transformée en proinsuline dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) lors du clivage de sa séquence signal par un signal peptidase. Dans le RER, la proinsuline est pliée et stabilisée dans sa configuration de proinsuline 3D, liant le domaine semi-hélicoïdal A et le

domaine hélicoïdal B via la formation de trois liaisons disulfure. Après le transit vers l'appareil de Golgi, la proinsuline correctement repliée est triée en granules sécréteurs encore immatures où elle est traitée via les prohormones convertases PC1 / 3 et PC2, qui clivent le peptide C. Par la suite, la carboxypeptidase E élimine les acides aminés basiques C-terminaux des chaînes peptidiques résultantes, produisant une insuline mature constituée de chaînes peptidiques A et B liées par des liaisons disulfure **( Hutton, 1994 ).**

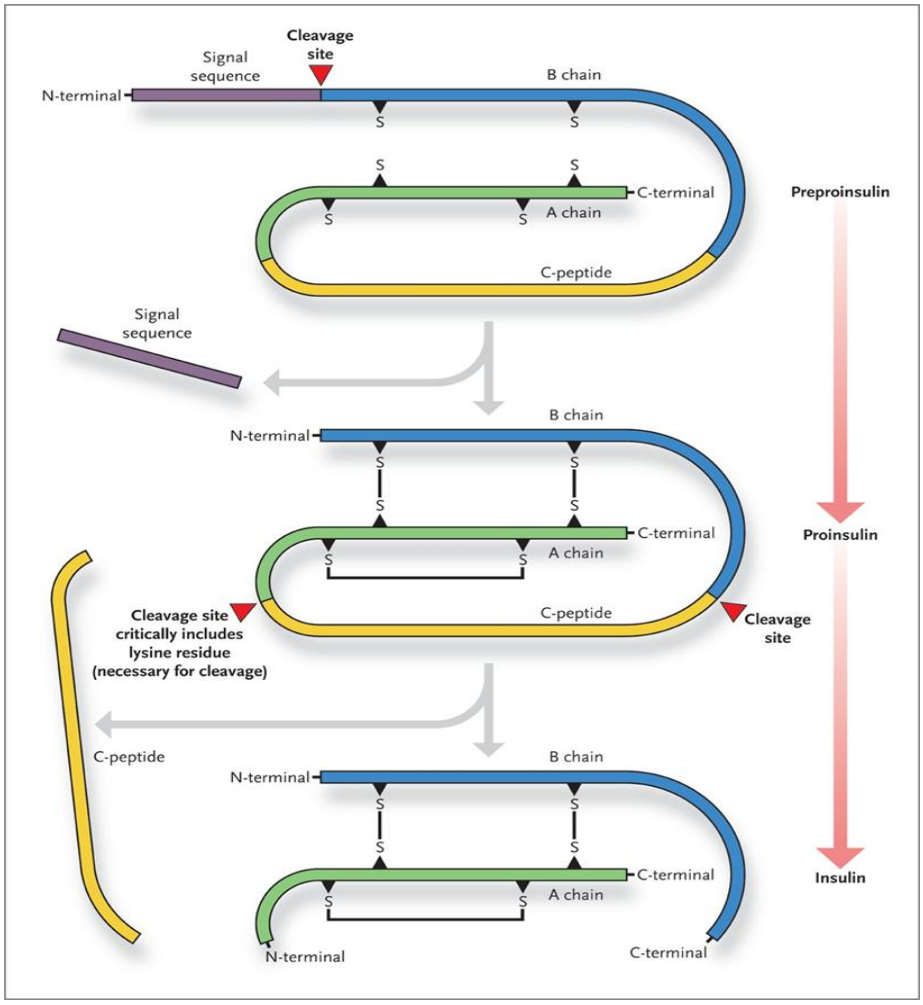



**Figure I.2** Biosynthèse de l'insuline **(Randal, 2011).**

### I. 3. 2. Régulation de la sécrétion de l'insuline

Bien que la biosynthèse de l'insuline soit contrôlée par de multiples facteurs, le métabolisme du glucose est l'événement physiologique le plus important qui stimule la transcription du gène de l'insuline et la traduction de l'ARNm **(Poitout et *al.*, 2006).**

En plus du glucose, certains acides aminés et acides gras régulent également la sécrétion d'insuline.

D'autres médiateurs modulent la sécrétion d'insuline en la favorisant comme les catécholamines et l'acétylcholine ou au contraire en la diminuant comme les sympathomimétiques à effet $a_2$, la somatostatine et la leptine **(Weiss et *al*.,2014).**

### I. 3. 3. Effets de l'insuline sur les organes

- **Au niveau du foie**

Le foie est le premier organe que rencontre l'insuline au cours de son voyage. En conséquence il est exposé de manière unique à des concentrations d'insuline supérieures à celles d'autres tissus. Il agit comme un contrôleur qui régule la quantité d'insuline atteignant les tissus périphériques par un processus appelé clairance de l'insuline. Au-delà de la clairance de l'insuline au premier et au second passage, les hépatocytes y sont des répondeurs métaboliques essentiels, dont l'une des principales actions consiste à inhiber la gluconéogenèse et la glycogénolyse **( Lin et Accili, 2011 ).** Cela garantit qu'une partie du glucose alimentaire soit efficacement stockée dans le foie et est uniquement libérée dans le reste du corps lors de la cessation de l'action de l'insuline (entre les repas) ou sous l'effet d'autres hormones «contre-régulatrices» **( Samuel et Shulman, 2018).**

- **Au niveau des artères et des artérioles**

L'insuline exerce ses effets hémodynamiques sur les cellules endothéliales pour favoriser la circulation sanguine et assurer son administration aux tissus périphériques **( Barrett et *al.,* 2009 ).** Dans les gros vaisseaux sanguins l'insuline agit sur son récepteur (IR) au niveau des cellules endothéliales, en favorisant la formation de monoxyde d'azote (NO) qui est un vasodilatateur puissant entraînant ainsi la relaxation des vaisseaux. En quelques minutes, la vasodilatation des artérioles précapillaires irrigue les capillaires préalablement affaissés avec du sang contenant de l'insuline, favorisant ainsi la délivrance d'insuline dans les tissus **( Vincent et *al.,* 2006 ).**

- **Au niveau du cerveau**

La concentration d'insuline dans le liquide céphalo-rachidien représente un tiers de celle de la circulation. L'insuline régule l'appétit en réduisant l'expression du peptide associé au neuropeptide Y (NPY) et agouti related protein (AgRP) (orexigène) et, inversement, en augmentant l'expression de la pro-opiomélanocortine (anorexigène) **( Schwartz et *al.,* 2000 ).** Elle exerce également des actions trophiques et développementales sur les neurones et les cellules gliales, et de nouvelles preuves suggèrent qu'elle module la cognition, la mémoire et l'humeur **( Lee et *al.,* 2016 ).** À l'inverse, les anomalies centrales de l'action de l'insuline

apparaissent comme un facteur potentiel de développement de la maladie d'Alzheimer **(Griffith et *al.*, 2018 ).**

En agissant centralement sur les IR, l'insuline contribue à la thermorégulation en activant des mécanismes de libération de chaleur dans le tissu adipeux brun **( Kleinridders et *al.*, 2014 ).**

- **Au niveau des cellules musculaires et adipeuses**

La principale fonction de l'insuline dans les muscles et les tissus adipeux est d'augmenter l'absorption de glucose et/ou de le stocker à des fins énergétiques au niveau tissulaire. Ceci est possible suite à la translocation membranaire du récepteur GLUT4 permettant ainsi la réception intra cellulaire du glucose circulant.

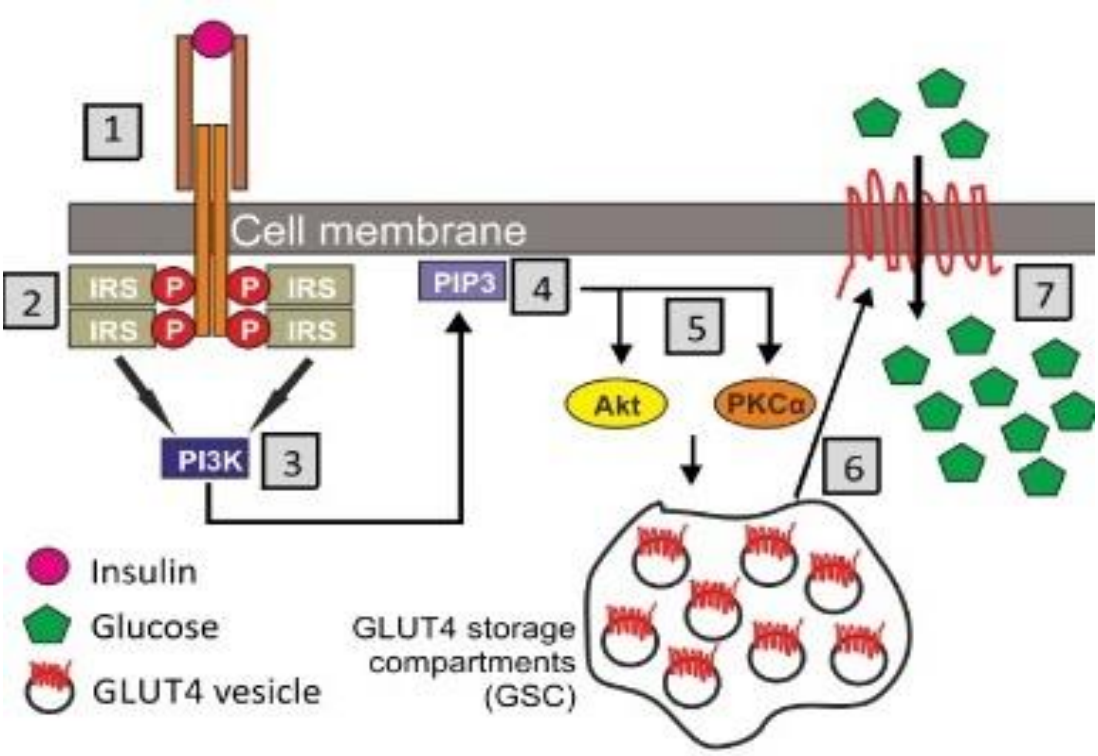



**Figure I.3** Rôle de l'insuline dans la régulation métabolique **(Lanzerstorfer et *al.*, 2014)**

## I. 4. Classification

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2). Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première

fois pendant la grossesse ou d'autres types plus spécifiques car liés à : des défauts génétiques des cellules ß du pancréas, des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, secondaire à la prise de médicaments ou de substances chimiques, secondaire à une infection, des formes non communes de diabètes immuns ou des diabètes associés à des syndromes génétiques **(Standards of Medical Care in Diabetes, 2012).**

### I. 4. 1. Diabète de type 1 (DT1)

Le DT1 est un trouble endocrinien caractérisé par la destruction auto-immune de cellules β pancréatiques productrices d'insuline **(Atkinson, 2012 ; Todd, 2010).**

On pensait autrefois que le DT1 se limitait aux enfants et aux adolescents, mais il peut survenir à tout âge, le taux d'incidence le plus élevé étant inférieur à l'âge de 30 ans **(Tuomilehto, 2013 ; Cerna et *al*, 2007).**

Environ 50 gènes de susceptibilité du DT1 ont été identifiés à ce jour. Ces gènes comportent également un risque potentiel pour diverses maladies auto-immunes survenant simultanément ou dans un intervalle de temps étroit et pourraient expliquer dans une certaine mesure pourquoi d'autres maladies auto-immunes endocrines sont comorbides chez un tiers de tous les patients DT1 **(Xie et *al.*, 2014 ; Triolo et *al* ., 2011).**

Environ 5% -10% de tous les patients nouvellement diagnostiqués avec un diabète sucré (près de 400 millions de sujets dans le monde) sont classés DT1 **(Tuomilehto, 2013 ; IDF, 2013).**

#### I. 4. 1. 1. diagnostic

Les symptômes cliniques, causés par les niveaux élevés de glucose, se développent rapidement et vont de la fatigue chronique, perte de poids, polydipsie et polyurie aux symptômes d'acidocétose diabétique (*p*. *Ex*., Nausée, abdomen aigu ou même coma). Le diagnostic et le diagnostic différentiel reposent principalement sur l'histoire et les signes typiques ainsi que sur la mesure des auto-anticorps dirigés contre les cellules des îlots pancréatiques, l'insuline, le glutamate décarboxylase (GAD) et la tyrosine phosphatase sont positifs dans 95% des cas. Les auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules des îlots pancréatiques peuvent apparaître des mois ou des années avant la manifestation clinique avec diverses sensibilités, spécificité et pertinence prédictive **(Notkins et *al* ., 2001 ; Kimpimäki et *al.*, 2002).**

**I. 4. 1. 2. Physiopathologie de DT1**

Les infiltrats inflammatoires constitués majoritairement de lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ et de macrophages dans le tissu pancréatique de patients avec apparition récente du DT1 rendent très probable une étiologie auto-immune **(Gillespie., 2006 ; Foulis et *al.*, 1991 ; Li et *al.*, 2014).** En plus de la destruction directe des cellules β par des cellules tueuses naturelles, avec une expression et une présentation subséquentes des autoantigènes et une perte de tolérance immunologique périphérique, la régénération des cellules β récemment détectée chez les enfants atteints de DT1 et la persistance des cellules β chez les patients âgés met en évidence une pathogenèse plus complexe qui comprend l'implication des cytokines, des cellules T régulatrices et des hormones **(Li et al., 2014 ; Gianani , 2011).**

Les maladies auto-immunes liées aux DT1 sont listées dans l'ordre de leur fréquence: maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD, 15% -30%), gastrite auto-immune de type A (15%), anémie pernicieuse (10%), maladie cœliaque (4% - 9%), le vitiligo (1% -7%), la polyarthrite rhumatoïde (1,2%), le lupus érythémateux systémique (1,15%), l'insuffisance surrénale auto-immune ou la maladie d'Addison (0,5%) et la sclérose en plaques (0,2%) **(Gillespie et *al.*, 2006 ; Perros et *al.*, 1995 ; Kota et al., 2012)**

**I. 4. 2. Diabète de type 2 (DT2)**

Le DT2 se caractérise par un dérèglement du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, et résulte d'une altération de la sécrétion d'insuline, de la résistance à l'insuline ou d'une combinaison des deux. Parmi les trois principaux types de diabète, le DT2 est beaucoup plus fréquent (plus de 90% des cas) que DT1 ou le diabète gestationnel. Au cours des dernières décennies, la compréhension du développement et de la progression du DT2 a évolué rapidement. Sa principale cause est une diminution progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, habituellement sur fond de résistance à l'insuline préexistante dans les muscles squelettiques, le foie et le tissu adipeux **(DeFronzo, et *al.*, 2009).**

L'hyperglycémie est précédée d'un prédiabète **(DeFronzo, *et al.*, 2009 ; Abdul-Ghani, 2006).** Le prédiabète est caractérisé par l'un des effets suivants: une hyperglycémie à jeun (IFG), une intolérance au glucose (IGT) ou une augmentation des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les individus caractérisés par un état d'IFG présentent des niveaux de glucose dans le plasma à jeun qui sont plus élevés que la normale, mais ne répondent pas aux critères pour le diagnostic du diabète. L'IGT est caractérisée par une résistance à l'insuline dans le muscle et une sécrétion d'insuline tardive (seconde phase) après un repas, alors que les individus avec

un taux d'IFG manifestent une résistance à l'insuline hépatique et une sécrétion précoce d'insuline précoce. Les personnes atteintes de prédiabète ont un taux d'HbA1c compris entre 5,7 et 6,4%; ils représentent un groupe hétérogène en ce qui concerne la physiopathologie et sont cliniquement très divers. Les taux de conversion annuels du prédiabète en DT2 varient de 3% à 11% par année **(Gerstein et *al*., 2007).**

### I. 4. 2. 1. diagnostic

Le diabète de type 2 se caractérise par une hyperglycémie et des degrés variables de déficience ou de résistance en insuline. La majorité des patients sont asymptomatiques, et l'hyperglycémie est notée lors d'une évaluation de routine en laboratoire, ce qui incite à effectuer d'autres tests. Les symptômes classiques de l'hyperglycémie comprennent la polyurie, la polydipsie, la nycturie, la vision floue et, rarement, la perte de poids. Ces symptômes ne sont souvent notés rétrospectivement qu'après une augmentation de la glycémie. La polyurie survient lorsque la concentration de glucose dans le sérum augmente significativement au-dessus de 180 mg / dL (10 mmol / L), dépassant le seuil rénal pour le glucose, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. La glycosurie provoque une diurèse osmotique (c.-à-d. Une polyurie) et une hypovolémie, qui à son tour peu vent entraîner une polydipsie **(McCulloch, 2018).**

Rarement, les adultes atteints de DT 2 peuvent présenter un état hyperglycémique hyperosmolaire, caractérisé par une hyperglycémie marquée sans acidocétose, une déshydratation grave et une obnubilation. L'acidocétose diabétique (ACD) en tant que symptôme de présentation du diabète de type 2 est également rare chez les adultes, mais peut survenir dans certaines circonstances (habituellement une infection grave ou une autre maladie) **(McCulloch et *al*., 2018).**

Le diagnostic du diabète repose traditionnellement sur des mesures de glucose plasmatique **(Alberti et *al*., 1998).** En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé l'utilisation de HbA1c comme test de diagnostic alternatif suggérant un taux d'HbA1c ≥6,5% (≥48 mmol / mol) comme seuil de diagnostic du diabète de type 2 adultes non enceintes **(World Health Organization, 2011).**

### I. 4. 2. 2. physiopathologie

Le DT2 est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Les modifications physiopathologiques sont caractérisées par un

dysfonctionnement des cellules β, une résistance à l'insuline et une inflammation chronique, qui entravent progressivement le contrôle de la glycémie et conduisent au développement de complications micro- et macrovasculaires. En ce qui concerne l'hyperglycémie, au moins huit anomalies physiopathologiques distinctes contribuent à l'altération de l'homéostasie du glucose **(DeFronzo et *al.*, 2009 ; DeFronzo., 2010) (figure I.4),** ces facteurs sont déjà bien établis au début de l'histoire naturelle du DT2. Deux anomalies physiopathologiques supplémentaires: l'activation des voies inflammatoires et la vasodilatation induite par l'insuline, contribuent toutes deux à la résistance à l'insuline musculaire.

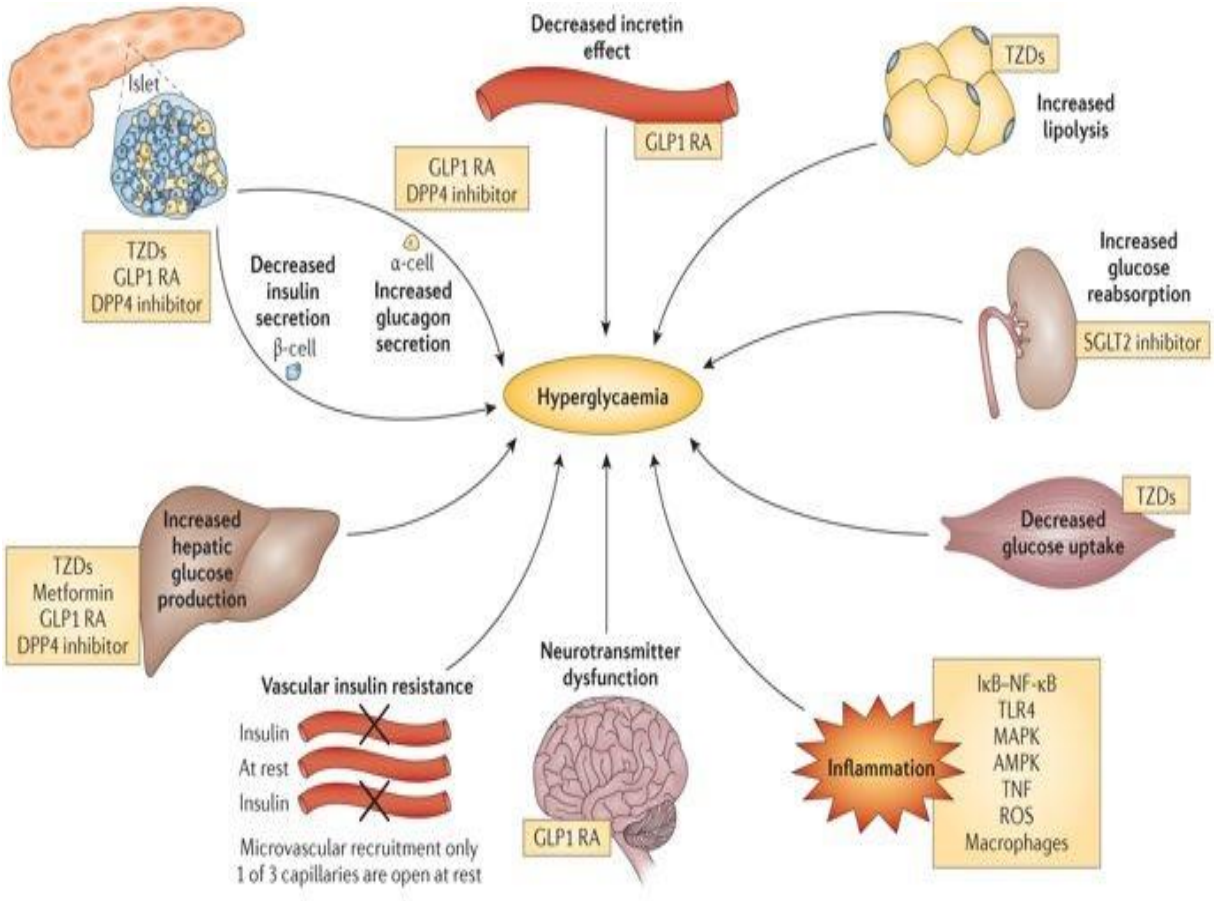



**Figure I.4** Facteurs déclencheurs de DT2 **(DeFronzo et *al.*, 2015)**

**GLP1 :** glucagon-like peptide 1 ; **SGLT2**: sodium/glucose co-transporter 2; **AMPK**: AMP-activated protein kinase; **DPP4**: dipeptidyl peptidase 4; **IκB**: inhibitor of NF-κB; **MAPK**: mitogen activated protein kinase; **NF-κB**: nuclear factor-κB; **RA**: receptor agonist; **ROS**: reactive oxygen species; **TLR4**: Toll-like receptor 4; **TNF**: tumour necrosis factor; **TZDs**: thiazolidinediones.

- **L'insulinorésistance**

L'insulinorésistance se caractérise par une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à l'action de l'insuline, entraînant une augmentation de la sécrétion d'insuline compensatoire. C'est le facteur prédisposant au DT 2. Elle se développe à travers des interactions complexes entre le génotype (des anomalies génétiques d'une ou plusieurs protéines de la cascade d'action de l'insuline) et le mode de vie (manque d'exercice et suralimentation) **(Pratley, 1998 ; Stolerman et *al.*, 2009)**, et dans la plupart des cas, elle semble se manifester au niveau cellulaire par des défauts post-récepteurs dans la signalisation de l'insuline Le mécanisme de la résistance à l'insuline varient en fonction des tissus concernés **(Wilcox, 2005).**

Dans les adipocytes, la résistance à l'insuline (également causée par une augmentation de la phosphorylation de la sérine du substrat du récepteur de l'insuline « IRS ») et l'inflammation entraînent la production et la libération d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL-6), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et résistine. Les adipokines sensibilisantes à l'insuline, telles que l'adiponectine, améliorent à l'inverse la résistance à l'insuline. En outre, la protéine de liaison au rétinol 4 (RBP4) augmente et pourrait contribuer à la résistance à l'insuline. L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI1) n'affecte pas la résistance à l'insuline, mais a été impliqué dans les complications de l'obésité, notamment l'athérosclérose accélérée et le diabète de type 2 **(DeFronzo et *al.*, 2015).**

Ces facteurs contribuent à l'accumulation de métabolites lipidiques toxiques (diacylglycérol (DAG), céramides et acyl-CoAs) dans les myocytes et les hépatocytes, qui altèrent la signalisation de l'insuline (voie IRS – phosphatidylinositol 3 ‑ kinase « PI3K ») et activeent les voies inflammatoires (JUN amino-terminal kinase (JNK), IκB kinase (IKK) et mitogen-activated protein kinase (MAPK)), qui altèrent davantage la voie de transduction du signal de l'insuline **(Samuel et Shulman, 2012).**

Le dysfonctionnement mitochondrial prédisposant à l'accumulation de DAG et à l'activation de la protéine kinase C (PKC) ainsi que la génération d'espèces oxygénées réactives et l'augmentation du stress du réticulum endoplasmique aggravent encore la résistance à l'insuline **(Patti et Corvera, 2010).**

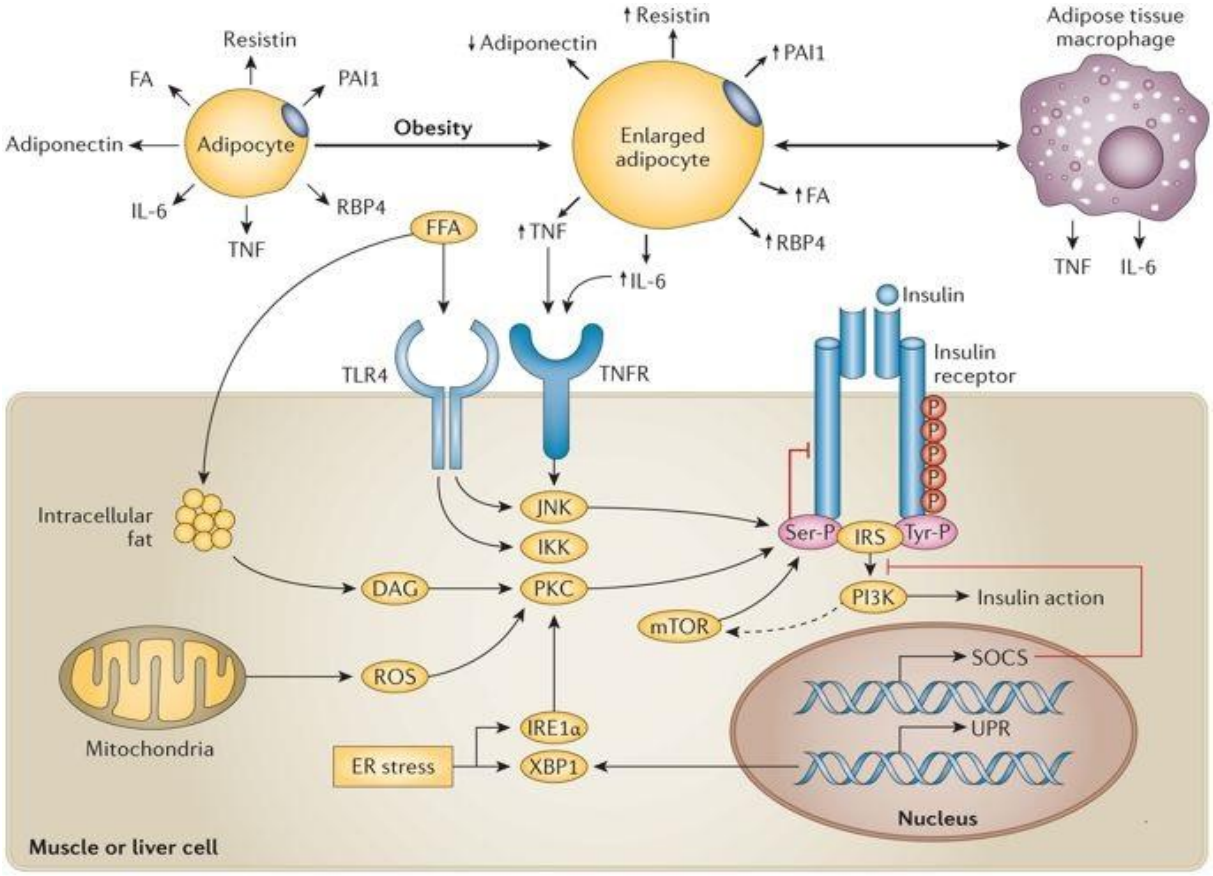



**Figure I.5 : Mécanismes de résistance à l'insuline FA:** acide gras; **mTOR**: mammalian target of rapamycin; **SOCS**: suppressors of cytokine signalling; **TLR4**: Toll-like receptor 4; **TNFR**: TNF receptor; **UPR**: unfolded protein response; **XBP1**: X box-binding protein 1.**(DeFronzo et *al.*, 2015)**

L'indice d'évaluation de l'homéostasie (HOMA) pour la résistance à l'insuline (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance « HOMA-IR ») a été proposé par Matthews et al et peut être utilisé pour estimer la résistance et la sensibilité à l'insuline chez les individus. HOMA-IR est facile à calculer. La méthode HOMA-IR dérive du calcul mathématique des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose à jeun **(Ho et *al.*, 1999)**.

- **Le stress oxydatif et DT2.**

Auparavant, les études portant sur le DT 2 étaient centrées sur le dysfonctionnement des cellules bêta dans le pancréas et la résistance à l'insuline, et sur la mise au point de moyens permettant de corriger ces dysfonctionnements. Cependant, au cours des dernières années, le rôle que joue le stress oxydatif dans les tissus périphériques pour induire une résistance à l'insuline a suscité un vif intérêt. Le stress oxydatif a récemment été reconnu comme un mécanisme clé de la résistance à l'insuline.

Le stress oxydatif est présent dans le développement des maladies cardiovasculaires, du DT 2 et des complications liées au diabète. L'augmentation du stress oxydatif semble être un facteur délétère conduisant à une résistance à l'insuline, à une dyslipidémie, à un dysfonctionnement des cellules β, à une intolérance au glucose et finalement à un DT2 **(Tangvarasittichai et *al*.,2015).**

Les complications tardives du diabète ont été associées et impliquées dans leur étiologie avec le stress oxydatif **(Rösen et *al*., 2001; West, 2000).** De nombreuses études ont démontré qu'une augmentation du stress oxydatif est associée à la pathogenèse de l'insulinorésistance par l'inhibition des signaux d'insuline et la dérégulation des adipokines **(Furukawa et al., 2004 ; Houstis et *al*., 2006).** Les niveaux des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont augmentés dans l'obésité, en particulier dans l'obésité abdominale qui est la principale composante du syndrome métabolique et il peut être réduit par la perte de poids **(Vincent et *al*., 2006).** L'augmentation des taux de glucose, des acides gras libres et d'insuline entraîne une surproduction de ERO, une augmentation du stress oxydatif et une activation des voies du facteur de transduction du stress. Cela peut entraîner une inhibition de l'activité de l'insuline.

Le stress oxydatif chronique est particulièrement dangereux pour les cellules β, car les îlots pancréatiques font partie des tissus qui présentent les niveaux les plus faibles des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase) et sont plus sensibles au stress oxydatif **(Shah et *al*., 2007 )**. De plus, il existe des preuves considérables que l'augmentation des radicaux libres altère la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, diminue l'expression génique des gènes clés des cellules β et induit la mort cellulaire **(West, 2000).**

## I. 5. Les complications

L'hyperglycémie qui caractérise l'état diabétique se manifeste par des complications aigues (métaboliques) et chronique (dégénératives).

Les complications aiguës et chroniques du diabète expliquent la morbidité et la mortalité associées à cette maladie **(Loewen, 1991).**

### I. 5. 1. Les complications chroniques (dégénératives)

La plupart des patients atteints de diabète sont susceptibles à un ensemble de complications médicales, la plupart des problèmes peuvent être attribués à une susceptibilité particulière aux dommages à l'œil (rétinopathie), les reins (néphropathie), les nerfs périphériques (neuropathie), et les vaisseaux sanguins (athérosclérose). Les trois premières catégories de complication sont relativement spécifiques pour le diabète et sont caractérisées par des changements pathologiques endothéliaux, comme épaississement de la membrane basale et augmentation de la perméabilité vasculaire. Pour cette raison, la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie ont été classées comme complications microvasculaires entrainant une microangiopathie**(Loewen, 1991**.

La susceptibilité accrue à l'athérosclérose et ses complications sont classés comme complications macrovasculaires provoquant une macroangiopathie **(Clément, 1995)**

### I. 5. 2. Complications aigues (métaboliques)

Divers désordres métaboliques pouvant conduire à des troubles de la conscience allant jusqu'au coma peuvent survenir chez le patient diabétique. Deux d'entre eux, l'hypoglycémie et l'acidose lactique, apparaissent comme des complications iatrogènes. Les deux autres, l'acidocétose diabétique et les états hyperosmolaires résultent d'une insuffisance thérapeutique (carence en insuline) ou d'un défaut de surveillance (d'anomalies des concentrations plasmatiques: Une hyperglycémie ou une hypoglycémie) **(Blickle, 2010).**

## I. 6. Epidémiologie

La morbidité prématurée, la mortalité, la réduction de l'espérance de vie et les coûts financiers et autres du diabète en font un état de santé publique important.

Depuis l'an 2000, la Fédération International de Diabète (FID) mesure la prévalence du diabète à l'échelle nationale, régionale et mondiale. On estime qu'en 2017, il y a 451 millions de personnes (âgées de 18 à 99 ans) atteintes de diabète dans le monde.

Ces chiffres devraient passer à 693 millions d'ici 2045. Environ 5 millions de décès dans le monde étaient attribuables au diabète chez les 20 à 99 ans.

Le nombre de diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007, soit 10% de la population selon l'Institut National de Santé Publique (INSP). L'Enquête Nationale Santé Algérie, **TAHINA** menée en 2005 sur 16 wilayas tirées au sort avec un échantillon de 4818 ménages âgés de 35 à 70 ans, rapporte que 12,33 % de la population de l'échantillon souffrirait de diabète. Cette morbidité touche 13,6% de la population masculine et 11,39% de la population féminine. Cette pathologie chronique arrive en seconde position juste après l'hypertension artérielle (HTA) et touche 24,58 % des personnes enquêtées. En 2011, l'Atlas du diabète plaçait l'Arabie Saoudite en tête des pays les plus touchés avec 19.6 % de la population versus 6.9% pour l'Algérie **(Keddad, 2017).**

# Chapitre II :
# Pathologies thyroidiennes

La glande thyroïde peut être le siège de plusieurs pathologies provoquant des troubles fonctionnels et /ou prolifératifs.

Les troubles fonctionnels sont mesurés par le dosage des hormones thyroidiennes (triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) et des hormones hypothalamo-hypophysaires (thyrotropin-releasing hormone (TRH), thyroid-stimulating hormone (TSH))

Les troubles prolifératifs sont mesurés par palpation et exploration radiologique.

## II. 1. Anatomie et histologie de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale antérieure. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de Lalouette, vestige de l'embryogenèse. Ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon. Elle s'enroule et se fixe fermement par un tissu fibreux (le ligament de Gruber) aux parties antérieure et latérale du larynx et de la trachée (figure II.1).

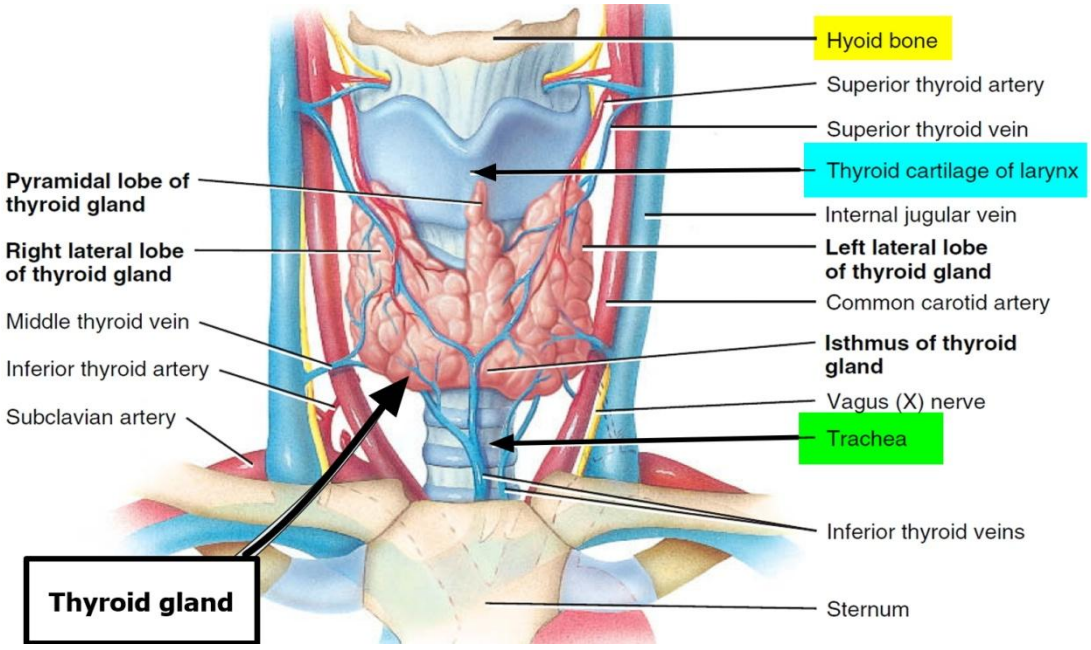



**Figure II.1** vue antérieure de la glande thyroïde **(D'après le site : healthjade.com)**

En règle générale, la glande thyroïde pèse environ 30g, en fonction de la taille et de l'apport en iode. Elle est richement vascularisée et reçoit entre 80 et 120 ml le sang par minute **(Tortore et Grabowski, 2001**). La largeur et la longueur de l'isthme sont en moyenne de 20 mm et leur épaisseur de 2 à 6 mm. Les lobes latéraux allant des pôles supérieurs aux pôles

inférieurs mesurent généralement 4 cm. Leur largeur est de 15-20 mm et leur épaisseur est de 20-39 mm **(Maenhaut et *al*., 2015).**

La glande thyroïde est une glande endocrine de type folliculaire enveloppée par une capsule mince conjonctive qui envoie des septa conjonctivo-vasculaires pour former des lobules.

La thyroïde adulte est composée de trois parties distinctes, Une partie vésiculaire (le follicule thyroïdien) qui peut être considérée comme l'unité primaire ou sécrétoire de l'organe. Elle est constituée d'une paroi avec une couche de cellules appelées thyréocytes (99% des cellules thyroïdiennes), qui synthétisent les hormones thyroïdiennes et la thyroglobine, reposant sur une membrane basale, au niveau de laquelle passent les vaisseaux (capillaires) (**Wolfe et *al*., 1974 )**.

Les pôles apicaux des cellules limitent une cavité centrale: la lumière folliculaire, remplie de colloïde (gel semi-visqueux). Il s'agit d'un mélange de protéines, principalement de la thyroglobuline, mais il existe également d'autres protéines et iodoprotéines légères, ainsi que de l'albumine, provenant du sérum. Une partie avec des cellules individuelles ou de petits groupes de cellules qui ne s'étendent pas jusqu'à la lumière folliculaire et peuvent apparaître comme des amas entre les follicules, ce sont les cellules C ou cellules paravésiculaires ou cellules claires, qui synthétisent et sécrètent de la calcitonine (ou thyrocalcitonine) en réponse à une augmentation du calcium sérique (figureII.2)**.** En dehors des follicules, deux autres types de cellules peuplent la thyroïde forment la troisième partie, à savoir les cellules endothéliales et les fibroblastes (**Wolfe et *al*., 1974 )**.

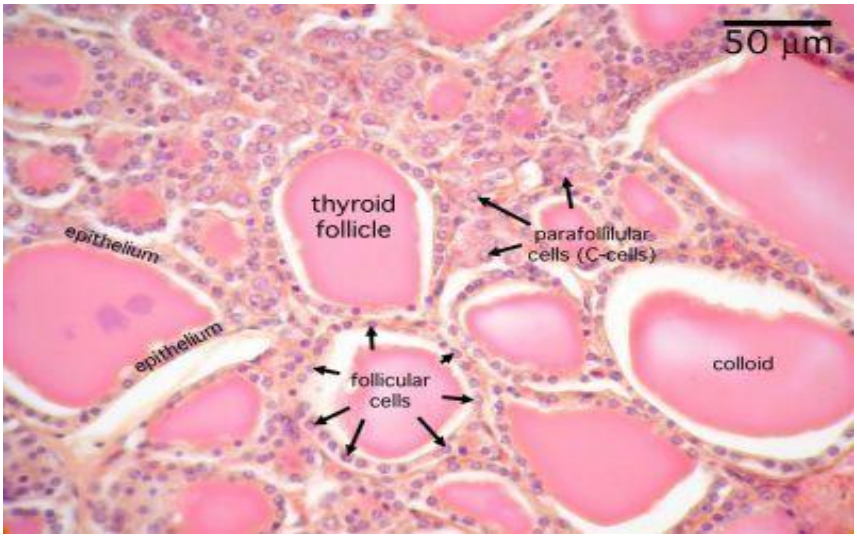



**Figure II. 2** Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens **(D'après le site : histology-world.com)**

## II. 2. Physiologie de la glande thyroïde

### II. 2. 1. Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdienne (TH) repose sur des processus interdépendants qui débutent lorsque la thyrotrophine (TSH) sécrété par l'adénohypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires.

L'iode ingéré est absorbé et transporté dans la circulation sous forme d'iodure, Ce dernier est concentré activement à travers la membrane plasmique basolatérale des thyréocytes par le symporteur sodium / iodure, (NIS). L'iodure intracellulaire est ensuite transporté dans la lumière des follicules thyroïdiens. Pendant ce temps, le réticulum endoplasmique du thyéorocyte synthétise deux protéines clés, la thyroperoxydase (TPO) et la thyroglobuline (Tg) **(Rousset et *al.*; 2015).**

La Tg est une glycoprotéine de 660 kDa sécrétée dans la lumière des follicules, dont les tyrosyles servent de substrat pour l'iodation et la formation d'hormones. La TPO se trouve à la membrane plasmique apicale, où elle réduit le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$, et attache l'iode aux tyrosyles des Tg. H2O2 est généré à l'apex du thyrocyte par Duox, une NADPH oxydase. L'iodation initiale de la Tg produit la monoiodotyrosine (MIT) ainsi que la diiodotyrosine (DIT). Une iodation supplémentaire couple deux résidus de DIT, tous deux encore dans une liaison peptidique, pour produire T4, principalement au niveau des résidus 5 dans la chaîne polypeptidique de la Tg **(Rousset et *al.*, 2015).**

Lors de la stimulation des thyréocytes par la TSH, la Tg est internalisée au pôle apical des thyréocytes, transmise aux endosomes et aux lysosomes et digérée par les protéases, en particulier les endopeptidases, les cathepsines B, L, D et les exopeptidases. Après digestion du Tg, T4 et T3 sont libérés dans la circulation. L'iode non hormonal, environ 70% de l'iode Tg, est récupéré par voie intrathyroïdienne par l'iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1), une iodotyrosine déiodinase est rendu disponible pour le recyclage dans la glande **(Rousset et *al.*,2015).**

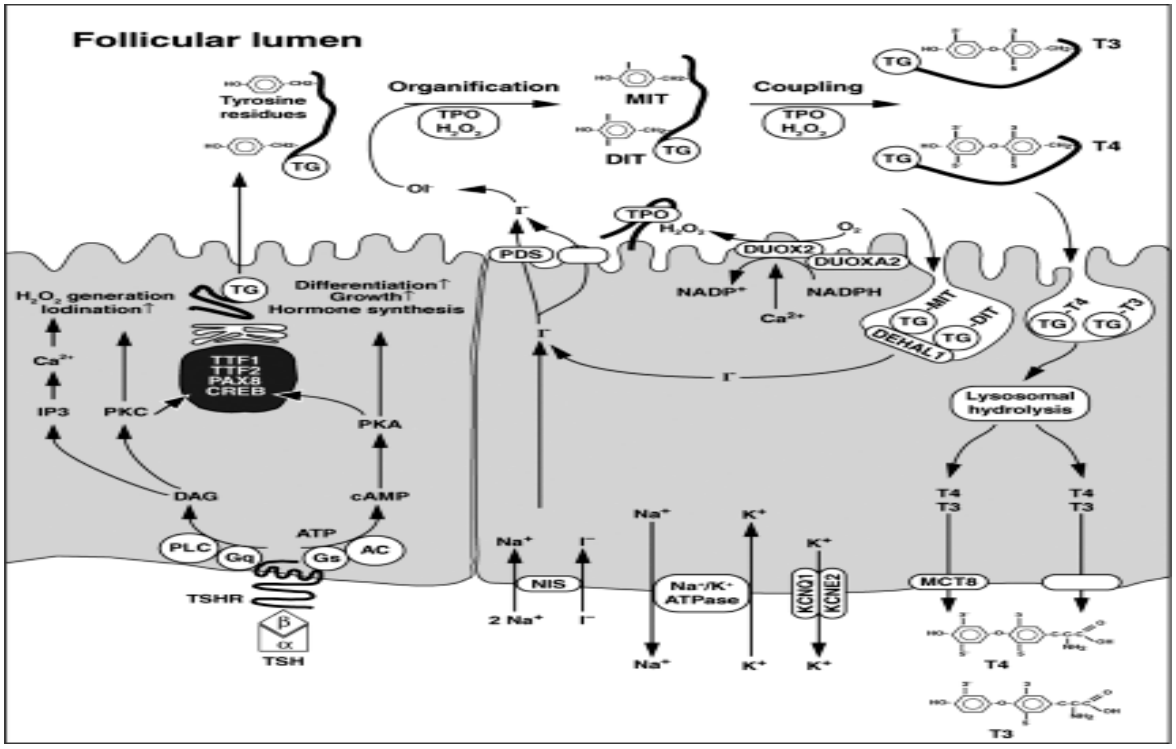



**Figure II.3** Synthèse et sécrétion d'hormones thyroïdiennes et principales voies de signalisation dans les thyrocytes. **AC**, adénylyl cyclase; **AMPc**, AMP cyclique; **DAG**, diacylglycérol; **DEHAL1**, iodotyrosine déshalogénase 1; **DIT**, diiodotyrosine; **DUOX2**, oxydase double 2; **DUOXA2**, facteur de maturation à double oxydase 2; **KCNQ1 et KCNE2**, sous-unités des canaux potassiques; **MCT8**, transporteur de monocarboxylate 8; **MIT**, monoiodotyrosine; **NIS**, symporteur sodium / iodure; **PDS**, pendrine ( *SLC26A4* , support de soluté 26A4); **PKA**, protéine kinase A; **PLC**, phospholipase C; **TG**, thyroglobuline; **TPO**, peroxydase thyroïdienne; **TSH**, thyrotropine; **TSHR**, récepteur de la TSH. **(Kopp et *al.*, 2009)**

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur caractère lipophile, sont transportées dans le sang, liées à des protéines. Ces protéines de transport sont la TBG (thyroidbinding globulin), l'albumine et la transthyrétine qui peuvent être spécifiques aux tissus Seuls les 0,04 % de la T4 (T4L) et les 0,5 % de la T3 (T3L) sont sous forme libre La quantité de T4 synthétisée est trois fois plus importante que celle de la T3 alors qu'elle est beaucoup moins active **(Visser et *al.*, 2008 ;Gallois, 2008).**

La troisième hormone produite par la glande thyroïde est appelée calcitonine. Elle est fabriquée par les cellules C et est impliqué dans le métabolisme du calcium et des os. Cette hormone est utilisée comme un marqueur dans le cas du cancer de la thyroïde **(Felsenfeld et Levine,2015) .**

### II. 2. 2. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Les TH sont sécrétées par la glande thyroïde sous la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une diminution de la concentration en TH circulante induit une stimulation par l'hypothalamus de la sécrétion de TSH par les thyrotrophes hypophysaires, ce qui stimule les cellules folliculaires thyroïdiennes à synthétiser et sécréter plus d'hormones. En revanche, l'excès de TH arrête le système par la même voie, pour rétablir l'homéostasie. Ce système à régulation centralisée ne répond pas aux exigences changeantes de TH dans un organe ou une cellule particulière **(De Groot, 2000).**

La TRH, sécrétée par l'hypothalamus, agit sur la glande pituitaire, se liant aux récepteurs TRH couplés à la protéine G sur le thyrotrope, entraînant une augmentation de l'AMPc intracellulaire et une libération ultérieure de thyrotropine (TSH) **(Hershman, 1974).**

Les signaux hormonaux qui ont des effets modulateurs sur la sécrétion de TSH comprennent la dopamine, la somatostatine et la leptine, qui agissent comme un point de régulation centrale de la libération des hormones thyroïdiennes.

La sécrétion de TSH et sa sensibilité à la stimulation de TRH sont affectées par l'insuffisance rénale, la famine, la privation de sommeil, la dépression et les hormones, notamment le cortisol, l'hormone de croissance et les stéroïdes sexuels ( **Komaki et *al*.,1986 ; Rondeel et *al*.,1992 ; Najoua et *al* ., 2010 ;Helmreich et Tylee, 2011).**

La combinaison des signaux nutritionnels et hormonaux centraux, incluant la leptine, la signalisation adrénergique et le cortisol, les rythmes circadiens, ainsi que le stress aigu, modulent la production des hormones thyroïdiennes **(Helmreich et *al*.,2005** ; **Ranabir et Reetu, 2011).**

Des quantités insuffisantes d'iode conduisent à une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes, à une sécrétion accrue de TSH et à une stimulation thyroïdienne, et à un goitre pour tenter de compenser. L'excès d'iodure inhibe fortement la synthèse des hormones thyroïdiennes en inhibant sa propre oxydation, l'effet de Wolff-Chaikoff **(Wolff et Chaikoff, 1948).**

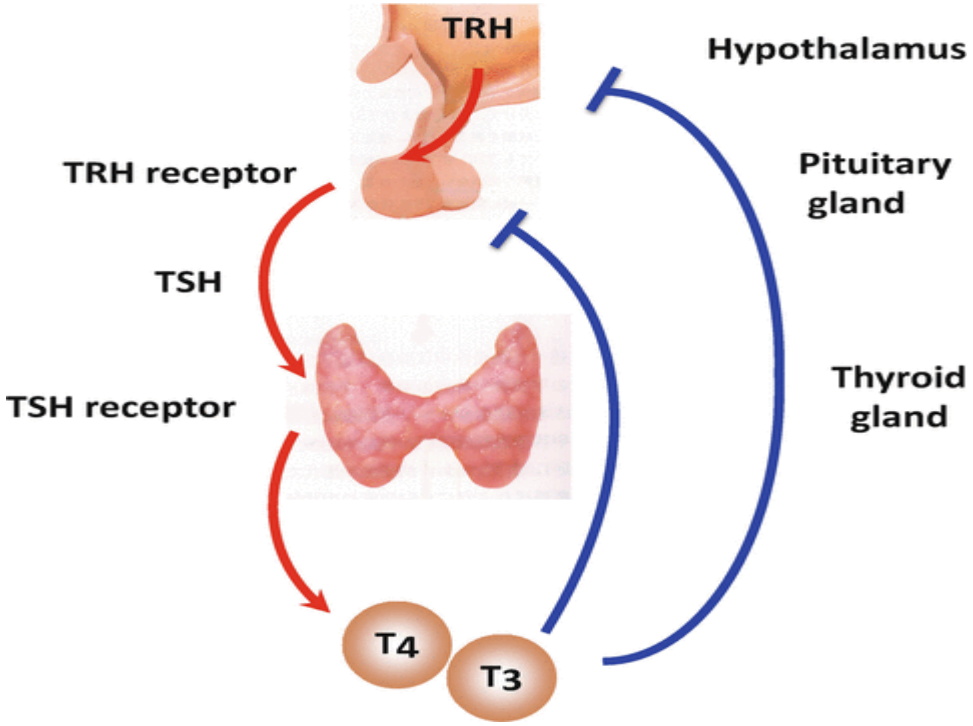



**Figure II.4** Régulations de la sécrétion des hormones thyroïdienne **(Sumiyasu et Masanobu, 2016)**

### II. 2. 3. Les effets des hormones thyroïdiennes

Les TH sont de puissants médiateurs de plusieurs processus physiologiques, notamment le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, le métabolisme et la croissance cellulaire. La triiodothyronine (T3) est la forme de TH la plus biologiquement active. Les récepteurs d'hormones thyroïdiennes (TR) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et servent de médiateurs aux fonctions biologiques de la T3 par régulation transcriptionnelle. Les TR forment généralement des hétérodimères avec le récepteur X du rétinoïde (RXR) et régulent les gènes cibles lors de la stimulation par T3 **(Brent, 2012).**

Les hormones thyroïdiennes stimulent diverses activités métaboliques dans la plupart des tissus, ce qui entraîne une augmentation du métabolisme basal. Une conséquence de cette activité est l'augmentation de la production de chaleur corporelle, qui semble résulter, au moins en partie, d'une augmentation de la consommation d'oxygène et des taux d'hydrolyse de l'ATP **(Brent, 2012).**

- **Métabolisme des lipides**

L'augmentation des niveaux d'hormones thyroïdiennes stimule la mobilisation des graisses, entraînant une augmentation des concentrations d'acides gras dans le plasma. Ils améliorent également l'oxydation des acides gras dans de nombreux tissus. Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de triglycérides sont inversement corrélées avec les taux d'hormones thyroïdiennes.

- **Métabolisme des glucides**

Les hormones thyroïdiennes stimulent presque tous les aspects du métabolisme des glucides, y compris l'augmentation de l'entrée insulinodépendante du glucose dans les cellules et l'augmentation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse pour générer du glucose libre.

- **Croissance**

Les hormones thyroïdiennes sont clairement nécessaires pour une croissance normale chez les enfants et les jeunes animaux, comme en témoigne le retard de croissance observé dans la carence thyroïdienne. Sans surprise, l'effet stimulant de la croissance des hormones thyroïdiennes est intimement lié à celui de l'hormone de croissance , une indication claire que les processus physiologiques complexes comme la croissance dépendent de multiples contrôles endocriniens.

- **Système cardiovasculaire**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la fréquence cardiaque, la contractilité cardiaque et le débit cardiaque. Ils favorisent également la vasodilatation, ce qui conduit à une augmentation du flux sanguin vers de nombreux organes.

- **Système nerveux central**

La diminution et l'augmentation des concentrations d'hormones thyroïdiennes entraînent des altérations de l'état mental. Trop peu d'hormone thyroïdienne, et l'individu a tendance à se sentir mentalement léthargique, alors que trop induit l'anxiété et la nervosité.

- **Système reproducteur**

Le comportement reproducteur normal et la physiologie dépendent de l'obtention de niveaux essentiellement normaux d'hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie en particulier est généralement associée à l'infertilité.

### II. 3. les pathologies thyroïdiennes

#### II. 3.1. Le goitre

C'est la plus fréquente des pathologies de la thyroïde, affectant 10 % de la population adulte. Le goitre désigne une thyroïde élargie avec une hypertrophie thyroïdienne diffuse normofonctionnelles, non inflammatoires, et non cancéreuses. Les causes courantes du goitre comprennent les maladies auto-immunes, les nodules thyroïdiens et les carences en iode Le goitre peut être associé à un état métabolique euthyroïdien, hyperthyroïdien ou hypothyroïdien **(Wemeau, 2010).** .

#### II. 3. 2. Le Nodule thyroïdien

Constitue une hypertrophie localisée, s'individualisant au sein de la glande thyroïde. La majorité de ces formations sont bénignes correspondant à des adénomes, parfois à des formations kystiques.

Des facteurs de croissance tissulaire comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sont impliqués dans la constitution des nodules. On évoque également le rôle de l'insuline, des oestrogènes, de la gonadotropine humaine (β-HCG) et de la TSH **(Bouaity et *al.*, 2016 ; Popoveniuc et Jonklaas, 2012)**

#### II. 3. 3. Les cancers de la thyroïde

Selon la classification établie en 2004, les cancers thyroïdiens peuvent être de différentes natures : les tumeurs malignes épithéliales, ou carcinomes, les tumeurs malignes non épithéliales, avec les lymphomes malins et les sarcomes, et les métastases intra-thyroïdiennes provenant de tumeurs primaires extrathyroïdiennes.

Il est suggéré que le cancer de la thyroïde diffère de la plupart des autres cancers car il provient d'une cellule différenciée avec une capacité de croissance limitée plutôt qu'une cellule souche immortelle présumée. Le développement de la malignité peut être divisé en trois étapes. La mutation initiale, nécessaire mais non suffisante pour une tumeur maligne,

peut être liée ou non à la division cellulaire, mais elle ne risque de devenir maligne que si elle survient pendant l'enfance. La progression vers une tumeur maligne de bas grade, le stade 2, dépend de mutations survenant au cours de la croissance thyroïdienne, dont la quasi-totalité se produit pendant l'enfance et l'adolescence. La fuite de la limitation de croissance trouvée dans les cellules folliculaires normales, stade 3, permet un taux de croissance plus élevé et une probabilité accrue de nouvelles mutations (**Kostoglou et *al.*, 2010)**.

### II. 3. 4. L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est le trouble thyroidien le plus courant lié à la déficience en hormones. Il se produit plus souvent chez les femmes, augmente avec l'âge et se propage dans les familles. La déficience en $T_3$ est responsable des manifestations cliniques et biochimiques de l'hypothyroïdie. Ainsi, les fonctions intracellulaires de base telles que la consommation d'oxygène par les mitochondries et la calorigenèse sont ralenties. La diminution du métabolisme énergétique et de la production de chaleur se traduit par un faible taux métabolique basal, une diminution de l'appétit, une intolérance au froid et une température corporelle basale légèrement basse **(Douibi et Settouti,2013) .**

Selon le moment de l'apparition, il est divisé en congénital et acquis, selon le niveau de dysfonctionnement endocrinien en primaire et secondaire ou central et selon la gravité de l'hypothyroïdie sévère ou clinique et légère ou subclinique. La distinction entre l'hypothyroïdie subclinique et clinique est d'une importance majeure car, dans l'hypothyroïdie clinique, les symptômes sont plus sévères, même le coma peut survenir, alors que dans l'hypothyroïdie infraclinique, les symptômes sont moins graves et peuvent même être absents (**Kostoglou et *al.*, 2010)**.

La thyroïdite chronique auto-immune est responsable de la plupart des cas d'hypothyroïdie dans les pays où l'iode est suffisant. Les autres causes comprennent l'hypothyroïdie secondaire à la thérapie à l'iode radioactif, la chirurgie ou la maladie de l'hypophyse **(Doniach et *al.*, 1960).**

- **l'hypothyroïdie infraclinique (subclinique)**

L'hypothyroïdie infraclinique, est diagnostiquée lorsque les taux d'hormones thyroïdiennes périphériques se situent dans la plage de référence normale, mais que les taux sériques de TSH sont légèrement élevés **(Surks et *al.*, 2004; Casey et *al.*, 2005; Stagnaro-Green, 2011).**

### II. 3. 5. L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est un trouble pathologique dans lequel on observe un excès de concentration plasmatique d'hormones thyroïdiennes. Elle augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les femmes. L'hyperthyroïdie peut être manifeste ou subclinique.

L'hyperthyroïdie manifeste est caractérisée par de faibles concentrations sériques de TSH et des concentrations sériques élevées d'hormones thyroïdiennes: $T_4$, $T_3$.

La cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie est la maladie de Graves. Les autres causes courantes sont la thyroïdite, le goitre multinodulaire toxique, les adénomes toxiques et les effets secondaires de certains médicaments **( Reid et *al.*, 2005).**

L'hormone thyroïdienne en excès affecte de nombreux organes. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont les palpitations, la fatigue, les tremblements, l'anxiété, le sommeil perturbé, la perte de poids, l'intolérance à la chaleur, la transpiration et la polydipsie. Les signes physiques fréquents sont la tachycardie, le tremblement des extrémités et la perte de poids **(Goichot et *al.*, 2016 ; Boelaert et *al*., 2010).**

- **Hyperthyroïdie infraclinique (subclinique)**

L'hyperthyroïdie infraclinique est caractérisée par une faible concentration sérique de TSH, mais des concentrations sériques normales de $T_4$ et de $T_3$(**Collet et *al.*,2018).**

### II. 4. Stress oxydatif et pathologies thyroïdiennes

La génération de ERO pourrait jouer un rôle fonctionnel dans les thyréocytes **(Cross, 1991)** Les doubles oxydases (DUOX), enzymes essentielles à la production de peroxyde d'hydrogène, sont essentielles à la synthèse d'hormones catalysée par la peroxydase thyroïdienne (TPO) **(Ohye et Sugawara, 2010)** Deux oxydases de cette famille sont présentes dans la thyroïde (DUOX1 et DUOX2). Ils travaillent conjointement avec DUOXA1 et DUOXA2, des facteurs de maturation qui permettent aux enzymes DUOX de se déplacer vers la membrane cellulaire folliculaire et d'exercer leur activité enzymatique. En outre, la NADPH oxydase 4 (NOX4) **(Varela et *al.*, 2006)** est un nouveau système générateur de ERO intracellulaire récemment décrit dans la glande thyroïde humaine **(Ohye et Sugawara, 2010)** .

Le thyrocyte est continuellement exposé à des concentrations potentiellement toxiques de $H_2O_2$ et d'hydroperoxydes lipidiques. Les effets cytotoxiques de $H_2O_2$ sur les cellules thyroïdiennes comprennent une apoptose dépendante de la caspase-3.

Les cellules thyroïdiennes contiennent des antioxydants (sélénoenzymes) pour protéger les cellules contre les dommages oxydatifs induits par le $H_2O_2$. La perte de cet équilibre peut entraîner un dysfonctionnement des cellules thyroïdiennes et des maladies thyroïdiennes **(Ohye et Sugawara, 2010)**. En cas d'une déficience en sélénium (Se), la réponse apoptotique à $H_2O_2$ est augmentée. Lorsque l'apport en Se est adéquat, les systèmes glutathion peroxydase (GPx) et thiorédoxines réductases intracellulaires protègent le thyréocyte de ces peroxyd**es (Demelash et *al.*, 2004)**.

Les TH sont associées au stress oxydatif et au statut antioxydant en raison de leur capacité à accélérer le métabolisme basal et à modifier la fréquence respiratoire dans les mitochondries. Cependant, les TH sont liées au stress oxydatif non seulement par leur stimulation du métabolisme, mais aussi par leurs effets sur les mécanismes antioxydants **(Pereira et *al.*, 1994)** . Celles-ci régulent la synthèse et la dégradation des protéines, des vitamines et des enzymes antioxydantes ainsi que la consommation d'oxygène et le métabolisme énergétique des mitochondries, jouant un rôle important dans la production de radicaux libres **(Torun et *al.*, 2009)**. Il a été suggéré que les variations des taux d'hormones thyroïdiennes peuvent être l'un des principaux modulateurs physiologiques du stress oxydatif cellulaire *in vivo* **(Guerrero et *al.*, 1999).**

# Chapitre III : Diabète et Pathologies associées

Les personnes atteintes de DT2 présentent un risque de comorbidité, notamment d'hypertension, de dyslipidémie, de stéatose hépatique non alcoolique et de maladies cardiovasculaires sans oublier les pathologies thyroïdiennes déjà mentionnées antérieurement **(Boelaert et *al*.,2005).**

### III.1. DT2 et Pathologies thyroïdiennes.

Le diabète sucré et les dysfonctionnements thyroïdiens (DT) sont les deux troubles endocriniens les plus courants en pratique clinique. Les DT non reconnues peut affecter négativement le contrôle métabolique et ajouter plus de risque à un scénario déjà prédisposant pour les maladies cardiovasculaires ( **Hage et *al*., 2011).**

L'association entre le diabète sucré et les DT est largement connue, avec les premières études publiées en 1979 (**Papazafiropoulou et *al.*, 2010)**

#### III.1.1. Diabète et Hyperthyroïdie

La survenue d'hyperthyroïdie chez les patients diabétiques est plus importante que dans la population générale. Perros et al ont rapporté une incidence de 1,0% chez les patients diabétiques **(Perros et *al*., 1995)** comparativement à une incidence estimée à environ 0,3% de la population générale dans l'enquête Whickham **(Tunbridge et *al*., 1977)**.

Les hormones thyroïdiennes peuvent influencer le contrôle du glucose par diverses actions sur le métabolisme intermédiaire. Certains de ces effets deviennent cliniquement pertinents chez les patients présentant un diabète et une hyperthyroïdie co-existants. L'excès d'hormones thyroïdiennes favorise l'hyperglycémie en facilitant l'absorption intestinale du glucose, en augmentant la clairance de l'insuline et en améliorant la glycogénolyse et la gluconéogenèse **(Potenzaet *al.*, 2009).** De plus, l'hyperthyroïdie est associée à une augmentation de la production hépatique de glucose, à une diminution de l'action de l'insuline et à une augmentation de la lipolyse **(Potenza et *al.*,2009).**

En plus de son impact sur le contrôle glycémique, l'hyperthyroïdie peut ajouter un risque de maladie cardiovasculaire chez les patients diabétiques **(Boelaert et *al*., 2005).** Les principales caractéristiques cardiovasculaires telles que la tachycardie, les arythmies, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension systolique sont des manifestations bien connues de la thyréotoxicose. De plus, une augmentation de la mortalité cardiovasculaire a été rapportée chez des patients présentant une hyperthyroïdie manifeste ainsi qu'une hyperthyroïdie subclinique **(Parle et *al* ., 2001 ;Biondi et *al* ., 2005).**

### III.1.2. Diabète et Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est la forme la plus courante de dysfonction thyroïdienne rencontrée chez les patients diabétiques. La prévalence de l'hypothyroïdie était de 5,7% chez les patients diabétiques **(Perros et *al.*, 1995).**

L'hypothyroïdie peut influencer le contrôle métabolique par des effets sur le métabolisme du glucose qui sont opposés à ceux observés dans l'hyperthyroïdie. Ces effets comprennent des réductions de la production de glucose hépatique, de la gluconéogenèse et de l'utilisation du glucose périphérique. L'effet net de ces processus est une prédisposition à l'hypoglycémie **(Mouradian et *al.*, 1983).** Le statut glycémique peut à son tour influencer la fonction thyroïdienne. Un état T3 bas est observé chez les patients présentant une hyperglycémie sévère **( Naeije et *al.*, 1978).**

Le diabète co-existant peut affecter l'efficacité du traitement hormonal thyroïdien chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Une autre interaction pourrait résulter de l'utilisation de l'agent antidiabétique, la metformine, qui a montré une suppression des concentrations de TSH chez les patients diabétiques sous traitement par thyroxine **(Vigersky et *al.*,2006).**

### III.1.3. Diabète et nodule thyroidien (euthyroidie).

L'IR joue un rôle dans la genèse de nodule thyroïdien chez les patients atteints de DT2. Junik et al. ont montré que les volumes thyroïdiens étaient significativement plus élevés chez les personnes atteints de diabète sucré que chez la population normale par contre les patients atteints de DT2 étaient plus susceptibles de développer des nodules thyroïdiens que les patients diabétiques de type 1 et le groupe non diabétique **(Junik et *al.*,2006)** .

Le principal déterminant de la fonction et de la prolifération des cellules thyroïdiennes est la TSH. La progression du cycle des cellules thyroïdiennes et la formation de nodules hyperplasiques dépend de l'action commune de la TSH et de l'hyperinsulinémie compensatrice à l'insulinorésistance associées à une activité accrue du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) **(Tsatsoulis, 2018).** Celles-ci fonctionnent comme des facteurs co-mitogènes. L'insuline augmente également l'activité mitogène des facteurs de croissance **(Studer et *al.*, 1995 ;Cheung et *al.*,1997).** L'IGF-1 possède des propriétés anti-apoptotiques et de nombreuses fonctions qui améliorent la durée de vie des cellules.

Le nombre de cellules folliculaires thyroïdiennes et la formation de nodules augmentent en cas de résistance à l'insuline **(Kimura et *al.*, 2001).**

Le TNF peut avoir un impact sur la 5'-désiodinase et réduit de ce faite la conversion de T4 en T3 aboutissant à un schéma de FT4 plus élevé **(Neto et *al.*,2014).** Le FT4 étant_un facteur de risque du nodule thyroïdien chez les patients atteints de DT2. Moriggi . *et al* ont démontré sur des cellules tumorales et cancéreuses que les hormones thyroïdiennes telles que FT3 et FT4 peuvent influencer la croissance et la prolifération cellulaire **(Moriggi *et al.*, 2011)**.

### III.1.4. Mécanisme physiopathologique du disfonctionnement thyroïdien

La résistance à l'insuline est une caractéristique pathologique clé du diabète de type 2 et survient aussi bien dans l'hypothyroïdie que dans l'hyperthyroïdie **(Brenta *et al.* , 2009).** La résistance à l'insuline et la fonction des lymphocytes B sont inversement corrélées à la TSH, qui peut s'expliquer par les effets insulino-antagonistes des hormones thyroïdiennes. La TSH sérique élevée correspond à des niveaux inférieurs de T3 et T4 qui affaiblissent les effets antagonistes de l'insuline. Cette observation démontre que le déséquilibre de l'insuline est associé étroitement avec le dysfonctionnement de la thyroïde et est médiée par un dysfonctionnement des cellules B **(Chen et *al.*, 2010).**

Le foie et les tissus adipeux jouent également un rôle majeur dans l'interrelation entre le dysfonctionnement thyroïdien et le diabète de type 2. Dans l'hyperthyroïdie, la production de glucose endogène est augmentée, ce qui entraîne une réduction de la sensibilité à l'insuline dans le foie **(Weinstan et *al.*,1994)** en raison de la glycogénèse et de la glycogénolyse. Il est proposé que cet effet soit médié par les transporteurs de glucose 2 (GLUT 2) dans le foie, ce qui conduit finalement à une élévation des acides gras libres plasmatiques **(Weinstan et *al.*, 1994 ; Mokuno et *al.*, 1999)** .

Dans le muscle squelettique, il y a une augmentation significative de l'utilisation du glucose dans l'état hyperthyroïdien **(Dimitriadis et *al.*, 2001**), L'hyperthyroïdie a également été associée à une sensibilité accrue à l'insuline **(Shen et *al.*, 1988**). L'augmentation de la résistance à l'insuline périphérique est due à l'expression des adipokines, IL-6 et le TNF-α. L'insulinorésistance a également été démontrée dans l'hypothyroïdie in vitro et dans les études précliniques **(Dimitriadis et al., 1997 ).** Une hypothyroïdie subclinique a également été associée à la résistance à l'insuline **(Maratou et *al.*, 2010).**

### III.1.5. Epidémiologie

Une étude a été menée chez des patients diabétiques à Calabar, au Nigeria, pour 161 sujets diabétiques et 105 témoins non diabétiques. Les auteurs ont signalé une prévalence élevée (46,5%) de taux d'hormones thyroïdiennes anormales chez les patients diabétiques; la prévalence de l'hypothyroïdie était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, tandis que celle de l'hyperthyroïdie était plus élevée chez les hommes **(Udiong et *al.*, 2007).** De même, Radaideh et al. en Jordanie, ont signalé une prévalence de la dysfonction thyroïdienne chez les patients diabétiques de type 2 de 12,5% **(Radaideh et *al.*, 2004).** Bal et al. en Inde, ont également constaté une prévalence de maladies thyroïdiennes de 40,4% chez 184 patients diabétiques de type 2 et une corrélation positive avec l'âge a été ultérieurement démontrée **(Bal et *al.*, 2003)**. Dans le cadre d'une étude espagnole, la prévalence de TD était de 14,7% chez les patients diabétique étudiés et l'hypothyroïdie subclinique était la dysfonction la plus fréquente retrouvée chez 11,8% des patients **(Palma et *al.*, 2013).**

Une autre étude espagnole rapporte une prévalence de dysfonction thyroïdienne de 32.4% chez les personnes diabétiques du type 2, avec une incidence de chez 9,7% **(Díez ,2011)**

### III.2. Diabète et hypertension artériel (HTA)

La pathogénie de l'HTA chez les diabétiques est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs biologiques et environnementaux associés le plus souvent à une prédisposition génétique. Par conséquent, la surveillance et le traitement de l'hypertension du diabétique devrait être une priorité majeure afin de limiter les complications imminentes qui lui incombent qui seraient responsables d'un taux de mortalité et de morbidité plus élevé.

L'HTA est associée au DT2 dans 80% des cas, elle contribue au risque élevé de maladies cardiovasculaires associées au DT2 **(Diyane et *al.*,2013)**. L'obésité a été identifiée comme facteur facilitant le développement du DT2 et de l'hypertension et le tissu adipeux est maintenant reconnue comme un organe endocrinien qui amplifie fortement la résistance à l'insuline chez l'homme. L'IL-6 et le TNF-α sont des cytokines ayant des effets métaboliques et / ou régulateurs de poids. Les taux circulants d'IL-6 augmentent dans l'obésité **(Hotamisligil, 1999)**. IL-6 s'est avérée capable d'altérer la sensibilité à l'insuline, d'augmenter la production de leptine et la lipolyse et de diminuer l'activité lipoprotéine-lipase dans les adipocytes. Lukic, Ljiljana et al ont constaté que chez les patients obèses

atteints de DT2, l'apparition de l'hypertension dépend de l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, en particulier des taux d'IL-6 et de l'IR **(Lukic et *al.*,2014).**

L'HTA est un facteur majeur de progression de la rétinopathie et de la néphropathie diabétiques, elle accélère également la survenue des complications cardiovasculaires **(Adler et *al.*, 2000).** La prévalence de l'hypertension artérielle est élevée chez les nouveaux diabétiques. Elle s'associe à un degré de morbidité très élevé elle est estime a plus de 66% d'après une étude faite à Ain Taya **(Nibouche et *al.*, 2016 ).**

L'insulinorésistance, considérée comme la base commune à une émergence aussi bien de l'HTA, de l'athérosclérose et de la microangiopathie dans le diabète sucré pourrait expliquer le lien statistiquement significatif entre ces trois pathologies au sein d'un échantillon d'étude où le syndrome métabolique est particulièrement présent **(Brownlee et *al.*, 2005)**.

### III.2.1. Mécanisme physiopathologique

L'installation des lésions vasculaires chez ces patients est donc bien antérieure à l'établissement du diagnostic de diabète en raison de son retard diagnostique particulièrement fréquent mais, surtout, du fait de cet ensemble d'anomalies métaboliques évoluant déjà depuis plusieurs années. La pathogenèse des lésions vasculaires au cours du diabète de type 2 peut être articulée autour du concept d'insulinorésistance, dont l'hyperglycémie en serait qu'un signe biologique tardif. L'insulinorésistance s'accompagne d'une élévation disproportionnée des concentrations d'insuline pour maintenir l'homéostasie glycémique cette augmentation favorise la formation des lésions dégénératives vasculaires du diabète. L'insuline est un facteur d'angiogenèse et de trophicité pour la paroi vasculaire, notamment en induisant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et en augmentant l'expression de signaux pro-athérogènes par la voie de la MAP-kinase **(Bornfeldt et *al.*,1992).** L'hyperinsulinisme s'associe également à une hyperactivité sympathique potentialisant les effets vasculaires de l'angiotensine II **(Avignon et *al.*, 1997).**

Le risque cardiovasculaire ainsi que l'association entre l'insulinémie et l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne sont en faveur de cet effet vasculaire de l'insuline l'hyperglycémie n'intervient que tardivement en aggravant les lésions vasculaires par les phénomènes de glycosylation non enzymatique des acides aminés à l'origine des produits de glycation avancée (AGE). La présence d'AGE est susceptible d'augmenter l'EIM carotidienne par divers mécanismes et de favoriser chacune des étapes du développement de

l'athérosclérose. En premier lieu, les AGE altèrent les différentes composantes des fonctions endothéliales avec l'augmentation de la perméabilité, l'accroissement du chimiotactisme et l'accumulation locale des leucocytes. L'altération des collagènes et de l'élastine par glycosylation non enzymatique augmente la rigidité artérielle par augmentation des réticulations (cross link). L'augmentation de la rigidité artérielle est un facteur d'hypertrophie pariétale, elle même facteur d'athérosclérose, plusieurs auteurs ont mis en évidence une augmentation de la rigidité aortique dans les populations diabétiques **(Lehmann et *al.*,1997).**

### III.3. Diabète et maladies cardiovasculaires

Le développement de maladies cardiovasculaires est souvent lié a un certains nombre de facteurs de risque **(Leon et Madox, 2015).**

Les facteurs de risque cardiovasculaires (CV) tels que l'obésité, l'hypertension et la dyslipidémie sont fréquents chez les patients atteints de diabète, ce qui les expose à un risque accru d'événements cardiaques. Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez les populations diabétiques des études ont montré que plusieurs facteurs, y compris un stress oxydatif accru, une coagulabilité accrue, une dysfonction endothéliale et une neuropathie autonome, sont souvent présents chez les patients atteints de diabète sucré et peuvent contribuer directement au développement de MCV **(Matheus et *al.*, 2013).**

- **Obésité**

L'obésité est fréquente chez les patients atteints de diabète, en particulier le DT2, et est associée à un risque accru de MCV. Un mécanisme possible liant le diabète et l'obésité à une MCV subséquente est une inflammation de bas grade **(Duncan et *al.*, 2003).** La résistance à l'insuline et le diabète sont associée à la surexpression de nombreuses cytokines par le tissu adipeux, notamment le TNF α, l'interleukine (IL) -1, l'IL-6, la leptine, la résistine , la MCP-1, le PAI-1, le fibrinogène et l'angiotensine **(Shoelson et *al.*, 2006).**

De nombreuses études ont démontré que la protéine C réactive (CRP) altère la production endothéliale du NO et de prostacycline, éléments essentiels à la conformité des vaisseaux. Il a également été démontré que la CRP augmente l'absorption de lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL) dans les parois vasculaires coronaires, ce qui peut contribuer à la dysfonction endothéliale ainsi qu'au développement de plaques athéroscléreuses **(Chait et *al.*, 1979).** Les patients atteints de diabète ont également une production réduite d'adiponectine, ce

qui peut entraîner une diminution de la fonction endothéliale **(Shoelson et *al.*, 2006).** L'adiponectine aide à limiter la dysfonction endothéliale en augmentant la production de NO et en réduisant l'expression des molécules d'adhésion. L'adiponectine protège également le processus athérosclérotique en inhibant l'oxydation des LDL. Cette augmentation de la plaque athéroscléreuse peut exposer les patients diabétiques à un risque accru d'infractus du myocarde (IDM). L'augmentation des taux de cytokine inflammatoire comme de l'IL-1, observée chez les patients atteints de diabete peut contribuer à la déstabilisation des plaques d'athérome et à des IDM subséquents **(Vicenová et *al.*, 2009).**

L'insulinorésistance est également associée à une élévation des acides gras libres plasmatiques, entraînant une augmentation des réserves de triglycérides musculaires, de la production hépatique de glucose et du taux d'insuline chez les patients atteints de DT2**.** La résistance à l'insuline a également été liée à une cardiomyopathie (CMP) chez les diabétiques *via* une hypertrophie des cardiomyocytes avec_un dysfonctionnement contractile **(Belke et *al.*, 2002).**

- **Hypertension artérielle**

L'hypertension est très fréquente chez les patients atteints de DT1 et de DT2, avec des taux de prévalence respectifs de 30% et 60% **(Matheus et *al.*, 2013).** Elle est étroitement liée au développement de la néphropathie diabétique (DN) chez les patients diabétiques. Avec la DN, les cellules rénales sont stimulées par l'hyperglycémie, conduisant à la production de médiateurs humoraux, de cytokines et de facteurs de croissance. La production de ces facteurs est souvent responsable des altérations structurelles observées dans les glomérules des patients diabétiques, notamment l'artériolosclérose hyaline, l'augmentation du dépôt de collagène de la matrice extracellulaire et l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire **(Schena et Gesualdo, 2005).**

Ces modifications structurelles augmentent la pression de filtration et conduisent souvent à une microalbuminémie avec une activation compensatoire du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA). L'activation chronique du SRAA progresse souvent vers l'hypertension, ce qui entraîne un stress supplémentaire sur les glomérules et endommage davantage les néphrons des patients diabétiques. Si elle n'est pas traitée, la DN peut évoluer vers un syndrome néphrotique caractérisé par une protéinurie, un état d'hypercoagulabilité et une hyperlipidémie pouvant contribuer au risque accru de MCV chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale **(Wolf et Ziyadeh, 1997).**

- **Dyslipidémie**

Les patients diabétiques présentent un risque accru de développer une dyslipidémie **(Kannel, 1985).** Un mécanisme sous-jacent à cette connexion est la libération accrue d'acides gras libres dans les cellules graisseuses résistantes à l'insuline. Des taux élevés d'acides gras libres favorisent la production de triglycérides, ce qui stimule la sécrétion de l'apolipoprotéine B (ApoB) et du VLDL. Des niveaux élevés d'ApoB et de VLDL ont tous deux été liés à un risque accru de MCV **(Taskinen, 2003 ; Chahil et Ginsberg, 2006).**

En plus des taux élevés d'Apo B et de VLDL, l'hyperinsulinémie est associée à de faibles taux de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité) **(Mooradian et *al.*, 1983).** L'hyperglycémie peut également avoir un impact négatif sur les lipoprotéines (en particulier les LDL et les VLDL) en augmentant la glycosylation et l'oxydation, en diminuant la compliance vasculaire et en facilitant le développement d'une athérosclérose agressive. Des triglycérides circulants élevés, une mobilisation accrue des ApoBs et VLDL, une diminution des taux de HDL et une modification des lipoprotéines contribuerait au long terme chez les diabétiques au développement de maladies cardiovasculaires.

### III.4. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe des troubles souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique et vasculaire et une surcharge pondérale, qui agissent en synergie pour provoquer un diabète de type 2; ils prédisposent à l'athérosclérose et à ses événements cliniques le syndrome métabolique précède ou accompagne le diabète **(Meigs et *al.*, 2007).**

Les critères de la FID 2009 pour la définition du syndrome métabolique précise la présence de trois au moins des 5 critères suivants: - une obésité abdominale: correspondant à un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme; - une triglycéridémie supérieure ou égale à 1,50 g/l (ou 1,7mmol/l; - un taux de HDL-cholestérol inférieur ou égal à 0,40g/l (1,03 mmol/l) chez l'homme et 0,50 g/l (1,29 mmol/l) chez la femme; - une HTA, définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 130 / 85 mm - une glycémie à jeun élevée, supérieure ou égale à 1 g/l (5,6 mmol/l) **(Alberti et *al.*, 2009).**

#### III.4. 1. Physiopathologie

L'adiposité viscérale ou ectopique, et la résistance à l'insuline sont les principaux facteurs qui contribuent aux risqué cardiometabolique RCM élevés **(Després et *al.*, 2006)**.

L'obésité abdominale cause une augmentation des acides gras libres dans la circulation, une hausse des cytokines qui favorisent l'inflammation et l'hypertension et une réduction des adipokines qui régulent habituellement le métabolisme à la fois du glucose et des lipides **(Cornier et *al.*, 2008).** Ces changements sont d'importants facteurs dans le développement d'une résistance à l'insuline, de la dyslipidémie et d'un état inflammatoire et prothrombotique, qui sont tous des éléments cruciaux dans le développement de l'athérosclérose et du diabète de type 2.

### III.4.2. Facteurs contribuant à des risques cardiométaboliques

Ainsi, les quatre caractéristiques centrales - insulinorésistance, adiposité viscérale, dyslipidémie athérogène et dysfonction endothéliale - constitueraient la définition complète la plus simple du syndrome métabolique **(Huang., 2009)**.

- **Insulinorésistance**

Dans la résistance à l'insuline, la voie PI3K-Akt est affectée, alors que la voie MAP-kinase ne l'est pas. Cela conduit à une modification de l'équilibre entre ces deux voies parallèles. L'inhibition de la voie PI3K-Akt entraîne une réduction de la production d'oxyde nitrique (NO) endothéliale, entraînant un dysfonctionnement endothélial et une réduction de la translocation du GLUT4, entraînant une diminution de l utilisation du glucose par le muscle squelettique et le tissue adipeux. En revanche, la voie de la MAP-kinase n'est pas affectée, de sorte qu'il se produit une production continue d'endothelin (ET-1), l'expression des molécules d'adhésion et des stimuli mitogène dans les cellules musculaires lisses vasculaires. De cette manière, la résistance à l'insuline entraîne des anomalies vasculaires qui prédisposent à l'athérosclérose.

- **Obésité véscérale**

L'obésité viscérale entraîne une diminution de l'absorption du glucose induite par l'insuline et est clairement liée à la résistance à l'insuline. Les mécanismes à cet effet impliquent probablement des adipokines, qui sont fabriquées par le tissu adipeux, qui modulent les interrelation entre le métabolisme et la fonction vasculaire **(Kershaw et Flier, 2004).** Celles-ci comprennent TNFα et IL-6, qui sont proinflammatoires et contribuent à la résistance à l'insuline et à la dysfonction vasculaire.

En revanche, l'adiponectine est une adipokine protectrice qui associe la sensibilité à l'insuline au métabolisme énergétique. Les taux d'adiponectine sont diminués dans l'obésité, le

DT2 et le syndrome métabolique En plus de ces adipokines, les AGL libérées de la graisse viscérale et les intermédiaires lipidiques bioactifs agissent ensemble pour altérer la voie PI3K-Akt et augmenter le stress oxydatif.

- **Dyslipidémie athérogène**

Les principales caractéristiques de la dyslipidémie athérogène sont des taux plasmatiques élevés de triglycerid TG, des taux faibles de cholestérol HDL et une augmentation des petites LDL denses. La résistance à l'insuline et l'obésité viscérale sont associées à une dyslipidémie athérogène **(Semenkovich, 2006).**

L'insulinorésistance entraîne une dyslipidémie athérogène de plusieurs manières. Premièrement, l'insuline supprime normalement la lipolyse dans les adipocytes, ce qui entraîne une augmentation de la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des taux d'AGl. Dans le foie, les AGL servent de substrat pour la synthèse des TG. Les AGL stabilisent également la production d'apoB, la principale lipoprotéine des particules VLDL, ce qui entraîne une plus grande production de VLDL. Deuxièmement, l'insuline dégrade normalement l'apoB par les voies dépendantes de PI3K, de sorte que la résistance à l'insuline augmente directement la production de VLDL. Troisièmement, l'insuline régule l'activité de la lipoprotéine lipase, le médiateur majeur et limitant la clairance de la VLDL.

Ainsi, l'hypertriglycéridémie dans la résistance à l'insuline est le résultat à la fois d'une augmentation de la production de VLDL et d'une diminution de la clairance des VLDL. Les VLDL sont métabolisées en lipoprotéines résiduelles et en petites LDL denses qui peuvent toutes deux favoriser la formation d'athérome. Les TG dans les VLDL sont transférées au HDL par la protéine de transport des esters de cholestérol (CETP) en échange des esters de cholestérol, ce qui donne des particules de VLDL enrichies en HDL et en cholestéryle ester enrichies en TG. Le HDL enrichi en TG est un meilleur substrat pour la lipase hépatique, il est donc rapidement éliminé de la circulation, laissant moins de particules de HDL pour participer au transport inverse du cholestérol depuis le système vasculaire.actifs agissent ensemble pour altérer la voie PI3K-Akt et augmenter le stress oxydatif.

- **Dysfonctionnement endothélial**

Cela pourrait être dû au fait que l'endothélium est endommagé ou manquant, comme dans le cas de l'endothélium dénudé dans les artères coronaires ayant subi une angioplastie ou peut se produire lorsque les réponses normales de l'endothélium sont affectées, par exemple

par le stress oxydatif, l'hyperglycémie, les produits de glycation avancés, les cytokines inflammatoires ou les adipokines. Une caractéristique commune de la dysfonction endothéliale est la biodisponibilité réduite du NO dans le système vasculaire.

Il existe plusieurs mécanismes pour le dysfonctionnement endothélial Les plus importants sont la réduction de la phosphorylation de l'eNOS à S1177 et la réaction rapide du NO avec le superoxyde pour former l'anion peroxynitrite De plus, la diméthylarginine asymétrique (ADMA) peut entrer en compétition avec l'arginine pour réduire la production de NO endothélial. eNOS nécessite des cofacteurs enzymatiques, notamment la flavine adénine dinucléotide (FAD), la flavine mononucléotide (FMN), le NADPH et la tétrahydrobioptérine (BH4). En l'absence de BH4, le transport des électrons à travers l'eNOS peut devenir «découplé», entraînant la génération de superoxyde par eNOS. Le superoxyde, qu'il soit formé par la NADPH oxydase ou par l'eNOS non couplé, réagit avec le NO dans une réaction extrêmement rapide et limitée à la diffusion pour former un anion peroxynitrite, qui a ses propres effets toxiques.

En outre, la résistance à l'insuline n'affecte pas l'expression de l'ET-1 induite par l'insuline La phosphorylation de l'eNOS est diminuée dans le diabète, l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose. Les œstrogènes, les statines, le VEGF et la leptine augmentent tous la phosphorylation de l'eNOS par la kinase Akt. L'adiponectine, l'adipokine protectrice, augmente la phosphorylation de l'eNOS par l'AMP kinase. Le fait que diverses voies de signalisation affectent plusieurs kinases qui convergent pour moduler l'activité de l'eNOS par phosphorylation suggère qu'il s'agit d'un point d'intégration commun qui sous-tend le dysfonctionnement endothélial de diverses causes. Ainsi, la phosphorylation de l'eNOS à S1177 semble être une étape cruciale dans la régulation de l'activité de l'eNOS et une cible importante pour une intervention visant à traiter une dysfonction endothéliale **(Huang, 2005; Atochin et *al.*, 2007)**

La résistance à l'insuline entraîne un dysfonctionnement endothélial en diminuant l'activité de la kinase Akt, entraînant une diminution de la phosphorylation et de l'activité de l'eNOS. Comme la phosphorylation de l'eNOS à S1177 est requise pour les actions hémodynamiques de l'insuline, cela entraîne une diminution du flux sanguin vers le muscle squelettique, créant un cercle vicieux où la dysfonction endothéliale aggrave alors la

résistance à linsuline et les effets mitogéniques des muscles lisses vasculaires, ce qui contribue davantage à la dysfonction endothéliale.

L'adiposité viscérale provoque un dysfonctionnement endothélial par les effets de la résistine, de l'IL-6 et du TNFα sur la phosphorylation de l'eNOS. En plus de bloquer l'activation de l'IRS-1, le TNFα active directement la NADPH oxydase, augmentant la génération de superoxyde; Le TNFα stimule également la lipolyse, entraînant la libération desacides gras libres . En revanche, l'adiponectine, qui stimule la phosphorylation de l'eNOS, est diminuée dans le syndrome métabolique. Dans la graisse viscérale, la résistance à la leptine augmente également la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Les AGL contribuent à la dysfonction

Le syndrome métabolique est le moteur d'une double épidémie mondiale de diabète type II et de maladies cardiovasculaires. Les personnes ayant un syndrome métabolique sont exposées à un risque plus élevé de subir un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC) **(Tison, 2005)**.

Une étude africaine a estimée une prévalence de 48,9% de syndrome métabolique chez une population de DT2. Parmi eux, 32 (16,8%) avaient un syndrome métabolique sévère: 30 (15,8%) cumulaient 4 critères et 2 (1,1%) tous les 5 critères **(Marceline et *al.*, 2014).**

En utilisant la définition du syndrome métabolique de la FID et du programme national d'éducation sur le cholestérol, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à plus de 30% aux États-Unis; Cependant, en utilisant les critères du panel de traitement pour adultes, la prévalence est estimée à environ 22% **(Ford, 2005).**

La prévalence de MetS chez les adultes en Algérie est de 19,1% et elle n'est pas plus élevée chez les patients algériens atteints de polyarthrite rhumathoide PR 13,9% **(Slimani et *al.*, 2017).**

# Chapitre IV : Matériels et Méthodes

Notre étude est observationnelle, rétrospective et descriptive dont le but est de déterminer le type de pathologie thyroïdienne le plus fréquent chez une population diabétique présentant ou pas une association avec les composants d'un syndrome métabolique.

A notre connaissances, il y'a peu de données chiffrées en Algérie à propos de l'association de ces deux pathologies.

En effet, nous avons traité deux sources de données :

- La base de données du laboratoire de Dr. Zitouni
- Le traitement des dossiers du cabinet de consultation de diabétologie Dr. BOUNKAR

Le recueil des données est illustré dans l'organigramme suivant :

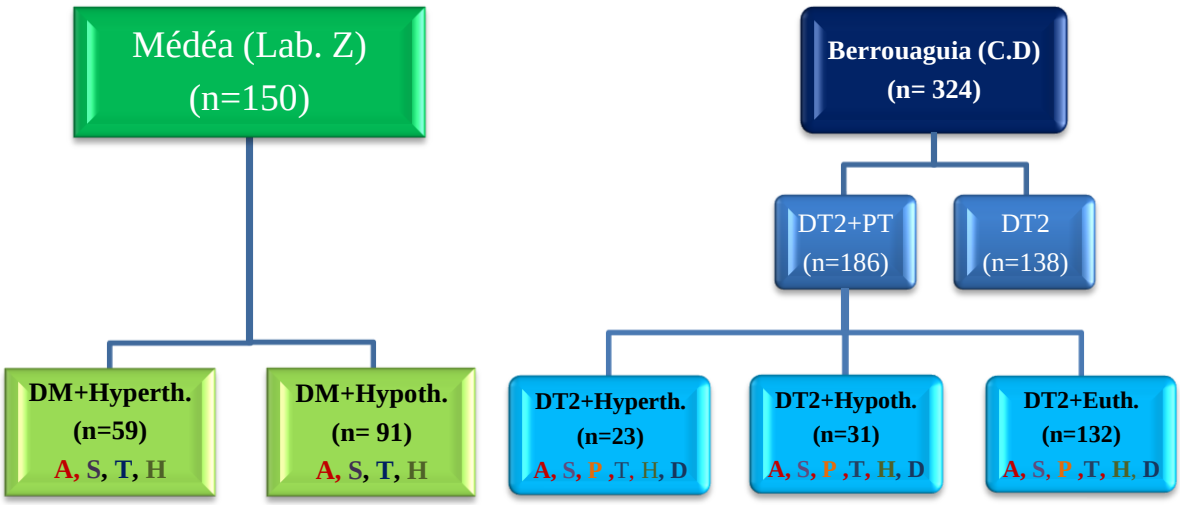



**Figure.** Organigramme de recueil de donnée

**A :** Age**, S :** sexe**, P :** poids**,T :** taux de TSH**, H :** taux de HbA1c**, D :** Durée de DT2
**Hypoth. :** Hypothyroïdie**, Hyperth. :** Hyperthyroïdie**, Euth. :** Euthyroïdie,
**DT2 :** diabète type 2**, DM :** Diabète mellitus , **PT :** Pathologie thyroïdienne
**Lab.Z** : laboratoire Dr. Zitouni, **C.D** : cabinet de consultation de diabétologie

## 1. La période de l'étude

Nous avons effectué une étude allant de :

- Juin 2017 à décembre 2017

- Janvier 2017 à décembre 2017

## 2. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans deux sites :

- Laboratoire d'analyse médicale Dr. ZITOUNI au niveau de la wilaya de Médéa situé sur la route d'Alger.
- Au niveau du cabinet de consultation de diabétologie Dr. BOUNKAR au niveau de la daïra de Berrouaghia, cité la remonte deuxième tranche bâtiment N°04.

## 3. Population étudiée

Les patients qui ont fait l'objet de notre étude ont été choisis selon des critères bien définis.

- Les critères d'inclusions
    - Les sujets diagnostiqués de diabète de type 2 et / ou de problèmes thyroïdiens.
    - Les sujet DT2 sous antidiabétiques oraux et / ou insuliniques.
    - Les deux sexes (féminin / masculin).
- Les critères d'exclusions
    - Les sujets diagnostiqués de diabète de type 1.
    - Les sujets qui ont subis une thyroïdectomie.
    - Les femmes enceintes.
    - Les enfants.

## 4. Méthodes et paramètres étudiés

### 4-1. Variables anthropométriques

On a exploité dans notre étude trois variables anthropométrique qui ont été disponible à savoir :

- l'âge (ans)
- le sexe (Homme/ Femme)
- poids (Kg)

### 4-2. Variables paracliniques

Liquide biologique :

Le sang prélevé par ponction veineuse au pli du coude après avoir respecter un jeune de 12h est mis dans des tubes appropriés pour subir des tests adéquats pour chaque paramètre étudié.

- Tube hépariné pour : le dosage du bilan thyroïdien (TSH)
- Tube EDTA : pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

### 4-3. Techniques de dosages des paramètres biochimiques

- ✓ **Dosage de l'HbA1c**

L'hémoglobine glyquée aussi appelée HbA1c est le paramètre utilisé à la fois pour le diagnostic et le suivi des personnes diabétiques en raison de ces avantages par rapport au dosage de glycémies :

- Ne pas nécessiter de mise à jeun,
- Une bonne stabilité préanalytique,
- Une faible variabilité biologique intra-individuelle,
- L'absence d'influence de l'apport nutritionnel de la veille ou de l'activité physique
- La possibilité d'être dosé à n'importe quel moment de la journée.

La technique utilisée pour le dosage de ce paramètre est celle recommandé par l'organisation mondiale de la santé (OMS). La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) adaptée et automatisée a été utilisée par le laboratoire Zitouni en vue de ce dosage. L'automate utilisé : Arkray

La valeur normale de l'HbA1c étant inferieure à 6%.

- ✓ **2. Dosage de TSH.**

La mesure systématique de TSH en tant que tests de première intention est utilisée pour explorer la fonction thyroïdienne. Cette mesure seule est adéquate pour le dépistage en raison de sa sensibilité et de sa linéarité classique avec le T4. Une variation minime de T4 libre provoque une réponse très amplifiée de la TSH.

L'immuno-chimiluminescence (test de 3éme génération) est la technique adaptée et automatisée utilisée pour le dosage de TSH en raison de la détection des concentrations les plus infimes de substrats. L'automate utilisé : Architect

La valeur normale est comprise entre 0.35 et 4.95 UI/l. l'intervalle de référence diffère légèrement en fonction des techniques de dosages utilisées.

5. **L'analyse statistique**

Les données collectées sont enregistrées sur le logiciel excel 2007.

Nous avons utilisé le logiciel Graph Pad PRISM 7 pour la réalisation des tests statistiques. Les données analysées sont exprimées en moyenne ± Ecart-type et en pourcentage.

Les données des groupes de pathologies thyroïdiennes répertoriées en fonction du sexe et des tranches d'âge (variable qualitative), sont exprimées en pourcentage selon l'analyse statistique comparative est le test Ch2.

Les données des groupes des pathologies thyroïdiennes classées selon le poids, la durée de DT2, le taux de l'HbA1c et le taux de TSH (variables quantitatives) sont exprimées en moyenne ± Ecart-type d'ou l'utilisation de test ANOVA One-way.

Une valeur de $p<0.05$ est considérée comme une différence statistiquement significative.

Le test de corrélation Pearson est utilisé pour déterminer la relation entre le taux de l'HbA1c et le taux de TSH. L'intervalle de référence pour la valeur **r** est compris entre -1 et +1. Les valeurs +1 et -1 indiquent une corrélation positive et négative respectivement ; la valeur 0 représente l'absence de corrélation entre ces deux variables.

# Chapitre V : Résultats et Discussion

Afin de cerner l'objectif de notre investigation, ce présent chapitre vient illustrer les résultats des données enregistrées dans les dossiers médicaux de sujets diabétiques ambulatoires consultants en externe auprès du Dr. Bounakar au niveau de la Daïra de Berrouaghia ainsi que celles enregistrés au niveau du laboratoire Zitouni à Médéa.

## Première partie : résultats de laboratoire Zitouni

### V.1.Etude descriptive de la population

L'utilisation de la base de donnée du laboratoire Zitouni de la période qui s'étend du 01 juin jusqu'au 31 décembre 2017 fait ressortir les données représentées dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 1.** Répartition de la population diabétique en fonction de la dysfonction thyroïdienne et du sexe

| | Nombre total | Femme | Homme |
|---|---|---|---|
| **Diabète sucré associé à une TSH perturbée** | 150 | 129 | 21 |
| **Diabète sucré associé à une TSH↑** | 91 | 80 | 11 |
| **Diabète sucré associé à une TSH↓** | 59 | 49 | 10 |

**TSH :** thyroid stimulating hormon ; **TSH↑:** TSH> 4.6 mU/l; **TSH↓:** TSH< 0.4 mU/l

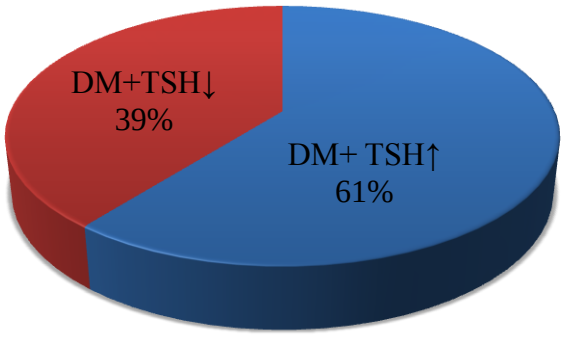



**Figure IV. 1** Répartition de la population selon le type de dysthyroidie

Dans le tableau 1, le diabète sucré associé à un taux de TSH élevé représente 61% et le diabète sucré associé à une TSH basse affiche 39%. De ce faite on remarque que l'hypothyroïdie prédomine le dysfonctionnement thyroïdien.

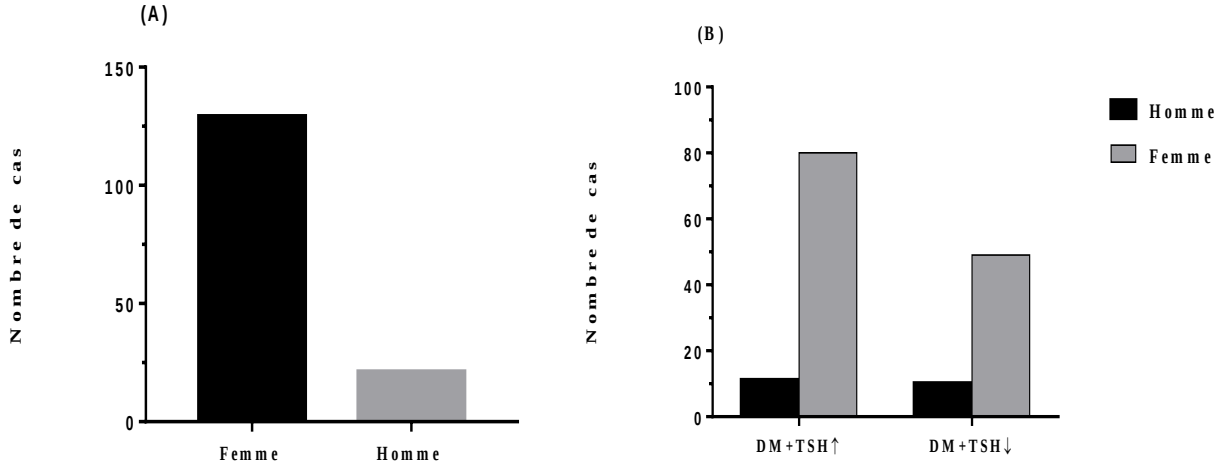



**Figure IV.2 :** Distribution de la population en fonction de sexe. **(A)** : population globale ; **(B)** : selon le type de dysthyroidie. **DM** : daibète militus; **TSH** : thyroid-stimulating hormone

Le sexe féminin est majoritaire dans cette association comparé au sexe masculin avec un sexe ratio de 1/6.

Il existe une relation sous-jacente profonde entre le diabète sucré et le dysfonctionnement thyroïdien **(Brenta *et al.*, 2007).** Une hyperglycémie sévère influence la fonction thyroïdienne en induisant un état T3 bas **(Naeije, *et al.*, 1978).**

La prévalence du dysfonctionnement thyroïdien chez les diabétiques varie selon les études. Une méta-analyse a rapporté une fréquence de 11% de dysfonctionnement thyroïdien chez les patients atteints de diabète sucré, elle est supérieure à celle de la population générale **(Kadiyala *et al.*, 2010)** et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes **(Perros et al., 1995).**

Les maladies thyroïdiennes sont plus fréquentes chez les femmes, en particulier entre la puberté et la ménopause **(Vanderpump *et al.*, 1995)** et les femmes sont plus sensibles à l'effet goitrigène de la carence en iode **(Laurberg *et al.*, 1998).**

Ces données épidémiologiques suggèrent un rôle de l'œstrogène dans la pathogenèse des maladies thyroïdiennes par un effet indirect en augmentant la globuline fixant la thyroxine **(Ben-Rafael *et al.*, 1987)** et le besoin d'hormones thyroïdiennes chez les femmes hypothyroïdiennes **(Arafah, 2001)** et par un effet directs dans les cellules thyroïdiennes humaines par des mécanismes dépendant ou non des récepteurs d'œstrogènes ER, modulant la prolifération et la fonction **(Santin et Furlanetto, 2011).**

La prolifération des cellules thyroïdiennes est médiée par 17-$\beta$-estradiol (E2). E2 exerce un effet sur la transcription génique des protéines de différenciation dans les cellules thyroïdiennes. E2 diminue l'expression du gène du symporteur d'iodure de sodium (NIS) **(Furlanetto *et al.*, 1999)** et l'absorption d'iodure. il augmente l'expression du gène de la thyroglobuline **(Del Senno *et al.*, 1989).** Un autre effet non génomique de E2 dans la prolifération des cellules thyroidienne est médiée par l'activation des voies de transduction du signal, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) **(Santin et Furlanetto, 2011).**

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature **(Asrar, 2014 ; Flatau et al., 2000)**. La wilaya de Médéa a été évoqué dans un rapport épidémiologique est fait partie de la listes des wilayas déclarés comme zone endémique pour le goitre (OMS).

**Tableau2.** Répartition de l'échantillon de patients diabétiques présentant une pathologie thyroïdienne en fonction de l'âge.

| Tranche d'âge (ans) | Nombre de cas | % |
|---|---|---|
| **<40** | 16 | 10 |
| **[40-50]** | 17 | 12 |
| **] 50-60]** | 45 | 30 |
| **] 60-70]** | 39 | 26 |
| **>70** | 33 | 22 |
| **Total** | 150 | 100 |

La moyenne d'âge de la population est 59.60±14.43 ans

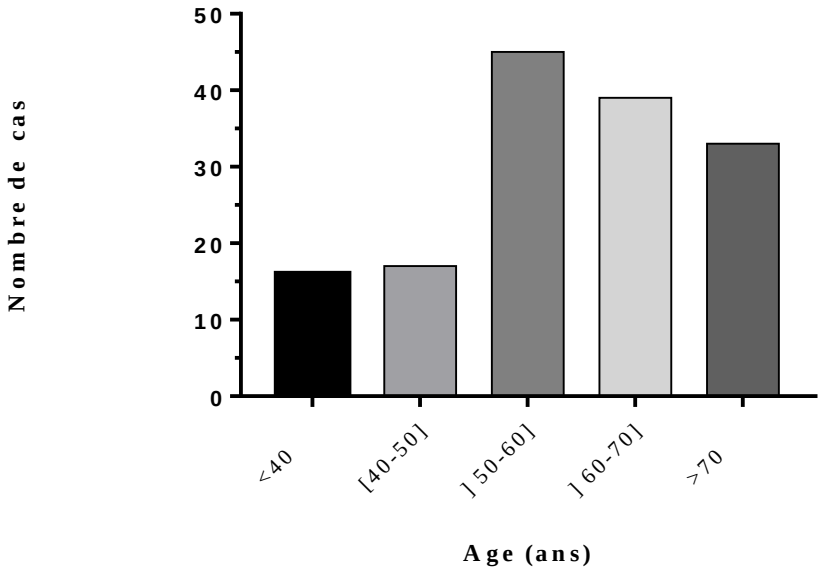



**Figure IV.3 :** Répartition de la population diabétique présentant une pathologie thyroïdienne en fonction de l'âge.

La tranche d'âge entre 50 et 60 ans cumule le maximum de patients qui associent un diabète à une dysfonction thyroïdienne suivie par la tranche] 60-70] ans. Le diabète et le dysfonctionnement thyroïdien se rencontre le plus souvent chez les personnes âgées probablement causé par le phénomène de vieillissement caractérisé par la sénescence.

Les dommages causés par les télomères, les dérèglements épigénétiques, les lésions de l'ADN et les dysfonctionnements mitochondriaux induisent la sénescence. Cette dernière peut induire le vieillissement par un épuisement des cellules souches et inflammation chronique **(McHugh et gil, 2018).**

L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules (**Thorin et *al*., 2010)** entraînant des anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines ou de lipofuschine dans les tissus. De nombreuses affections humaines liées au vieillissement incluent un stress oxydant, local ou général, au même titre que l'inflammation à laquelle il est souvent associé **(Favier, 2006).**

Cette tranche d'âge cumule un maximum de pathologie et la polymédication est souvent a l'origine de l'apparition de trouble thyroïdien ; l'amiodarone (médicament anti-arythmique) en raison de son affinité lipidique marquée, est fortement concentrée dans les tissus et est associée a un dysfonctionnement de la thyroïde et peut entraîner à la fois une hypothyroïdie et moins fréquemment une hyperthyroïdie **(Narayana *et al.*, 2011 ; Hashimoto *et al.*, 2015).** Le taux de survenue d'un dysfonctionnement thyroïdien, que ce soit la thyrotoxicose (thyrotoxicose induite par l'amiodarone: AIT) ou l'hypothyroïdie, est de 15 à 20% **(Martino *et al.*, 2001).** La thérapie au lithium pour les patients atteints de troubles affectifs est reconnue depuis longtemps pour induire un dysfonctionnement thyroïdien **(Baethge *et al.*, 2005).**

Le manque de certains micronutriments tel que l'iode, du sélénium et d'autres micronutriments peut contribuer a l'apparition de dysfonctionnement thyroïdien et aggravé d'avantage la coexistence des deux pathologies **(Triggiani *et al.*, 2009 ; Baethge *et al.*, 2005)**

Nous déduisons de cette étude que l'hypothyroïdie est la forme la plus courante de dysfonction thyroïdienne rencontrée chez les patients diabétiques **(Perros et al., 1995)**. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes **(Fatourechi et al., 2009)** et sa prévalence est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 60 ans **(Mazza *et al.*, 2011).**

## Deuxième partie : Résultats de traitement des dossiers dans la région de Berrouaghia

Dans l'étude rétrospective menée dans la région de Berrouaghia, nous avons relevé les données cliniques enregistrées dans 626 dossiers de malades sur une période qui s'étend de janvier 2017 à juin 2017 concernant l'âge, le sexe, le poids, les pathologies associées, la durée de diabète, le taux d'HbA1c ainsi que le taux de TSH.

Nos résultats sont exprimés dans les tableaux ci-dessous.

### V.1. Etude descriptive de la population

**Tableau 3:** Représentation des effectifs des sujets recrutés.

| Type de pathologie | Nombre de cas |
|---|---|
| **DT2** | 138 |
| **DT2 associé à une PT** | 186 |
| **Total** | 324 |

**DT2 :** Diabète type 2 ; **PT :** pathologie thyroïdienne.

**Le tableau 3** représente le nombre de sujets qui ont fait l'objet de notre étude. Il s'agit de 324 cas de diabète de type 2 (DT2) réparties en deux groupes : le groupe diagnostiqué de DT2 et le groupe présentant une pathologie thyroïdienne (PT) associée au DT2.

Le calcule du pourcentage des pathologies thyroïdiennes dans la population de diabétiques de type 2 fait ressortir un pourcentage de 57.14± 5.75 %.

Des études menées dans divers contextes ont montré que le dysfonctionnement de la thyroïde est plus fréquent chez les patients diabétiques que dans la population générale (**Perros et *al.*, 1995 ; Kordonouri et *al.*, 2002; Chubb et *al.*, 2005)**.

Cependant, les troubles de la thyroïde étaient plus fréquents chez les sujets atteints de diabète de type 1 que chez ceux atteints de diabète de type 2, et en effet, jusqu'à un tiers des patients atteints de DT1 développent finalement un dysfonctionnement thyroïdien **(Umpierrez et *al.*, 2003).**

Aucune recherche dans ce contexte n'a été répertoriée, cependant toutes les recherches ont traité du dysfonctionnement thyroïdien (hypo- et hyperthyroidie) sans inclure le goitre nodulaire avec statut euthyroïdien en association de diabète type 2.

### V.2. caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Notre étude des paramètres anthropométriques et biochimiques cible la population de DT2 associée aux pathologies thyroïdiennes (nombre de cas= 186)

- **Paramètres Anthropométriques**

- **Age**

**Tableau 4.** Distribution de la population en fonction de l'âge

| **Tranche d'âge (ans)** | **Nombre de cas** | **%** |
|---|---|---|
| **<40** | 2 | 1 |
| **[40-50]** | 27 | 15 |
| **] 50-60]** | 54 | 29 |
| **] 60-70]** | 60 | 32 |
| **>70** | 43 | 23 |
| **Total** | 186 | 100 |

La moyenne d'âge enregistrée dans notre étude est de 61.92 ± 10.58 ans, avec un maximum qui n'excède pas 88 ans et un minimum de 35 ans. Les deux tranches d'âge] 50-60] et] 60-70] englobent la majorité des patients inclus dans l'étude.

- **Sexe**

**Tableau 5.** Distribution de la population en fonction du sexe.

| Pathologie | Homme | Femme |
|---|---|---|
| DT2+ PT | **33** | **153** |

**DT2 :** Diabète type 2 **; PT :** pathologie thyroïdienne.

Le sexe féminin représente un pourcentage de 47.22 % alors que le sexe masculin enregistre un faible pourcentage de 10.18% par rapport à la population de DT2 globale. Cette prédominance féminine représente un sexe ratio de 1 / 4.

La fréquence des pathologies thyroïdiennes augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Nos résultats sont en concordance avec les constats de plusieurs travaux dans le même contexte (peros et al., 2010).

Là encore, les hormones féminines et le vieillissement prédisposent à l'apparition de ces pathologies.

- **Poids**

Le poids moyen de la population est de 73.95±10.13 Kg, avec un maximum de 111Kg et un minimum de 50Kg.

« Ce paramètre manque de puissance d'interprétation car il ne peut pas définir l'obésité. »

### V.2.1. Etude descriptive de la population en fonction du type de la pathologie thyroïdienne

Les 186 cas inclus dans notre étude sont répartis en :

- 132 cas (40.74%) avec un statut euthyroïdien (goitre nodulaire)
- 31 cas (9.56%) avec un statut Hypothyroïdien.
- 23 cas (7.09%) avec un statut Hyperthyroïdien.

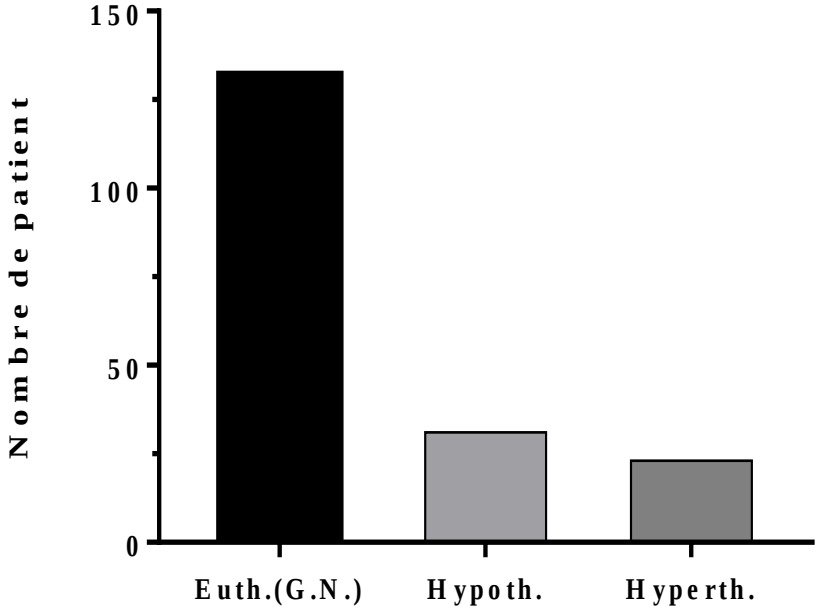



**Figure IV.4 :** Répartition des PT associées au DT2 : **G.N**. : Goitre nodulaire ; **Euth.** : euthyroïdie ; **Hypoth.** : Hypothyroïdie ; **Hyperthy**. : Hyperthyroidie.

D'après l'histogramme, nous remarquons que la pathologie la plus rencontrée est celle du goitre nodulaire avec fonction thyroïdienne normale suivie de l'hypothyroidie et en fin de l'hyperthyroïdie. Nos résultats se rapproche de ce des travaux réalisés par Anil et al., qui ont signalé 61,8% un goitre nodulaire euthyroïdien chez les patients atteints de DT2 à Ankara (Turquie) (Anil et al., 2013). Une autre étude qui a été faite à Tianjin, une ville côtière, dans le nord de la Chine rapporte une prévalence de 39.49% **(Tang et *al*., 2017).**

Le pourcentage de dysfonctionnement thyroïdien (Hypothyroïdie et hyperthyroïdie) qui ressort de notre étude (16.65%) concorde avec celui trouvé par Akbar et al.et Jain et al., qui ont mené leurs étude sur des patients atteints de DT2 présentant un dysfonctionnement thyroïdien ; Leurs travaux indiquent un pourcentage de 16% **(Akbar et *al*., 2006 ; Jain et *al*., 2013).**

Une prévalence de 12,3% a été aussi rapportée chez les patients diabétiques type 2 dans le cadre d'une étude menée en Grèce **(Papazafiropoulou, 2010).**Une autre étude menée en Jordanie sur des patients diabétiques de type 2 indique un pourcentage de 12.5% **(Radaideh et *al*., 2004).**

Ces pourcentages qui se rapprochent sont probablement en relation avec des facteurs socioéconomique comme l'urbanisation du milieu rural qui a un impact sur le profil métabolique **(Ennazk et *al*., 2014)**

Les cas provenant des ménages à faible revenu courent six fois plus le risque de non-observance. Par contre, entre le niveau intellectuel et la non-observance la différence n'est pas statistiquement significative **(Mense et *al*., 2014**).

### V.2.2. Caractéristiques des patients atteints selon le type de PT

- **Age**

**Tableau 6.** Distribution en fonction de l'âge des différentes pathologies thyroïdiennes associées au DT2.

| Tranche d'âge (ans) | Euthyroïdie | % | Hypothyroïdie | % | Hyperthyroïdie | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **<40** | 1 | 1% | 0 | 0% | 1 | 4% |
| **[40-50]** | 17 | 13% | 8 | 26% | 2 | 9% |
| **] 50-60]** | 37 | 28% | 10 | 32% | 7 | 30% |
| **] 60-70]** | 49 | 37% | 8 | 26% | 3 | 13% |
| **>70** | 28 | 21% | 5 | 16% | 10 | 44% |
| **Total** | 132 | 100% | 31 | 100% | 23 | 100% |

Dans le groupe euthyroïdien la tranche d'âge] 60-70] ans représente la catégorie la plus touchée avec un pourcentage de 37% (n=49), suivi de la tranche d'âge] 50-60] ans avec un pourcentage de 28% (n=37).

L'analyse statistique par le test Chi-deux montre que l'âge n'est pas significativement différent entre les trois groupes de pathologies thyroïdiennes (P= 0.0516). Cependant, l'âge n'a pas un impact sur le type de pathologie thyroïdienne.

Le groupe Hypothyroïdien enregistre un pourcentage maximal à 32% (n=10) pour la tranche d'âge] 50-60] ans. Dans le groupe hyperthyroïdien, un pourcentage maximal de 44%(n=10) pour la tranche d'âge supérieur à 70 ans.

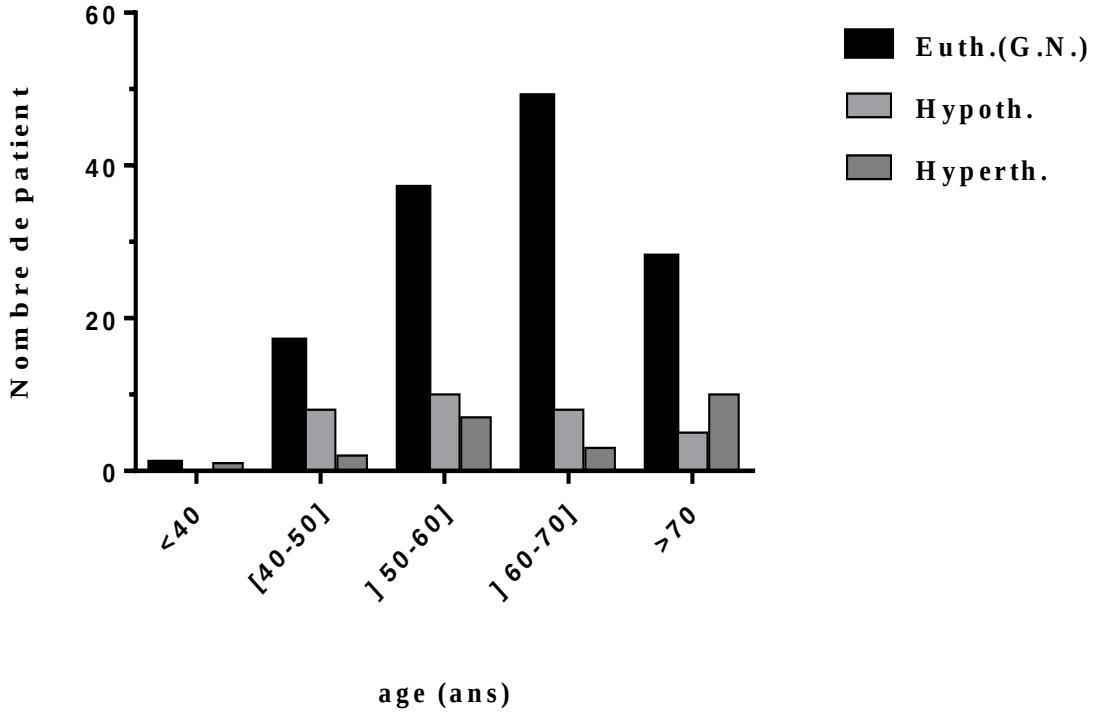



**Figure IV.5 :** Distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction de l'âge.

La moyenne d'âge des patients euthyroïdiens avec goitre nodulaire était de 62.26 ±10.52ans, alors que celle correspondant à la moyenne d'âge des patients hypothyroïdiens était de 58.81±10.12 ans. Ce qui se rapproche des travaux rapportés par **Ben Hadj, 2016,** révélant une moyenne d'âge de 57 ans (**(Ben Hadj *et al.*, 2016).).**

Toute fois, la moyenne d'âge des patients hyperthyroïdiens était de 63.3±11.26 ans.

En effet, chez la personne âgée, l'hyperthyroïdie se développe souvent insidieusement et mime d'autres pathologies. Parailleurs, une inhibition de la TSH est beaucoup plus souvent liée à une maladie intercurrente qu'à une hyperthyroïdie **(Parle et *al.*, 1991).**

Avec l'âge, s'installe une fibrose relative du tissu thyroïdien associée à un infiltrat cellulaire lymphomonocytaire et une atrophie folliculaire. La présence de micro et macronodules est habituelle. Cette réduction du volume fonctionnel de la glande explique une diminution du captage de l'iode de l'ordre de 30 à 40 % chez le sujet âgé **(Hansen et *al.*, 1975).**

- **Sexe**

**Tableau 7.** La distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe.

| | Euthyroïdie | (%) | Hypothyroïdie | (%) | Hyperthyroïdie | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Homme** | 21 | 6.48% | 8 | 2.46% | 4 | 1.23% |
| **Femme** | 111 | 34.26% | 23 | 7.09% | 19 | 5.86% |

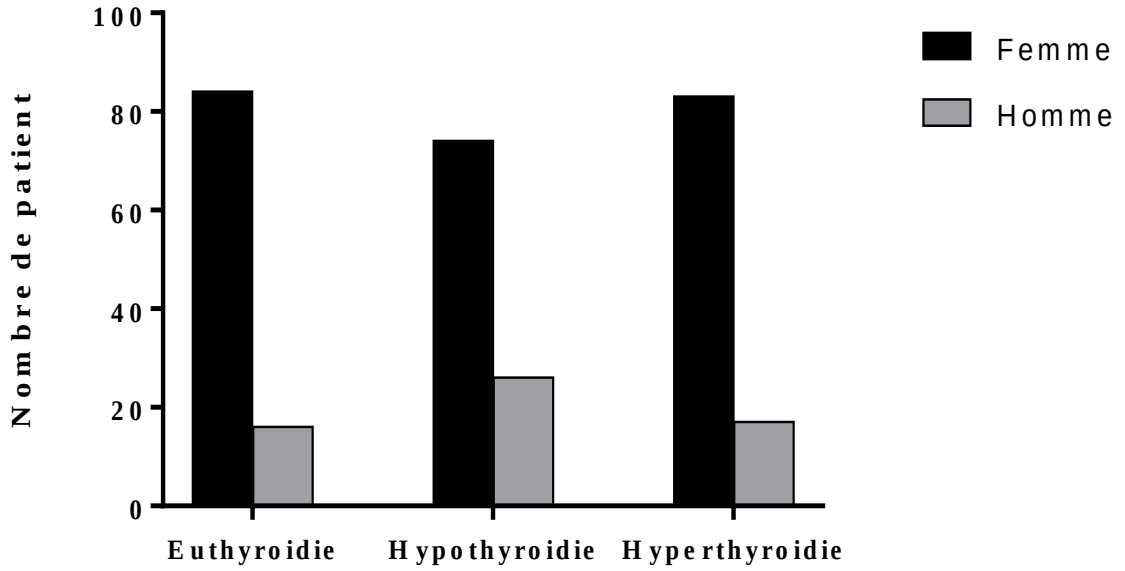



**Figure IV.6 :** Distribution des pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe.

Sur l'histogramme on remarque que le sexe féminin prédomine toujours le sexe masculin dans les trois types de pathologies thyroïdiennes.

La prédominance du sexe féminin dans le groupe euthyroïdien est en accord avec les études précédentes **(Tang et *al*., 2017 ; Hegedüs, 2004 ; Knudsen et *al*., 2002).**

Chez les patients atteints de DT2, l'hypothyroïdie infraclinique (7,5%) étant plus fréquente chez les femmes plus âgées (Jain et al., 2013).

Le test Chi-deux montre qu'il n y'a pas une différence significative (P> 0.05) entre les trois types de pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe.

- **Poids**

L'obésité, en particulier l'obésité centrale, est liée à de nombreuses anomalies endocriniennes, notamment un dysfonctionnement thyroïdien **(Reinehr, 2010).** Une interaction importante existe entre la fonction thyroïdienne, le contrôle du poids et l'obésité.

**Tableau 8.** Variation du poids des patients en fonction du type de PT

| | Euthyroïdie | Hypothyroïdie | Hyperthyroïdie |
|---|---|---|---|
| Poids (Kg) | 74±10.03 | 76.39±10.46 | 70.35±9.66 |

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type.

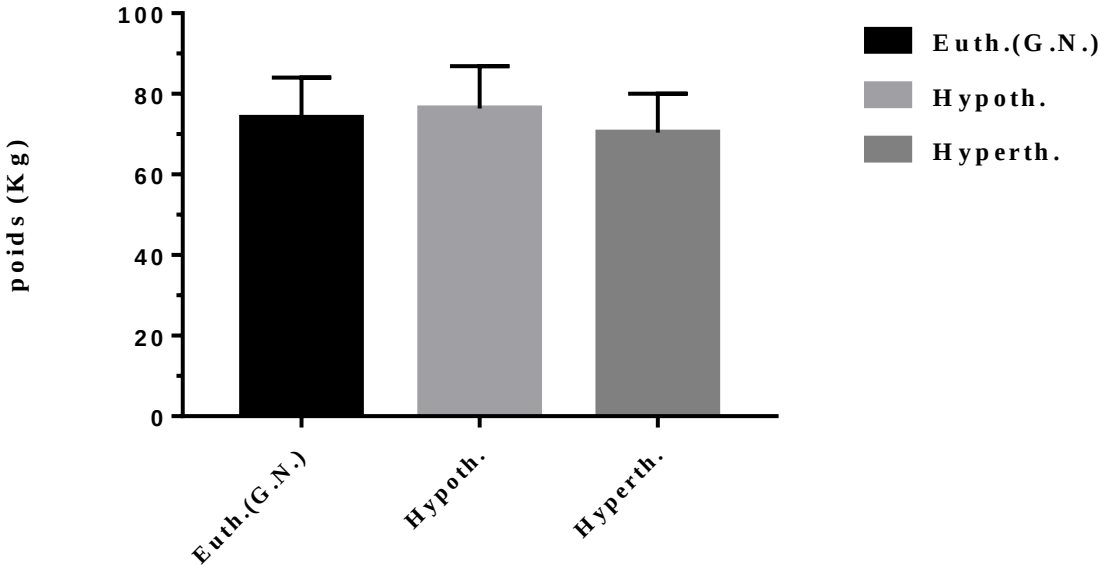



**Figure IV.7 :** Variation du poids en fonction du type de PT. **G.N.** : Goitre nodulaire ; **Euth.** : euthyroïdie ; **Hypoth.** : Hypothyroïdie ; **Hyperthy.** : Hyperthyroidie.

Nous remarquons que le poids varie entre 70 et 76Kg. L'hypothyroïdie enregistre un poids légèrement élevé comparé à l'hyperthyroïdie.

L'analyse statistique ANOVA One-way n'a pas montré de différence significative de l'effet du poids sur l'incidence des trois types de pathologie thyroïdienne (p=0,0947).

Les personnes obèses ayant une glande thyroïde normale ont tendance à avoir une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien avec une TSH et des hormones thyroïdiennes sériques plus élevées dans le sérum. Par contre, un léger dysfonctionnement

thyroïdien est lié à des modifications importantes du poids corporel et représente probablement un facteur de risque de surpoids et d'obésité **(Laurberg et *al*., 1998).**

Les preuves suggèrent que de légères variations de la fonction thyroïdienne, même indiquées par des tests qui se situent dans les plages de référence du laboratoire, contribuent au développement de l'obésité régionale et à une tendance à prendre du poids **(Knudsen et *al*., 2005 ; Renard et *al*., 2008).**

En raison du faible taux métabolique, il est généralement admis que les patients présentant une hypothyroïdie manifeste de longue date présentent un excès de poids et que le poids corporel tend à augmenter pendant le développement d'une hypothyroïdie sévère **(Laurberg et *al*., 1998).**

Les taux de thyrotropine (TSH) présentent une association positive avec l'indice de masse corporelle (IMC), et la prévalence de l'hyperthyrotropinémie isolée est plus élevée chez les adolescents obèses que chez ceux dont le poids est normal **(Unuvar *et al.*, 2014 ; Wolters et *al*., 2013).**

Les concentrations croissantes de TSH, même dans les limites de la normale, chez les adolescents obèses même non diabétiques sont associées à une détérioration de la sensibilité à l'insuline **(Javed *et al*., 2015)**

### V.2.2. Caractéristiques biochimiques des sujets étudiés

- **Taux de l'hémoglobine glyqué (l'HbA1c).**

L'HbA1c est un paramètre dosé utilisée pour le diagnostic et le suivie des sujets diabétiques. Il reflète l'équilibre glycémique des trois mois précédent l'analyse.

**Tableau 9.** Variation de l'HbA1c en fonction de type de PT

| | **Euthyroïdie** | **Hypothyroïdie** | **Hyperthyroïdie** |
|---|---|---|---|
| **Taux de HbA1c(%)** | 8.66±1.93 | 8.58±1.903 | 8.53±1.42 |

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type.

Le calcule de la moyenne des valeurs enregistrées dans chaque groupe n'a pas montré de différence, et se situe aux alentours de 8.5% ce qui témoigne que les patients étaient males

équilibré. Une différence non significative (p=0.93) du taux d'HbA1c dans les trois types de PT est dévoilée par l'utilisation de test ANOVA One-way.

Les valeurs visées de l'HbA1c chez les diabétiques types 2 sont établies à 7,5 % et pourrait représenter la plus faible mortalité **(Currie et *al*., 2010)** par contre chez les patients plus âgés des niveaux de $HbA_{1c}$ entre 8 % et 9 % représentent les plus faibles risques **(Yau et *al*., 2012).**

Une étude sur le DT2 révèle que 51,6% des sujets avec un profil thyroïdien normal présentaient une hémoglobine glycosylée inférieure à 7%. Ceci contraste avec la moyenne retrouvée dans le groupe euthyroïdien de notre étude. Cependant, la même étude a évalué une HbA1c supérieure ou égale à 8% chez les sujets diagnostiqués avec un profil thyroïdien anormal ce qui concorde avec la moyenne calculée pour les deux autres groupes de notre étude (Hypo et Hyperthyroïdie) **(Uppal et *al*., 2013)**.

- **Le taux de TSH**

**Tableau 10.** Variation de la TSH en fonction de type de PT

| | **Euthyroïdie** | **Hypothyroïdie** | **Hyperthyroïdie** |
|---|---|---|---|
| **Taux de TSH (UI/l)** | 2.716±7.9 | 13.06±10.36 | 0.12±0.11 |

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type.

La moyenne de TSH retrouvée dans le groupe euthyroïdien est de 2.716 mUI/l et se rapproche de celle enregistré dans les travaux de Tang et al.**(Tang *et al*., 2017).** Par contre la moyenne de la TSH du groupe hypothyroïdien diffère de celle enregistré par Bel Hadj et al.(35,68mUI/L) **(Ben Hadj *et al*., 2016).** Cette diversité est probablement due à cause de type de l'hypothyroïdie (clinique et subclinique).

- **Corrélation entres le taux d'HbA1c et TSH**

**Tableau 11.** Corrélation entre les taux de l'HbA1c et TSH dans les pathologies thyroïdiennes

| | | **Euthyroïdie** | **Hypothyroïdie** | **Hyperthyroïdie** |
|---|---|---|---|---|
| | | **HbA1c** | **HbA1c** | **HbA1c** |
| **Euthyroidie** | **TSH** | 0.127 | | |
| **Hypothyroidie** | **TSH** | | 0.256 | |
| **Hyperthroidie** | **TSH** | | | -0.36 |

**TSH** : thyroid-stimulating hormone, **HbA1c**: L'hémoglobine glyquée

Le test de corrélation Pearson a montré qu'il n y'a pas une corrélation (r = 0.127) entre le taux de TSH et l'HbA1c dans le groupe euthyroïdien.

Alors que la corrélation était positive dans le groupe de l'Hypothyroïdie (r = 0.256) et négative dans celui de l'Hyperthyroïdie (r = -0.36).

La corrélation positive significative entre TSH et HbA1c indique probablement une réponse positive au traitement par la L-thyroxine sur le contrôle glycémique chez les patients présentant une hypothyroïdie **(Billic-Komarica *et al.*, 2012).**

Il n y' a pas de corrélation entre les deux biomarqueurs biologiques (TSH et HbA1c) dans la population de DT2 associées aux pathologies thyroïdiennes de notre étude (r= 0.003), ce qui n'est pas en accord avec les travaux de Uppal et al**.,** ( r=0.42)(**Uppal *et al.*, 2013).** Cette différence s'explique par la diversité des techniques utilisées pour le dosage des deux biomarqueurs ainsi que leurs plages de références.

### V.3. Les pathologies associées au DT2 et PT

La pathologie thyroïdienne chez les sujets diabétiques peut se présenter avec d'autres pathologies associées (comorbidité) comme un désordre lipidique (stéatose hépatique et dyslipidémie), hypertension artérielle (HTA) et cardiopathologie.

**Tableau 12.** Nombre de cas des pathologies associées au DT2 et PT.

| Pathologie associée au DT2 | Nombre de cas |
|---|---|
| **DT2 et PT** | 57 |
| **DT2+PT+ DLp** | 27 |
| **DT2+PT+ DLp+HTA** | 80 |
| **DT2+PT+ CC** | 22 |

**CC :** Complication cardiaque ; **DLp**: Désordre lipidique ; **HTA** : Hypertension artériel **PT**: Pathologie thyroïdienne.

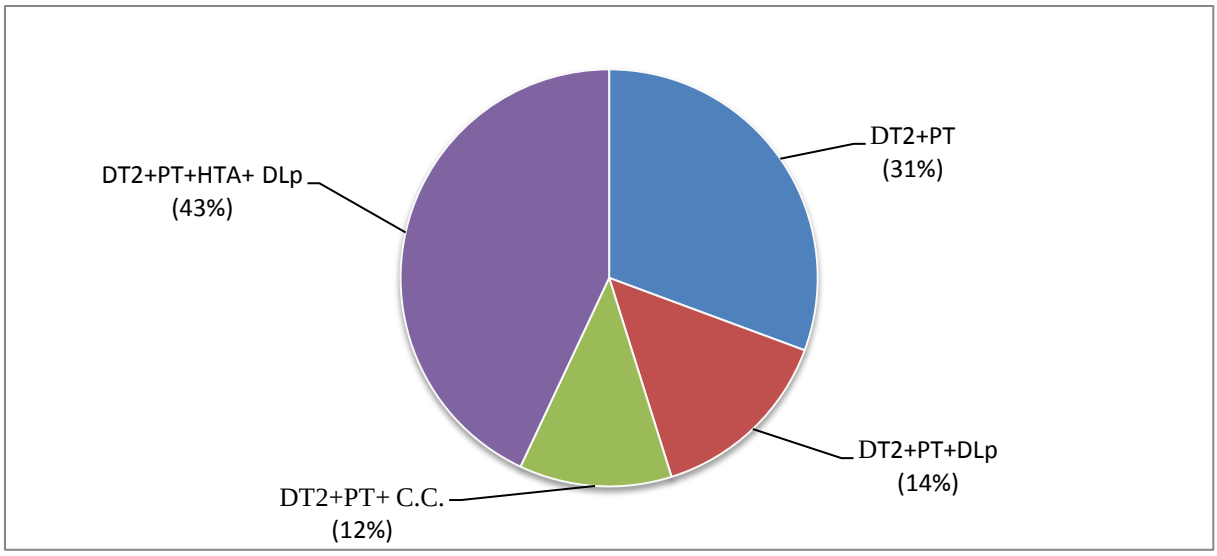



**Figure IV. 8 :** illustration des pourcentages des pathologies associées aux DT2 et pathologies thyroïdiennes.

**CC :** Complication cardiaque **; DLp:** Désordre lipidique **; HTA :** Hypertension artériel ; **PT**: Pathologie thyroïdienne.

Il en découle de cette figure que l'hypertension artérielle et le désordre lipidique prédominent les pathologies associées au DT2 et PT. Dans le même contexte, Belhadj et al. Ont évalué le pourcentage de l'HTA chez les DT2 hypothyroïdien à 48.8% **(Ben Hadj *et al.*, 2016).**

Les pathologies associées aux DT2 et PT dans notre étude font partie des critères de classification du syndrome métabolique. Dans l'ensemble, la prévalence du syndrome métabolique était de 48,8% **(Hamlaoui *et al.*, 2018).** Ce pourcentage se rapproche de celui calculé dans notre étude (43%).

La principale base physiopathologique sous-jacente à l'intolérance au glucose, à la dyslipidémie, à l'obésité abdominale et à l'hypertension a été attribuée à l'insulinorésistance [Bakker et al., 2001] et pourrait expliquer le lien statistiquement significatif entre ces trois pathologies au sein d' un échantillon d'étude où le syndrome métabolique est particulièrement présent **(Brownlee et *al*., 2005)**.

La prévalence de l'hypertension artérielle est élevée chez les nouveaux diabétiques. Elle s'associe à un degré de morbidité très élevé et est estimée a plus de 66% d'après une étude faite à Ain Taya **(Nibouche et *al*., 2016 ).**

Ainsi, un état thyroïdien altéré peut conduire à une IR entraînant des troubles liés à l'hyperglycémie tels que la dyslipidémie et le diabète **(Kapadia et *al*., 2012).**

### V.3.1. Comparaisons entre les différentes pathologies associées aux DT2 et PT

Un dysfonctionnement thyroïdien non reconnu peut altérer le contrôle métabolique et accroître le risque de maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

- **Le sexe**

**Tableau 13 :** Distribution des pathologies associées au DT2 et PT en fonction du sexe.

| Pathologie associée au DT2 | Homme | Femme | Sexe ratio |
|---|---|---|---|
| **DT2 et PT** | 10 | 47 | 0.21 |
| **DT2+PT+ DLp** | 8 | 19 | 0.42 |
| **DT2+PT+ DLp+HTA** | 11 | 69 | 0.15 |
| **DT2+PT+ CC** | 4 | 18 | 0.25 |

**CC :** Complication cardiaque ; **DLp**: Désordre lipidique ; **HTA** : Hypertension artériel **; PT**: Pathologie thyroïdienne.

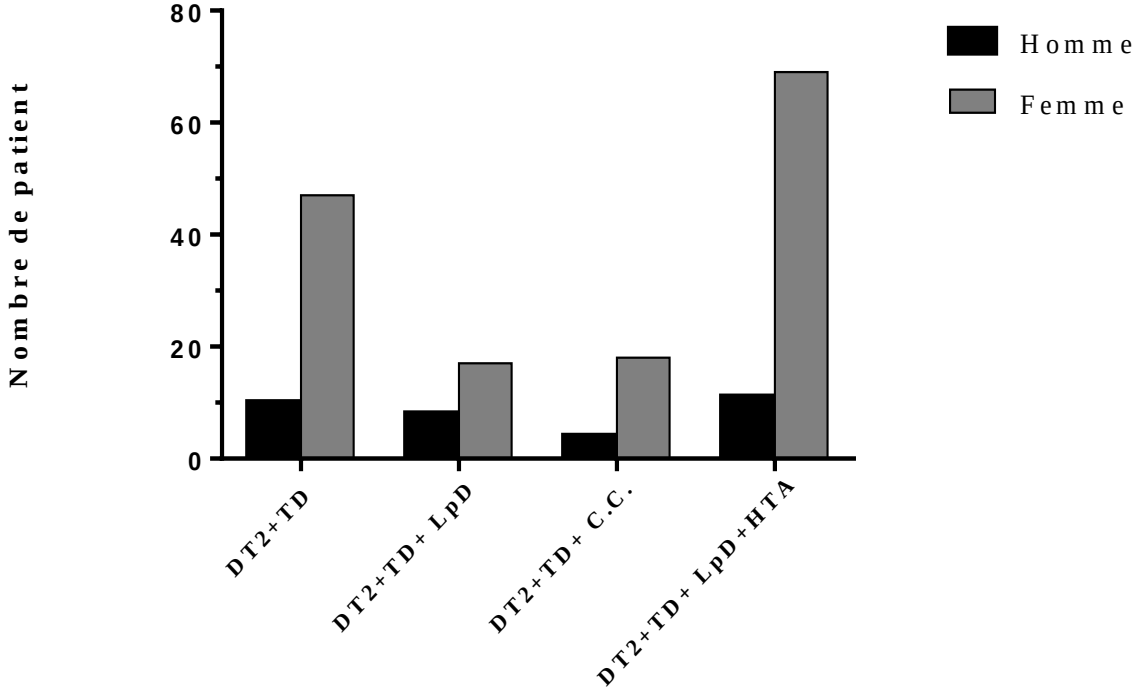



**Figure IV. 9 :** Comparaisons en fonction du sexe des différentes pathologies associées au DT2 et PT. **CC :** Complication cardiaque **; DLp:** Désordre lipidique **; HTA :** Hypertension artériel **; PT:** Pathologie thyroïdienne.

Le sexe féminin reste toujours et dans toutes les pathologies associées prépondérant.

- **L'âge**

**Tableau 14 :** Distribution des pathologies associées en fonction de l'âge.

| Pathologie associée au DT2 et PT | Age [Min-Max](ans) | La moyenne± écart-type (ans) |
|---|---|---|
| **DT2 et PT** | [35-86] | 58.84±10.19 |
| **DT2+PT+ DLp** | [42-83] | 59.04±10.66 |
| **DT2+PT+ DLp+HTA** | [41-83] | 63.51±9.817 |
| **DT2+PT+ CC** | [45-88] | 66.73±10.19 |

**CC :** Complication cardiaque ; **DLp**: Désordre lipidique ; **HTA** : Hypertension artériel **;** **PT**: Pathologie thyroïdienne.

La moyenne d'âge maximale est enregistrée dans le groupe de complications cardiaques associée au DT2 et PT suivi de l'HTA et DLp. Les deux autres groupes enregistrent à une différence très infime la même moyenne d'âge.

L'analyse statistique montre qu'il y'a une différence significative (P=0.0037) des moyennes d'âge entre les pathologies associées au DT2 et PT.

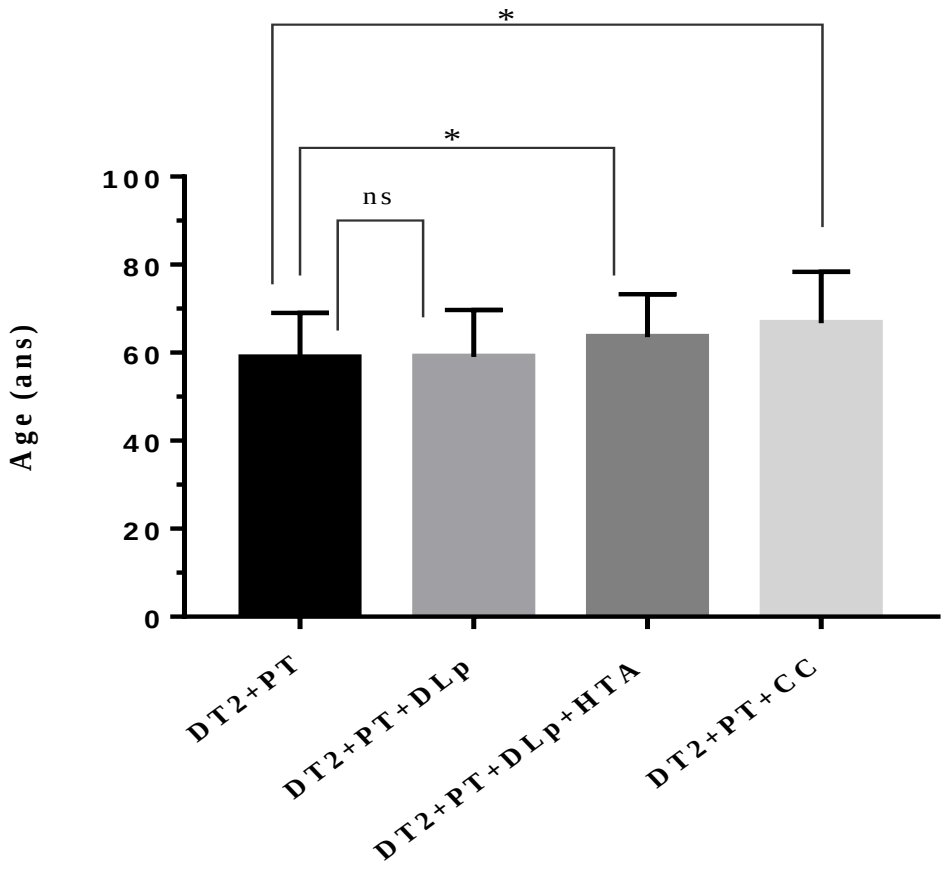



**Figure IV .10 :** Incidence des différentes pathologies associées au DT2 et PT en fonction de l'âge

**CC :** Complication cardiaque **; DLp:** Désordre lipidique **; HTA :** Hypertension artériel ; **PT**: Pathologie thyroïdienne. *=P< 0.05 ; ns= non significatif.

Nous avons remarqué que les sujets qui ont des maladies cardiovasculaires associées au DT 2 et PT, ont une moyenne d'âge (66.73±11.66 ans) significativement élevée (P=0.01) par rapport à celle de DT2+PT. La moyenne d'âge de DT2+PT+DLp+HTA (63.51±9.817) montre aussi une différence significative (P=0.04) comparativement à celle de DT2+PT. Cependant, il n y' a pas une différence significative entres le groupes DT2+ PT+ DLp et DT2+ PT.

L'apparition des complications liées aux DT2 et PT évolue avec l'avancement dans l'âge ce qui concorde avec les travaux menés par **(Gæde et *al*.,2003 ; Nathan et al., 2005 ; Faber et Selmer.,2014 ; Walsh et al. ,2005).**

Le désordre lipidique est concomitant aux PT associées au DT2 **(Singh. et *al* ., 2016)**

- **L'ancienneté de DT2**

**Tableau 15 :** Distribution des pathologies associées en fonction de la durée de DT2

| Type de pathologie | La durée de DT2 (ans) |
|---|---|
| DT2+PT | 6.98±6.69 |
| DT2+PT+LpD | 6.96±6.84 |
| DT2+ PT +C.C | 9.11±6.64 |
| DT2+ PT +LpD+HTA | 11.23 ±7.51 |

**CC :** Complication cardiaque ; **DLp**: Désordre lipidique ; **HTA** : Hypertension artériel
**PT**: Pathologie thyroïdienne. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type.

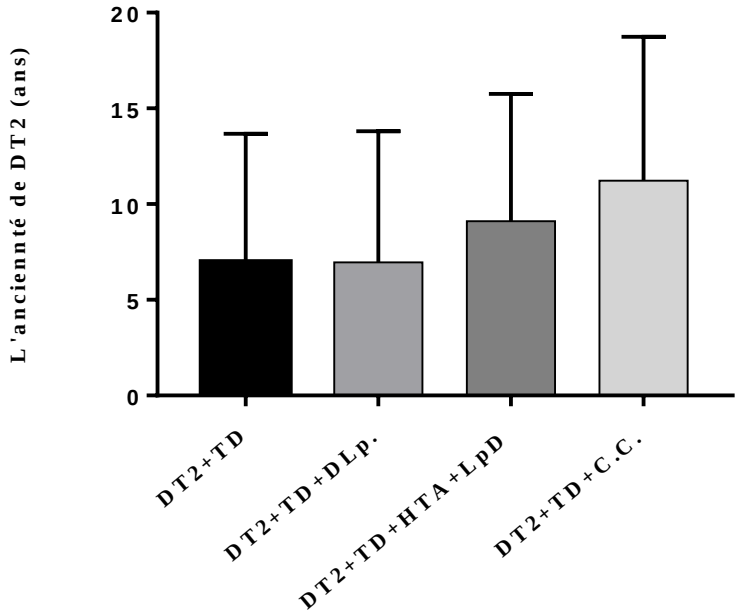



**Figure IV.11 :** Distribution des pathologies associées en fonction de la durée du DT2

La durée moyenne du diabète enregistrée pour le groupe DT2+ PT+ DLp+HTA est de 11.23 ans et pour le groupe DT2+PT+CC est de 9.11ans par contre les deux autres groupes enregistre la même moyenne (6.96 vs 6.98).

L'analyse par ANOVA-One way montre qu'il y'a une différence significative (P=0.04) entre les pathologies associées au DT2 et PT concernant la durée de DT2.

Les complications macroangiopatiques apparaissent a partir d'une durée moyenne de 9,1ans dans le groupe associe à la cardiopathie et mettent plus de temps (11.23 ans) à apparaitre dans le groupe associé a l'HTA. Pour les deux groupe restants une durée moyenne aux alentour 6 ans sufis à faire apparaitre le désordre lipidique.

Des données probantes tirées d'études cliniques contrôlées avec répartition aléatoire démontrent qu'un meilleur contrôle de la glycémie réduit le risque de complications microvasculaires, mais qu'il n'a pas d'effet significatif sur l'issue macrovasculaire, tant chez les patients ayant un diabète de type 1 et de type 2 récent que chez ceux ayant un diabète de type 2 de plus longue date **(Helen et *al*., 2013)**

- **Distribution des pathologies associées aux DT2 et PT selon le type de PT**

**Tableau 16 :** Distribution des pathologies associées aux DT2 et PT selon le type de PT.

| Pathologie | Euthyroïdie | Hypothyroïdie | Hyperthyroïdie |
|---|---|---|---|
| **DT2+PT** | 31 | 14 | 12 |
| **DT2+PT+DLp** | 16 | 7 | 4 |
| **DT2+PT+LpD+HTA** | 60 | 5 | 6 |
| **DT2+PT+C.C** | 16 | 5 | 1 |

**CC :** Complication cardiaque ; **DLp**: Désordre lipidique ; **HTA** : Hypertension artériel **PT**: Pathologie thyroïdienne.

Dans le groupe euthyroïdien, l'association à l'HTA et a la dyslipidémie l'emporte. En revanche dans le groupe hypothyroïdien, après l'association de PT au DT2, le nombre le plus élevé apparait dans le groupe du désordre lipidique. Dans le dernier groupe l'association de PT et DT2 affiche un maximum de cas suivi en deuxième position le l'association a l' HTA et désordre lipidique.

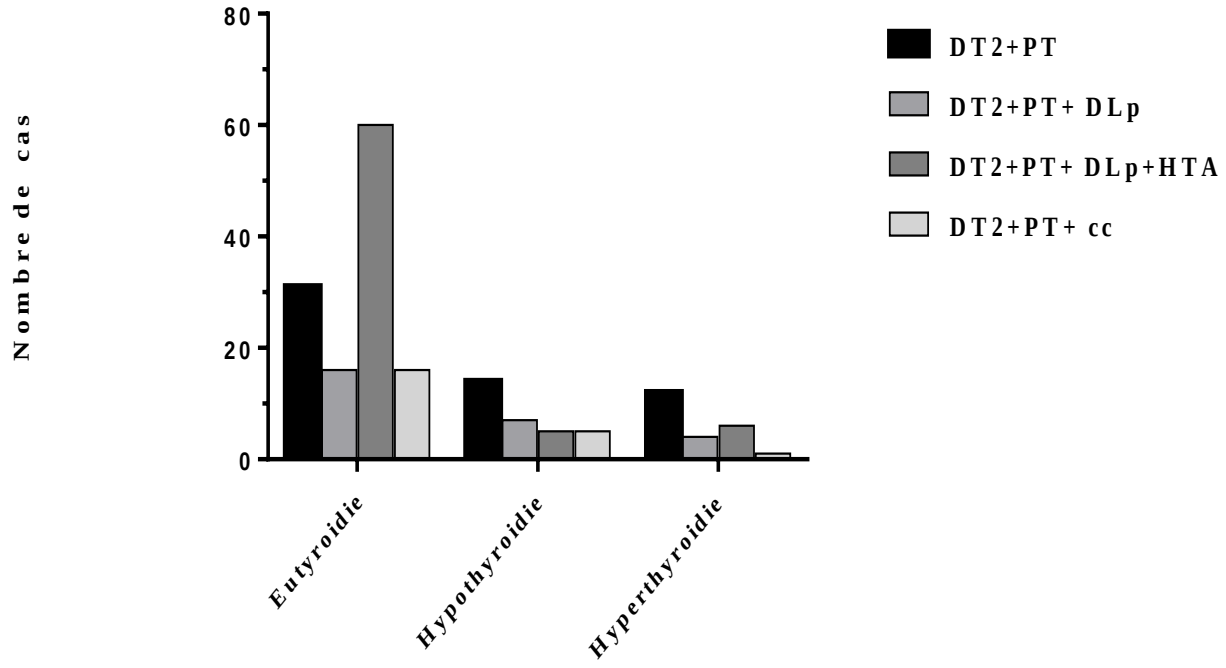



**Figure IV.12** : distribution des pathologies associées en fonction de PT

Une étude menée à Ain Taya évalue le pourcentage de l'HTA chez les DT2 a79.3%contre 22.7% de diabétiques chez les hypertendue ; dans la population générale ces chiffres sont moins prononcé (37% ,10 .6%) **(Nibouche et *al*., 2016 ).**

La fonction thyroïdienne influence le métabolisme lipidique et s'étend même à la gamme euthyroïdienne. La plupart des sujets à risque de maladies cardiovasculaires sont euthyroïdiens (**Stephan et *al*., 2007)**.

Une étude de l'association des taux de TSH avec la maladie vasculaire et l'hypercholestérolémie, Volzke et al. **(Volzke et *al*., 2003)** ont constaté que les patients présentant des taux de TSH compris entre 2,5 et 4 mU / L présentaient un risque accru de maladies cardiovasculaires.

L'élévation des TG dans l'hypothyroïdie est due à une diminution du taux d'élimination de la TG plasmatique en diminuant l'activité de la TG lipase hépatique **(Ito et *al*., 2003 ; Nikkila et Kekki, 1972).**

L'hypercholestérolémie dans l'hypothyroïdie, caractérisée par des taux élevés du cholestérol plasmatique et de LDL-C et d'Apo B, est causée par une diminution du catabolisme des LDL due à une réduction du nombre de récepteurs LDL sur la surface des cellules hépatiques **(Diekman et *al*., 1998 ; Fommei et Iervasi, 2002 ; Duntas, 2002).** Ce processus est sous le contrôle de $T_3$ **(Chait et *al*., 1979).**

Une étude portant sur 117 patients diabétiques a révélé une interaction comparable entre la fonction thyroïdienne et la sensibilité à l'insuline pour contribuer à la dyslipidémie diabétique **(Chubb et *al*., 2005).**

Les hormones thyroïdiennes se sont révélées capables de réguler à la hausse la sécrétion d'érythropoïétine et par conséquent la masse des globules rouges, ce qui peut également contribuer à l'augmentation du volume sanguin total et de la pression artérielle **(Klein et Levey, 1984).** Elles régulent la pression artérielle en activant le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) **(Mazza et *al*., 2011 ; Laragh et Sealey, 2003).**

Les hormones thyroïdiennes se sont révélées capables de réguler à la hausse la sécrétion d'érythropoïétine et par conséquent la masse des globules rouges, ce qui peut également contribuer à l'augmentation du volume sanguin total et de la pression artérielle **(Klein et Levey, 1984).**

l'HTA est fréquemment observée à la fois dans l'hypothyroïdie et dans l'hyperthyroïdie, ce qui suggère que différents mécanismes sont impliqués dans ces deux affections **(Fletcher et Weetman, 1998 ; Prisant et al., 2006).**

Dans l'hyperthyroidie, le SRAA est hyperactivé en réponse composatoire à la réduction de la résistance vasculaire systémique (RVS) et de la tension moyenne **(Graettinger et *al*., 1959)** par l'effet vasodilatateur de T3. (**Mintz et *al*., 1991**)

La vasoconstriction remarquable due à l'augmentation de la RVS est le mécanisme le plus important à l'origine de l'HTA dans l'hypothyroïdie **(Klein et Ojamaa, 2001).** Elle peut refléter l'absence des effets vasodilatateur de T3 sur les muscles lisses vasculaires **(Obuobie et *al*., 2002).**

Ces problématiques nécessitent une approche systématique du dépistage des maladies thyroïdiennes dans le diabète.

# CONCLUSION

A travers cette étude rétrospective bicentrique menés dans le chef lieu de la wilaya de Médéa et dans la Daïra de Berrouaghia, nous avons pu identifié les caractéristique ainsi que la fréquence de l' association du diabète avec les pathologie thyroïdienne sur deux échantillon différent, et nous avons pu de ce faite diagnostique l'ampleur de cette coexistence dans une région montagneuse déclare comme zone endémique pour le goitre . Cette coexistence affecte la prise en charge de personne atteints et les prédisposent à d'autre complications contraignante, lourde, couteuse et souvent fatale.

Le dépistage systématique ainsi que l'accessibilité relative aux dosages des paramètres biochimiques et examen radiologique ont permis aux cliniciens de faire une meilleur exploration et prise en charge de ces pathologies.

La morbidité et la mortalité de ces troubles suscite une exploration clinique et biologique périodique chez les diabétique en général, et particulièrement les diabétique type2.

Notre étude mérite d'être complétée par d'autres investigations plus approfondie, afin de déterminé le type de dysfonctionnement thyroïdien et son éventuelle relation avec le syndrome métabolique. Une étude transversale descriptive pourrait éclaircir d'avantage l'interrelation et contribuer à comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette comorbidité.

Partant des remarques rencontrées sur le terrain, nous recommandant au médecin consultant d'utilisé l'indice de masse corporel au lieu du poids et au laboratoire Zitouni de rajouter le diagnostic du malade sur la fiche de renseignements des malades, afin qu'ils servent de base de données exploitable pour les études.

# Références bibliographiques

# Références bibliographiques

## A


Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D. & DeFronzo, R. A. 2006. Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 29, 1130–1139.

Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS36): prospective observational study. BMJ; 321(7258):412–9.

Akbar D. H., Ahmed M. M., and Al-Mughales J. 2006. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. Acta Diabetologica. 43( 1): 14–18.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. 2009. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of obesity circulation. ;120(16):1640–1645.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1998. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetic Med. ; 15(7):539–553.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010. 33. Suppl 1: S62–S69.

American Diabetes Association. Diagnostic and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 2014. 37 Suppl 1: S81-S90.

Anil C., Akkurt A., Ayturk S., Kut A., Gursoy A. 2013. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. Metabolism. 62:970–975.

Arafah BM. 2001. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. New England Journal of Medicine. 344 (23):1743–1749.

Asrar Ahmed. 2014. A STUDY ON PREVALANCE OF HYPOTHYROIDISM IN DIABETICS. International Journal of Medical Science and Education. 1: 120-124.

Atkinson MA. 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med.; 2: pii.

Atochin D.N., Wang A., Liu V.W., Critchlow J.D., Dantas A.P., Looft-Wilson R., Murata T., Salomone S., Shin H.K., Ayata C., et al. 2007. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. J. Clin. Invest. 117, 1961–1967

Avignon A,Boegner C,Monnier L.In :Hittinger L,Berthezène F, Castaigne A, Dubois-Randé L, Plouin PF, eds. 1997. Hormones, cœur et vaisseaux. Paris: Éditions INSERM,317-379 .

# B

Baethge, C., Blumentritt, H., A. Berghöfer, T. Bschor, T. Glenn, M. Adli, Finke, R. 2005. Traitement au lithium à long terme et anticorps thyroïdiens: une étude contrôlée. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 30 (6), 423–427.

Bakker SJ , ter Maaten JC , Popp-Snijders C , Heine RJ , Gans RO. 1999. Triiodothyronine: un lien entre le syndrome d'insulinorésistance et la tension artérielle? J Hypertens 17 : 1725 – 1730.

Bakker SJ , ter Maaten JC , Popp-Snijders C , Slaets JP , Heine RJ , Gans RO 2001. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 86 : 1206 – 1211

Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO, et al. 2001. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. ;86: 1206–11.

Bal BS, Kain PP, Singh BM, et al. 2003. Prospective analysis of thyroid abnormalities in cases of type 2 diabetes mellitus. J Assoc Phys India; 51: 1165.

Barrett E, et al. 2009.The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. Diabetologia. 52:752–764.

Belke D. D., Betuing S., Tuttle M. J., Graveleau C., Young M. E., Pham M., et al. .2002. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression.J. Clin. Invest. 109, 629–639

Benbaibeche H., Haffaf E., Kacimi G., Oudjit B., Koceir E. 2014. Pathophysiological characterization of metabolic syndrome in overweight, obese and type 2 diabetic Algerian subjects: interest of adipokines as dysmetabolic biomarkers. aAnn Biol Clin; 72 (4) : 463-72.

Ben Hadj, Ben Brahim, Mimita et al. . 2016. Diabète de type 2 et hypothyroïdie. Annales d'Endocrinologie. 77(4): 515-516 .

Ben-Rafael Z, Struass JF, Arendash-Durand B, Mastroianni L, Flickinger GL. 1987. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. Fertility and Sterility. 48(2):318–320.

Billic-Komarica, E., Beciragic, A., & Junuzovic, D. (2012). The Importance of HbA1c Control in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Materia Socio-Medica, 24(4), 212–219.

Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. 2005.Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. Eur J Endocrinol. 152: 1-9.

Blausen.com staff. 2014. Medical gallery of Blausen Medical . WikiJournal of Medicine 1(2).

Blickle J.F ; 2010 .Complications métaboliques aigués(comas chez le diabétique) . Livre, Masson éd.292-296

Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. J Endocrinol. 2005; 187: 1-15.

Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. 2010. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab. 95: 2715–26.

Brent GA. 2012. Mechanisms of thyroid hormone action. The Journal of Clinical Investigation. 122(9):3035-43.

Brenta G, Danzi S, Klein I. 2007. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. 3(9):632–640

Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. 2009. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. Thyroid. 19(6):665–669.

Brenta G .2010. Diabetes and thyroid disorders. The britich journal of diabetes and vascular disease. Review Article. 10(4):172-177.

Bornfeldt KE, Arnqvist HJ, Capron L. 1992. In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. Diabetologia ; 35 : 104-8.

Bouaity, B., Darouassi, Y., Chihani, M., Touati, M. M., & Ammar, H. (2016). Analyse des facteurs prédictifs de malignité des goitres nodulaires : à propos de 500 cas. The Pan African Medical Journal, 23, 88.

Bouzakri, K. et al. 2006. IRS-1 serine phosphorylation and insulin resistance in skeletal muscle from pancreas transplant recipients. Diabetes 55, 785–791

Brownlee M. 2005. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes; 54(6):1615–25.

## C

Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. 2011. Urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in healthy smokers. Inhalation Toxicology. ;23:148–56.

Cappola AR , Ladenson PW. 2003. Hypothyroidism and atherosclerosis.J Clin Endocrinol Metab 88 : 2438 – 2444.

Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., McIntire, D. D., Byrd, W., Leveno, K. J., et al. 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstetrics & Gynecology, 105, 239- 245.

Centeno Maxzud M, Gómez Rasjido L, Fregenal M, Arias Calafiore F, Córdoba Lanus M, D'Urso M, Luciardi H. . 2016. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

Cerna M, Kolostova K, Novota P, Romzova M, Cejkova P, Pinterova D, Pruhova S, Treslova L, Andel M. 2007. Autoimmune diabetes mellitus with adult onset and type 1 diabetes mellitus in children have different genetic predispositions. Ann N Y Acad Sci.;1110:140–150.

Chahil TJ, Ginsberg HN. 2006. Diabetic dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 35(3):491-510.

Chait UNE , Bierman EL , Albers JJ. 1979. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts.. J Clin Endocrinol Metab. 48 : 887 – 889.

Chen G, Wu J, Lin Y, et al. 2010. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, *β*-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China.European Journal of Endocrinology. 163(5):775–782.

Cheung N.W., Boyages S.C., 1997. The thyroid gland in acromegaly: An ultrasonographic study. Clin. Endocrinol. 46, 545–549.

Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.Diabetes research and clinical practice. 138:271-281.

Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. 2005. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Clin Endocrinol (Oxf).; 62: 480-486.

Chubb SA , Davis Washington , Davis TM. 2005. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab 90 : 5317 – 5320.

Clement S., and Torrens J.I. 1995. Acute complications of diabetes ellitus.In Endocrine secrets, ed by Michael T and Dermott Mc ; Hanley, and Belfus, INC. Philadelphia. 13p

Collet TH., Sykiotis GP., Aubert CE. 2018. Subclinical hypothyroidism : should we still treat elderly patients? Clinical implications of a new trial in primary care. Rev Med Suisse. 14(596):470-474.

Copps, K. D. & White, M. F. 2012 .Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. Diabetologia 55, 2565–2582.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. . 2008. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 29(7):777-822.

Cossarizza A, Ferraresi R, Troiano L, Roat E, Gibellini L, Bertoncelli L, Nasi M, Pinti M. 2009. Simultaneous analysis of reactive oxygen species and reduced glutathione content in living cells by polychromatic flow cytometry. Nat Protoc. ; 4 :1790–1797.

Cross A. R., Jones O. T. G. 1991. Enzymic mechanism of superoxyde production. Biochimica and Biophysica Acta. ; 1057: 281–284.

Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. 2010. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 375(9713):481–9.

Cusi, K. et al. 2000. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J. Clin. Invest. 105, 311–320.

# D

David K McCulloch, MD. 2018. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. Uptodate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults.

DeFronzo, R. A. 2009. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 58, 773–795.

DeFronzo, R. A. 2010. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia 53, 1270–1287.

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L et al. 2015. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 1:15019.

De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. 2000. Thyroid Physiology and Disease. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Del Senno L, Degli Uberti E, Hanau S, Piva R, Rossi R, Trasforini G. 1989. In vitro effects of estrogen on tgb and c-myc gene expression in normal and neoplastic human thyroids. Molecular and Cellular Endocrinology. 63(1-2):67–74.

Demelash A, Karlsson JO, Nilsson M, Bjorkman U. 2004. Selenium has a protective role in caspase-3- dependent apoptosis induced by H 2 O 2 in primary cultured pig thyrocytes. Eur J Endocrinol.;150:841–9.

Demitrost L. and Ranabir S. 2012. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. Indian J Endocrinol Metab. 16(Suppl 2): S334–S335.

Despres JP, Lemieux I. 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome Nature. 444(7121):881-7.

Diekman T., Démacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef UN F, Wiersinga WM. 1998. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 83 : 1752 – 1755.

Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. 2011. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 119(4):201-7.

Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. 1997. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. European Journal of Clinical Investigation. 27(6):475–483.

Dimitriadis GD, Raptis SA. 2001. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 109(2):S225–S239.

Dix Manji N, Boelaert K, Sheppard MC , Titulaire RL , Gough SC , Franklyn JA. 2006. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 64 :125 – 128.

Diyane K, El Ansari N, El Mghari G, Anzid K, Cherkaoui M. 2013. Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus. The Pan African Medical Journal. 14:100.

Diyane Kh, Elmghari G, El Ansari N. 2013. Characteristics of Type 2 Diabetes and Hypertension in the Age 65 and Over. Pan Afr Med J. ; 14: 100.

Doniach D., Hudson RV, Roitt IM. 1960. Human auto-immune thyroiditis: clinical studies. Br Med J. 1(5170):365-73.

Douibi K. Settouti N. 2013. Classification Automatique de l'hypothyroïdie. HAL Id: hal-00851096.

Drouin P., Blickle J.F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P.J., Plouin P.F., J.M. Daninos, N. Balarac, J.P. Sauvanet. 1999. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria. Diabetes &amp Metabolism. 25(1):72-83.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G. 2003. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. ;52:1799–1805.

Duntas LH. 2002. Thyroid disease and lipids. Thyroid. 12 : 287 – 293.

## E

Ennazk, L., El M'ghari, G., & El Ansari, N. 2014. La campagne s'urbanise: résultats d'un dépistage du diabète et des dysglycémies dans une zone rurale de la région de Marrakech. The Pan African Medical Journal, 19, 31.

Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. 2009. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. Diabetes Care 32:S362–367.

Etude TAHINA. INSP. Alger. 2007.La transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays nord africains. Programme INCO-MED.

Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. 2012. Diabetes Care, 35(Suppl 1), S4–S10.

## F

Faber J., Selmer C.2014. Cardiovascular Disease and Thyroid Function. Front Horm Res. 2014;43:45-56.

Fatourechi V. 2009. Subclinical Hypothyroidism: An update for primary care physicians. Mayo Clin Proc.; 84(1):65–71.

Favier A. . 2006.Stress oxydant et pathologies humainesOxidative stress in human diseases. Annales Pharmaceutiques Françaises. 64 (6) : 390-396.

Fedala A., Haddam E., Meskine D. Chentli F. 2013. La stéatose hépatique dans le diabète sucré de type 2. Annales d'Endocrinologie. 74 (4) :388.

Felsenfeld, AJ et Levine, BS. 2015. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten?. Clinical Kidney Journal , 8 (2), 180-187.

Flatau E , P Trougouboff , N Kaufman, N Reichman , R Luboshitzky .2000. Prevalence of hypothyroidism and diabetes mellitus in elderly kibbutz members. US National Library of MedicineNational Institutes of Health. 16(1):43-6.

Fletcher A.K., Weetman A.P. 1998. Hypertension and hypothyroidism J Hum Hypertens; 12 : 79-82.

Fommei E., Iervasi G. 2002. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab 87: 1996 – 2000.

Ford ES. 2005. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care;28(11):2745–9.

Foulis AK, McGill M, Farquharson MA. 1991. Insulitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man--macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. J Pathol.;165:97–103.

Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. 1998. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med. 12; 338: 712-8.

Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. 1999. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. Endocrinology. ;140(12):5705–5711.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. ;114:1752–1761.

# G

Gæde P, M.D., Pernille V., M.D., Ph.D., Larsen N., M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. 2003. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. The new england journal of medicineestablished. 30 (5) 348.

Gæde P., Vedel P., Larsen N., Gunnar, Parving H., and Oluf Pedersen. 2003. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. The new england journal of medicineestablished. 30 (5) 348.

Gallois, M. 2008. L'hypothyroïdie (quand la thyroïde se dérègle?). thèse de diplôme d’Etat de docteur en pharmacie de Lille 2.

Gerstein, H. C. et al. 2007. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res. Clin. Pract. 78, 305–312.

Gianani R. 2011. Beta cell regeneration in human pancreas. Semin Immunopathol.;33:23–27.

Gillespie KM. 2006. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ.;175:165–170.

Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. 2016. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters.Clin Endocrinol (Oxf). 84(3):445-51.

Graettinger JS, JJ Muenster, LA Selverstone, JA Campbell. 1959. A correlation of clinical and hemodynamics studies in patients with hyperthyroism with and without congestive heart. Failure. J Clin Invest 38: 1316-1327.

Gray RS, Borsey DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. 1980. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 50: 1034-1037.

Griffith, C.M., T. Eid, G.M. Rose, and P.R. Patrylo. 2018. Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. S0028-3908(18)30008-X.

Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otin M, Barja G, Lopez-Torres M. 1999. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. Free Rad Biol Med. ;26:73–80.

# H

Hage M, Zantout MSM, Azar ST. 2011. Tyroid disorders and diabetes mellitus. J Thyroid Res.;2011:439-463.

Hamlaoui, Ayachi, Dekaken, Gouri. 2017. Relationship of metabolic syndrome and its components with thyroid dysfunction in Algerian patients. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**.** 12(1): 1-4.

Hashimoto, K., Ota, M., Irie, T., Takata, D., Nakajima, T., Kaneko, Y., Yamada, M. (2015). A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. Case Reports in Endocrinology, 2015, 416145.

Hegedüs L. 2004.The Thyroid Nodule. New England Journal of Medicine. 351(17): 1764–1771.

Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY**.**, **et al.,** Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology. 2005; 81 : 183–92.

Helmreich DL ., Tylee D. 2011. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. Horm Behav. 60 (3): 284-91.

Hershman JM. 1974. Clinical application of thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 290: 886–890.

Hiratani, K. et al. 2005. Roles of mTOR and JNK in serine phosphorylation, translocation, and degradation of IRS-1. Biochem. Biophys. Res. Commun. 335, 836–842 .

Ho E, Chen G, Bray TM. 1999. Supplementation of N-acetylcysteine inhibits NFkappaB activation and protects against alloxan-induced diabetes in CD-1 mice. FASEB J. 13:1845–1854.

Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, Tracy RP, Jacobs DR. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2007; 194: 245– 252

Hotamisligil GS. 1999. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J. Intern.Med. ; 245 : 621-625.

Houstis N, Rosen ED, Lander ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature. 440:944–948.

Hsieh CJ, Wang PW. 2008. Serum concentrations of adiponectin in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. Endocr J 55:489–494.

Hudson D., R. V., & Roitt, I. M. (1960). Human Auto-immune Thyroiditis: Clinical

Studies. British Medical Journal, 1(5170), 365–373. 013.

Huang, 2005; Atochin et al., 2007 Huang P.L. 2005. Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease. Circ Res. 96, 1129–1131

Huang PL. 2009. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Disease Models & Mechanisms. 2(5-6):231-237.

Hutton JC. 1994. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. Diabetologia. 37 Suppl 2:S48-56.

# I

Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. 2003. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 59:621–629.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas teB. Belgium: International Diabetes Federation; 2013.

Ito M , Takamatsu J , Matsuo T , Kameoka K , Kubota S , Fukata S , Tamai H , Miyauchi UNE , Kuma K , Hanafusa T. 2003. Serum concentrations of remnant-like particles in hypothyroid patients before and after thyroxine replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 58 : 621 – 626.

## J

Jaffiol C, Manderschied JC, De Boisvilliers F, Baldet L, Bringer J, Rouard L. 1994. Carence iodée en Europe : Aspects actuels. Rev Franç Endocrinol Clin. 35 : 403-41.

Jain G , Marwaha T. , Khurana A., Dhoat P. 2013. Prevalence of Thyroid disorders in Patients of type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Medical and Dental Sciences. 2 (2).

Javed, A., Balagopal, P. B., Vella, A., Fischer, P. R., Piccinini, F., Dalla Man, C., Kumar, S. 2015. Association Between Thyrotropin Levels and Insulin Sensitivity in Euthyroid Obese Adolescents. Thyroid, 25(5), 478–484.

Junik R., Kozinski M., Debska-Kozinska K. 2006. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease. Acta Radiologica. ;47(7):687–691.

## K

Kaczorowski, J., Campbell, N. R. C., Duhaney, T., Mang, E., & Gelfer, M. 2016. Réduire la mortalité par l'alimentation: Revendication de politiques publiques pour prévenir les maladies chroniques. Canadian Family Physician, 62(6), e291–e293l

Kadiyala R. , Peter R. , Okosieme OE. 2010. Dysfonction thyroïdienne chez les patients diabétiques: implications cliniques et stratégies de dépistage. Praticien Int J Clin. 64 (8): 1130-9.

Kadiyala R 1 , Peter R , Okosieme OE . 2010. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. Int J Clin Pract. 64 (8): 1130-9.

Kahn C.R., Weir G.C., King G.L., Jacobson A.M., Mose A.C. s, R.J. 2005. Diabetes Mellitus, Joslin Diabetes Center, Boston. 65-82.

Kannel WB. 1985. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J. 110(5):1100-7.

Kapadia, K. B., Bhatt, P. A., & Shah, J. S. 2012. Association between altered thyroid state and insulin resistance. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 3(2), 156–160.

Keddad A. 2017. Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie. https://pharmainvest.dz/epidemiologie-du-diabete-dans-le-monde-et-en-algerie/.

Kershaw EE, Flier JS. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 89:2548–2556

Kharroubi AT, Darwish HM. 2015. Diabète sucré: l'épidémie du siècle. Journal mondial du diabète . 6 (6): 850-867.

Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. 2002. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. J Clin Endocrinol Metab.87:4572–4579.

Kimura T., Van Keymeulen A., Golstein J., Fusco A., Dumont J.E., Roger P.P. 2001. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. Endocr. Rev. 22, 631–656.

Klein I., Levey G.S. 1984. Unusual manifestations of hypothyroidism Arch Intern Med; 144: 123-128.

Klein I, Ojamaa K 2001.Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344 : 501 – 509.

Kleinridders, A., H.A. Ferris, W. Cai, and C.R. Kahn. 2014. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes. 63:2232–2243.

Knudsen N., Laurberg P., Perrild H., Bülow I., Ovesen L., and Jørgensen T. 2002 Risk factors for goiter and thyroid nodules. Thyroid. 12(10): 879–888.

Knudsen N. , Laurberg P. , Rasmussen KG., Bülow I. , Perrild H., Ovesen L.,
Jørgensen T. 2005. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab 90 : 4019 – 4024.

Komaki G., Tamai H., Kiyohara K., Fukino O. et al. 1986. Changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during acute starvation in non-obese patients. Endocrinol Jpn. 33(3):303-8.

Kopp, P., & Solis-S, J. C. 2009. Thyroid hormone synthesis. In FE. Wondisford, & S. Radovick (Eds.), Clinical Management of Thyroid Disease. pp. 19-41.

Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. 2002. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. Diabetes Care. 25:1346-1350.

Kostoglou-Athanassiou, I., & Ntalles, K. (2010). Hypothyroidism - new aspects of an old disease. Hippokratia, 14(2), 82–87.

Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. 2012. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. Diabetes Metab Syndr.;6:70–76.

Krook, A. et al. 2000. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. Diabetes 49, 284–292.

Krüger, M. et al. 2008. Dissection of the insulin signaling pathway via quantitative phosphoproteomics. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 2451–2456 .

## L

Lamri L., Gripiotis E, Ferrario A. 2014. Le diabète en Algérie et défis pour la politique de santé: une revue de la littérature sur la prévalence, le coût, la prise en charge et les résultats du diabète et de ses complications. Mondialisation et santé . 10: 11.

Lanzerstorfer P., Stadlbauer V., Chtcheglova L., Weghuber J. 2014. Identification of Novel Insulin Mimetic Drugs by Quantitative Total Internal Reflection Fluorescence (TIRF) Microscopy. British Journal of Pharmacology. 171(23):5237-51 ·

Laragh J.H., Sealey J.E. 2003. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT Am J Hypertens; 16 : 407-415.

Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. 1998. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in iceland and in Jutland, Denmark. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 83(3):765-9

Lee, W.L., and A. Klip. 2016. Endothelial Transcytosis of Insulin: Does It Contribute to Insulin Resistance?Physiology (Bethesda). 31:336–345.

Lehmann ED, Ward AR, Peter C, Ray GG. 1997. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Lancet. 350 (suppl 1) : 14-9

Leon Benjamin M, and Thomas M Maddox. 2015. Diabetes and Cardiovascular Disease: Epidemiology, Biological Mechanisms, Treatment Recommendations and Future Research. World Journal of Diabetes 6.13: 1246–1258.

LeRoith D. , Taylor S.I. , J.M. 2004. Detrimental effects of chronic hyperglycemia on the pancreatic beta-cells. Diabetes Mellitus, Lippincott Williams & Wilkins,Philadelphia Olefsky (Eds). 115-127.

Li M, Song LJ, Qin XY. 2014. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. J Cell Mol Med.;18:749–758.

Lin HV, Accili D. 2011. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metab. 14(1):9-19.

Loewen SL, Haas LB. 1991. Complications of diabetes: acute and chronic. 2(3):181-7.

Lukic, Ljiljana. 2014. Hypertension in Obese Type 2 Diabetes Patients Is Associated with Increases in Insulin Resistance and IL-6 Cytokine Levels: Potential Targets for an Efficient Preventive Intervention. International Journal of Environmental Research and Public Health 11. 4 : 3586–3598.

## M

MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. 2008. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 29(7):777–822.

Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, et al. 2015. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppa M, et al. 2010. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. European Journal of Endocrinology. ;163(4):625–630.

Marceline Y. T., Issiaka, S., Gilberte, K. C., Nadège, R., Macaire, O. S., Arsène, Y. A., Joseph, D. Y. 2014. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées: cas du Burkina-Faso. The Pan African Medical Journal, 19, 364.

Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L. E. 2001. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocrine Reviews.22(2):240–254

Mathers et al., 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 CD, Loncar D. PLoS Med. 3(11):e442.

Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. 2013. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int J Hypertens. 653789.

Mazza A., Bltramello G., Armigliato M. 2011. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice?. Anales d'endocrinologie.72, 4: 296-303.

McCulloch D.2018. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults.

McHugh, D., & Gil, J. 2018. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. The Journal of Cell Biology, 217(1), 65–77.

Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr, Wilson PW. 2007. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. Diabètes Care. ;30(5):1219–1225.

Mense, K., Mapatano, M. A., Mutombo, P. B., & Muyer, M. C. 2014. Une étude cas-témoins pour déterminer les facteurs de non-observance du suivi médical chez les patients diabétiques à Kinshasa, en 2010. The Pan African Medical Journal, 17, 258.

Mintz G., Pizzarello R., Klein I. 1991. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab. 73: 146-150.

Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. 1999. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. Journal of Endocrinology. 160(2):285–289.

Monabeka H., Ondzotto G. Peko J.F. et al., 2005. La pathologie thyroïdienne au Centre hospitalier universitaire de Brazzaville. Service des maladies métaboliques et endocriniennes, CHU Brazzaville Cahiers Santé. 15(1).

Moriggi G., Verga Falzacappa C. V., Mangialardo C., et al. 2011. Thyroid hormones (T3 and T4): dual effect on human cancer cell proliferation. Anticancer Research. ;31(1):89–96

Mouradian M, Abourizk N. 1983. Diabetes mellitus and thyroid disease. Diabetes Care. 6: 512-520.

## N

Naeije R, Golstein J, Clumeck N, Meinhold H, Wenzel KW, Vanhaelst L. 1978. A low T3 syndrome in diabetic ketoacidosis. Clin Endocrinol (Oxf).; 8: 467-472.

Najoua, Z., RhouZbiti, H., Ezaitouni, F., Ouzeddoune, N., Bayahia, R., & Benamar, L. 2010. Les dysthyroïdies chez l'hémodialysé chronique. The Pan African Medical Journal, 7, 3

Narayana, S. K., Woods, D. R., & Boos, C. J. (2011). Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2(3), 115–126.

Nathan D., Cleary P., Backlund J., Genuth S., Lachin J., Orchard T., Raskin P., and Zinman B. 2005. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. Engl J Med. 22; 353(25): 2643–2653.

Neto A. M., Parisi M. C. R., Tambascia M. A., Pavin E. J., Alegre S. M., Zantut-Wittmann D. E. 2014. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Endocrine.;45(1):84–91.

Nibouche W.N, Biad A. 2016. Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète de type 2 de l'adulte. Service de médecine interne, hôpital universitaire d'Ain-Taya, 16019 Alger Est, Algérie . Posté par Anne Claire Nonnotte le Sep 27, 2016 .

Nikkila EA , Kekki M. 1972. Métabolisme plasmatique des triglycérides dans les maladies thyroïdiennes. J Clin Invest 51 : 2103 – 2114.

Notkins AL, Lernmark A. 2001. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. J Clin Invest.;108:1247–1252.

## O

Obuobie K., Smith J., Evans L.M., John R., Davies J.S., Lazarus J.H. 2002. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism J Clin Endocrinol Metab ; 87 : 4662-4666.

Ohye H., Sugawara M. 2010. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. Experimental Biology and Medicine. 235(4):424–433.

# P

Palma, Cátia Cristina Silva Sousa Vergara et al. 2013. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome 5: 58. PMC.

Pandol SJ. 2010. The Exocrine Pancreas.San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.

Patti, M.-E. & Corvera, S. 2010. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 31, 364–395.

Papazafiropoulou A. 2010. Prevalence of thyroid dysfunction among greek Type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. Journal of Clinical Medicine Research. 2(2): 75–78.

Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokoloki A, Kardara M, Stamataki P, e Pappas S. 2010. Prevalence of thyroid dysfunction among greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. J Clin Med Res. 2:75–78.

Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. 1991. Prevalence and follow-up ofabnormal thyrotropin (TSH) concentrations in elderly in United Kingdom. Clin Endocrinol(Oxf) ; 34 : 77-83.

Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. 2001. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet.; 358: 861-865.

Pereira B, Rosa LF, Safi DA, Bechara EJ, Curi R. 1994. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. J Endocrinol. 140:73–7.

Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. 1995. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. Diabet Med. 12:622-627.

Poitout V, Hagman D, Stein R, Artner I, Robertson RP, Harmon JS. 2006. Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. J Nutr. ;136(4):873–6.

Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. 2012. Thyroid Nodules. The Medical Clinics of North America. *96*(2), 329–349.

Potenza M, Via MA, 2009. Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. Endocr Pract. 15: 254-262.

Pratley RE. 1998. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. Proc Nutr Soc.57:175–81.

Prisant L.M., Gujral J.S., Mulloy A.L. 2006. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. J Clin Hypertens ; 8 : 596-599.

# R

Radaideh A. R. M., Nusier M. K., Amari F. L. et al., 2004. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan," Saudi Medical Journal. 25( 8) : 1046–1050.

Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, et al. 2011. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. Saudi. Med J; 25: 1046–50.

Ranabir, S. et Reetu, K. (2011). Stress et hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism , 15* (1), 18–22.

Randal J. 2011. Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 365:1931-1933.

Reid J. and Wheeler S. 2005. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky. Am Fam Physician. 15;72(4):623-630.

Reinehr T . 2010. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol. 316:165–171

&Renard CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce FR ,V. 2008 . Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. Arch Intern Med. 24;168(6):587-92.

Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. 1999. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. Am J Kidney Dis. 34(5):795–808.

Roith D. L., Zick Y. 2001. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance.Diabetes Care. ;24:588–597.

Rondeel JM[1], Heide R, de Greef WJ, et al., 1992. Effect of starvation and subsequent refeeding on thyroid function and release of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. Neuroendocrinology. 56(3):348-53.

Rosano G., Vitale C., Silvestri A., Fini M. 2004. The metabolic syndrome in women: implications for therapy.International Journal of Clinical Practice Supplement. 3(139):20–25.

Rösen P, Nawroth PP, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L. 2001. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab Res Rev.17: 189–212.

Rossner P, Jr, Gammon MD, Terry MB, Agrawal M, Zhang FF, Teitelbaum SL, Eng SM, Gaudet MM, Neugut AI, Santella RM. 2006. Relationship between urinary 15-F2t-isoprostane and 8-oxodeoxyguanosine levels and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev ; 15: 639–644.

Rousset B., Dupuy C., Miot F., Dumont J. 2015. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And SecretionMDText.com, Inc.

## S

Samuel, V. T. & Shulman, G. I. 2012. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 148, 852–871. **An excellent review of the molecular mechanism responsible for insulin resistance in T2DM and obesity.**

Santin, A. P., & Furlanetto, T. W. (2011). Role of Estrogen in Thyroid Function and Growth Regulation. Journal of Thyroid Research, 2011, 875125.

Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. 1994. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med.; 331: 1249-1252.

Semenkovich C.F. 2006. Insulin resistance and atherosclerosis. J Clin Invest. 116, 1813–1822.

Shah S, Iqbal M, Karam J, Salifu M, McFarlane SI. 2007. Oxidative stress, glucose metabolism, and the prevention of type 2 diabetes: pathophysiological insights. Antioxid Redox Signal. 9: 911–929.

Shen DC, Davidson MB, Kuo SW, Sheu WH. 1988. Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 66(3):565–569.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. 2006. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 116:1793–1801.

Schena FP, Gesualdo L. 2005. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. Suppl 1:S30-3.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr, Seeley RJ, Baskin DG. 2000. Central nervous system control of food intake. Nature. 404(6778):661–671.

Sies H. 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol. 82:291–295

Singh P., Khan S., Rashmi, Mittal R. 2013. Thyroid Status and Dyslipidemia in Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Population. IRANIAN JOURNAL OF DIABETES AND OBESITY; 5 (4).WINTER 2013.

Slimani S., Abbas A., Ben ammar A. Rahal F. Khider I., Khelif K., Rezig A., 2017. Prevalence of metabolic syndrome in Algerian rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and functional status. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. Suppl 1:S425-S427.

Stagnaro-Green, A. 2011. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology, 54, 478-487.

Standards of Medical Care in Diabetes—2012. 2012. Diabetes Care. 35(Supplement 1): S11-S63.

Stephan JL Bakker, Thera P. Liens, Rijk OB Gans, Bruce HR Wolffenbuttel. 2007. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 92(2):491–496,

Stolerman ES, Florez JC. 2009. Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician. Nat Rev Endocrinol. 5:429–36.

Studer H., Derwahl M. 1995. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia a changing concept: A review focused on the thyroid gland. Endocr. Rev. 16, 411–426.

Sumiyasu I, Masanobu Y. 2016. Disruption of Feedback Regulation of Thyroid Hormone Synthesis/Secretion and Brain Development. Thyroid Hormone Disruption and Neurodevelopment. pp 69-82.

Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., et al. 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Jama, 291, 228-238.

# T

Tang, Y., Yan, T., Wang, G., Chen, Y., Zhu, Y., Jiang, Z., Ni, C. 2017. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Endocrinology, 1617458.

Tangvarasittichai S. 2015. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World Journal of Diabetes. 6(3):456-480.

Taskinen MR.2003. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia. 46(6):733-49.

Thorin-Trescases, N., Voghel, G., Farhat, N., Drouin, A., Gendron, M.-È., & Thorin, É. (2010). Âge et stress oxydant: Vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasie endothéliale. Medecine Sciences : M/S, 26(10), 875–880.

Tison. 2005. E. Syndrome métabolique: diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires. EMC - Cardiol-Angéiologie. 2(4):423–430

Todd JA. 2010. Etiology of type 1 diabetes. Immunity.;32:457–467.

Tortora et Grabowski. 2001. Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck université. ISBN 10: 2804137929 ISBN 13: 9782804137922.

Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. 2009. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 70:469–74.

Triggiani V., Tafaro E., Giagulli VA., Sabbà C., Resta F., Licchelli B., Guastamacchia E. 2009. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 9(3):277-94.

Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. 2011. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. Diabetes Care.;34:1211–1213.

Tsatsoulis, A. 2018. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. Journal of Clinical Medicine, 7(3), 37.

Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. 1977. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 7:481-493.

Tuomilehto J. 2013.The emerging global epidemic of type 1 diabetes. Curr Diab Rep.13:795–804.

Turrens JF, Boveris A. 1980. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. Biochem J. 191:421–427.

## U

Udiong CEJ, Udoh AE, Etukudoh ME. 2007. Evaluation of thyroid function in diabetes mellitus in Calabar, Nigeria. Ind J Clin Biochem. 22(2): 74–8. 11.

Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. 2003. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care.; 26: 1181-1185.

Unuvar T, Anik A, Catli G, Esen I, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. 2014. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relation with metabolic parameters. J Endocrinol Invest37:799–804

Uppal, V., Vij, C., Bedi, G. K., Vij, A., & Banerjee, B. D. 2013. Thyroid Disorders in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 28(4), 336–341.

## V

Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. 1995. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clinical Endocrinology. 43(1):55–68.

Varela V., Rivolta C. M., Esperante S. A., Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Targovnik H. M. 2006. Three mutations (p.Q36H, p.G418fsX482, and g.IVS19-2A>C) in the dual oxidase 2 gene responsible for congenital goiter and iodide organification defect. Clinical Chemistry. 52(2):182–191.

Vicenová B, Vopálenský V, Burýsek L, Pospísek M. 2009. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. Physiol Res. 58(4):481-98.

Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. 2006. Thyrotropin suppression by metformin. J Clin Endocrinol Metab. 91: 225-227.

Vincent HK, Taylor AG. 2006. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. Int J Obes (Lond). 30:400–418.

Visser, W. E., Friesema, E. C., Jansen, J. & Visser, T. J. 2008. Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends in Endocrinology & Metabolism, 19, 50-56.

Vondra K , Vrbikova J Dvorakova K . 2005. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. Minerva Endocrinologica. 30(4): 217-236.

## W

Walsh J., Bremner A., Bulsara M; et al. 2005. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Arch Intern Med.165(21):2467-2472.

Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. 1994. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system.Endocrinology. 135(2):649–654

West IC. 2000. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med. 17:171–180.

Weiss M., Steine, Philipson. 2014. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. Diabetes Mellitus Care, 33(Suppl 1), S62–S69.

Wémeau J.L. 2010. Les maladies de la thyroïde. Jean-Louis Wémeau. 187-189. ISBN 978-2-294-07464-6.

Wilcox G. 2005. Insulin and Insulin Resistance. Clinical Biochemist Reviews. 26(2):19-39.

Whitcomb DC, Lowe ME. 2007. Human pancreatic digestive enzymes. Dig Dis Sci. 52(1):1-17.

Wolf G, Ziyadeh FN. 1997.The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. Am J Kidney Dis. 29(1):153-63.

Wolfe HJ, Voelkel EF, Tashjian JA. 1974. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal adult human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol Metab; 38:688.

Wolff J, Chaikoff IL. 1948. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. J Biol Chem. 174(2):555-564.

Wolters B, Lass N, Reinehr T. 2013. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. Eur J Endocrinol168:323–329

World Health Organization. 2011. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1–25.

# X

Xie Z, Chang C, Zhou Z. 2014. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 47:174–192.

# Y

Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ. 2012. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 60(7):1215–21.

**Webographie :**

http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/

https://pharmainvest.dz/epidemiologie-du-diabete-dans-le-monde-et-en-algerie/

https://healthjade.com/thyroid-gland/

http://histology-world.com/photoalbum/displayimage.php?pid=4413

# Annexes

Les données recueillies à partir de la base de données du laboratoire Zitouni

| N° | sexe | age | HBa1c | TSH |
|---|---|---|---|---|
| 1 | F | 52 | 6,7 | 0,31 |
| 2 | F | 56 | 7,7 | 8,76 |
| 3 | H | 70 | 14 | 0.32 |
| 4 | H | 36 | 6,4 | 0,001 |
| 5 | F | 80 | 10,8 | 9,35 |
| 6 | F | 49 | 8,3 | 0,11 |
| 7 | F | 46 | 8,6 | 0,23 |
| 8 | F | 79 | 12,4 | 0,13 |
| 9 | H | 23 | 11 | 0,01 |
| 10 | F | 70 | 9,7 | 0,01 |
| 11 | F | 32 | 7,7 | 0,05 |
| 12 | F | 62 | 8 | 5,92 |
| 13 | F | 51 | 9 | 24,8 |
| 14 | H | 35 | 8,2 | 13,1 |
| 15 | F | 85 | 6,4 | 5,83 |
| 16 | F | 54 | 7,8 | 7,18 |
| 17 | H | 58 | 7,1 | 5 |
| 18 | F | 63 | 8,1 | 0,32 |
| 19 | F | 62 | 6,8 | 4.99 |
| 20 | F | 54 | 9,1 | 5,48 |
| 21 | F | 75 | 7,8 | 0,17 |
| 22 | F | 63 | 9,6 | 5,39 |
| 23 | F | 68 | 10 | 0,33 |
| 24 | H | 59 | 9,9 | 0,23 |
| 25 | F | 28 | 7 | 0,25 |
| 26 | F | 75 | 6,5 | 0,33 |
| 27 | F | 56 | 12,39 | 5,66 |
| 28 | F | 40 | 10,92 | 22,81 |
| 29 | F | 65 | 7 | 0,01 |
| 30 | F | 32 | 8 | 0,23 |
| 31 | F | 41 | 7,4 | 5,81 |
| 32 | F | 81 | 6,76 | 32 |
| 33 | F | 64 | 7,49 | 6,13 |
| 34 | F | 70 | 10,4 | 17,7 |
| 35 | F | 64 | 6,7 | 7,2 |
| 36 | F | 48 | 11,57 | 5,03 |
| 37 | H | 68 | 6,34 | 0,32 |
| 38 | F | 60 | 10,34 | 5,49 |
| 39 | F | 73 | 6,56 | 0,26 |
| 40 | F | 69 | 6,4 | 0,16 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 41 | F | 49 | 8,6 | 8,79 |
| 42 | F | 81 | 8,96 | 0,001 |
| 43 | F | 58 | 6,5 | 5,42 |
| 44 | F | 38 | 7,62 | 0,032 |
| 45 | F | 72 | 9 | 100 |
| 46 | F | 77 | 7,7 | 5,15 |
| 47 | F | 73 | 10 | 0,051 |
| 48 | F | 56 | 6,2 | 0,015 |
| 49 | F | 53 | 5,1 | 0,2 |
| 50 | F | 67 | 6,2 | 0,3 |
| 51 | F | 92 | 7,1 | 0,3 |
| 52 | F | 63 | 9 | 5,22 |
| 53 | F | 69 | 11,5 | 0,2 |
| 54 | F | 17 | 9 | 0,047 |
| 55 | F | 67 | 7,7 | 12,1 |
| 56 | H | 59 | 6 | 5,05 |
| 57 | F | 64 | 9,7 | 100 |
| 58 | F | 49 | 8,2 | 5,03 |
| 59 | F | 52 | 9,3 | 7,24 |
| 60 | F | 59 | 7,3 | 9,13 |
| 61 | F | 68 | 6,4 | 9,18 |
| 62 | F | 52 | 7,5 | 14,5 |
| 63 | F | 40 | 11,3 | 8,96 |
| 64 | F | 58 | 6,9 | 4.98 |
| 65 | F | 59 | 8,7 | 11,1 |
| 66 | F | 42 | 9,3 | 6,86 |
| 67 | F | 52 | 8,3 | 0,1 |
| 68 | H | 79 | 6,1 | 13,08 |
| 69 | F | 65 | 9,1 | 6,8 |
| 70 | F | 59 | 7 | 0,16 |
| 71 | F | 83 | 6,5 | 0,06 |
| 72 | F | 60 | 11,9 | 5,6 |
| 73 | F | 62 | 9,8 | 21,17 |
| 74 | F | 51 | 8,9 | 8,64 |
| 75 | F | 72 | 6,8 | 0,09 |
| 76 | F | 64 | 7,9 | 24,33 |
| 77 | F | 75 | 6,8 | 6,86 |
| 78 | F | 58 | 6,2 | 6,65 |
| 79 | F | 68 | 11,7 | 0,2 |
| 80 | F | 34 | 7,8 | 5,41 |
| 81 | F | 70 | 8 | 0,3 |
| 82 | M | 59 | 9,8 | 0,17 |
| 83 | F | 48 | 7,1 | 9,09 |
| 84 | M | 63 | 9,2 | 0,2 |
| 85 | F | 66 | 10,6 | 0,06 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 86 | M | 19 | 6,8 | 11,9 |
| 87 | F | 34 | 11,9 | 6,34 |
| 88 | F | 61 | 9,9 | 5.1 |
| 89 | M | 61 | 12,6 | 0,3 |
| 90 | M | 68 | 6,9 | 0,18 |
| 91 | F | 65 | 7,3 | 0,2 |
| 92 | M | 55 | 9,4 | 7,73 |
| 93 | M | 75 | 7,9 | 0,13 |
| 94 | F | 55 | 7,3 | 35,18 |
| 95 | F | 82 | 6,7 | 0,3 |
| 96 | M | 49 | 6,6 | 5,14 |
| 97 | F | 72 | 8,1 | 0,015 |
| 98 | F | 37 | 10 | 6,45 |
| 99 | F | 59 | 7,9 | 0,3 |
| 100 | F | 70 | 12 | 0,3 |
| 101 | F | 81 | 6,5 | 20,14 |
| 102 | F | 74 | 9,1 | 0,2 |
| 103 | F | 79 | 7,8 | 8,95 |
| 104 | F | 68 | 7,6 | 0,02 |
| 105 | F | 72 | 6,9 | 0,2 |
| 106 | F | 64 | 9,3 | 42,78 |
| 107 | F | 53 | 7,6 | 6,41 |
| 108 | F | 55 | 13,51 | <0,015 |
| 109 | F | 76 | 6,6 | 6,62 |
| 110 | F | 58 | 6,9 | 7,2 |
| 111 | F | 80 | 8,04 | 12,6 |
| 112 | F | 64 | 7 | 5 |
| 113 | F | 57 | 6,83 | 5,14 |
| 114 | F | 51 | 9,57 | 67,3 |
| 115 | F | 59 | 7,58 | 0,12 |
| 116 | F | 45 | 7,72 | 17,8 |
| 117 | M | 31 | 9,82 | 5,67 |
| 118 | F | 46 | 6,87 | 6,84 |
| 119 | F | 78 | 8,22 | <0,0015 |
| 120 | F | 48 | 7,9 | 8,54 |
| 121 | F | 79 | 6,9 | 7,83 |
| 122 | F | 67 | 9,1 | <0,0015 |
| 123 | F | 55 | 7,6 | 39,3 |
| 124 | F | 43 | 8,8 | 5,68 |
| 125 | F | 42 | 6,9 | 7,3 |
| 126 | F | 80 | 9,5 | 12,2 |
| 127 | F | 55 | 9,4 | 7,09 |
| 128 | F | 49 | 9,25 | 6,69 |
| 129 | F | 64 | 6,7 | 0,2 |
| 130 | F | 54 | 6,7 | 0,3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 131 | F | 55 | 7,7 | 31,9 |
| 132 | F | 43 | 7,5 | 5,49 |
| 133 | F | 59 | 6,5 | 45,6 |
| 134 | M | 30 | 11,5 | 38,8 |
| 135 | F | 58 | 6,9 | 0,022 |
| 136 | F | 80 | 8,1 | 13,7 |
| 137 | F | 51 | 11,02 | 28,7 |
| 138 | F | 80 | 9,3 | 33,5 |
| 139 | F | 74 | 9,5 | 7,1 |
| 140 | F | 67 | 10,3 | 33,3 |
| 141 | F | 60 | 8,6 | 22.2 |
| 142 | F | 64 | 6,6 | 13 |
| 143 | F | 53 | 7 | 6,48 |
| 144 | F | 77 | 8,5 | 0,06 |
| 145 | F | 59 | 10,8 | 11,71 |
| 146 | F | 60 | 9,3 | 11,46 |
| 147 | M | 67 | 7,2 | 6,95 |
| 148 | M | 81 | 7,3 | 11,65 |
| 149 | F | 44 | 6,9 | 6,14 |
| 150 | F | 52 | 8 | 0,22 |

Les données recueillies  d'après le traitement des dossiers

Type de pathologie : DT2+ Euthyroïdie

| Sexe | Age | TSH | poids | Durée | HbA1c |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 75 | 2.16 | 70 | 25 | 11.5 |
| F | 60 | 0.293 | 76 | 12 | 10.6 |
| F | 51 | 1.28 | 75 | 11 | 6.2 |
| F | 65 | 3.2 | 50 | 13 | 7.6 |
| H | 60 | 2.47 | 68 | 10 | 5.8 |
| F | 45 | 1.4 | 70 | 1 | 6.8 |
| F | 63 | 1.07 | 60 | 5 | 6.4 |
| F | 60 | 1.13 | 84 | 20 | 7.2 |
| F | 51 | 2.3 | 56 | 8 | 8.2 |
| F | 53 | 1.6 | 69 | 2 | 9.6 |
| H | 58 | 2.4 | 85 | 1 | 7.9 |
| F | 37 | 0.6 | 65 | 1 | 10.7 |
| F | 63 | 3.1 | 73 | 18 | 10.6 |
| F | 65 | 0.5 | 73 | 1 | 9 |
| F | 80 | 1.16 | 68 | 6 | 6.5 |
| H | 64 | 1.2 | 65 | 12 | 9.2 |
| H | 62 | 0.39 | 70 | 16 | 10.2 |
| F | 60 | 2.6 | 68 | 1 | 13.55 |
| H | 78 | 3,22 | 75 | 5 | 8,62 |
| F | 46 | 1,18 | 73 | 10 | 9,07 |
| F | 51 | 2,36 | 91 | 3 | 7,89 |
| F | 53 | 3,04 | 71 | 1 | 10,05 |
| F | 48 | 2,53 | 106 | 3 | 7,99 |
| F | 60 | 0,806 | 65 | 14 | 6,64 |
| F | 49 | 2,3 | 64 | 1 | 6,96 |
| F | 55 | 0,96 | 68 | 12 | 6,08 |
| F | 61 | 1,82 | 71 | 1 | 11,74 |
| F | 65 | 1,69 | 93 | 1 | 10,3 |
| F | 86 | 2,41 | 78 | 20 | 6,68 |
| F | 64 | 3,48 | 72 | 2 | 9,38 |
| F | 50 | 3,36 | 70 | 5 | 13,3 |
| F | 78 | 2,86 | 75 | 13 | 8,8 |
| F | 63 | 2,37 | 85 | 1 | 9,1 |
| H | 73 | 1,28 | 80 | 10 | 6,6 |
| F | 63 | 0,79 | 63 | 15 | 7,4 |
| F | 86 | 1,2 | 84 | 20 | 10,9 |
| H | 64 | 0,64 | 75 | 5 | 8,7 |
| F | 65 | 1,67 | 83 | 7 | 9,2 |
| F | 84 | 2,01 | 76 | 10 | 8,7 |
| F | 88 | 0,86 | 73 | 18 | 7,6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 60 | 1,82 | 69 | 3 | 11,2 |
| F | 70 | 92 | 70 | 8 | 7,3 |
| F | 61 | 1,96 | 72 | 4 | 9 |
| F | 65 | 3,37 | 68 | 12 | 8,6 |
| F | 63 | 1,92 | 82 | 28 | 9,7 |
| F | 55 | 2,25 | 100 | 35 | 8,01 |
| F | 66 | 1,25 | 63 | 5 | 9,4 |
| F | 50 | 1,01 | 78 | 20 | 7,3 |
| H | 56 | 1,83 | 107 | 15 | 7,7 |
| F | 68 | 2,57 | 79 | 7 | 7,9 |
| H | 42 | 0,77 | 58 | 10 | 9,2 |
| F | 68 | 2,57 | 73 | 14 | 6,7 |
| F | 51 | 2,87 | 69 | 12 | 7,8 |
| F | 83 | 2,67 | 72 | 20 | 10,6 |
| H | 57 | 3,23 | 74 | 4 | 7,9 |
| H | 70 | 2,46 | 65 | 8 | 7,6 |
| F | 47 | 1,47 | 96 | 7 | 10,4 |
| F | 65 | 1,96 | 73 | 7 | 7,1 |
| H | 52 | 0,74 | 67 | 10 | 8,1 |
| H | 52 | 3,13 | 89 | 1 | 7,1 |
| F | 46 | 1,16 | 111 | 5 | 8,2 |
| F | 66 | 2,37 | 84 | 2 | 6,7 |
| F | 52 | 2,01 | 65 | 7 | 7,4 |
| F | 66 | 1,18 | 74 | 7 | 9,1 |
| F | 66 | 1,28 | 72 | 15 | 14,1 |
| F | 63 | 1,98 | 70 | 8 | 6,8 |
| F | 75 | 1,45 | 81 | 1 | 7,8 |
| F | 78 | 2,5 | 83 | 3 | 7,3 |
| H | 65 | 3,46 | 66 | 20 | 7,9 |
| H | 67 | 2,28 | 77 | 3 | 6,9 |
| F | 57 | 3,7 | 78 | 20 | 9,5 |
| F | 52 | 3,57 | 74 | 3 | 9,1 |
| F | 76 | 1,87 | 65 | 9 | 10,9 |
| F | 49 | 1,18 | 63 | 1 | 7,5 |
| H | 59 | 4,2 | 74 | 10 | 7,3 |
| F | 64 | 1,38 | 69 | 14 | 8,7 |
| F | 62 | 2,22 | 72 | 5 | 7,5 |
| F | 63 | 0,63 | 76 | 10 | 6,8 |
| F | 61 | 0,71 | 69 | 15 | 11,1 |
| F | 71 | 2,73 | 78 | 7 | 7,6 |
| F | 66 | 4,24 | 75 | 3 | 16,3 |
| F | 60 | 2,54 | 73 | 11 | 9,3 |
| F | 52 | 0,89 | 61 | 7 | 7,5 |
| F | 55 | 1,03 | 69 | 10 | 8,6 |
| H | 73 | 1,43 | 75 | 1 | 10,01 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| H | 67 | 1,95 | 80 | 5 | 7,9 |
| F | 47 | 1,32 | 79 | 15 | 8,8 |
| F | 60 | 1,46 | 62 | 14 | 9,6 |
| F | 59 | 3,32 | 84 | 3 | 7 |
| F | 61 | 1,37 | 69 | 20 | 9 |
| F | 70 | 1,61 | 60 | 12 | 10,8 |
| F | 75 | 3,87 | 71 | 3 | 8,6 |
| F | 44 | 0,71 | 76 | 1 | 10,8 |
| F | 57 | 4,09 | 61 | 3 | 6,8 |
| F | 77 | 1,58 | 72 | 1 | 9,3 |
| F | 63 | 4,26 | 71 | 12 | 6,5 |
| F | 58 | 1,53 | 70 | 8 | 6,3 |
| F | 64 | 1,01 | 68 | 2 | 7,2 |
| F | 66 | 1,66 | 97 | 7 | 6,8 |
| F | 65 | 2,38 | 85 | 8 | 9,8 |
| F | 70 | 2,04 | 59 | 8 | 12,2 |
| H | 72 | 1,72 | 65 | 10 | 10 |
| F | 60 | 2,48 | 72 | 1 | 7,6 |
| H | 72 | 1,5 | 85 | 2 | 7,9 |
| H | 58 | 1,39 | 90 | 6 | 8,9 |
| F | 59 | 2 | 64 | 1 | 8,7 |
| F | 67 | 1,73 | 57 | 5 | 7,5 |
| F | 72 | 2,18 | 85 | 10 | 6,4 |
| F | 80 | 3,56 | 76 | 5 | 7,9 |
| F | 64 | 3,97 | 70 | 2 | 8,1 |
| F | 83 | 4,28 | 76 | 12 | 6,6 |
| F | 48 | 3,21 | 80 | 1 | 7,03 |
| F | 47 | 1,51 | 67 | 7 | 11,9 |
| F | 58 | 3,65 | 73 | 7 | 10,06 |
| F | 63 | 4,84 | 83 | 5 | 7,43 |
| F | 78 | 0,96 | 66 | 1 | 8,18 |
| F | 60 | 1,36 | 65 | 6 | 7,01 |
| F | 62 | 0,48 | 78 | 5 | 12,8 |
| F | 83 | 1,8 | 90 | 10 | 8,28 |
| F | 71 | 3,9 | 69 | 12 | 6,37 |
| F | 64 | 4,3 | 75 | 15 | 13,8 |
| F | 81 | 2,4 | 71 | 8 | 9 |
| F | 74 | 1,18 | 83 | 23 | 6,8 |
| F | 52 | 0,48 | 67 | 15 | 8,23 |
| F | 50 | 2,42 | 65 | 7 | 8,11 |
| F | 41 | 2,8 | 72 | 7 | 7,17 |
| F | 53 | 3,82 | 69 | 1 | 10,53 |
| F | 55 | 2 | 72 | 23 | 8,14 |
| F | 58 | 1,21 | 78 | 9 | 7,22 |
| F | 52 | 0,67 | 82 | 30 | 7 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| H | 61 | 0,77 | 77 | 6 | 14,5 |
| F | 50 | 0,32 | 68 | 5 | 10 |

Types de pathologie : DT+ Hypothyroïdie

| Sexe | Age | Poids | Durée | HbA1c | TSH |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 52 | 72 | 2 | 6.9 | 5.23 |
| F | 47 | 78 | 1 | 7.8 | 14.3 |
| F | 60 | 88 | 5 | 13.6 | 29.4 |
| F | 59 | 75 | 18 | 8.2 | 9.88 |
| F | 63 | 58 | 5 | 6,58 | 5,81 |
| H | 70 | 55 | 10 | 9,2 | 32 |
| F | 58 | 72 | 5 | 8,06 | 7,98 |
| F | 54 | 80 | 9 | 6,8 | 6,9 |
| H | 64 | 78 | 20 | 8,4 | 16,4 |
| F | 75 | 77 | 2 | 8,7 | 5,03 |
| H | 51 | 72 | 3 | 12,2 | 6,14 |
| H | 58 | 69 | 2 | 9,4 | 12 |
| F | 41 | 70 | 1 | 7,9 | 5,68 |
| H | 55 | 84 | 3 | 6,7 | 28,8 |
| H | 60 | 70 | 14 | 7,2 | 5,8 |
| F | 43 | 111 | 11 | 10 | 7,33 |
| F | 65 | 78 | 4 | 7,1 | 11,18 |
| F | 75 | 79 | 15 | 6,5 | 6,55 |
| F | 61 | 84 | 2 | 7,6 | 19,05 |
| H | 65 | 79 | 3 | 13,7 | 10,1 |
| F | 56 | 86 | 25 | 8,7 | 42,7 |
| F | 71 | 78 | 4 | 8,2 | 12,99 |
| F | 70 | 82 | 4 | 7,2 | 6,89 |
| F | 45 | 73 | 5 | 10,28 | 5,62 |
| F | 72 | 80 | 20 | 8 | 6,94 |
| F | 48 | 92 | 20 | 6,7 | 6,66 |
| F | 66 | 70 | 7 | 9,2 | 5,51 |
| F | 49 | 73 | 8 | 8,2 | 9,26 |
| F | 50 | 60 | 10 | 11 | 38,7 |
| F | 75 | 78 | 18 | 8,6 | 8,94 |
| F | 45 | 67 | 2 | 7,4 | 15,2 |

Type de pathologie : DT2+Hyperthyroïdie

| Sexe | Age | Poids | Durée | HbA1c | TSH |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 35 | 69 | 5 | 7.8 | < 0.015 |
| F | 47 | 75 | 4 | 7.7 | < 0.015 |
| F | 50 | 67 | 7 | 10,74 | 0,17 |
| F | 51 | 78 | 1 | 7,6 | 0,08 |
| F | 55 | 70 | 1 | 7,08 | 0,083 |
| F | 56 | 58 | 2 | 7,7 | 0,13 |
| F | 57 | 67 | 3 | 10,76 | < 0.015 |
| F | 58 | 76 | 25 | 9,01 | 0,24 |
| F | 59 | 59 | 6 | 8,1 | 0,18 |
| F | 60 | 70 | 3 | 7,5 | 0,31 |
| F | 61 | 86 | 1 | 8,6 | 0,017 |
| F | 63 | 70 | 13 | 10,4 | 0,01 |
| H | 67 | 76 | 20 | 7,3 | 0,2 |
| H | 71 | 87 | 2 | 11,6 | 0,02 |
| F | 71 | 73 | 1 | 9,6 | 0,28 |
| H | 71 | 92 | 1 | 7,3 | 0,19 |
| F | 71 | 54 | 20 | 6,8 | 0,27 |
| F | 73 | 62 | 12 | 8,8 | 0,023 |
| F | 74 | 60 | 7 | 10,1 | 0,13 |
| F | 75 | 75 | 1 | 7,3 | 0,06 |
| F | 75 | 62 | 1 | 6,9 | 0,2 |
| H | 77 | 70 | 15 | 8,1 | 0,01 |
| F | 79 | 62 | 7 | 9,6 | 0,03 |