

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département des sciences de la nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en : biochimie  
Domaine : science de la nature et de la vie  
Filière : science biologique  
Spécialité : Biochimie

Thème

**Supplémentation en vitamines et en oligo-éléments  
pour les patients atteints de diabète type 2.  
EPSP Ain-Temouchent**

**Présenté Par :**

- 1) Melle. BELKADI ZOUBIR abir
- 2) Melle. MESSAOUD Soumia
- 3) Melle. BELGHOZRI Nadjat

**Devant le jury composé de :**

Dr. BRIXI GORMAT Nassima	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr. MOGHTIT Fatima Zahra	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examineur
Dr. ABI-AYAD Meryem	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant
Dr BOUSALAH Nawel Hafida	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Co-Encadrante

*Année Universitaire 2022/2023*

## Dédicaces

*Grace à dieu le tout puissant J'ai achevé la réalisation de ce modeste travail. Je dédie ce mémoire à mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études. Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être*

*Cher papa Belkadi zoubir Mourad, tu es un modèle de respect et d'honnêteté pour moi. Je suis fière d'être ta fille et de réaliser tes attentes. Ton soutien a été essentiel et je te remercie pour ton amour et ta générosité. Ce travail témoigne de tes sacrifices pour mon éducation. Je t'aime et souhaite une bonne santé et une vie longue et heureuse. A ma mère chérie Taibi nadjet, Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*Je suis profondément reconnaissant de vous avoir à mes côtés, et je vous dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma reconnaissance que dieu les protègent et les gardes pour moi.*

*A mon cher frère Abd el Rahim, A tous les moments d'enfance que nous avons passés ensemble, en signe de ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous m'avez soutenu et encouragé. Nous espérons que nos liens fraternels se renforceront et se poursuivront davantage.*

*Et mes cousines Yousra et yasmine, ma proche amis wassila, ma famille maternelle et paternelle et mes cher grands parents vous avez été ma source de joie, de soutien et de distraction bien méritée. Votre présence dans ma vie a rendu ce voyage mémorable et riche en moments précieux, Vos encouragements, vos discussions inspirantes et vos encouragements sincères ont été des sources de motivation inépuisables. Je suis reconnaissant de pouvoir partager cette réussite avec vous et je vous remercie de tout cœur.*

*Que cette dédicace soit le témoignage perpétuel de ma reconnaissance envers vous tous. Merci du fond du cœur pour votre amour, votre soutien et votre contribution inestimable. Je demande à Dieu de renforcer notre relation et de réaliser nos rêves. Avec une gratitude sincère.*

*Abir*

## **Dédicaces**

*Au mon dieu le Clément et le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant*

*À la mémoire de mes chers grand-père et grand-mère , j'aurais aimé que vous soyez présents parmi nous pour partager la joie de cette réussite , que dieu vous accueille dans son vaste paradis . Je dédie ce modeste travail en signe de respect , reconnaissance et de remerciement.*

*À mes chers parents , aucune dédicace ne serait exprimer mon respect , mon amour, et ma gratitude pour les sacrifice que vous avez consentis pour faire de moi la personne que je suis . Puisse dieu , le très haut vous accorder santé , bonheur et la longue vie . Et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*À mes chères sœurs Ikram et Alaà que dieu vous protège , je vous remercie pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble , merci d'être avec moi pour toujours .*

*Je remercie toute ma famille paternelle et surtout mes tantes pour leurs encouragements , soutiens et cet énorme amour . Un merci pour ma famille maternelle et mes chers grands parents.*

*Nadjet*

## *Dédicaces*

### *Je dédie ce modeste travail*

*À mes très chères parents, mon support dans ma vie, source inépuisable de patience et de sacrifié. Vos prières et vos bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie, j'espère ne jamais vous décevoir ni trahir votre confiance. Que dieu vous préserver et vous accorder votre santé.*

*À mon chère frère Mohamed tu as toujours été pour moi un exemple du frère respectueux, je suis très fière d'être votre sœur. Merci pour votre amour et aide dans mes études et ma vie, je vous souhaite la bonne santé et le bonheur.*

*À mes chères sœurs Zohra, Hadjira, Asma et Fatima pour les moments passés et à venir, pour votre encouragement et amour, je vous souhaite le bonheur inchallah.*

*À mes neveux qui savaient toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*À toute ma famille maternelle et paternelle qui me donne de l'amour et m'encouragent.*

*À mes chères Asma Inesse et Amel pour les bons moments qui passé avec elles (la folie)*

*À mes amies qui réalisé ce travail merci pour m'accompagner, pour votre travail et votre sérieux,*

*À mon futur mari Oussama merci.*

*À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.*

## *Remerciement*

*Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude à Allah Azawadjal pour nous avoir permis d'atteindre ce jour important. Nous souhaitons remercier sincèrement notre encadrant, le Dr M. ABI AYAD, pour ses précieuses orientations, conseils et critiques tout au long de notre recherche.*

*Sa disponibilité et ses qualités intellectuelles et humaines ont été d'une grande aide, et nous lui sommes profondément reconnaissants pour son engagement dans ce projet. Nous exprimons également notre gratitude envers la Dr N.H BOUSLALAH, spécialiste en médecine interne, ainsi qu'au corps médical de la polyclinique Hay Zitoun et de l'hôpital de Medeghri pour leur soutien.*

*Nous remercions également nos enseignantes, le Dr N. BRIXI GORMAT et le Dr F.Z MOGHITTI, pour avoir accepté de présider et d'examiner notre mémoire, et pour nous avoir fait bénéficier de leur enseignement durant notre cursus. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous les enseignants et au personnel du département de biologie. Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin dans la réalisation de ce travail, ainsi que nos familles pour leur soutien précieux.*

## **Résumé**

### **Introduction**

Cette étude interventionnelle vise à évaluer le niveau de vitamine D 25 OH et les effets de la supplémentation en vitamines et oligoéléments, principalement la vitamine D et le chrome, sur les paramètres glycémiques des patients atteints de diabète de type 2.

### **Matériel et méthodes**

L'évaluation du taux de glucose sanguin, de l'hémoglobine glyquée et de la vitamine D 25 OH a été réalisée avant et après une supplémentation hebdomadaire en cholécalciférol (200 000 UI/ml) pendant sept semaines, ainsi qu'une prise quotidienne d'un complément alimentaire contenant du chrome et d'autres vitamines et oligoéléments pendant un mois. L'étude s'est déroulée du 01/03/2023 au 31/05/2023.

### **Résultats**

Nos résultats ont montré qu'au début de l'étude, 85% des patients présentaient un taux de vitamine D-25 OH inférieur à 30 ng/ml. Cependant, après la supplémentation en vitamine D, aucun patient n'a présenté de taux inférieur à 30 ng/ml. Le taux de vitamine D est passé de  $19.59 \pm 11.28$  à  $68.35 \pm 24.36$  ng/ml après la supplémentation ( $p \leq 0,05$ ). L'HbA1c a montré une différence très significative ( $p : 0,007$ ), passant d'une moyenne de  $8.48 \pm 2.22$  % à  $6.95 \pm 1.07$  %, avec une différence moyenne de  $-2,13$  %. En revanche, la glycémie a connu une diminution non significative, passant de  $1.26 \pm 0.59$  g/l à  $1.23 \pm 0.46$  g/l.

### **Conclusion**

La diminution du taux de vitamine D-25 OH est fréquente chez les patients atteints de diabète de type 2, et la supplémentation en vitamine D présente des avantages significatifs, notamment une réduction de l'HbA1c, chez la majorité des patients.

### **Mots clés :**

Diabète de type 2, vitamine D 25 OH, supplémentation en vitamine D3, chrome, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée (HbA1c).

## **Abstract**

### **Introduction**

This interventional study aims to evaluate the level of 25-hydroxyvitamin D and the effects of vitamin and trace element supplementation, primarily vitamin D and chromium, on glycemic parameters in patients with type 2 diabetes.

### **Materials and Methods**

The evaluation of blood glucose level, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and 25-hydroxyvitamin D was conducted before and after weekly supplementation with cholecalciferol (200,000 IU/mL) for seven weeks, along with daily intake of a dietary supplement containing chromium and other vitamins and trace elements for one month. The study was conducted from 01/03/2023 to 31/05/2023.

### **Results**

Our results showed that at the beginning of the study, 85% of the patients had a 25-hydroxyvitamin D level below 30 ng/mL. However, after vitamin D supplementation, no patient had a level below 30 ng/mL. The vitamin D level increased from  $19.59 \pm 11.28$  to  $68.35 \pm 24.36$  ng/mL after supplementation ( $p \leq 0.05$ ). HbA1c showed a highly significant difference ( $p: 0.007$ ), decreasing from an average of  $8.48 \pm 2.22\%$  to  $6.95 \pm 1.07\%$ , with a mean difference of  $-2.13\%$ . On the other hand, blood glucose experienced a non-significant decrease, going from  $1.26 \pm 0.59$  g/L to  $1.23 \pm 0.46$  g/L.

### **Conclusion**

The decrease in 25-hydroxyvitamin D levels is common in patients with type 2 diabetes, and vitamin D supplementation has significant benefits, including a reduction in HbA1c levels, in the majority of patients.

## Keywords:

Type 2 diabetes, 25-hydroxyvitamin D, vitamin D3 supplementation, chromium, fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c).

## ملخص

### مقدمة

تهدف هذه الدراسة التدخلية إلى تقييم مستوى 25 OH من فيتامين D وتأثير مكملات الفيتامينات والعناصر النزرة ، وخاصة فيتامين D والكروم ، على معايير نسبة السكر في الدم لمرضى السكري من النوع 2.

### المواد والطرق

تم إجراء تقييم لمستوى الجلوكوز في الدم ، والهيموجلوبين السكري ، وفيتامين D 25 OH قبل وبعد المكملات الأسبوعية بالكولي كالسيفيرول (200000 وحدة دولية / مل) لمدة سبعة أسابيع ، بالإضافة إلى المدخول اليومي من المكملات الغذائية التي تحتوي على الكروم والفيتامينات الأخرى. العناصر النزرة لمدة شهر واحد. تمت الدراسة في الفترة من 2023/03/01 إلى 2023/05/31.

### نتائج

أظهرت نتائجنا أنه في بداية الدراسة ، كان 85٪ من المرضى لديهم مستويات فيتامين D-25 OH أقل من 30 نانوغرام / مل. ومع ذلك ، بعد تناول مكملات فيتامين (د) ، لم يكن لدى أي مريض مستويات أقل من 30 نانوغرام / مل. ارتفع مستوى فيتامين د من  $11.28 \pm 19.59$  إلى  $24.36 \pm 68.35$  نانوغرام / مل بعد المكملات ( $p = 0.05$ ). أظهر HbA1c فرقاً كبيراً جداً ( $p = 0.007$ ) ، حيث انتقل من متوسط  $2.22 \pm 8.48$ ٪ إلى  $1.07 \pm 6.95$ ٪ ، بمتوسط اختلاف قدره  $-2.13$ ٪ من ناحية أخرى ، شهد سكر الدم انخفاضاً غير ملحوظ ، حيث انتقل من  $0.59 \pm 1.26$  جم / لتر إلى  $0.46 \pm 1.23$  جم / لتر.

### استنتاج

يعد انخفاض مستويات فيتامين D-25 OH أمراً شائعاً في مرضى السكري من النوع 2 ، ومكملات فيتامين D لها فوائد كبيرة ، بما في ذلك خفض HbA1c ، في غالبية المرضى.

### الكلمات المفتاحية

داء السكري من النوع 2 ، فيتامين D 25 OH ، مكملات فيتامين D3 ، الكروم ، جلوكوز الدم الصائم ، الهيموجلوبين السكري (HbA1c).

## Table des matières

Dédicaces.....	
Remerciement.....	
Résumé.....	
Abstract .....	
ملخص.....	
Liste des tables .....	
Liste des figures.....	
Liste des abréviations .....	
Introduction générale.....	1
Revue de littérature.....	<b>1.</b>
I. Le diabète.....	2
I.1 Définition générale du diabète .....	2
I.2 Les types de diabète .....	2
I.2.1 Les autres types de diabète .....	3
I.2.2 Le diabète type 2.....	4
I.3 Les complications du diabète type 2 .....	5
I. L'Hyperglycémie.....	5
I.4 Les facteurs de risque du diabète type 2.....	6
I.4.1 Les facteurs génétique .....	6
I.4.2 L'activité physique .....	6
I.4.3 L'obésité.....	7
I.4.4 L'Hypertension artérielle.....	7
I.4.5 La Sédentarité .....	7
I.4.6 Les excitants .....	8
I.5 La physiopathologie du diabète.....	8
II. La vitamine D.....	10
II.1 La définition de la vitamine D.....	10
II.2 La sources de vitamine D .....	10
II.3 Le métabolisme de la vitamine D – Régulation .....	11
II.3.1 La Biosynthèse .....	11
II.3.2 Le Transport.....	11

II.3.3	L’Hydroxylation hépatique .....	12
II.3.4	L’oxydation rénale .....	12
II.3.5	La synthèse extra-rénale.....	13
II.4	Le catabolisme de la vitamine D .....	14
II.5	Le mécanisme d’action cellulaire de la vitamine D .....	14
II.5.1	Action génomique .....	14
II.5.2	Action non génomique .....	15
III	Le chrome .....	15
III.1	Définition du chrome.....	15
III.1	Sources alimentaires de chrome .....	15
III.3	Rôle physiologique du chrome.....	16
III.4	Les risques de sous-dosage et de surdosage du chrome .....	17
a-	Les risques en cas de carence .....	17
b-	Les risques en cas d’excès.....	18
III.5	Effets secondaires et contre-indications .....	18
	Materiel et methodes.....	19
1.	Description de l’étude. ....	20
2.	Variables mesurées .....	20
3.	Analyse statistique .....	21
	Resultats.....	22
1.	Description de la population selon les mesures anthropométriques .....	23
2.	Description de la population selon les mesures biologiques : .....	26
3.	Le statut de la vitamine D .....	27
4.	Mesures des paramètres biochimiques après la supplémentation vitaminique.....	30
	Discussions.....	33
	Conclusion générale .....	39
	Bibliographie .....	41
	Annexe.....	48

## Liste des tableaux

Tableau 1: La quantité du chrome dans les aliments. (EFSA Journal., 2014) .....	16
Tableau 2: Description des patients selon les antécédents médicaux, la médication et la durée du diabète .....	26
Tableau 3: Les moyennes des paramètres biochimiques avant et après la supplémentation ..	30

### **Liste des figures**

Figure 1: Mécanisme de résistance à l'insuline. (Saltiel et al., 2001) .....	9
Figure 2: Structure chimique des vitamines D2 et D3. (Landrier., 2014) .....	10
Figure 3: Métabolisme de la Vitamine D (Souberbielle et al., 2013) .....	13
Figure 4: La répartition des patients selon le sexe .....	24
Figure 5: La répartition des patients selon les tranches d'âge.....	24
Figure 6: La répartition des patients selon l'âge .....	25
Figure 7: La répartition selon la tranche d'âge et le sexe.....	25
Figure 8: La répartition des patients selon l'équilibre de L'Hb1Ac.....	27
Figure 9: Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie .....	27
Figure 10: La répartition des patients selon les taux sanguins de vit D .....	28
Figure 11: La répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe .....	29
Figure 12: La répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D	29
Figure 13: Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et l'HBA1C.....	29
Figure 14: Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et les taux du glycémie .....	30
Figure 15: La répartition des patients selon l'équilibre de Hb1ac après la supplémentation ..	31
Figure 16: répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie après la supplémentation	32
Figure 17: La répartition des patients selon les taux sanguins de vit D après la supplémentation.....	32

### **Liste des abréviations**

**µg** : microgrammes

**1,25(oh)2d** : la 1,25 di-hydroxy vitamine d

**25(oh)d** : 25 hydroxyvitamine d

**7dhc** : 7-déhydrocholestérol

**Adn** : acide désoxyribonucléique

**ADO** : anti diabétiques oraux

**Ap** : activité physique

**Apa1** : endonucléase apa1

**Avc** : accident vasculaire cérébral

**Bsm1** : modèle de simulation de référence 1(benchmark simulation model 1)

**C25** : carbone- 25

**Cpi** : cardiopathie

**Cr** : chrome

**Cyp27a1** : cytochrome p450 famille 27 sous-famille un membre 1

**Cyp2r1** : cytochrome p450 famille 2 sous-famille r membre 1

**Dbd** : domaine de liaison à l'Adn (DNA-binding domain)

**Dbp** : protéine de transport d

**DS** : diabète sucré

**Dt1** : diabète de type 1

**Dt2** : diabète de type 2

**Fok1** : endonucléase fok1

**Gck** : glucokinase

**Hnf1a** : hnf1 homeobox a

**Hnf1b** : hnf1 homeobox b

**Hnf4a** : hepatocyte nuclear factor 4 alpha

**Hta** : hypertension artérielle

**L'imc** : l'indice de masse corporelle

**Lada** : diabète auto-immun latent chez l'adulte

**Map** : maladie artérielle périphérique

**Mody** : diabète de la maturité chez les jeunes.

**Npd** : neuropathie diabétique périphérique

**Polya** : polyamoureux/polyamoureuse

**rxr** : l'acide rétinoïque

**Steps** : stratégies et techniques contre l'exclusion sociale et la pauvreté

**Tsh** : thyroestimuline

**Ui** : unités internationales

**Uvb** : ultraviolets b

**Vdbp** : la protéine de liaison de la vitamine d

**Vdr** : récepteur de la vitamine d

**Vldl** : lipoprotéine de très basse densité (very low density lipoprotein)

## Introduction générale

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie préoccupante qui connaît une augmentation constante de sa prévalence à l'échelle mondiale. En 2021, plus de 537 millions de personnes étaient atteintes de diabète, soit environ 1 personne sur 10, avec 61 millions de cas recensés en Europe selon l'Atlas 2021 de la Fédération internationale du diabète (CEED, 2021). Une étude menée en Algérie par le ministère de la Santé et l'OMS entre 2016 et 2017 a révélé une prévalence de 14.4% chez les Algériens âgés de 18 à 69 ans (Belhadj et al., 2019). Dans la région de Sidi Bel Abbès, à l'ouest du pays, Chami et al. (2015) estiment la prévalence du DT2 à 26.7% chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Ce constat souligne l'ampleur du problème de santé publique posé par cette maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une résistance à l'insuline et/ou à une insuffisance de production d'insuline. Les complications cardiovasculaires, neurologiques et rénales associées au DT2 peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients (ADA, 2020).

Au fil des années, des études ont mis en évidence les effets bénéfiques potentiels de la supplémentation en vitamine D et en chrome dans la gestion du DT2. La vitamine D joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'insuline (Bouillon et al., 2019), tandis que le chrome est impliqué dans la régulation de la glycémie et de la sensibilité à l'insuline (Vincent et al., 2010). Cependant, les résultats des études sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D et en chrome dans le DT2 ont été mitigés. Certaines études ont rapporté des effets bénéfiques significatifs (Talaoui et al., 2013 ; Lee et al., 2017 ; Li et al., 2018 ; Dipasquale et al., 2022), tandis que d'autres n'ont observé aucun effet ou des effets minimes (Nezhad et al., 2013 ; Sadiya et al., 2014).

Dans cette étude, nous nous concentrons sur deux objectifs principaux. Premièrement, nous évaluons le statut en vitamine D chez les patients atteints de DT2 et examinons toute association potentielle entre la vitamine D, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Deuxièmement, nous étudions l'influence de la supplémentation en vitamine D et en oligoéléments sur la réduction de l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun. Notre étude est menée à l'hôpital Ahmed Medeghri à Aïn Témouchent entre mars et mai 2023. Elle est structurée en trois chapitres : une revue de la littérature, matériel et méthodes, la présentation des résultats, la discussion des résultats obtenus, et enfin, une conclusion. Ces travaux de recherche visent à approfondir notre compréhension de l'importance des vitamines D et des oligoéléments dans la gestion du DT2.

## **I. Le diabète**

### **I.1 Définition générale du diabète**

Le diabète est une maladie métabolique, impliquant des taux de glycémie anormalement élevés. Le diabète comprend plusieurs catégories, dont le type 1, le type 2, le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY), le diabète gestationnel, le diabète néonatal et les causes secondaires dues aux endocrinopathies, à l'utilisation de stéroïdes, etc. Les principaux sous-types de DS sont le diabète de type 1 et le diabète sucré de type 2, qui résultent classiquement d'un défaut de sécrétion d'insuline. Le DT1 se présente chez les enfants ou les adolescents, tandis que le DT2 affecterait les adultes d'âge moyen et plus âgés qui présentent une hyperglycémie prolongée en raison d'un mode de vie et de choix alimentaires médiocres. La pathogenèse du DT1 et du DT2 est radicalement différente et, par conséquent, chaque type à des étiologies, des présentations et des traitements différents. (Sapra et al., 2021)

### **I.2 Les types de diabète**

Il existe trois types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel. Le diabète type

1, Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'insuline car leur corps ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans leur sang. En effet, les cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline, sont détruites par une réaction auto-immune, ce qui entraîne une insuffisance en insuline. Cette insuffisance en insuline provoque une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) qui peut entraîner des complications à long terme. Par conséquent, les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'une administration externe d'insuline pour réguler leur taux de glucose sanguin. Différentes méthodes d'administration d'insuline existent, telles que les injections sous-cutanées, les pompes à insuline et les stylos à insuline.(ADA., 2021). Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue de diabète dans le monde, représentant environ 90% des cas. Il affecte souvent les personnes âgées de plus de 40 ans, mais il devient de plus en plus fréquent chez les jeunes en raison de l'augmentation du taux d'obésité dans cette population. Le diabète de type 2 est causé par une résistance à l'insuline ou une insuffisance de production d'insuline, ce qui entraîne une augmentation du taux de glucose dans le sang. (DiabeteQuebec., 2021). Le diabète gestationnel est un trouble métabolique temporaire qui se produit chez les femmes enceintes. Il survient généralement à partir du 6ème mois de grossesse en raison des hormones produites par

le placenta, qui perturbent la fonction de l'insuline dans le corps et entraînent une hyperglycémie. Ce trouble est observé chez environ 3 à 20% des femmes enceintes. Bien que le diabète gestationnel soit généralement transitoire, les femmes qui en ont souffert ont un risque accru de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie. Après l'accouchement, la glycémie revient généralement à la normale, mais une surveillance régulière est nécessaire pour prévenir toute évolution vers un diabète de type 2. (DiabeteQuebec., 2021)

### **I.2.1 Les autres types de diabète**

Les autres types que Le diabète peut être classé : dont le diabète secondaire associé à des maladies ,le diabète peut être associé à diverses conditions médicales qui affectent la fonction du pancréas ou du système endocrinien, ainsi que certaines infections virales ou des troubles génétiques. Ces conditions peuvent perturber la production ou l'utilisation de l'insuline dans le corps, ce qui peut conduire à une glycémie élevée et, éventuellement, au développement du diabète. Il est important de souligner que le diabète peut également se développer chez des personnes en bonne santé sans antécédents familiaux ou médicaux de la maladie (Diabète Québec., 2020) et le diabète secondaire à la prise de médicaments ,Certains médicaments peuvent augmenter le risque de développer un diabète chronique, mais cela peut disparaître après l'arrêt du traitement. Les médicaments qui peuvent augmenter le risque de diabète comprennent les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs, certains traitements contre le cancer, les médicaments de l'hypertension, de l'hypothyroïdie, de l'hypercholestérolémie, les médicaments anti-épileptiques et certains médicaments de santé mentale. Il est important de discuter avec votre médecin des avantages et des risques potentiels de tout médicament que vous prenez et de surveiller régulièrement votre glycémie si vous prenez un médicament qui peut augmenter le risque de diabète. (Diabète Québec., 2020). Certaines conditions médicales peuvent affecter la production ou l'utilisation de l'insuline dans le corps, conduisant à une glycémie élevée et au développement du diabète, tandis que certains médicaments peuvent augmenter le risque de diabète chronique. En outre, il existe d'autres formes rares de diabète telles que le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), une forme rare de diabète qui est causée par une mutation génétique unique qui affecte la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Contrairement au DT1 et au DT2 qui sont polygéniques, MODY a une transmission autosomique dominante ou récessive.( Huneif et al., 2022 ). Il existe au moins 14 mutations génétiques différentes connues pour MODY, classées selon leur défaut génétique. Les mutations génétiques les plus courantes sont HNF1A, HNF4A, GCK et HNF1B. La prévalence de ces gènes MODY varie d'un pays à l'autre. (Huneif et al., 2022 ) et le LADA ,l'auto-immunité

contre les cellules bêta des îlots est présente plusieurs années avant l'apparition de la maladie. Cette auto-immunité est suivie par une résistance à l'insuline qui provoque une hyperglycémie et le diagnostic de diabète auto-immun insulino-indépendant. Les patients atteints de LADA ont une résistance à l'insuline similaire à celle des patients atteints de DT2, même après correction de l'IMC. (Rajkumar et al., 2022). Le syndrome métabolique est plus fréquent chez les patients atteints de DT2 que chez ceux atteints de LADA. Cependant, le syndrome métabolique est plus élevé dans le LADA que dans le DT1 lorsque les taux de glucose sont inclus. (Rajkumar et al., 2022) , qui sont causées par des mutations génétiques ou une auto-immunité contre les cellules bêta des îlots. Les patients atteints de LADA ont une résistance à l'insuline similaire à celle des patients atteints de DT2, même après correction de l'IMC, tandis que le syndrome métabolique est plus fréquent chez les patients atteints de DT2 que chez ceux atteints de LADA.

### **I.2.2 Le diabète type 2**

Le diabète de type 2 est une maladie complexe qui résulte de plusieurs facteurs. L'hyperglycémie est due à une réduction du captage du glucose, une production excessive de glucose par le foie, une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples et incluent une perte du caractère pulsatile de la sécrétion basale, une perte du pic précoce après l'administration intraveineuse de glucose, une insulino-pénie basale et stimulée par le glucose, ainsi qu'une sécrétion excessive de prohormones. (Rigalleau et al., 2007)

Le diabète de type 2 est causé par une interaction de facteurs génétiques et environnementaux, avec une contribution importante de la génétique. L'obésité, en particulier la graisse abdominale, est le facteur de risque le plus important, car elle peut aggraver l'insulinorésistance. La sédentarité croissante est également un facteur favorisant le diabète en augmentant la résistance à l'insuline. Le diabète de type 2 résulte d'une coexistence d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline, avec un dysfonctionnement sécrétoire conduisant à une carence relative en insuline et une résistance à l'action de l'insuline dans divers tissus. Des mesures hygiéno-diététiques telles que la réduction pondérale et l'activité physique régulière peuvent aider à prévenir ou retarder l'apparition du diabète de type 2. (Françoise et al., 2005)

### **I.3 Les complications du diabète type 2**

### **I.3.1 L'Hyperglycémie**

Les complications du diabète causées par une hyperglycémie non traitée ou mal contrôlée sur une période prolongée, les complications peuvent être :

- Les complications microvasculaires : ils incluent la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, la neuropathie diabétique périphérique et le pied diabétique. Ces complications peuvent entraîner des problèmes de vision, des lésions rénales, des troubles nerveux et des complications graves au niveau des pieds, y compris le risque d'amputation.
- Les complications macrovasculaires : telles que la maladie de l'artère coronaire, la maladie cérébrovasculaire et la maladie vasculaire périphérique. Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque accru de maladie artérielle périphérique (MAP), caractérisée par le rétrécissement des vaisseaux sanguins qui alimentent les membres, l'estomac et les reins. De plus, les maladies cardiovasculaires, notamment les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, sont responsables d'un pourcentage élevé de décès chez les personnes diabétiques, en raison de facteurs tels que l'hypertension artérielle, l'âge, la durée du diabète et la présence de neuropathie.

En outre, il est noté que les patients diabétiques sont plus susceptibles de souffrir de dépression, en particulier les nouveaux diagnostiqués et les jeunes patients, en raison des changements de mode de vie nécessaires. (Mouri et al., 2021)

### **I.3.2 L'Hypoglycémie**

Les conséquences d'une hypoglycémie non traitée peuvent être graves et entraîner des complications neurologiques, telles que des convulsions, des lésions cérébrales et même la mort. Il est important pour les personnes atteintes de diabète de surveiller leur taux de glucose sanguin et de prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie. (Mathew et al., 2021)

Complications microvasculaires : Les complications microvasculaires du diabète comprennent la rétinopathie diabétique, qui est la plus fréquente diabète et peut entraîner la cécité. Elle peut commencer à se développer jusqu'à 7 ans avant le diagnostic clinique du diabète de type 2, la néphropathie diabétique qui se est caractérisée par une protéinurie persistante chez les patients atteints de diabète, pouvant être présente dès le diagnostic chez les patients atteints, et la neuropathie diabétique périphérique( NPD) touche environ 30% à 50% des personnes atteintes de diabète et est fréquemment associée à l'hyperglycémie ainsi qu'à

d'autres facteurs de risque tels que l'âge, la durée de la maladie et le tabagisme. (Deshpande et al., 2008), et le pied diabétique qui est une complication associée au diabète qui peut entraîner la gangrène, l'ostéomyélite, la déformation permanente et le risque de septicémie. L'amputation du membre est la complication la plus redoutée dans le cadre du pied diabétique. (Oliver et al., 2022)

Complications macrovasculaires : Maladie Artérielle Périphérique : La maladie artérielle périphérique est causée par le rétrécissement des vaisseaux sanguins qui transportent le sang vers les membres, l'estomac et les reins. Les personnes atteintes de diabète ont un risque accru de MAP en raison de leur âge, de la durée de leur diabète et de la présence d'une neuropathie. (Deshpande et al., 2008). Maladie Artérielle Périphérique : La maladie artérielle périphérique est causée par le rétrécissement des vaisseaux sanguins qui transportent le sang vers les membres, l'estomac et les reins. Les personnes atteintes de diabète ont un risque accru de MAP en raison de leur âge, de la durée de leur diabète et de la présence d'une neuropathie. (Deshpande et al., 2008).

## **I.4 Les facteurs de risque du diabète type 2**

### **I.4.1 Les facteurs génétique**

L'héritabilité du diabète de type 2 (DT2) varie de 20% à 80% et est influencée par des facteurs environnementaux et génétiques. Les études ont montré que les personnes ayant des antécédents familiaux positifs de DT2 ont plus de chances de développer la maladie, avec un risque d'environ 30% si un parent est atteint et 70% si les deux parents le sont. Les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance plus élevé que les jumeaux dizygotes. L'obésité est également un facteur de risque important pour le DT2. Le traitement médical de l'insuffisance en insuline ou de l'augmentation des besoins en insuline peut être assuré par l'utilisation de l'insuline. (Ali et al., 2013)

### **I.4.2 L'activité physique**

La prévention primaire du diabète de type 2 (DT2) peut être effectuée grâce à des interventions non pharmacologiques telles que l'activité physique (AP), qui peut être appliquée dans un contexte de soins de santé primaires. L'exercice est bénéfique pour améliorer les niveaux de glycémie chez les personnes diabétiques et non diabétiques. Les pauses d'AP pendant la position assise réduisent la glycémie prandiale, l'insuline et les triacylglycérols, avec une meilleure réduction glycémique chez les personnes ayant un indice de masse corporelle

élevé. Il est également important d'intégrer l'alimentation et l'AP pour améliorer le diabète, ce qui peut aider à prévenir ou retarder les complications associées au diabète. (Wake et al., 2020)

### **I.4.3 L'obésité**

La forte corrélation entre le surpoids et l'obésité avec le diabète de type 2 (DT2). L'obésité est considérée comme le principal responsable de la résistance à l'insuline, qui est un élément clé dans le développement de la maladie. L'obésité est particulièrement problématique chez les enfants obèses ayant un poids, une taille et un tour de taille élevés.

Les recherches ont montré que l'obésité est liée à la résistance périphérique à l'insuline, aux antécédents familiaux de DT2 et à certains groupes ethniques. Les enquêtes STEPS de l'Organisation mondiale de la santé ont révélé une prévalence croissante de l'obésité et du DT2 dans le monde, soulignant l'importance de la prévention et de la gestion du poids pour réduire les risques de DT2.(Chobot et al., 2018)

### **I.4.4 L'Hypertension artérielle**

On ne saurait trop insister sur l'importance du contrôle de la tension artérielle pour prévenir les complications liées au diabète, qu'elles soient macrovasculaires ou microvasculaires. Les preuves montrent qu'une réduction de la pression artérielle peut réduire le risque d'accident vasculaire cérébral, de décès liés au diabète et de rétinopathie. L'étude prospective sur le diabète du Royaume-Uni a révélé que des réductions significatives de la pression artérielle systolique pouvaient être bénéfiques pour les patients atteints de diabète. Les lectures de tension artérielle cible recommandées sont inférieures à 150/85 mm Hg, et une réduction de la pression artérielle systolique peut être bénéfique même à des niveaux aussi bas que 120 mm Hg. (Naha et al., 2000)

### **I.4.5 La Sédentarité**

L'association entre le temps sédentaire et le risque de développer l'obésité ou le diabète de type 2, Des études ont montré que l'augmentation du temps passé en position assise peut doubler le risque de diabète. Chaque heure passée à regarder la télévision peut augmenter de 3,4% le risque de développer un diabète sur 3,2 ans.

Les recommandations actuelles visant à limiter le temps de sédentarité en faveur de la position debout et du mouvement sont basées sur des essais à court terme montrant des effets métaboliques bénéfiques. L'article souligne également que la relation entre la sédentarité et

l'obésité/diabète est bidirectionnelle. Enfin, l'article rapporte que la dépense énergétique est plus élevée en position debout et en marchant qu'en étant assis à un bureau. (Kolb et al., 2017)

#### **I.4.6 Les excitants**

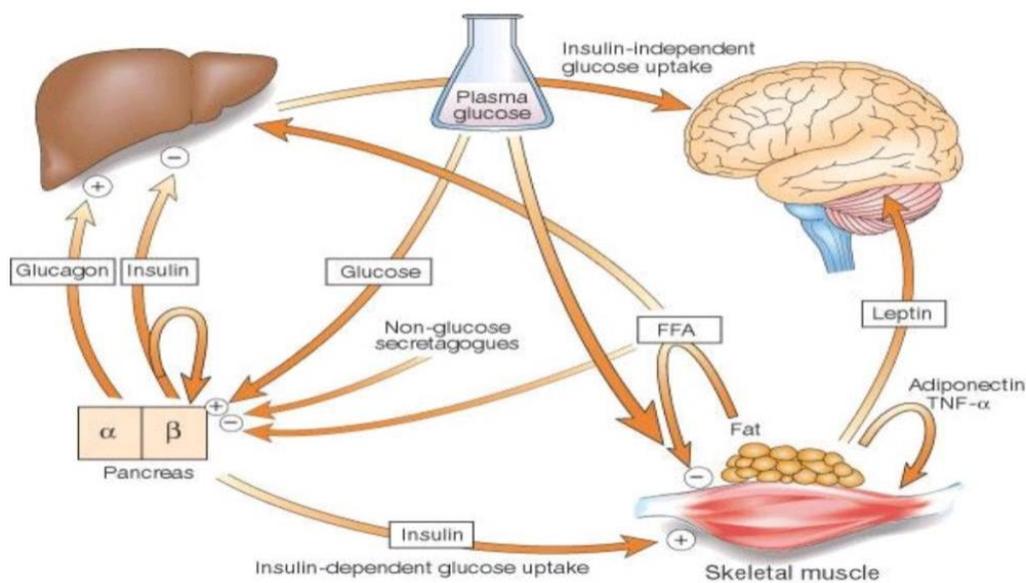
En évidence l'impact de certains comportements sur le risque de développer un diabète de type 2. La consommation de café est associée à une réduction du risque, avec une relation dose-réponse inverse, de 25 à 30 % inférieur pour trois tasses ou plus par jour. Une consommation modérée d'alcool (1 à 2 verres par jour) peut réduire le risque d'environ 20 %, mais peut-être seulement chez les femmes et non dans les populations asiatiques. En revanche, l'exposition passive et active à la fumée de cigarette est associée à un risque accru de DT2 par rapport aux non-fumeurs. (Kolb et al., 2017)

### **I.5 La physiopathologie du diabète**

Le diabète type 2 caractérisé par une mauvaise utilisation d'insuline par les cellules ou une production insuffisante d'insuline qui appelle "l'insulinopénie" est responsable d'une hyperglycémie par trois mécanismes : une accélération de la glycogénolyse (dégradation du glycogène en glucose), une diminution de l'utilisation tissulaire de glucose, et une augmentation de la néoglucogénèse (Meyer et al., 1998).

L'hyperglycémie cause une présence de glucose dans les urines, c'est une "glycosurie" avec une diurèse qui est responsable de pertes majeurs de sodium, potassium, phosphore et d'eau dans les urines qui provoque une déshydratation et une diminution de volume de sang qui travers les reins qui conduisent à une diminution de l'élimination des déchets produits par les organes lors de leur fonctionnement (diminution de l'exécution rénal). (Yang et al., 2007)

Le diabète de type 2 se caractérise par deux anomalies majeures : une diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles (foie et muscle squelettique) (résistance à l'insuline) et une diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type 2 est également associé à une augmentation de la sécrétion de glucagon, qui est souvent négligée mais qui a des implications importantes pour la production hépatique de glucose, caractérisée par une diminution de l'utilisation du glucose. Cela résulte de défauts de signalisation de l'insuline secondaires à un dysfonctionnement du tissu adipeux. Le diabète de type 2 ne se développe jamais tant que les cellules  $\beta$  pancréatiques peuvent compenser la résistance à l'insuline en augmentant la sécrétion d'insuline. (GIRARD., 2006)



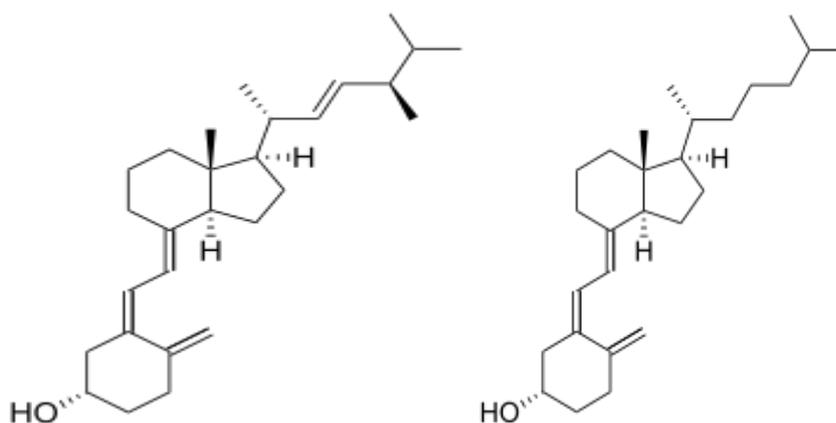
**Figure 1: Mécanisme de résistance a l'insuline. (Saltiel et al., 2001)**

Mécanisme de résistance à l'insuline. L'insuline est sécrétée par les cellules B pancréatiques en présence du principal stimulant, le glucose. Favorise l'absorption du glucose dans les muscles et réduit la gluconéogenèse hépatique. La résistance à l'insuline correspond à un excès de masse grasse et à une libération excessive d'acides gras libres, réduisant ainsi cette captation du glucose dans le muscle, limitant sa capacité à inhiber la gluconéogenèse et inhibant directement l'augmentation de la sécrétion pancréatique d'insuline. Le tissu adipeux sécrète également des adipokines, notamment de la leptine. La leptine est principalement impliquée dans la régulation de la prise alimentaire au niveau hypothalamique. (Saltiel et al., 2001)

### II.3.1 La vitamine D

#### II.1 La définition de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle à la santé des os et à de nombreux autres processus biologiques. Elle existe sous deux formes principales : la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalficérol). La vitamine D2 peut être obtenue à partir de sources végétales telles que les champignons, tandis que la vitamine D3 est produite par la peau lorsqu'elle est exposée aux rayons UVB du soleil et peut également être obtenue à partir de sources alimentaires telles que les poissons gras, les œufs et les produits laitiers enrichis. Une fois produite ou ingérée, la vitamine D est métabolisée dans le foie et les reins en une forme active qui régule l'absorption du calcium et du phosphore dans l'intestin. Des recherches récentes ont montré que la vitamine D peut jouer un rôle dans la régulation du système immunitaire, dans la prévention de certaines maladies chroniques et dans la santé cognitive. (Holick et al., 2017)



Ergocalciferol (Vitamin D2)

Cholécalficérol (vitamin D3)

**Figure 2: Structure chimique des vitamines D2 et D3. (Landrier., 2014)**

#### II.2 La source de vitamine D

La vitamine D est unique parmi les vitamines car elle peut être apportée de deux manières différentes.

- Source endogène (la synthèse cutanée) : La grande majorité (80-90%) de la vitamine D est produite dans la peau grâce à la biosynthèse cutanée, qui est déclenchée par l'exposition aux rayons UVB du soleil. (Briot et al., 2009 ) (Holick et al., 2007).

Lorsque le précurseur 7-DHC présent dans la peau est exposé aux rayons UVB, il se transforme en pré-vitamine D<sub>3</sub>(Fig.2), qui subit ensuite une isomérisation thermique pour devenir de la vitamine D<sub>3</sub>. Cette réaction est thermosensible et peut être réversible. La vitamine D<sub>3</sub> formée peut être libérée dans la circulation sanguine, retourner à son état antérieur ou générer d'autres produits inactifs sous l'effet de la chaleur. (Holick et al., 2007) .L'exposition au soleil ne provoque pas d'excès de vitamine D car la pré-vitamine D<sub>3</sub> et la vitamine D<sub>3</sub> produites au-delà d'un certain seuil seront transformées en composés inactifs. La concentration sérique de vitamine D<sub>3</sub> atteint son maximum 24 à 48 heures après une exposition aux UV, puis diminue exponentiellement avec une demi-vie de 36 à 78 heures, et la vitamine D<sub>3</sub> est stockée dans le tissu adipeux pour une utilisation ultérieure.

- Source exogène (alimentaire) : La vitamine B<sub>2</sub> est principalement obtenue à partir de sources alimentaires comme la levure, les champignons et les plantes. Cependant, l'apport alimentaire de vitamine B<sub>2</sub> ne suffit pas pour répondre aux besoins de l'organisme. (Cogan et al., 2011). La vitamine D est présente en quantité limitée dans le lait entier et dans le lait maternel, dépendant du statut vitaminique de la mère. Les quantités de vitamine D dans les aliments et les médicaments sont mesurées en Unités Internationales (UI) ou en microgrammes (µg).

## **II.3 Le métabolisme de la vitamine D – Régulation**

### **II.3.1 La Biosynthèse**

Les deux formes de vitamine D nécessitent deux hydroxylations successives dans le foie et les reins pour devenir actives, et leur métabolite actif est le calcitriol, qui est considéré comme la vitamine D active. ( Holick., 2007)

### **II.3.2 Le Transport**

La biodisponibilité et le transport de la vitamine D varient selon son origine et la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> absorbée dans l'intestin grêle est incorporée aux chylomicrons et aux VLDL pour être transportée via le système lymphatique. (Mallet et al., 2010)

L'absorption de la vitamine D n'est pas seulement passive mais est également influencée par des transporteurs de cholestérol, et peut être affectée par la malabsorption des lipides. La vitamine D synthétisée dans la peau est transportée par une protéine vectrice appelée VDBP ou DBP. (Speeckaert et al., 2006) (Haddad et al., 1993)

Les vitamines D2 et D3 sont principalement transportées dans la circulation sanguine liées à la DBP à environ 85 %, ainsi qu'à des lipoprotéines et à l'albumine, jusqu'au foie.

### **II.3.3 L'Hydroxylation hépatique**

La première hydroxylation de la vitamine D se produit dans le foie sur le carbone C25 de la molécule, produisant deux formes de 25-hydroxyvitamine D, la 25(OH)D3 et la 25(OH)D2, par la famille d'enzymes hépatiques de la famille des cytochromes P450, notamment la CYP2R1 et la CYP27A1. (Tissandié et al., 2006)

L'enzyme CYP27A1, également connue sous le nom de 25-hydroxylase, joue un rôle crucial dans le métabolisme de la vitamine D. Cette enzyme est responsable de l'hydroxylation hépatique de la vitamine D, produisant ainsi le calcidiol, qui est la principale forme circulante de la vitamine D. Cependant, bien que biologiquement peu active en raison de sa faible capacité de liaison au récepteur de la vitamine D (VDR) (Briot et al., 2009), le calcidiol est une forme de stockage ou de réserve de vitamine D présente dans le tissu adipeux (34%), le sérum (30%), le foie et le muscle. En conséquence, l'enzyme CYP27A1 joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme de la vitamine D et de ses formes de stockage dans le corps. (Heaney et al., 2009)

La 25(OH)D, forme de stockage de vitamine D, peut être mobilisée pendant plusieurs mois avec une demi-vie de 3 à 4 semaines, grâce à sa forte affinité avec la protéine porteuse, la DBP. (Speeckaert et al., 2006)

### **II.3.4 L'oxydation rénale**

Les dérivés 25-hydroxylés sont transportés par la protéine plasmatique DBP jusqu'au rein, où ils pénètrent dans les cellules du tube contourné proximal via la mégaline et la cubiline. (Nykjaer et al., 1999). La mégaline joue un rôle dans la conversion intracellulaire de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D et une fois endocytée, la 25(OH)D est libérée dans les lysosomes où elle peut atteindre les mitochondries pour subir sa deuxième hydroxylation en 1,25(OH)2D grâce à la 25-hydroxyvitamine D-1- $\alpha$ -hydroxylase. (Dusso et al., 2005)

La CYP27B1 est une enzyme qui hydroxyle la 25(OH)D en 1,25(OH)2D, régulée par les hormones phosphocalciques, et le calcitriol exerce ses fonctions en se liant au récepteur VDR, 500 fois plus actif que la 25(OH)D. (Mallet et al., 2010)

La forme active de la vitamine D, le calcitriol, est transportée liée à la protéine plasmatique DBP vers les tissus cibles, avec une affinité de liaison décroissante de 25(OH)D >

24,25(OH)2D > 1,25(OH)2D > vitamine D native. (Speeckaert et al., 2006). La DBP est présente en excès par rapport aux métabolites de la vitamine D, elle circule à 97 % sous forme libre, représente une forme de stockage de la vitamine D et sa concentration est étroitement régulée.

### II.3.5 La synthèse extra-rénale

Des tissus possèdent leur propre  $1\alpha(\text{OH})$ ase et sont donc capables de produire de la 1,25(OH)2D à partir de la 25(OH)D qui pénètre à l'intérieur de leurs cellules, contribuant peu à la formation de 1,25(OH)2D plasmatique. (Souberbielle et al., 2010)

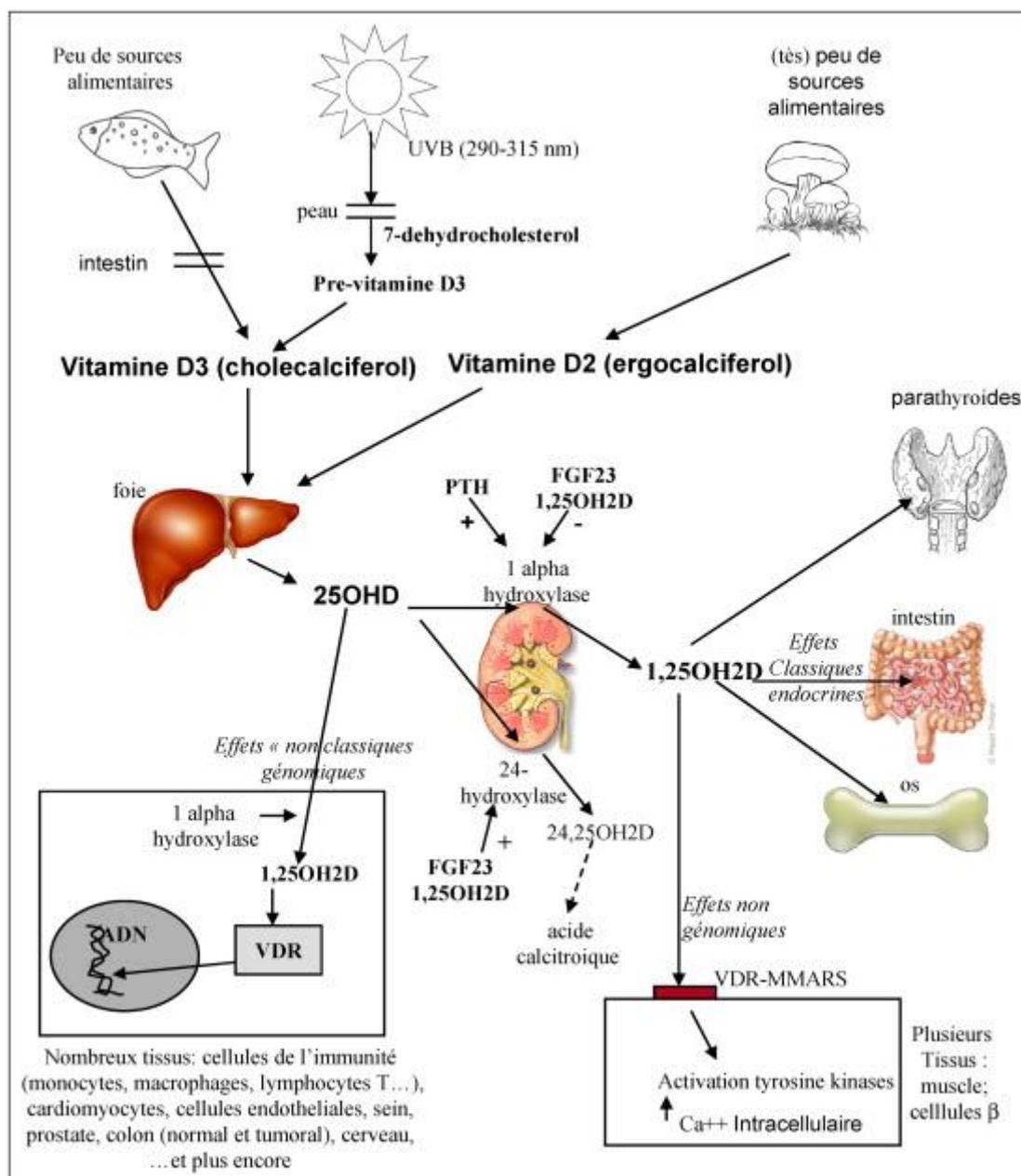


Figure 3: Métabolisme de la Vitamine D (Souberbielle et al., 2013)

## II.4 Le catabolisme de la vitamine D

L'enzyme CYP24A1 est une 24-hydroxylase mitochondriale qui inactive la vitamine D en convertissant le calcitriol et le calcidiol par hydroxylation et clivage oxydatif de la chaîne latérale. (Jones et al., 2012)

L'enzyme d'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1, limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cibles, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme. (Mallet et al., 2010 ; Souberbielle et al., 2013)

La vitamine D et ses métabolites sont éliminés par voie fécale ou rénale et des mutations bi-alléliques de CYP24A1 peuvent entraîner des taux élevés de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. (Holick et al., 2007)

## II .5 Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D

Il est double : une action « génomique » et une action « non génomique ».

### II.5.1 Action génomique

La vitamine D active, le calcitriol, agit par le mode d'action "génomique" en se fixant sur le récepteur spécifique VDR, formant un hétérodimère avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR) qui se fixe sur les séquences promotrices de l'ADN des gènes cibles régulant leur transcription.

- Les polymorphismes du VDR

Le VDR est présent dans plus de trente tissus chez l'homme et son gène est situé sur le chromosome 12q13, comportant six régions promoteurs et huit exons de 2 à 9. Le polymorphisme génétique du VDR est un facteur de susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D. (Uitterlinden et al., 2004).

La présence ou l'absence de certains sites de restriction sur l'ADN du VDR est un exemple qui illustre cette idée.

Pour illustrer, on peut citer la présence ou l'absence de certains sites de restriction sur l'ADN du VDR. (Bsm1, Fok1, site PolyA, Apa1) Affecter la vulnérabilité individuelle à développer un mélanome malin (Hutchinson et al., 2000), un cancer du sein (Lundin et al., 1999) (Curran et al., 1999), ou un cancer de la prostate (Habuchi et al., 2000).

## **II.5.2 Action non génomique**

La vitamine D agit rapidement sur les cellules cibles en moins d'une heure en activant des voies de signalisation variées. Un récepteur fonctionnel de la vitamine D (VDR) peut être détecté à la membrane cellulaire dans des structures appelées cavéoles. La forme 6-s-cis de la vitamine D est responsable des effets non génomiques rapides, tandis que la forme 6-s-trans est impliquée dans les effets génomiques. (Norman et al., 1997)

Des agonistes ont été synthétisés pour induire des effets rapides non génomiques de la vitamine D, mais leur rôle est encore mal compris et la plupart des effets rapides nécessitent la présence du VDR.

## **III Le chrome**

### **III.1 Définition du chrome**

Le chrome est un élément chimique de symbole Cr et de numéro atomique 24. Il appartient à la famille des métaux de transition et se trouve dans la nature principalement sous forme de minerais tels que la chromite. Le chrome est un métal dur, gris argenté, qui est résistant à la corrosion et possède de bonnes propriétés de conductivité thermique et électrique.

Le chrome a des propriétés chimiques et organiques importantes pour l'organisme. Il est considéré comme un oligo-élément essentiel, nécessaire à plusieurs processus biologiques dans le corps, notamment à la régulation du métabolisme des glucides et des lipides. Le chrome est également un cofacteur de l'insuline, une hormone qui régule la glycémie en permettant l'absorption du glucose dans les cellules. En plus de son rôle dans le métabolisme des glucides, le chrome est également impliqué dans la synthèse des acides gras et dans le métabolisme des protéines. Bien que le corps n'ait besoin que de très faibles quantités de chrome, il est important d'obtenir suffisamment de cet oligo-élément dans l'alimentation pour maintenir une santé optimale. Les mécanismes précis de l'action du chrome ne sont pas encore entièrement compris, mais son importance dans la régulation du métabolisme est clairement établie. (Vincent et al., 2019).

### **III.2 Sources alimentaires de chrome**

Presque tous les aliments contiennent des quantités limitées de chrome, mais certains aliments tels que les foies d'animaux, les œufs, la viande de bœuf, les produits céréaliers complets, les pommes de terre, ainsi que certains fruits et légumes, sont des sources

relativement riches de ce minéral . European Food Safety Authority (EFSA). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. (EFSA Journal., 2014 )

**Tableau 1: La quantité du chrome dans les aliments. (EFSA Journal., 2014)**

	Teneur en chrome en microgrammes (µg) pour 100 g d'aliment
<b>Ail séché</b>	60
<b>Brocoli</b>	18,3
<b>Muffin à la farine complète</b>	8
<b>Jus de raisin</b>	3.3
<b>Viande de bœuf</b>	2.4
<b>Poitrine de dinde</b>	2.4
<b>Pomme de terre en purée</b>	2
<b>Haricot vert</b>	1.6
<b>Banane</b>	1
<b>Jus d'orange</b>	0.8
<b>Pomme</b>	0.7

### **III.3 Rôle physiologique du chrome**

Il existe une grande popularité pour l'utilisation du chrome comme complément alimentaire en raison de sa prétendue capacité à réguler le métabolisme des glucides et des lipides. Cependant, il est important de noter que le chrome ne régule pas ces processus de manière exhaustive.

Le chrome a pour effet de limiter la production de tissus gras, réduire le taux de cholestérol total et augmenter le taux de cholestérol "bon" (HDL). Une insuffisance de chrome pourrait potentiellement augmenter la quantité de graisses nocives dans le sang, entraînant la formation de plaques d'athérome dans les vaisseaux sanguins. Ces plaques sont connues pour obstruer les artères, ce qui représente la principale cause des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires. (McIver et al., 2015)

Le chrome trivalent est un oligoélément essentiel qui est crucial pour maintenir l'homéostasie glucidique en potentialisant l'effet de l'insuline. Une carence en chrome due à une consommation excessive de sucres peut entraîner une baisse de la sensibilité à l'insuline. Maintenir un statut optimal en chrome est donc essentiel pour prévenir le syndrome métabolique, le diabète et les maladies cardiovasculaires, en particulier chez les groupes à risque tels que les sujets âgés, ceux atteints de syndrome métabolique, les sujets obèses et les diabétiques de type 2. Cependant, l'optimisation des doses et des formes de suppléments de chrome reste un sujet de recherche en cours. (Roussel et al., 2005)

Lorsqu'il y a une résistance à l'insuline, le corps a tendance à stocker plus de graisses car cette hormone favorise la production de tissus graisseux. D'un autre côté, le chrome a la capacité d'accroître la masse musculaire, qui est le principal brûleur de calories dans le corps. Ainsi, plus on a de muscles, plus notre métabolisme est élevé et plus notre corps brûle de calories, même au repos. (McIver et al., 2015)

### **III.4 Les risques de sous-dosage et de surdosage du chrome**

#### **a- Les risques en cas de carence**

Quelques cas de déficit, associés à un taux de chrome sanguin très bas, ont été suspectés chez des personnes malades, nourries exclusivement et durablement par voie parentérale (par perfusion). Ces dernières ont développé des manifestations du diabète : glycémie trop élevée, présence de glucose (sucre) dans les urines, perte de poids, ainsi que des troubles neurologiques. Chez certaines d'entre-elles, les symptômes ont disparu après une supplémentation en chrome. (EFSA Journal., 2014)

Avec l'âge, la concentration de chrome dans le sang a tendance à diminuer. (Cynober et al., 2000) , Les apports recommandés en chrome augmentent avec l'âge pour compenser la diminution de sa concentration dans le sang. Chez les adultes jeunes, les apports recommandés sont d'environ 60 µg/j, alors qu'ils atteignent 125 µg/j chez les personnes âgées. (Roussel et al., 2007) .La quantité de chrome consommée diminue avec l'âge et une personne de 70 ans ne

consomme en moyenne que 40 µg/j de chrome ( Davies et al., 1997).Selon les recommandations, il est conseillé de prendre des compléments de chrome pour les personnes diabétiques et les personnes de plus de 60 ans, car la consommation de chrome diminue avec l'âge. Il est recommandé de prendre une gélule par jour, ou jusqu'à 3 gélules par jour selon les conseils de votre médecin.

### **b- Les risques en cas d'excès**

Certaines études ont été menées pour examiner les effets d'une consommation élevée de chrome provenant de suppléments. Les résultats ont montré que des apports jusqu'à 1 000 µg par jour n'ont pas entraîné d'effets indésirables chez les participants. Cependant, il convient de noter que ces études ont été menées sur des périodes relativement courtes, et il est donc possible que des effets indésirables apparaissent à long terme.

Malgré cela, il n'existe pas de limite de sécurité établie pour le chrome par les organismes de réglementation tels que l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) ou l'Institut de médecine (IOM). Cela peut s'expliquer par le fait que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour établir une limite de sécurité pour le chrome. Par conséquent, il est important de consommer cet oligo-élément dans des quantités modérées et dans le cadre d'une alimentation équilibrée pour éviter toute surconsommation potentiellement dangereuse.(Martin et al., 2001 ; EFSA Journal., 2014 ; National Academy Press., 2001)

## **III.5 Effets secondaires et contre-indications**

Bien que le chrome soit un oligo-élément essentiel pour l'organisme, il est important de prendre en compte certaines précautions lors de la prise de suppléments de chrome. En effet, les personnes souffrant de problèmes hépatiques ou rénaux devraient éviter de prendre des suppléments de chrome, car cela pourrait avoir des effets négatifs sur leur santé. De plus, il est important de noter que la vitamine C peut augmenter l'absorption du chrome, tandis que le zinc la diminue. Il n'y a pas de risque de surdosage de chrome par la consommation alimentaire, donc il n'y a pas de dose maximale recommandée. Cependant, certains types de chrome industriels peuvent être potentiellement cancérigènes, il est donc recommandé de ne pas dépasser une dose de 120 µg par jour. Il est donc conseillé de consulter un professionnel de la santé avant de prendre des suppléments de chrome, surtout si vous avez des problèmes de santé préexistants. ( McIver et al., 2015)

---

---

*Matériel et*  
*Méthodes*

---

---

## 1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle de type essai clinique, réalisée à l'EPSP Haï zitoune, Ain Temouchent, étalée sur une période de 03 mois (du 03 mars au 28 mai 2023).

Le travail avait pour objectif d'évaluer la glycémie et l'hémoglobine glyquée avant et après supplémentation hebdomadaire en cholécalciférol (200.000UI/ml) pour une durée de sept semaines et une supplémentation journalière d'un complexe de vitamines et d'oligoéléments B1, B2, B6, B8,B9.B12, C , E, du calcium , du zinc, du magnésium , du sélénium et du chlorure de chrome 3 hexa hydrate, pendant un mois. (voir annexe)

Le consentement de tous les patients a été obtenu oralement avant leur participation. Les patients inclus ont répondu à un questionnaire, comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic du diabète et sa durée, les thérapies utilisées, les complications du diabète (voir annexe).

L'étude était réalisée sur des patients présentant un diabète type 2 confirmé. Les critères d'inclusion : un diabète type 2 isolé ou avec d'autres antécédents médicaux (obésité, dyslipidémie, cardiopathie, dysthyroïdie), les critères d'exclusion : un diabète gestationnel, un diabète type 1.

## 2. Variables mesurées

Dans le cadre de cette étude, un bilan biologique a été effectué sur l'ensemble des patients diabétiques, après un prélèvement sanguin à jeun. Ce bilan comprenait plusieurs dosages, dont la glycémie, évaluée par la méthode de la glucose oxydase (point final) et l'hémoglobine glyquée par la méthode de chromatographie liquide. La concentration sérique de 25(OH) vitamine D était évaluée par la méthode d'immuno-chimiluminescence, la créatinine et l'urée étaient évalués à leurs tours pour l'évaluation de la fonction rénale, respectivement par la réaction de jaffée et l'uréase.

Pour le contrôle de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète, selon l'organisation mondiale de la Santé, 2011: Une HbA1c inférieure à 6.5 % est généralement considérée comme un bon contrôle de la glycémie, une HbA1c comprise entre 6.5 % et 7.0 % est considérée comme un contrôle acceptable, mais peut nécessiter des ajustements du traitement pour certains individus. Une HbA1c supérieure à 7.0 % indique un contrôle insuffisant de la glycémie et peut nécessiter des ajustements du traitement pour atteindre des objectifs glycémiques plus stricts. Par ailleurs, la glycémie à jeun a également été mesurée, avec

des valeurs normales comprises entre 0.7 et 1.10 g/l. Un prédiabète : Entre 6.1 mmol/L (1.10g/l) et 6.9 mmol/L (1.25 g/l). Si c'est égal ou supérieur à 7.0 mmol/L (1.26 mg/dL) c'est un diabète selon les recommandations de l'OMS (2021). Les valeurs normales de

La vitamine D sont comprises entre 30 et 100 ng/ml. Un taux sérique de 25(OH) vitamine D entre 20 et 29 ng/ml est considéré comme un déficit en vitamine D, tandis qu'un taux inférieur à 20 ng/ml est considéré comme une carence en vitamine D.

### **3. Analyse statistique**

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne suivies de leurs écarts type (moyenne  $\pm$  écart-type). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%). Nous avons pris comme variables qualitatives: le sexe, l'ancienneté du diabète, les antécédent médicaux, le traitement actuel. Et comme variables quantitatives : l'âge, le poids, les tranches d'âge, le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA1c, le taux de vitamine D.

La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de significativité  $p = 0.05$  . Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives . Les tests étaient réalisés par la version Excel 2007.

---

# *Résultats*

---

Nous avons mené une étude interventionnelle avec deux objectifs principaux. Tout d'abord, nous souhaitions évaluer les niveaux de vitamine D chez des patients diabétiques à l'hôpital d'Ain-Temouchent. Ensuite, nous cherchions à déterminer si la supplémentation en cholécalciférol avec d'autres vitamines et oligoéléments améliorerait la maladie diabétique en réduisant la glycémie, l'hémoglobine glyquée.

## **1. Description de la population selon les mesures anthropométriques**

Nous avons réussi à recruter cinquante patients, mais seulement vingt d'entre eux ont répondu favorablement à l'essai clinique en cours. Dans cette partie de l'étude, nous avons décrit les caractéristiques anthropométriques et biologiques de ces vingt patients. En moyenne, notre population a un âge de  $56.05 \pm 10.30$ , avec environ les deux tiers étant des femmes (Fig. 04). L'âge moyen des femmes est de  $56.43 \pm 11.71$ , tandis que l'âge moyen des hommes est de  $55.17 \pm 6.74$ . La figure 05 présente la répartition des patients par tranches d'âge. (Fig. 05). La répartition des patients selon la tranche d'âge cinquante ans, indique que la majorité des patients sont âgés de plus de 50 ans, représentent 67%, tandis que ceux de moins de 50 ans représentent 33%. (Fig. 06). Dans l'ensemble de la population étudiée, la répartition selon l'âge et le sexe indique que la majorité des femmes ont plus de 50 ans, tandis que la plupart des hommes ont moins de 50 ans. (Fig. 07).

Parmi les patients inclus dans l'étude, nous avons constaté que 60% d'entre eux ont récemment été diagnostiqués avec le diabète. En ce qui concerne leurs antécédents médicaux, nous avons observé que 30% des patients souffrent simultanément de diabète et d'hypertension artérielle. 25% ont une cardiopathie en plus du diabète. Par ailleurs, 10% des patients ont été diagnostiqués avec le diabète, l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques. De plus, 25% sont obèses et hypertendus, 15% des patients présentent à la fois une dysthyroïdie et de l'obésité en plus de leur diabète. Les autres patients, quant à eux, représentant 5% du groupe d'étude présentent des pathologies lourdes à savoir l'hypertension, les cardiopathies, l'obésité et la dysthyroïdie. En ce qui concerne le traitement, nous avons constaté que 65% des patients prennent des antidiabétiques oraux, 25% utilisent de l'insuline et 10% suivent une combinaison des deux traitements. (Tableau 02)

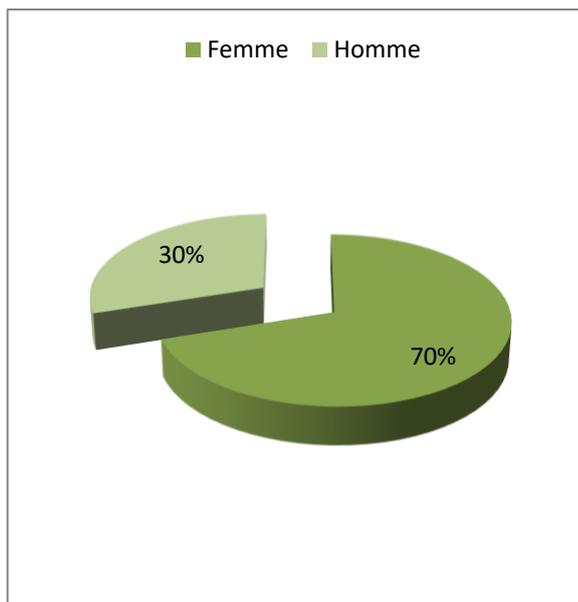


Figure 4: La répartition des patients selon le sexe

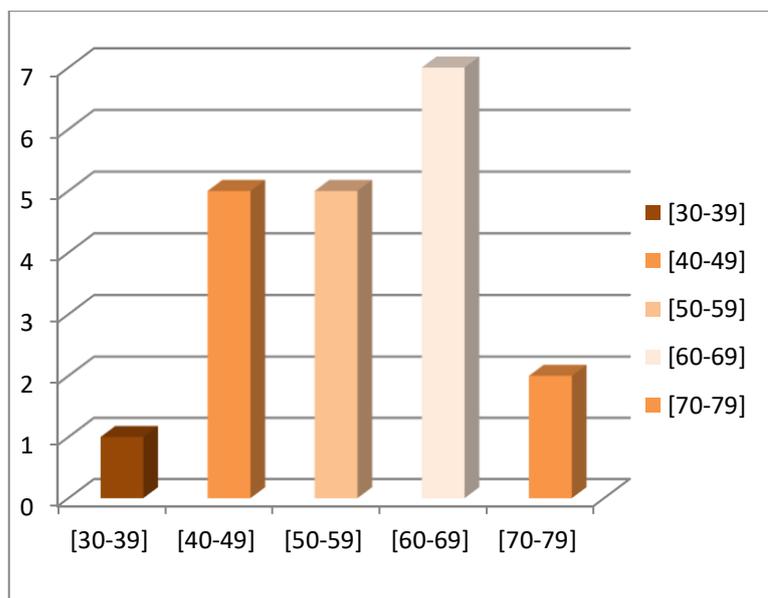


Figure 5: La répartition des patients selon les tranches d'âge

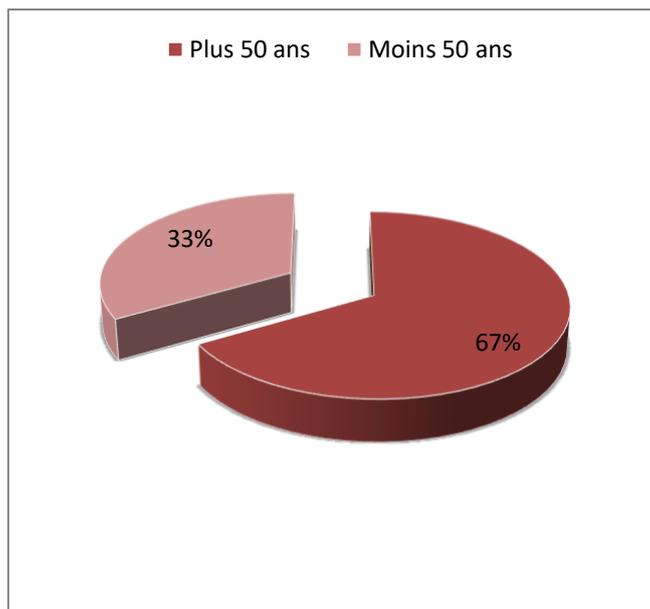


Figure 6: La répartition des patients selon l'âge

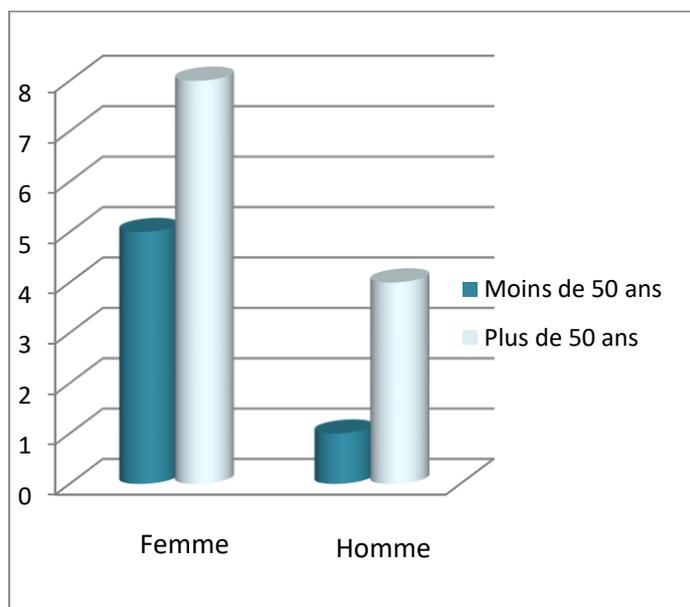


Figure 7: La répartition selon la tranche d'âge et le sexe

**Tableau 2: Description des patients selon les antécédents médicaux, la medication et la durezza du diabete**

Antécédents médicaux		Medication			Anciennete	
		Insuline	ADO	Insuline + ADO	DT nouveau	DT ancien
DT seul	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>65%</b>	<b>10%</b>	<b>60%</b>	<b>40%</b>
DT + HTA	<b>30%</b>					
DT + CP	<b>25%</b>					
DT +HTA+CP	<b>10%</b>					
DT+HTA+Obésité	<b>25%</b>					
DT+obésité+dysthyroidie	<b>15%</b>					
DT+CP+obésité+dysthyroidie	<b>5%</b>					

## 2. Description de la population selon les mesures biologiques :

L'analyse de la répartition des participants de l'étude en fonction du seuil de l'HbA1c révèle que 75 % des patients ont un niveau d'HbA1c supérieur à 7.0 %, environ 20 % de la population présente un niveau d'HbA1c compris entre 6.5 % et 7.0 %, tandis que 5 % affichent une HbA1c inférieure à 6.5 %. Cela est illustré dans la Figure 08.

En se référant à la Figure 09, qui présente la classification basée sur le seuil de la glycémie chez les patients, on constate que 75 % des individus présentent une glycémie normale (inférieure à 1.1 g/L), environ 20 % ont une glycémie comprise entre 1.10 -1.26 g/l), tandis que 5 % affichent une hyperglycémie (supérieure ou égale à 1.6 g/l).

La population étudiée présente une glycémie moyenne de  $1.26 \pm 0.59$  g/l. Le taux moyen d'HbA1c est de  $8.48 \pm 2.22$  %. Les niveaux moyens de créatinine et d'urée sont de  $8.84 \pm 2.05$  mg/l et  $0.29 \pm 0.14$  g/l respectivement.

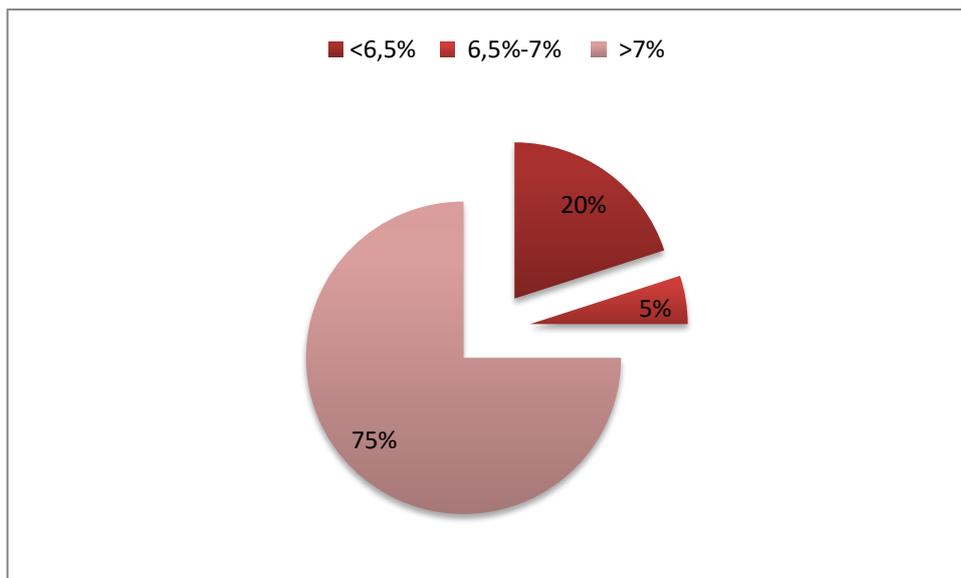


Figure 8: La répartition des patients selon l'équilibre de L'HbA1c

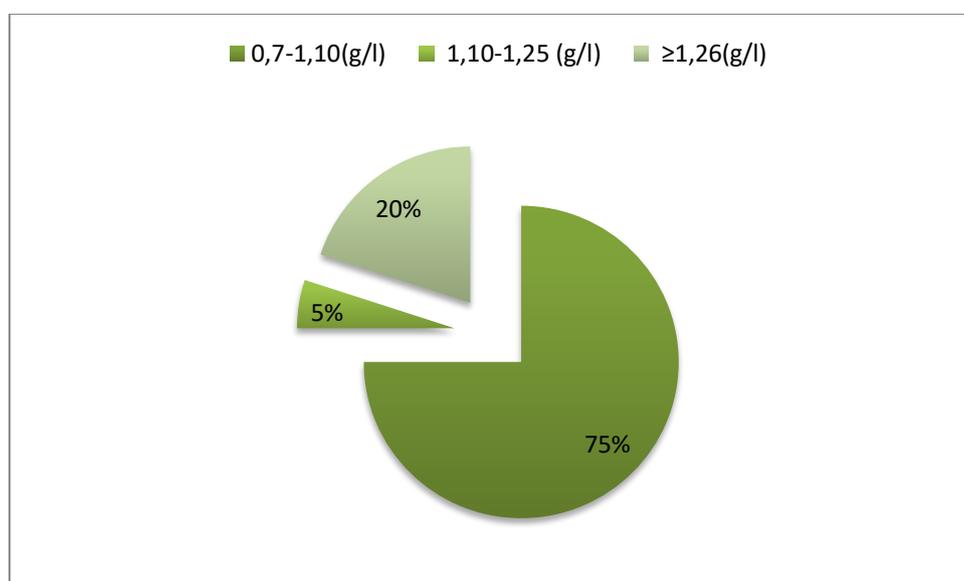


Figure 9: Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie

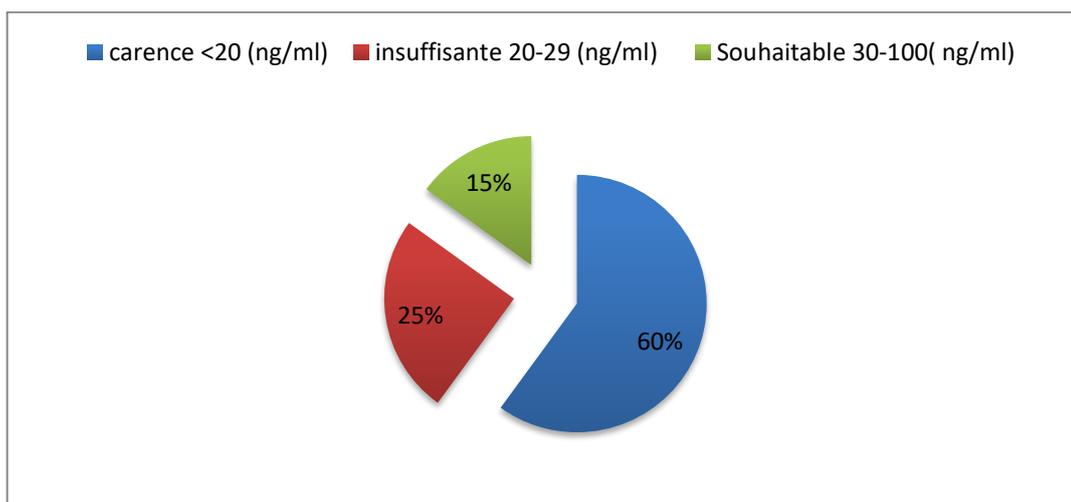
### 3. Le statut de la vitamine D

La population étudiée a présenté une moyenne de vitamine D 25 OH égale à  $19.59 \pm 11.28$  ng/ml avant toute supplémentation, ce qui indique une déficience en vitamine D. En examinant les normes de la vitamine D dans notre population (Fig. 10), nous constatons que la majorité des participants présente une carence en vitamine D, avec un pourcentage de 60 % ayant des niveaux inférieurs à 20 ng/ml. De plus, 25 % des patients ont un taux insuffisant de vitamine D (entre 20 et 30 ng/ml), tandis que 15 % affichent des taux souhaitables (supérieurs à 30 ng/ml). La répartition des patients selon le sexe révèle que tous les hommes présentent une hypovitaminose (niveaux inférieurs à 20 ng/ml), tandis que 79 % des femmes sont concernées

par cette carence (Fig. 11). En analysant la figure 12 qui illustre la répartition des patients en fonction de la durée d'évolution du diabète et du taux de vitamine D, nous observons que les individus atteints de diabète récent sont plus susceptibles de présenter une hypovitaminose (60 %) par rapport à ceux atteints de diabète ancien (40 %).

Le coefficient de corrélation entre la vitamine D et l'HbA1c est de -0.235514, ce qui indique une association négative entre ces deux paramètres. Cette corrélation suggère qu'une augmentation des niveaux de vitamine D est associée à une diminution de l'HbA1c, ce qui peut refléter une amélioration du contrôle glycémique. (Fig. 13)

D'autre part, le coefficient de corrélation entre la vitamine D et la glycémie est de -0.0764547, ce qui indique qu'il n'existe pas de relation significative entre ces deux paramètres. Cela signifie que les niveaux de vitamine D ne semblent pas avoir d'impact direct sur la glycémie. (Fig. 14)



**Figure 10: La répartition des patients selon les taux sanguins de vit D**

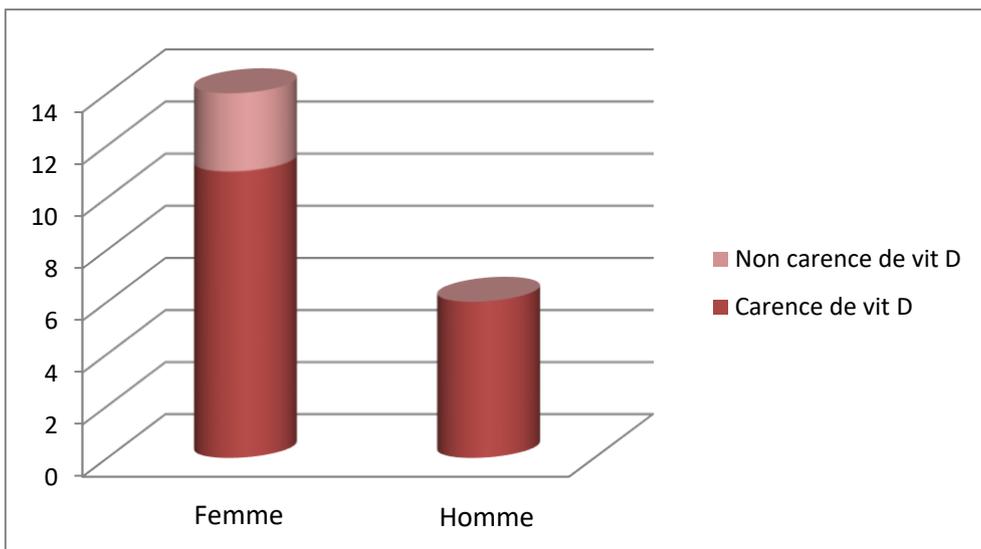


Figure 11: La répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe

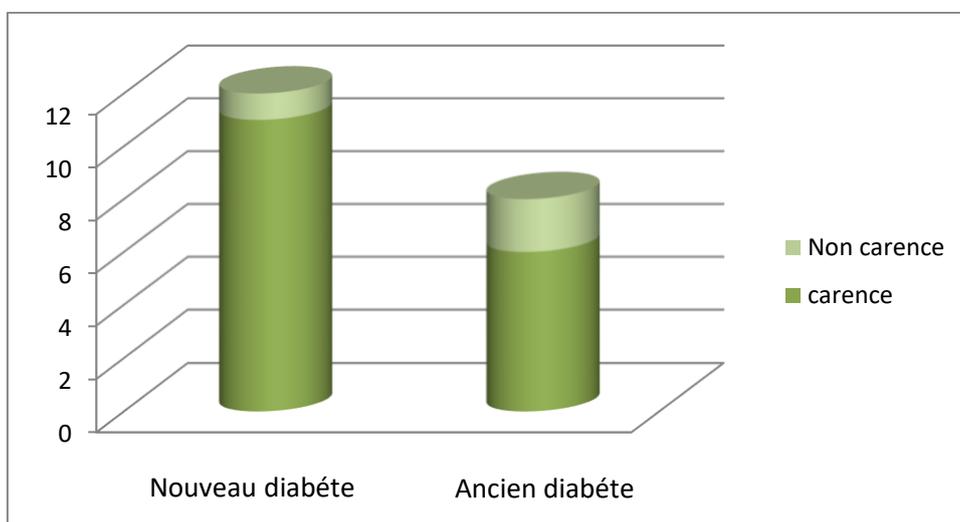


Figure 12: La répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D

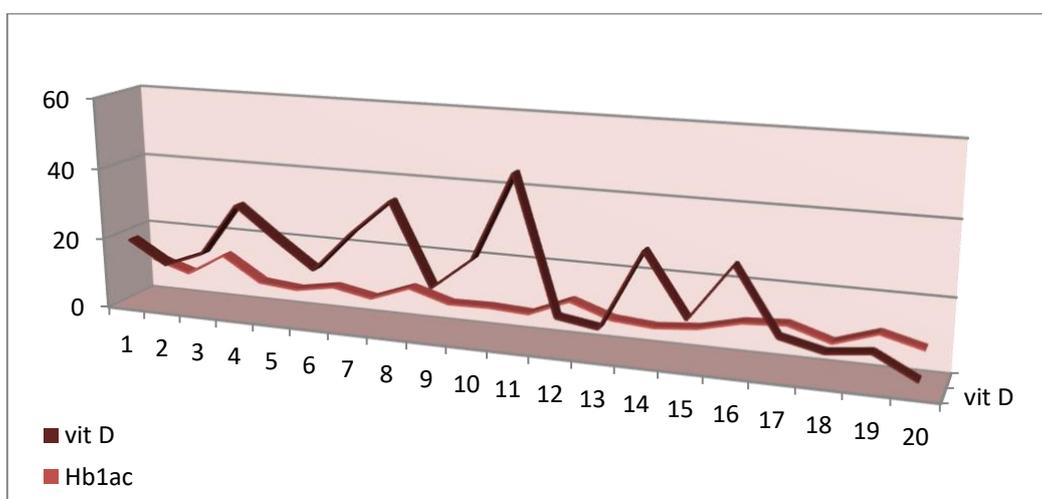


Figure 13: Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et l'HBA1C

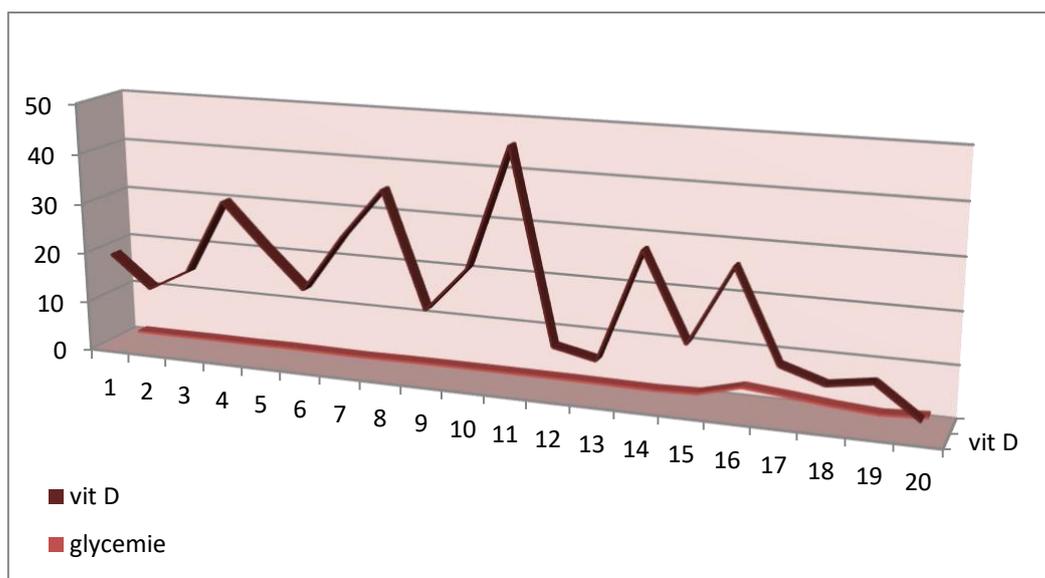


Figure 14: Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et les taux du glycémie

#### 4. Mesures des paramètres biochimiques après la supplémentation vitaminique

Les paramètres biochimiques (glycémie, hémoglobine glyquée et vitamine D) ont été mesurés avant et après une supplémentation en vitamines et en oligoéléments. Les résultats du tableau 03 montrent que

L'HbA1c a montré une différence très significative ( $P : 0.007$ ), passant d'une moyenne de  $8.48 \pm 2.22$  % à  $6.95 \pm 1.07$  % , respectivement. Cela indique une amélioration du contrôle glycémique chez les participants.

En revanche, la glycémie a connu une diminution non significative, passant de  $1.26 \pm 0.59$  g/l à  $1.23 \pm 0.46$ g/l. La différence de moyenne pour l'HbA1c est de  $-2.13$ , ce qui suggère une réduction de ce paramètre après la supplémentation. Le pourcentage de patients présentant des valeurs supérieures à la normale pour l'HbA1c ( supérieur à 7%) est passé de 75 % à 36 % après la supplémentation. 5% des patients avaient une hémoglobine glyquée inférieure a 6.5% , ça a remonté à 37% après supplémentation. De plus, le pourcentage de patients présentant une hyperglycémie est passé de 25 % avant la supplémentation à 50 % après la supplémentation. La vitamine D , est passe de  $19.59 \pm 11.28$  a  $68.35 \pm 24.36$  ng/ml. Ces résultats indiquent que la supplémentation en vitamines et en oligoéléments a eu un impact positif sur la vitamine D et l'HbA1c, avec une augmentation significative de la vitamine D et une diminution significative de l'HbA1c. Cependant, il est important de noter que la diminution de la glycémie n'a pas été statistiquement significative.

Tableau 3: Les moyennes des paramètres biochimiques avant et après la supplémentation

	Avant la supplémentation (n : 20)	Après la supplémentation (n : 11)	
	<b>n=20</b>	<b>n=11</b>	<b>P</b>
Vit D (ng/ml)	19.59±11.28	68.35±24.36	0.00015
Hb1ac (%)	8.48±2.22	6.95±1.07	0.0072
Gly (g/l)	1.26±0.59	1.23±0.46	0.73

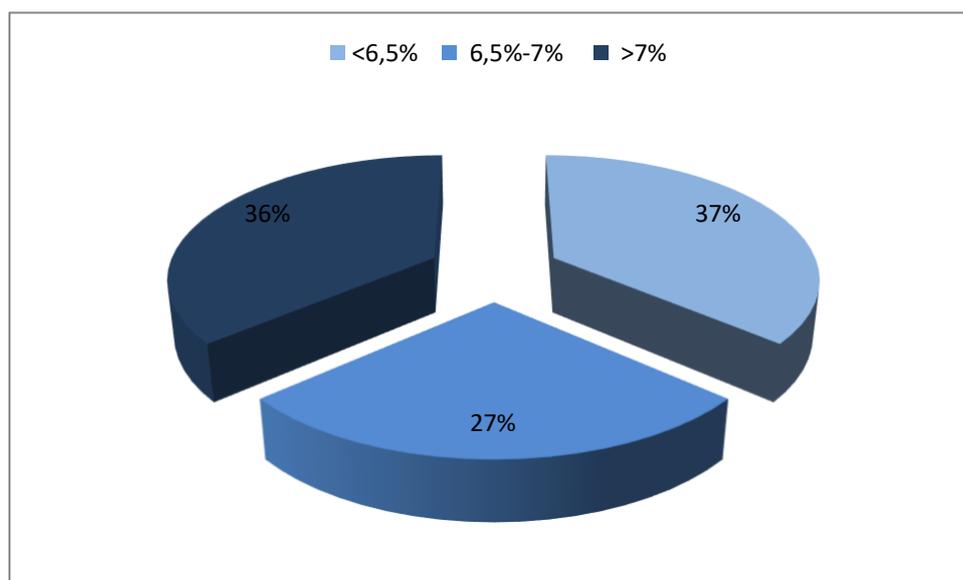


Figure 15: La répartition des patients selon l'équilibre de HbA1c après la supplémentation

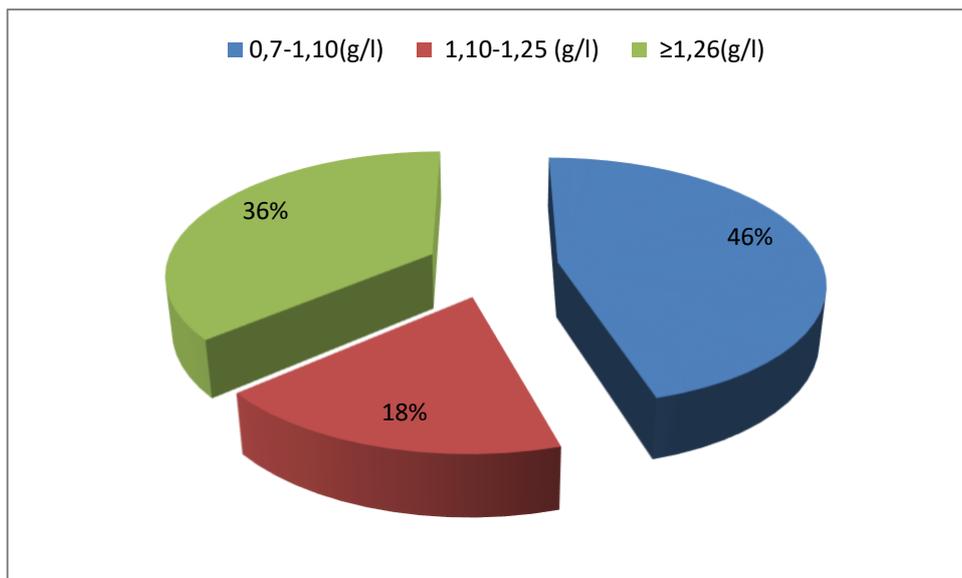


Figure 16: répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie après la supplémentation

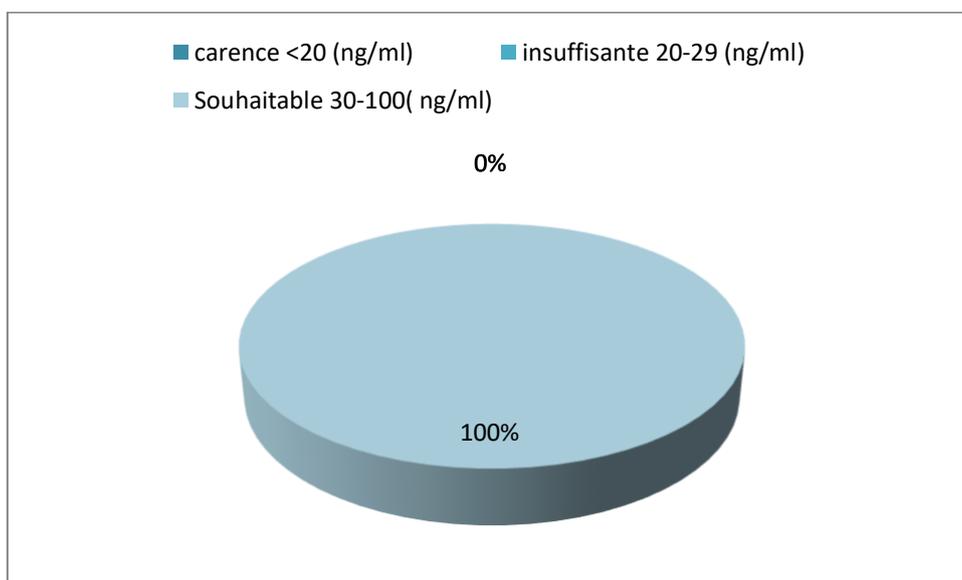


Figure 17: La répartition des patients selon les taux sanguins de vit D après la supplémentation

---

# *Discussions*

---

## Discussions

En vue d'évaluer les niveaux de vitamine D et de voir l'effet de la supplémentation en vitamines et en oligo-éléments sur le profil glycémique chez des patients diabétiques type 2 au service de médecine interne-Ain temouchent, un nombre de 20 patients atteints de diabète étaient collectés , nous avons analysé les paramètres glycémiques (glycémie et hémoglobine glyquée) avant et après supplémentation. En examinant les normes de la vitamine D dans notre population nous constatons que 60% des participants présente une carence en vitamine D ( $\leq 20$  ng/ml) , 25 % des patients ont un taux insuffisant de vitamine D (entre 20 et 30 ng/ml), . Nous avons trouvé que la vitamine D basale avait pour moyenne  $19.59 \pm 11.28$  ng. Nos patients présentent une carence ou une insuffisance en vitamine D ce qui rejoint d'autres études, qui ont confirmé l'hypovitaminose chez le diabétique, (Suzuki et al., 2006 ; Nobécourt et al ., 2010 ; Yu et al., 2012. ; Oueslati et al ., 2015 ; Safi et al. 2015 ; Ait-Aberahmane et al ., 2016 ; Fondjo et al., 2017)

Une étude à la Faculté de Médecine d'Alger a examiné la prévalence du déficit en vitamine D chez les patients diabétiques de type 2. L'étude a inclus 290 patients âgés de plus de 40 ans et s'est déroulée sur une période de 6 mois, les résultats ont montré une forte prévalence d'hypovitaminose D, avec 87.2% des patients présentant un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml. (Ait-Aberahmane et al ., 2016). Une équipe coréenne a trouvé, dans une population comprenant 276 patients DT2, une concentration moyenne de Vit 25OHD de  $12.9 \pm 0.4$  ng/ml, avec une prévalence de la carence en Vitamine D de 98 % (Yue et al., 2012). La concentration moyenne de la Vit 25OHD chez les patients diabétiques était de  $17.0 \pm 7.1$  ng/ml, mais n'était pas statistiquement différente de la population générale ( $17.5 \pm 3.6$  ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D  $< 20$  ng/ml de 70.6 % ( Suzuki et al., 2006). Une carence en vitamine D fut observée chez 92.4 % des cas de diabète de type 2 et chez 60.2 % des témoins non diabétiques. La carence en vitamine D n'était pas significativement associée à l'HOMA- $\beta$  [diabète de type 2 :  $r^2 = 0.0209$ ,  $p = 0,1338$  et témoins :  $r^2 = 0.0213$ ,  $p = 0.2703$ ] et à l'HOMA-IR [diabète de type 2 :  $r^2 = 0.0233$ ,  $p = 0.1132$  et témoins :  $r^2 = 0.0214$ ,  $p = 0.2690$ ] à la fois chez les témoins et chez les cas de diabète. (Fondjo et al., 2017)

Dans une autre étude , la valeur moyenne de la Vit 25OHD est de  $10.95 \pm 6.99$  ng/ ml et 98.1 % des patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D (Safi et al. 2015). Dans une étude tunisienne (Oueslati et al., 2015) le taux moyen de vitamine D était de  $9.31 \pm 7.7$  et 88% des patients présentaient une vitamine D basse. D'autres chercheurs retrouvent également

dans une population diabétique française, une carence en vitamine D (< 30 ng/ml) dans 93 % des cas. (Nobécourt et al., 2010)

L'hypovitaminose D peut être expliquée par l'utilisation médicamenteuse, certains médicaments, comme les corticoïdes au long cours ou les antirétroviraux entraînent le catabolisme de la Vit25OHD et du calcitriol, d'autres entrent en compétition avec son métabolisme qui passe par le CYP450, c'est le cas de certains anticonvulsivants, la Rifampicine, le lithium ainsi que les immunosuppresseurs. L'âge aussi, a son effet, puisque la synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des UVB diminue avec l'âge du fait de la diminution de la concentration de 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme. (Yu et al., 2015 ; Chonchol et al., 2007). Ces études mettent en évidence la fréquence élevée de la carence en vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 et soulignent l'importance de prendre en compte cet aspect dans leur prise en charge thérapeutique. La supplémentation en vitamine D3 peut être envisagée pour corriger cette carence et améliorer le statut de vitamine D chez ces patients. Une supplémentation hebdomadaire de Vitamine D3( 200.000UI/ml) pendant sept semaines , et une prise quotidienne pendant un mois , de compléments alimentaires contenant des vitamines et des oligoéléments , dont principalement le chrome , étaient programmé pour des patients diabétiques type 2.

Après la supplémentation, on a observé une amélioration significative du contrôle glycémique. Le pourcentage de patients avec une hémoglobine glyquée supérieur à 7% est passé de 75% à 36%. De plus, la moyenne de l'HbA1c a également montré une différence significative, passant de 8.48% à 6.95%. 5% des patients avaient une hémoglobine glyquée inférieure à 6.5% , ça a remonté à 27% après supplémentation. En revanche, la glycémie n'a connu qu'une diminution non significative, passant de  $1.26 \pm 0.59$  g/l à  $1.23 \pm 0.46$  g/l . La différence de moyenne pour l'HbA1c est de -2.13. La supplémentation en vitamines et en oligoéléments fut très bénéfique pour la réduction des paramètres glycémiques dans notre étude , ce qui rejoint d'autres études cliniques , systématiques et meta-analytique. (Talaie et al., 2013 ; Lee et al., 2017 ; Li et al., 2018 ; Dipasquale et al ., 2022 )

Une étude iranienne à évaluer l'effet d'une supplémentation orale hebdomadaire de 50 000 unités de vitamine D3 pendant huit semaines sur la résistance à l'insuline chez 100 patients âgés de 30 à 70 ans atteints de DT2, les résultats ont montré des améliorations significatives de la glycémie à jeun (  $138.48 \pm 36.74$  and  $131.02 \pm 39$  mg/dl (P=0.05), de l'insuline  $10.76 \pm 9.46$  and  $8.6 \pm 8.25$   $\mu$ Iu/ml (P=0.028) et de l'indice HOMA-IR  $3.57 \pm 3.18$  and  $2.89 \pm 3.28$  (P=0.008). (Talaie et al., 2013). Une autre étude a montré que chez les patients diabétiques de type 2

présentant une carence en vitamine D, la supplémentation en vitamine D3 a entraîné une amélioration du contrôle glycémique et une réduction de la posologie des médicaments hypoglycémisants. (Hb : passant de 7.6 % ou 60 mmol/mol à 7.1 % ou 54 mmol) , l'utilisation de la metformine, de l'acarbose et de la pioglitazone était significativement plus faible ( $p = 0.037$ ,  $p = 0.048$  et  $p = 0.042$ , respectivement) qu'au début de l'étude dans le groupe de traitement à la vitamine D3. Les unités d'insuline Lispro, Aspart et Glargine étaient inférieures dans le groupe sous vitamine D3 à la fin de l'étude ( $p = 0.031$ ,  $p = 0.037$  et  $p = 0.035$ , respectivement) par rapport au groupe placebo. ( Dipasquale et al ., 2022) . Dans une étude meta-analytique (Li et al., 2018), huit essais portant sur un total de 4 896 sujets avec un DT2. La supplémentation en vitamine D a considérablement réduit le risque de DT2. Un bénéfice a été constaté chez les sujets non obèses (RR 0.73 [IC à 95 % 0.57–0.92]) mais pas chez sujets obèses (RR 0.95 [IC 95 % 0.84–1.08]). La réversion d'un pré diabète à la normo glycémie est survenu chez 116 des 548 (21.2 %) participants a groupe vitamine D. Dans autre revue systématique et méta-analyse, les auteurs ont constaté une réduction modeste mais significative de HbA1c de 0.32% après supplémentation en vitamine D, mais avec une hétérogénéité importante probablement à cause de doses et de durées de traitement variables d'une étude à l'autre. En revanche, ils n'ont trouvé aucun bénéfice de la supplémentation en vitamine D dans l'amélioration du FBG chez les personnes atteintes de type 2 Diabète. Analyses séparées par dose de vitamine D, durée du traitement, statut initial en vitamine D (c.-à-d., insuffisant/déficient vs. plein) et le risque de biais de l'étude (c.-à-d., en excluant les études avec risque élevé de biais) a confirmé le résultat nul dans l'analyse groupée ( Lee et al., 2017 ). Par contre , une autre étude clinique après une supplémentation en vitamine D3 pendant six mois chez des patients obèses atteints de diabète de type 2 avec carence en vitamine D a normalisé le statut de vitamine D et réduit l'incidence de l'élévation de l'hormone parathyroïdienne , mais n'a montré aucun effet sur les paramètres métaboliques tels que la glycémie à jeun, l'HbA1c, le peptide C, la créatinine, le phosphore, la phosphatase alcaline, les lipides, la protéine C-réactive ou la concentration d'hormone stimulant la thyroïde. La dose utilisée était de 6000 UI/ml de vitamine D3 pendant 3 mois, puis de 3000 UI/ml par jour pendant 3 mois. ( sadiya et al ., 2014)

Une équipe mexicaine a montré que la carence en vitamine D est liée à la résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 et que la supplémentation en vitamine D peut améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire les complications du diabète. Des mécanismes biochimiques, tels que l'activation de facteurs de transcription et les effets antioxydants, sont impliqués dans cet effet ( Domingez et al., 2021)

D'autres travaux ont souligné aussi l'impact des oligoéléments comme le chrome, le zinc, le magnésium dans l'amélioration des paramètres glycémiques chez les diabétiques. ( Aldaraoui et al., 2018 ; Imanparast et al., 2019 ; Pedroni et al., 2021).

Une étude avait pour objectif d'évaluer les effets de la supplémentation simultanée en vitamine D3 et en picolinate de chrome (CrPic) sur l'insulinorésistance, la glycémie à jeun, l'hémoglobine A1c, le facteur de nécrose tumorale-alpha et le profil lipidique chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats ont montré que la co-supplémentation en chrome et vitamine D3 était plus efficace pour contrôler l'insulinorésistance et réduire le TNF- $\alpha$  par rapport à la vitamine D3 seule. Les niveaux de glucose à jeun, d'HbA1c et de profil lipidique n'ont pas montré de changement significatif après l'intervention (Imanparast et al., 2019). L'administration quotidienne de 250 mg de magnésium élémentaire a indiqué une amélioration significative de l'HbA1C (8.32 à 7.96 %,  $p < 0.001$ ), des niveaux d'insuline (15.56 à 12.18  $\mu$ UI/mL,  $p < 0.001$ ), de la c-peptide (2.28 à 1.90 ng/mL,  $p = 0,001$ ), de l'index HOMA.IR (6.16 à 4.44,  $p < 0.001$ ) et de l'index HOMA. $\beta$ % (59.99 à 52.37,  $p = 0.036$ ) du groupe d'intervention par rapport au groupe témoin après trois mois d'intervention. (Aldaraoui et al., 2018) . Les personnes atteintes de diabète ont tendance à manquer de chrome, ce qui peut contribuer à leur résistance à l'insuline et à des taux élevés de glucose dans le sang. (Mousa et al., 2018)

Une étude systématique sur plusieurs essais clinique a conclu que la supplémentation en inositols, vitamine D et autres micronutriments tels que le zinc, le chrome et le magnésium, ainsi que l'utilisation de pré/probiotiques, peuvent conduire à une amélioration modeste de la sensibilité à l'insuline. Cependant, il convient de noter que leur utilisation n'est pas recommandée de manière systématique.

Pour atteindre les objectifs souhaités en termes de contrôle métabolique, il est essentiel d'impliquer activement les patients dans l'élaboration d'un plan alimentaire personnalisé, en collaboration avec des professionnels de la santé. Ce plan devrait être associé à une activité physique régulière, visant à atteindre un poids corporel normal et à maintenir un bon contrôle métabolique. (Pedroni et al., 2021).

Cette approche holistique, qui combine une alimentation adaptée, une supplémentation en vitamines et oligoéléments, une activité physique, plus un mental de guérison peut être essentielle pour optimiser la gestion du diabète de type 2. Il est important de souligner que chaque patient est unique et qu'un plan personnalisé tient compte des besoins individuels et des préférences, en tenant compte des recommandations médicales appropriées.

Certaines divergences étaient observées entre les études cliniques, systématiques et méta-analytiques en termes de durée du traitement, de posologie, de saison de l'étude, de localisation géographique, d'âge des patients, d'antécédents médicaux, mode de vie (sédentarité) et aux habitudes alimentaires de et de statut initial des paramètres glycémiques. Ces facteurs semblent jouer un rôle important dans les différences de résultats.

Limits de l'étude : Ces résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine D3 et en compléments alimentaires contenant des vitamines et des oligo-éléments peut être bénéfique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2. Cependant, des études supplémentaires avec un large échantillon sont nécessaire pour confirmer ces résultats et évaluer plus précisément les effets de la supplémentation sur les paramètres glycémiques (Hb glyquée, glycémie a jeun, glycémie postpréandial, insuline)

Quelques différences étaient observées entre les études cliniques, systématiques et méta analytiques. La durée du traitement, la posologie, la saison de l'étude, la localisation géographique, l'âge des patients, les antécédents médicaux, ainsi que le statut basal des paramètres glycémiques, semblent jouer un rôle important de divergence de résultats. L'absence de méthode standardisée pour le dosage de la vitamine D joue aussi un rôle important dans la divergence des résultats. Plusieurs techniques sont utilisées, l'ELISA, la chimiluminescence, la radio-immunologie..., ce qui limitent la comparaison objectives des résultats. La supplémentation en vitamine D 3 (Cholécalciférol), fut bénéfique chez la grande majorité des patients, avec une diminution de la glycémie et augmentation de la Vit-25-OH-D. ce travail, pourra s'achever avec une plus grande quantité d'échantillon et un groupe placebo.1

---

# *Conclusion*

## *Générale*

---

## *Conclusion générale*

En conclusion, les résultats de l'étude mettent en évidence l'impact positif de la supplémentation en vitamines et oligoéléments, notamment la vitamine D, sur la réduction de l'HbA1c chez les patients diabétiques. La carence ou l'insuffisance en vitamine D observée chez une proportion significative des participants a été corrigée grâce à la supplémentation, entraînant une augmentation significative des niveaux de vitamine D dans l'organisme. Cette augmentation de la vitamine D a été associée à une amélioration du contrôle glycémique, comme le suggère la diminution significative de l'HbA1c après la supplémentation. Une réduction moyenne de 2.13% de l'HbA1c a été observée, ce qui indique une amélioration du contrôle à long terme de la glycémie chez les patients diabétiques. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte le statut en vitamine D et l'apport en oligoéléments chez les patients diabétiques, en particulier ceux présentant une carence ou une insuffisance en vitamine D. La supplémentation en vitamines et oligoéléments peut être une approche bénéfique pour aider à réduire l'HbA1c et améliorer le contrôle glycémique chez ces patients. Cependant, il convient de noter que l'effet de la supplémentation sur la glycémie à jeun n'a pas été statistiquement significatif. Cela souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'interaction entre la vitamine D, les oligoéléments et la glycémie chez les patients diabétiques.

En somme, la supplémentation en vitamine D et oligoéléments peut jouer un rôle bénéfique dans la réduction de l'HbA1c chez les patients diabétiques, en complément des mesures de gestion habituelles. Cependant, une approche personnalisée et une surveillance régulière sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et l'adéquation de la supplémentation chez chaque patient.

## *Bibliographie*

ADA : American Diabete Association . ADA Releases 2021 Standards of Medical Care in Diabetes Centered on Evolving Evidence, Technology, and Individualized Care | ADA

A. Martin et al. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Ed Lavoisier, Tec & Doc. 2001.

AIT ABDERRAHMANE SAMIR, 2016, Prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans . Université d'Alger, Faculté de Médecine. (univ-alger.dz)

Abdeselem, H., Melki, A., Ben Amor, N., Denguir, C., Kammoun, I., & Ben Salem, L. (2017, September). Influence de la supplémentation en vitamine D chez des diabétiques type 2 déficitaires en 25 (OH) D. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, p. 404).

Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 4(4), 114.

Angellotti, E., D'Alessio, D., Dawson-Hughes, B., Nelson, J., Cohen, R. M., Gastaldelli, A., & Pittas, A. G. (2018). Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *Journal of the Endocrine Society*, 2(4), 310-321.

Association, A. D. (2021). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement\_1), S7-S14.

Belhadj, M., Lhassani, H., & Khochtali, I. (2019). Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb: état des lieux. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13, eS4-eS7.

Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., ... & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews*, 40(4), 1109-1151.

Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., ... & Roux, C. (2008). Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983), 38(1), 43-54.

Bouillon, R., ... & Farach-Carson, M. C. (1997). Comparison of 6-s-cis-and 6-s-trans-locked analogs of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis-nor 6-s-trans-locked analogs are preferred for genomic biological responses. *Molecular Endocrinology*, 11(10), 1518-1531.

---

CEED :Centre européen d'étude du diabète. Les chiffres du diabète | Centre européen d'étude du Diabète (ceed-diabete.org)

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

Chonchol M, et Scragg R. « 25-Hydroxyvitamin D, Insulin Resistance, and Kidney Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey ». *Kidney International* 71, no 2 (janvier 2007): 134-39. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002002>.

Chobot, A., Górowska-Kowolik, K., Sokołowska, M., & Jarosz-Chobot, P. (2018). Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 34(7), e3042.

Cogan, E. (2011). Vitamin D supplementation: why and how?. *Revue Medicale de Bruxelles*, 32(4), 353-361.

Curran, J. E., Vaughan, T., Lea, R. A., Weinstein, S. R., Morrison, N. A., & Griffiths, L. R. (1999). Association of A vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *International Journal of Cancer*, 83(6), 723-726.

Cynober, L., Alix, E., Arnaud-Battandier, F., Bonnefoy, M., Brocker, P., Cals, M. J., ... & Mirand, P. P. (2000). Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée. *Nutrition clinique et métabolisme*, 14, 3-60.

Dipasquale, V., Presti, G. L., Milani, G. P., Corsello, A., Agostoni, C., & Romano, C. (2022). Vitamin D in Prevention of Autoimmune Diseases. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 27(10), 288.

Davies, S., Howard, J. M., Hunnisett, A., & Howard, M. (1997). Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum samples from 40,872 patients—implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism*, 46(5), 469-473.

Deshpande, A. D., & Harris-Hayes, M. (2008). Schootman: Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *M Phys Ther*, 88, 1254-1264. mondiale de la Santé, O. (2021). Améliorer le sort de toutes les personnes atteintes de diabète cent ans après la découverte de l'insuline: rapport du Sommet mondial sur le diabète.

---

Diabète Québec. Avril 2020. Les autres types de diabète. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/les-autres-types-de-diabete/>

DiabeteQuebec. Mai 2021. Le diabète de grossesse. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/diabete-de-grossesse/>

DiabeteQuebec. Novembre 2021. Le diabète de type 2. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/le-diabete-de-type-2>

Dittas, A. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2017-29.

Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. *Physiology News Magazine*. Age, 16, 19.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2014). Scientific opinion on dietary reference values for chromium. *EFSA Journal*, 12(10), 3845.

Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W. W., Dhatariya, K., ... & Wilson, D. P. (Eds.). (2000). Immune system effects on the endocrine system. *Endotext*.

Fryer, A. A. (2000). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clinical Cancer Research*, 6(2), 498-504.

FoodNutrition Board, Institute of Medicine. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.

Gao, X., Wilde, P. E., Lichtenstein, A. H., Bermudez, O. I., & Tucker, K. L. (2006). The maximal amount of dietary  $\alpha$ -tocopherol intake in US adults (NHANES 2001–2002). *The Journal of nutrition*, 136(4), 1021-1026.

Habuchi, T., Suzuki, T., Sasaki, R., Wang, L., Sato, K., Satoh, S., ... & Kato, T. (2000). Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Research*, 60(2), 305-308.

Haddad, J. G., Matsuoka, L. Y., Hollis, B. W., Hu, Y. Z., & Wortsman, J. (1993). Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *The Journal of clinical investigation*, 91(6), 2552-2555.

- Heaney, R. P., Horst, R. L., Cullen, D. M., & Armas, L. A. (2009). Vitamin D3 distribution and status in the body. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(3), 252-256.
- Huneif, M. A. (2022). Assessment of Knowledge and practice of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) among Primary care physicians in Najran, Saudi Arabia. *Middle East Journal of Family Medicine*, 7(10), 108.
- Holick, M. F. Vitamin D deficiency *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–81 doi: 10.1056. NEJMra070553.
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 153-165.
- Hosseini-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013, July). Vitamin D for health: a global perspective. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 88, No. 7, pp. 720-755). Elsevier.
- Hutchinson, P. E., Osborne, J. E., Lear, J. T., Smith, A. G., Bowers, P. W., Morris, P. N., ... & Fryer, A. A. (2000). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clinical Cancer Research*, 6(2), 498-504.
- J. GIRARD, Institut Cochin, CNRS UMR 8104, INSERM U 567, Université Paris V, Paris ;2006
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics*, 523(1), 9-18.
- Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC medicine*, 15(1), 1-11.
- Lee, C. J., Iyer, G., Liu, Y., Kalyani, R. R., Ligon, C. B., Varma, S., & Mathioudakis, N. (2017). The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(7), 1115-1126.
- Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(3), 375.
- Lee, C. J., Iyer, G., Liu, Y., Kalyani, R. R., Ligon, C. B., Varma, S., & Mathioudakis, N. (2017). The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A

systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(7), 1115-1126.

Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(3), 375.

Lundin, A. C., Söderkvist, P., Eriksson, B., Bergman-Jungeström, M., Wingren, S., & South-East Sweden Breast Cancer Group. (1999). Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Research*, 59(10), 2332-2334.

Mouri, M. I., & Badireddy, M. (2021). Hyperglycemia.[Updated 2020 Sep 10]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP, et al. Vitamin D and chromium in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2018;10(8):E1050. Published 2018 Aug 3. doi:10.3390/nu10081050)

Mathew, P., Thoppil, D., & McClinton, T. (2021). Hypoglycemia (Nursing).

McIver, D. J., Grizales, A. M., Brownstein, J. S., & Goldfine, A. B. (2015). Risk of type 2 diabetes is lower in US adults taking chromium-containing supplements. *The Journal of nutrition*, 145(12), 2675-2682.

Meyer, C., Stumvoll, M., Nadkarni, V., Dostou, J., Mitrakou, A., & Gerich, J. (1998). Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 102(3), 619-624

Mirand, P. P. (2000). Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée. *Nutrition clinique et métabolisme*, 14, 3-60.

Norman, A. W., Okamura, W. H., Hammond, M. W., Bishop, J. E., Dormanen, M. C., Bouillon, R., ... & Farach-Carson, M. C. (1997). Comparison of 6-s-cis-and 6-s-trans-locked analogs of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis-nor 6-s-trans-locked analogs are preferred for genomic biological responses. *Molecular Endocrinology*, 11(10), 1518-1531.

Nykjaer, A., Dragun, D., Walther, D., Vorum, H., Jacobsen, C., Herz, J., ... & Willnow, T. E. (1999). An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub>. *Cell*, 96(4), 507-515.

- Naha, S., Gardner, M. J., Khangura, D., Kurukulasuriya, L. R., & Sowers, J. R. (2021). Hypertension in diabetes. *Endotext* [Internet]
- Nobécourt E, Diedisheim M, Radu A, Rotariu M, Boitard C, Laromiguière M, et al. Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *Diabetes Metab.* mars 2010;36:A62
- Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah N. P228. Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Diabetes Metab.* mars 2015;41:A90-1
- Rajkumar, V., & Levine, S. N. (2022). Latent Autoimmune Diabetes. *StatPearls* [Internet].
- Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 10, 10-366.
- Roussel, A. M., & Anderson, R. A. (2005). Chrome et sensibilité à l'insuline. *Médecine et nutrition*, 41(1), 21-28.
- Roussel, A. M., Andriollo-Sanchez, M., Ferry, M., Bryden, N. A., & Anderson, R. A. (2007). Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *British journal of nutrition*, 98(2), 326-331.
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Microvascular Complications and Type of Treatment. *Endocr J.* 2006 ;53(4):503-10
- Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine Mal Métaboliques.* 2015;(1):67-72.
- Sadiya, A., Ahmed, S. M., Carlsson, M., Tesfa, Y., George, M., Ali, S. H., ... & Abusnana, S. (2015). Vitamin D supplementation in obese type 2 diabetes subjects in Ajman, UAE: a randomized controlled double-blinded clinical trial. *European journal of clinical nutrition*, 69(6), 707-711.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2021). Diabetes Mellitus. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Souberbielle, J. C., Body, J. J., Lappe, J. M., Plebani, M., Shoenfeld, Y., Wang, T. J., ... &

- Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013). Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343-1350.
- Speeckaert, M., Huang, G., Delanghe, J. R., & Taes, Y. E. (2006). Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica chimica acta*, 372(1-2), 33-42.
- Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J. M. A., Aigueperse, J., & Souidi, M. (2006). Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*, 22(12), 1095-1100.
- Talaei, A., Mohamadi, M., & Adgi, Z. (2013). The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 5(1), 1-5.
- Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2), 143-156.
- Vincent, J. B. (2010). Chromium: celebrating 50 years as an essential element?. *Dalton Transactions*, 39(16), 3787-3794.
- Vincent, J. B. (2019). Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Transactions*, 48(19), 6348-6358
- Wake, A. D. (2020). Antidiabetic effects of physical activity: how it helps to control type 2 diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 2909.
- Wimalawansa, S. J. (2012). Vitamin D in the new millennium. *Current osteoporosis reports*, 10, 4-15.
- Yang, L., Zhao, J., Milutinovic, P. S., Brosnan, R. J., Eger, E. I., & Sonner, J. M. (2007). Anesthetic properties of the ketone bodies  $\beta$ -hydroxybutyric acid and acetone. *Anesthesia & Analgesia*, 105(3), 673-679.
- Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K. (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers santé*, 17(1), 15-21.
- Zittermann, A. (2010). Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity reviews*, 9(11), 709-715.

## *Annexe*

Diabetiker :

Composition du diabétiker (est une combinaison spéciale de vitamines, de magnésium minéral et d'oligoéléments (zinc, chrome et sélénium). Les Vitamines du groupe B: B1, B2, B6, B12, acide pantothénique, la biotine et l'acide folique sont essentiels pour le métabolisme des glucides. Ils sont impliqués dans tous les métabolismes importants. Minéraux: Le magnésium, le zinc, le chrome et le sélénium jouent un rôle important dans l'équilibre de la glycémie, soit dans la synthèse ou dans l'efficacité de l'insuline. Le magnésium est bien connu pour son effet positif sur les muscles dont la carence se manifeste souvent en cas de diabète. Les antioxydants: Les vitamines C et E protègent les cellules des réactions néfastes des radicaux libres qui sont augmentés en cas de troubles métaboliques).

### **Questionnaire**

Les paramètres cliniques étudiés sont :

- Nom et prénom
- Âge
- Sexe
- Profession
- Poids Taille BMI
- Durée du diabète type 2
- Antécédents médicaux
- type de traitement actuel
- Complication du diabète