

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 Témouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département Biologie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine :Sciences de la Nature et de la Vie

Filière :Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

**Supplémentation en Vitamine D3/chrome pour les patients
diabétiques de type2.Etude interventionnelle.**

Hôpital Ain-Temouchent

Présenté Par :

- 1) Melle. HAMDAMI Fadoua
- 2) Melle. MEHADJI Nabila

Le: 28 juin 2025

Devant le jury composé de :

Dr. Farid BENNABI	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr. Nesrine BENTABET	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr. Meryem ABI-AYAD	MCA	UAT.B.B(Ain Temouchent)	Encadrante

Année Universitaire 2024/2025

Remerciement

Ce mémoire représente l'aboutissement de mois de travail, de recherches et de persévérance. Nous remercions avant tout **ALLAH** le tout puissant, qui nous a accordé la force, la santé et la patience nécessaires pour mener à bien cette année d'étude.

Nous exprimons notre profonde gratitude à **Dr.Meryem Abi-Ayad** notre encadrante, pour son accompagnement rigoureux, sa disponibilité, ses conseils éclairés et son soutien constant tout au long de ce travail. Sa bienveillance et son exigence scientifique ont grandement contribué à la qualité de ce mémoire.

Nos remerciements les plus sincères vont à **Dr. Farid Bennabi**, président du jury, et à **Dr. Nesrine Bentabet**, examinatrice, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail, leurs remarques pertinentes et leur implication précieuse dans son évaluation. Nous tenons également à remercier **Dr.Nadjib Cherif**, chef de département.

Notre reconnaissance s'adresse aussi à **Dr. Zouhir Ben Aissa**, spécialiste en diabétologie, pour son aide précieuse, ses orientations scientifiques et les données qu'il a mises à notre disposition, essentielles à la réalisation de cette recherche. Ainsi que **Dr.Latifa Mouzaoui**, pour ses conseils, son encouragement et sa présence bienveillante tout au long de notre parcours. Nous serions honorés de pouvoir compter sur leur présence lors de la soutenance, afin de partager avec eux le fruit de ce travail auquel ils ont largement contribué.

Nous remercions **l'Hôpital Ahmed Medeghri**, ainsi que l'ensemble de son personnel médical, paramédical et technique, pour leur accueil, leur collaboration et leur professionnalisme. Nous adressons également notre gratitude aux patients qui ont accepté de participer à notre étude.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Qu'**ALLAH** vous accorde santé, réussite et sérénité.

Dédicace

Avec l'aide d'**ALLAH** le tout puissant qui m'a éclairé le chemin du savoir, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à...

Ma chère mère **FARSI Wahiba**, aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond respect, mon éternel amour et ma grande gratitude pour vos énormes sacrifices durant toutes ces années pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance.

La Mémoire de mon grand-père **FARSI Saïd**, qu'il était comme un père pour moi et il est parti tôt. J'aurais aimé que tu sois avec moi aujourd'hui, mais le destin en avait décidé autrement.

Mon oncle **FARSI Boumediane**, merci d'être à mes côtés, pour votre soutien unique et pour vos étreintes chaleureuses.

Ma sœur **HAMDAOUI Salsabil**, pour son soutien et son encouragement, pour tous les moments que nous avons partagés, avec tant de rires, de larmes, de réussites et de défis.

Et un grand merci à **Madani Nabahet**, qui m'a aidé dans ce travail. Je vous souhaite tout le meilleur.

Je dédie ce travail à **Moi-même**, pour avoir eu le courage de poursuivre même lorsque les difficultés semblaient imbattables, pour chaque moment de doute surmonté, chaque épreuve traversée, et chaque victoire remportée.

Merci à vous tous !

Fadwa

Dédicace

Je remercie tout d'abord Dieu Tout-Puissant pour sa guidance et sa force.

Un immense merci à ma mère et mon père pour leur amour et leur soutien inconditionnels, ainsi qu'à ma grand-mère pour ses prières et sa tendresse.

Je suis également reconnaissante envers mes frères Hicham et Salim, et tout particulièrement Amel et Kawtar, qui occupent une place spéciale dans mon cœur.

Un grand merci à Madame Abi Ayad pour son accompagnement précieux, et aussi ma collègue Fadwa pour notre collaboration à la réalisation de ce mémoire À vous tous, du fond du cœur, merci !

Nabila

Table des matières

Liste d'abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction Générale.....	1
Synthèse bibliographique	3
1. Le diabète.....	3
1.1. Définition et classification du diabète	3
1.2. Diagnostic de diabète Type 2.....	4
1.3. Facteurs de risque	4
1.4. Physiopathologie du diabète de type 2	5
1.5. Complications associées au diabète de type 2	7
2. La vitamine D	8
2.1. Généralités sur la vitamine D.....	8
2.2. Biosynthèse, métabolisme et régulation la vitamine D3.....	10
2.3. Rôle classique de la vitamine D (métabolisme du calcium/PTH)	12
2.4. Rôle immunologique de la vitamine D	14
2.5. Vitamine D comme hormone nucléaire	14
3. Le chrome	15
3.1. Définition	15
3.2. Métabolisme et sources du chrome.....	15
3.3. Métabolisme et absorption.....	15
3.4. Rôles physiologiques	16
3.5. Valeurs biologiques normales.....	16
3.6. Méthodes de dosage.....	17
4. Rôle de la Vitamine D et de chrome dans le métabolisme glucidique	18
4.1. Rôle de la vitamine D dans le métabolisme glucidique.....	18
4.2. Rôle de la vitamine D3 dans la régulation de la glycémie.....	18

4.3.Rôle potentiel de la vitamine D3 dans la sensibilité à l'insuline	20
4.4.Rôle du Chrome dans le métabolisme glucidique	22
4.5.Impact du chrome sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun	23
4.6.Mécanisme d'action du chrome sur le métabolisme du glucose	24
Matériel et Méthodes	28
1. Caractéristique de l'étude clinique	29
1.1. Description de l'étude	29
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	30
2. Analyses biologiques.....	30
2.1. Évaluation du glucose	31
2.2. Mesure de l'HbA1c	31
2.3. Évaluation de la vitamine D	32
3. Protocole de suppléments en vitamine D et chrome	35
4. Analyse statistique	36
Résultats et Discussions	34
1. Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques avant la supplémentation en vitamine D et Chrome.....	35
1.1. Caractéristiques anthropométriques des patients.....	35
1.1.1 Répartition de la population selon le sexe et l'âge.....	35
1.1.2 Répartition de la population selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC).....	36
1.1.3 Répartition de la population selon les maladies associées.....	37
1.1.4 Répartition des patients selon la médication.....	38
1.2. Répartition des patients selon les paramètres biologiques.....	39
1.2.1 Répartition des patients selon le seuil de la glycémie.....	39
1.2.2 Répartition des patients selon le seuil de l'HbA1c.....	40
1.2.3 Répartition des patients selon le seuil de la 25(OH) vitamine D.....	41

2	Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques après la supplémentation en vitamine D et Chrome.....	42
2.1	Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie après la supplémentation..	42
2.2.	Répartition des patients selon l'équilibre d'HbA1c après la supplémentation.....	43
2.3.	Comparaisons des paramètres biologiques avant et après supplémentation.....	44
	Conclusion et Perspectives.....	58
	Références Bibliographiques	

Liste d'abréviations

- **AAS** : Atomic Absorption Spectroscopy
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **CAT** : Catalase
- **CMI** : Complément minéral ionique (ou selon le contexte : Capacité Maximale d'Inhibition)
- **CRP** : C-Reactive Protein (Protéine C-réactive)
- **dL** : Décilitre
- **DT1** : Diabète de type 1
- **DT2** : Diabète de type 2
- **g** : Gramme
- **GLUT4** : Glucose Transporter Type 4 (Transporteur de glucose de type 4)
- **GPx** : Glutathione Peroxidase
- **GTF** : Glucose Tolerance Factor (Facteur de tolérance au glucose)
- **HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- **ICP-MS** : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
- **IL-6** : Interleukine 6
- **kg** : Kilogramme
- **LADA** : Latent Autoimmune Diabetes in Adults
- **LDL** : Low-Density Lipoprotein
- **mL** : Millilitre
- **mmol** : Millimole
- **MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young (Diabète de type MODY)
- **OGTT** : Oral Glucose Tolerance Test (Test d'hyperglycémie provoquée orale)
- **PI3K/Akt** : Phosphoinositide 3-kinase / Protéine kinase B
- **PTH** : Parathormone
- **PXR** : Pregnane X Receptor
- **RANKL** : Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand
- **ROS** : Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l'oxygène)
- **RXR** : Retinoid X Receptor

- **SOD** :Superoxide Dismutase
- **Th1 / Th2** : Sous-types de lymphocytes T auxiliaires
- **TNF- α** : TumorNecrosis Factor alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)
- **UV** : Ultraviolets
- **VDR** : Vitamin D Receptor (Récepteur de la vitamine D)
- **VDRE** : Vitamin D ResponseElement (Élément de réponse à la vitamine D)
- **μ L** : Microlitre

Liste des figures

Figure 01 : Diabète type 02.....	07
Figure 02 : Structures chimiques et mécanismes de biosynthèse de la vitamine D ₂ et de la vitamine D ₃ à partir de leurs précurseurs respectifs sous l'effet des rayons UV-B....	09
Figure 03 : Schéma du métabolisme de la vitamine D ₃	11
Figure 04 : Régulation du métabolisme de la vitamine D ₃ par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires.....	12
Figure 05 : Effets classiques de la vitamine D.....	13
Figure 06 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D.....	14
Figure 07 : Régulation de la glycémie : actions du chrome, de la chromoduline et de l'insuline.....	25
Figure 08 : Répartition de la population selon le sexe.....	33
Figure 09 : Histogramme d'âge moyen.....	34
Figure 10 : Classification des patients selon l'IMC.....	35
Figure 11 : Les maladies associées au diabète chez les patients.....	36
Figure 12 : Répartition des patients selon la médication.....	37
Figure 13 : Répartition des patients selon le seuil de la glycémie.....	38
Figure 14 : Le pourcentage de l'Hb selon l'OMS 2011.....	39
Figure 15 : Répartition des patients selon le seuil de la vitamine D.....	40
Figure 16 : Répartition des patients selon le seuil de la glycémie après supplémentation.....	41
Figure 17 : Répartition des patients selon l'équilibre d'HbA1c après la supplémentation.....	42
Figure 18 : Comparaison entre le seuil de glycémie individuelle avant et après la supplémentation.....	43

Figure 19 : Histogramme des seuils d'HbA1c (%).....44

Liste des tableaux

<u>Tableau 01</u> : Comparaisons entre vitamine D2 et D3.....	9
<u>Tableau 02</u> : Valeurs biologiques normales du chrome chez l'adulte.....	17
<u>Tableau 03</u> : Méthodes de dosage du chrome dans l'organisme.....	17
<u>Tableau 04</u> : Comparaison des paramètres biologiques avant et après supplémentation.....	43

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de l'impact d'une supplémentation combinée en vitamine D3 et en chrome chez des patients atteints de diabète de type 2. L'étude a été menée auprès de 23 patients et a consisté à mesurer deux biomarqueurs métaboliques clés — la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) — avant et après la période de supplémentation.

Les résultats ont montré une amélioration des paramètres glycémiques, avec une diminution moyenne de la glycémie à jeun de $1,76 \pm 0,44$ g/L à $1,65 \pm 0,58$ g/L, ainsi qu'une réduction de l'HbA1c de $9,23 \pm 1,74$ % à $8,18 \pm 1,17$ %. Par ailleurs, la proportion de patients présentant une glycémie à jeun $> 1,26$ g/L est passée de 82 % à 70 %, tandis que celle ayant une HbA1c $> 7,5$ % a diminué de 83 % à 67 %.

Ces données suggèrent un effet bénéfique potentiel de la supplémentation en vitamine D3 et en chrome sur l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2.

Mots-clés : Diabète de type 2 – Vitamine D3 – Chrome – Supplémentation -
Glycémieajeun – HbA1c –

Abstract

This study aimed to evaluate the effect of combined vitamin D3 and chromium supplementation in patients with type 2 diabetes. The study included 23 patients and assessed changes in biological and anthropometric parameters before and after intervention.

Results revealed a moderate but significant improvement in glyceimic markers, especially fasting glucose and HbA1c, suggesting a potential role of these micronutrients in glyceimic control. The response varied depending on age, treatment regimen, BMI, associated diseases, and dietary compliance.

This work highlights the complexity of diabetes management and supports the need for a comprehensive, individualized, and multidisciplinary approach that combines medical treatment, nutrition, and lifestyle. It also opens perspectives for future research on complementary strategies in the management of type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes – Vitamin D3 – Chromium – Fasting glucose – HbA1c – Supplementation – Insulin resistance.

المخلص

يهدف هذا العمل إلى تقييم تأثير التكميل الغذائي المشترك بـ فيتامين D3 والكروم لدى مرضى السكري من النوع الثاني. شملت الدراسة 23 مريضاً، وتم تحليل التغيرات في المؤشرات البيولوجية والأنثروبومترية قبل وبعد المكملات.

أظهرت النتائج تحسناً معتدلاً ولكن مهماً في بعض مؤشرات التوازن السكري، خاصة الغلوكوز أثناء الصيام والهيموغلوبين الغليكوزيل (HbA1c)، مما يشير إلى دور محتمل لهذين العنصرين في تحسين الاستقلاب السكري. كما لوحظ أن فعالية التكميل تختلف باختلاف العمر، العلاج المتبع، مؤشر كتلة الجسم (IMC)، الأمراض المصاحبة، والالتزام بالنظام الغذائي.

تبرز هذه الدراسة تعقيد علاج داء السكري، وأهمية تبني نهج شامل وفردى يدمج بين التغذية، العلاج الدوائي، ونمط الحياة. كما تفتح المجال لأبحاث مستقبلية حول استراتيجيات داعمة لعلاج السكري من النوع الثاني.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الثاني – فيتامين D3 – الكروم – الغلوكوز HbA1c – الأمراض المصاحبة – مقاومة الإنسولين.

Introduction Générale

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, résultant d'une combinaison d'insulinorésistance et d'une dysfonction des cellules bêta pancréatiques (DeFronzo et al., 2009). Représentant environ 90 % des cas de diabète dans le monde, il constitue un enjeu majeur de santé publique, en raison de sa prévalence croissante et de ses complications graves, notamment cardiovasculaires, rénales et neurologiques (Zimmet et al., 2016). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de personnes atteintes de diabète a quadruplé depuis 1980, atteignant 537 millions de patients en 2021, avec une projection alarmante de 643 millions d'ici 2030 (WHO, 2021).

Le diabète de type 2 représente un problème de santé publique croissant en Algérie, touchant environ 14 % des adultes, soit près de 4,5 millions de personnes (Belhadj et al., 2019). Dans la wilaya de Aïn Témouchent, 23 499 cas ont été recensés en 2022, notamment chez les personnes de plus de 40 ans. Le manque de dépistage, surtout en zones rurales, aggrave la situation malgré les efforts de sensibilisation (CAPDZ, 2022).

Cette hausse est principalement liée à des facteurs de mode de vie tels que la sédentarité, une alimentation déséquilibrée et l'obésité (Petersen & Shulman, 2018). De plus, des mécanismes physiopathologiques complexes, impliquant le stress oxydatif et l'inflammation chronique, jouent un rôle clé dans la progression de la maladie (Giacco & Brownlee, 2010). Ces perturbations métaboliques favorisent une altération des fonctions cellulaires, compromettant la régulation glycémique à long terme.

Face aux limites des traitements conventionnels du diabète de type 2, l'intérêt pour la supplémentation en micronutriments comme approche complémentaire s'est intensifié. En effet, bien que les antidiabétiques oraux et l'insuline permettent de contrôler la glycémie, leur efficacité peut diminuer avec le temps, en raison de la progression naturelle de la maladie, et ils peuvent s'accompagner d'effets indésirables tels que des hypoglycémies, une prise de poids ou encore une mauvaise observance à long terme. (Polonsky & Henry, 2016 ; Inzucchi et al., 2015).

Cette orientation s'inscrit dans une démarche de recherche d'alternatives naturelles ou complémentaires visant à améliorer le contrôle glycémique et à réduire les complications associées. Parmi ces nutriments, la vitamine D3 a suscité un intérêt particulier en raison de ses effets potentiels sur le métabolisme glucidique (Pittas et al., 2019). La vitamine D3, au-delà de son rôle classique dans l'homéostasie calcique, intervient dans la régulation de la sécrétion

d'insuline et la réduction de l'inflammation (Forouhi et al., 2018). De son côté, le chrome est un oligo-élément essentiel impliqué dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, facilitant ainsi l'absorption du glucose par les cellules (Hua et al., 2022).

Ce travail a pour objectif d'explorer l'impact de la co-supplémentation en vitamine D3 et en chrome dans la prise en charge du diabète de type 2, dans le but d'améliorer la régulation glycémique et de réduire les complications associées à cette pathologie. Plus précisément, nous évaluons l'effet de cette supplémentation sur la glycémie à jeun et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). L'étude a été menée à l'hôpital Dr Benzerdjeb de Aïn Témouchent, entre avril et juin 2025.

Afin de répondre à cette problématique, ce mémoire est structuré en plusieurs chapitres. Le premier chapitre est consacré à une revue de la littérature portant sur le diabète de type 2 et le rôle potentiel des micronutriments. Le second chapitre décrit la méthodologie utilisée pour la conduite de l'étude. Le troisième chapitre présente les résultats obtenus, suivis d'une discussion critique. Enfin, le mémoire se termine par une conclusion générale accompagnée de perspectives futures.

Synthèse

Bibliographique

1. Le diabète

1.1. Définition et classification du diabète

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par une hyperglycémie persistante, soit due à une déficience de la sécrétion d'insuline, soit à une résistance accrue de l'organisme à l'insuline, ou une combinaison des deux facteurs (World Health Organization [WHO], 2021). Selon les critères diagnostiques établis par l'Organisation Mondiale de la Santé, un diabète est confirmé lorsque la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ou lorsqu'un test de tolérance au glucose montre une glycémie supérieure ou égale à 11,1 mmol/L (200 mg/dL) après un apport en glucose (WHO, 2021).

Le diabète est généralement classifié en trois types principaux :

Diabète de type 1 (DT1) : C'est une maladie auto-immune où le système immunitaire attaque et détruit les cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline, entraînant ainsi une déficience totale en insuline. Ce type de diabète est généralement diagnostiqué chez les enfants ou les jeunes adultes.

Diabète de type 2 (DT2) : Constituant environ 90% des cas de diabète, ce type est principalement associé à une résistance à l'insuline, souvent accompagnée d'une sécrétion insuffisante d'insuline. Il se développe souvent chez les adultes, bien que l'incidence chez les jeunes soit en augmentation en raison de l'augmentation de l'obésité et du mode de vie sédentaire.

Diabète gestationnel : Il survient pendant la grossesse et se manifeste par une hyperglycémie. Bien qu'il disparaisse généralement après l'accouchement, il augmente le risque de développer un diabète de type 2 ultérieurement.

Diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est un diabète d'apparition jeune (avant 25 ans), caractérisé par des antécédents familiaux sur plusieurs générations. Il se distingue par l'absence d'anticorps anti-pancréatiques. Le diagnostic est confirmé par un test génétique. La prise en charge dépend du sous-type génétique identifié (Hattersley et al., 2018).

Diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) est une forme auto-immune apparaissant chez l'adulte après 30 ans, avec une progression lente vers l'insulinodépendance. Il est caractérisé par la présence d'anticorps (anti-GAD ou anti-IA2) et l'absence de surpoids

marqué. Souvent confondu avec le diabète de type 2 au début, il nécessite un diagnostic précis pour adapter la prise en charge.

1.2. Le diagnostic de diabète Type 2

Le diagnostic du diabète de type 2 selon ADA repose sur trois critères principaux, chacun mesurant différents aspects de la gestion du glucose par le corps. (American Diabetes Association [ADA], 2023). Ces mêmes critères sont également adoptés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ce qui reflète un consensus international en matière de dépistage. Les seuils diagnostiques sont présentés dans le tableau suivant :

- **Glycémie à jeun** : Elle mesure le taux de glucose dans le sang après un jeûne de 8 à 12 heures. Une valeur égale ou supérieure à 7,0 mmol/L (126 mg/dL) indique une hyperglycémie à jeun, traduisant une difficulté à réguler le glucose, souvent liée à une résistance à l'insuline ou à une production insuffisante de celle-ci.
- **Hémoglobine glyquée (HbA1c)** : Ce marqueur reflète la moyenne des niveaux de glucose dans le sang au cours des 2 à 3 derniers mois. Un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 6,5 % est révélateur d'une hyperglycémie chronique.
- **Test de tolérance au glucose (OGTT)** : Il consiste à mesurer la glycémie deux heures après l'ingestion d'une solution contenant 75 g de glucose. Une valeur de 11,1 mmol/L (200 mg/dL) ou plus après 2 heures indique une mauvaise capacité de l'organisme à gérer un pic de glucose, ce qui est caractéristique du diabète.

1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du diabète de type 2 sont nombreux et incluent :

- **Facteurs génétiques** : Un antécédent familial de diabète constitue un facteur de risque important. Les personnes ayant des parents proches atteints de diabète de type 2 sont plus susceptibles de développer la maladie elles-mêmes (Almgren et al., 2011).
- **L'obésité et la sédentarité** : en particulier l'accumulation de graisse abdominale, est un facteur majeur dans le développement de l'insulinorésistance. De plus, un mode de vie sédentaire, caractérisé par un manque d'exercice physique, augmente la probabilité de développer un diabète de type 2 (Petersen & Schuman, 2018).
- **Le BMI (Body Mass Index)**, ou indice de masse corporelle, est un indicateur largement utilisé pour évaluer le degré de corpulence d'un individu. Il se calcule selon la formule : poids (kg) / taille² (m²). Un BMI supérieur à 30 kg/m² définit l'obésité, et

est fortement associé à un risque accru de développer un diabète de type 2. En effet, des études ont montré que chaque augmentation de 1 kg/m² du BMI est liée à une augmentation significative du risque de diabète (Guh et al., 2009).

Il est également important de distinguer entre les deux types de répartition de la graisse corporelle :

L'obésité androïde (ou abdominale), caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de l'abdomen (forme « pomme »), est fortement liée à une résistance à l'insuline et à un risque métabolique élevé.

L'obésité gynoïde, avec une accumulation de graisse au niveau des hanches et des cuisses (forme « poire »), est considérée comme moins délétère sur le plan métabolique.

Ainsi, c'est surtout la localisation de la masse grasse, plus que le poids total, qui détermine le risque métabolique. Cela explique pourquoi le tour de taille est un indicateur complémentaire utile dans l'évaluation du risque de diabète de type 2.

- **L'Inflammation chronique** : L'inflammation systémique, comme en témoignent des marqueurs comme la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6), joue un rôle crucial dans la résistance à l'insuline, exacerbant ainsi la progression de la maladie (Hotamisligil., 2017).
- **Le Stress oxydatif** : Une production excessive de radicaux libres peut altérer les cellules bêta pancréatiques, responsables de la production d'insuline, et favoriser ainsi le développement du diabète de type 2 (Giacco&Brownlee., 2010).
- **Les Facteurs environnementaux** : Une alimentation riche en sucres rapides et en graisses trans, ainsi qu'une consommation excessive d'aliments transformés, peuvent augmenter le risque de diabète de type 2 (Mozaffarian et al., 2016).

1.4. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulte d'un déséquilibre entre la production d'insuline par le pancréas et l'utilisation de cette hormone par les cellules de l'organisme, ce qui provoque une hyperglycémie chronique. Deux anomalies physiopathologiques principales sont responsables de cette pathologie : l'insulinorésistance et l'insuffisance de la sécrétion d'insuline. (Figure 01).

a. **Insulinorésistance : Une diminution de l'efficacité de l'insuline**

L'insulinorésistance correspond à une diminution de la sensibilité des cellules à l'insuline. Normalement, l'insuline permet au glucose d'entrer dans les cellules pour être utilisé comme source d'énergie ou stocké sous forme de glycogène. Chez une personne insulinorésistance :

- Les cellules musculaires, hépatiques et adipeuses réagissent moins bien à l'insuline. Cela signifie que le glucose reste dans le sang au lieu d'être absorbé efficacement.
- Le foie continue de produire du glucose alors qu'il ne devrait pas, contribuant ainsi à l'élévation de la glycémie.
- Les cellules adipeuses libèrent plus d'acides gras libres, ce qui interfère avec la signalisation de l'insuline et aggrave l'insulinorésistance.

Pour compenser cette résistance, le pancréas sécrète plus d'insuline afin d'essayer de maintenir un taux de glucose sanguin normal (Saltiel & Kahn., 2001). Cependant, cette surproduction d'insuline n'est pas durable à long terme.

b. **Dysfonction des cellules bêta pancréatiques : Une production d'insuline insuffisante**

À mesure que la demande en insuline augmente, les cellules bêta du pancréas, qui sont responsables de la production de cette hormone, s'épuisent progressivement. Plusieurs mécanismes contribuent à cette détérioration :

- Le stress oxydatif : La production excessive de radicaux libres entraîne des dommages aux cellules bêta, altérant leur capacité à produire de l'insuline (Giacco & Brownlee., 2010).
- L'inflammation chronique : Certaines substances inflammatoires, comme la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6), contribuent à réduire la sensibilité des cellules à l'insuline et favorisent la destruction des cellules bêta pancréatiques (Hotamisligil., 2017).
- L'accumulation de lipides dans le foie et les muscles : L'excès de graisses dans ces organes empêche l'insuline de fonctionner correctement, aggravant ainsi l'hyperglycémie.

Finalement, lorsque les cellules bêta ne parviennent plus à compenser l'insulinorésistance, une carence en insuline s'installe, entraînant une hyperglycémie chronique et l'apparition du diabète de type 2 (Weir & Bonner-Weir., 2013).

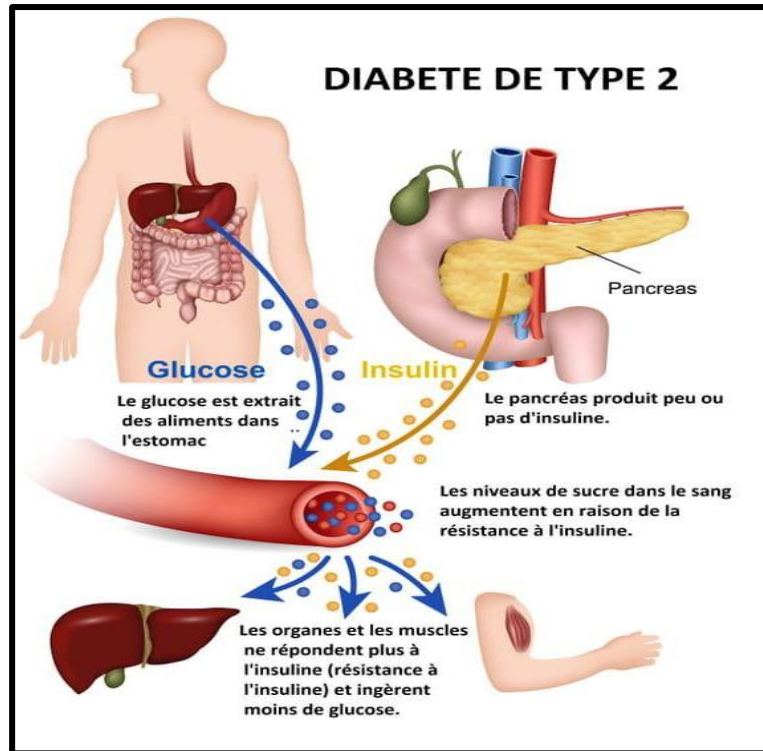


Figure 01: Physiopathologie de diabète de type 2 (Jehan & Voloc., 2014)

1.5. Complications associées au diabète de type 2

Lorsque le diabète de type 2 est mal contrôlé sur le long terme, il peut entraîner de graves complications. Celles-ci peuvent être classées en deux catégories : complications macrovasculaires et complications microvasculaires.

Les complications macrovasculaires affectent les vaisseaux sanguins de grande taille, augmentant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'athérosclérose, une maladie où les artères se durcissent et se rétrécissent en raison de l'accumulation de plaques de graisse, est également plus fréquente chez les patients diabétiques (American Diabetes Association [ADA], 2023).

Les complications microvasculaires, en revanche, touchent les petits vaisseaux sanguins et incluent :

- Neuropathie diabétique, qui provoque une atteinte des nerfs périphériques, entraînant des douleurs, des engourdissements et une perte de sensation.
- Rétinopathie diabétique, une affection des vaisseaux rétiniens qui peut conduire à la cécité si elle n'est pas traitée.
- Néphropathie diabétique, qui affecte les reins et peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (Rask-Madsen & King., 2013).

2. La vitamine D

2.1. Généralité sur la vitamine D

La vitamine D ne désigne pas une substance unique, mais un groupe de composés liposolubles jouant un rôle fondamental dans l'organisme. Elle intervient notamment dans la régulation des taux de calcium et de phosphore, contribuant ainsi à la minéralisation osseuse, au renforcement du système immunitaire, à la fonction musculaire, et à la prévention de maladies chroniques telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires et certains cancers (Bikle et al., 2023 ; Benskin et al., 2021). La vitamine D existe sous deux formes principales dans les compléments alimentaires et les sources naturelles :

Vitamine D₂ (ergocalciférol) : produite à partir de l'ergostérol, un stérol présent dans les champignons, les levures et certaines plantes. Sous l'effet des rayons UV, ce composé est converti en vitamine D₂. Elle est surtout utilisée dans les compléments végétariens ou végétaliens (Holick., 2007). (Tableau 01).

Vitamine D₃ (cholécalférol) : synthétisée naturellement dans la peau humaine par exposition aux rayons UVB du soleil à partir du 7-déhydrocholestérol, et présente dans des aliments d'origine animale (poissons gras, jaune d'œuf, foie, huile de foie de morue) (Holick., 2007). La principale source de vitamine D chez l'être humain est la synthèse cutanée sous l'effet des rayons ultraviolets B (UVB) du soleil. Une exposition partielle au soleil (visage, bras) pendant 15 à 30 minutes, 2 à 3 fois par semaine, suffit généralement à couvrir les besoins d'un individu en bonne santé vivant sous des latitudes modérées (Cashman et al., 2021).

Sur le plan alimentaire, les sources diffèrent selon la forme de la vitamine D :

- ✓ **Vitamine D₃ (cholécalférol)** : elle se trouve principalement dans les produits d'origine animale, notamment les poissons gras (saumon, maquereau, sardines), le foie, le jaune d'œuf et les produits laitiers enrichis.
- ✓ **Vitamine D₂ (ergocalciférol)** : elle est présente dans certains champignons exposés aux rayons UV, ce qui en fait une source végétale adaptée aux régimes végétaliens.

En cas d'exposition insuffisante au soleil ou d'un régime alimentaire pauvre en vitamine D, le recours aux suppléments est recommandé. Cette supplémentation est particulièrement conseillée pour les personnes âgées, les personnes à peau foncée qui absorbent moins d'UVB,

les habitants de régions peu ensoleillées, ainsi que pour les individus présentant des troubles d'absorption intestinale.

Ces deux formes sont initialement biologiquement inactives. Elles nécessitent deux hydroxylations : la première dans le foie, où elles sont converties en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], forme circulante principale ; la seconde dans les reins, où elles produisent la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D], forme biologiquement active (Bouillon & Marocchi, 2022).

Tableau 01 : comparaisons entre vitamine D2 et D3 (Tripkovic et al., 2012)

Critères	Vitamine D2	Vitamine D3
Formule chimique	C ₂₈ H ₄₄ O	C ₂₇ H ₄₄ O
Origine	La vitamine D2 est issue des végétaux (ergostérol des champignons exposés aux UV)	La vitamine D3 est d'origine animale ou endogène (synthèse cutanée via UVB).
Efficacité	La vitamine D2 reste une alternative utile pour les personnes suivant un régime végétalien strict	La vitamine D3 est globalement plus efficace que la D2 pour élever les niveaux sériques de 25(OH)D et pour maintenir ces niveaux dans la durée (Tripkovic et al., 2012)

1.2 Structure et biosynthèse de la vitamine D

Sous l'effet des rayons UV-B (longueur d'onde 290–315 nm), une réaction photochimique se produit au niveau de la double liaison des cycles stéroïdiens, entraînant la rupture du cycle B et la formation de la forme pré-vitaminique. Cette dernière subit ensuite une isomérisation thermique spontanée qui aboutit à la vitamine D₂ ou D₃. Sur le plan structural, les deux molécules partagent une base stéroïdienne à quatre cycles, mais la vitamine D₂ possède une double liaison supplémentaire et une chaîne latérale méthylée en position C24–C28, absente chez la D₃ (La chaîne latérale de la vitamine D3 présente un cycle brisé, tandis que la vitamine D2 contient une double liaison entre les carbones 22 et 23, et un groupe méthyle sur le carbone 24 du cycle brisé.). Ces différences confèrent à la D₃ une stabilité plus importante et une meilleure affinité pour les protéines de liaison, ce qui explique sa plus grande efficacité biologique. (Sirajudeen et al., 2019). La figure 02 montre clairement cette différence structurale ainsi que le processus de conversion des précurseurs (ergostérol et 7-déhydrocholestérol) en vitamines actives sous l'effet des UV :

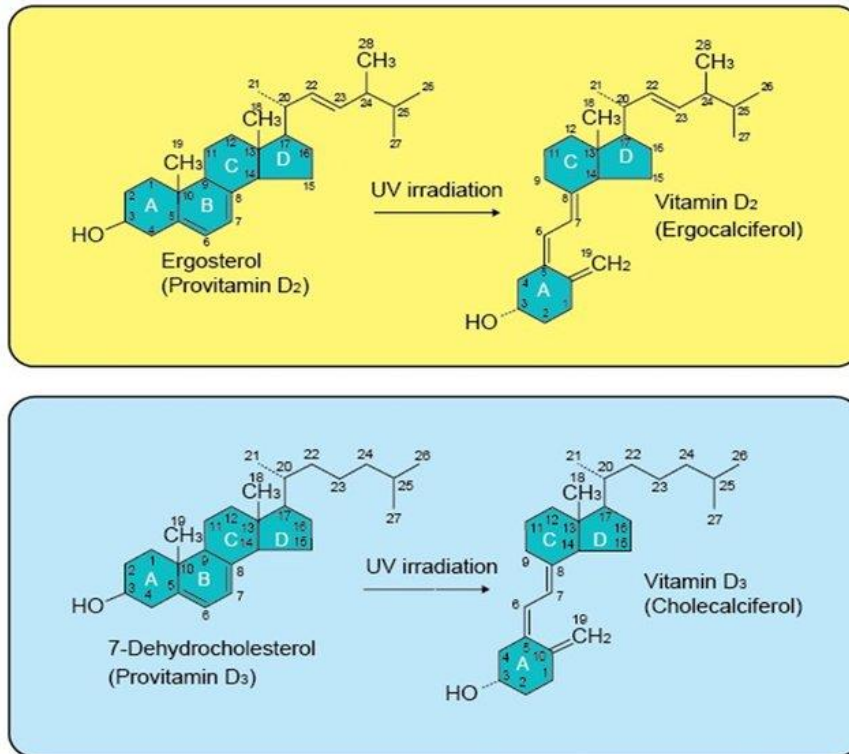


Figure 02 :Structures chimiques et mécanismes de biosynthèse de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃ à partir de leurs précurseurs respectifs sous l'effet des rayons UV-B.(Sirajudeen et al., 2019)

La vitamine D₃ (cholécalférol) est un composé liposoluble issu du 7-déhydrocholestérol, un précurseur stéroïdien présent dans la peau. Sous l'effet des rayons UVB, une réaction photochimique provoque l'ouverture du cycle B du noyau stéroïdien classique, formant ainsi une structure appelée sécostéroïde (Bouillon et al., 2022).

Cette configuration confère à la molécule la capacité de traverser les membranes cellulaires et de se lier à des récepteurs nucléaires spécifiques (VDR – vitamin D receptor), modulant l'expression de nombreux gènes liés au métabolisme du calcium, à la différenciation cellulaire, et à la réponse immunitaire (Bikle., 2023). Contrairement aux hormones classiques, la vitamine D₃ n'est pas biologiquement active à l'état natif. Elle nécessite deux hydroxylations enzymatiques successives : d'abord dans le foie (formation de 25(OH)D), puis dans les reins (formation de 1,25(OH)₂D – forme active).

2.2. Biosynthèse, métabolisme et régulation de la vitamine D₃

La vitamine D₃ (cholécalférol), est produite naturellement par notre peau lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets B (UVB) du soleil. Plus précisément, les UVB transforment une molécule présente dans la peau appelée 7-déhydrocholestérol en prévitamine D₃. Cette

dernière se transforme ensuite spontanément en vitamine D3 grâce à la chaleur du corps (Christakos et al., 2016). Une fois formée dans la peau ou absorbée par l'alimentation, la vitamine D3 n'est pas encore active. Elle doit subir deux transformations importantes (appelées hydroxylations) pour devenir efficace dans l'organisme. La première se passe dans le foie, où une enzyme, la CYP2R1 (et dans une moindre mesure la CYP27A1), transforme la vitamine D3 en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]. C'est cette forme qui est mesurée dans les analyses de sang pour évaluer notre statut en vitamine D (Cheng et al., 2004 ; Prosser & Jones, 2004). Ensuite, cette 25(OH)D est transportée vers les reins, où une autre enzyme appelée CYP27B1 la convertit en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D], la forme active de la vitamine D. C'est cette forme qui agit réellement dans l'organisme, en se fixant à des récepteurs spécifiques (VDR) pour réguler plusieurs fonctions vitales comme l'absorption du calcium, le bon fonctionnement des os, mais aussi le métabolisme du glucose et de l'insuline (Landrier., 2014 ; Holick., 2003). Pour éviter un excès, l'organisme peut aussi dégrader la vitamine D active grâce à une enzyme appelée CYP24A1, présente dans plusieurs tissus. Cette enzyme transforme la 1,25(OH)₂D en substances inactives, ce qui permet de réguler son taux dans le sang (Dusso&Slatopolsky., 1999).

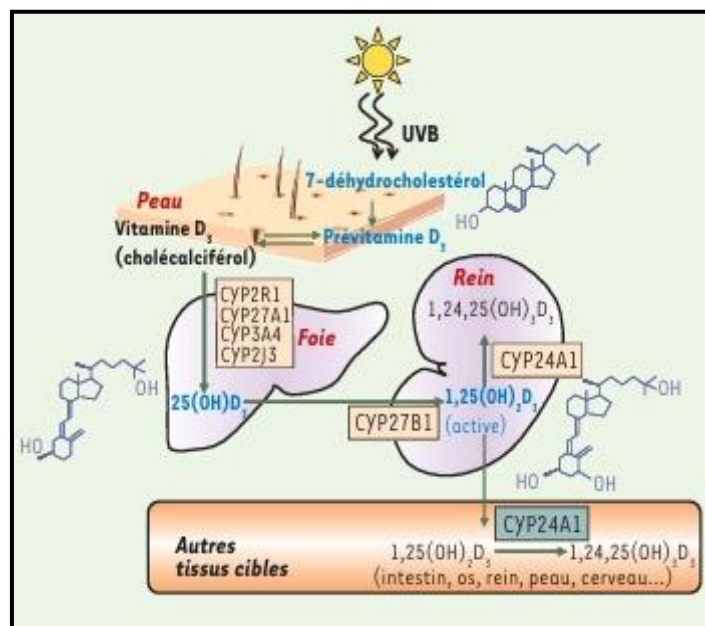


Figure 03: Schéma du métabolisme de la vitamine D3. (Tissandiét al., 2006)

La régulation nucléaire du métabolisme de la vitamine D3 repose sur l'intervention de plusieurs récepteurs nucléaires qui modulent l'expression des enzymes clés de cette voie. Le récepteur de la vitamine D (VDR), activé par la 1,25(OH)₂D₃, forme un complexe avec le

récepteur RXR (retinoid X receptor), puis se fixe sur des éléments spécifiques de l'ADN pour réguler l'expression génique. Ce mécanisme permet notamment d'inhiber la transcription de la CYP27B1, enzyme responsable de l'activation rénale de la vitamine D3, et d'augmenter l'expression de la CYP24A1, qui catalyse sa dégradation (Chen et DeLuca., 1995 ; Dusso et al., 2005). En parallèle, d'autres récepteurs nucléaires participent à la régulation hépatique : HNF4 α et PPAR γ stimulent l'expression de la CYP27A1, tandis que PPAR α et SHP l'inhibent (Chen & Chiang, 2003 ; Quinn et al., 2005). Enfin, le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) est impliqué dans l'induction de la CYP24A1 en réponse à certains médicaments, contribuant ainsi à la régulation fine du taux de vitamine D3 active dans l'organisme (Pascussi et al., 2005).

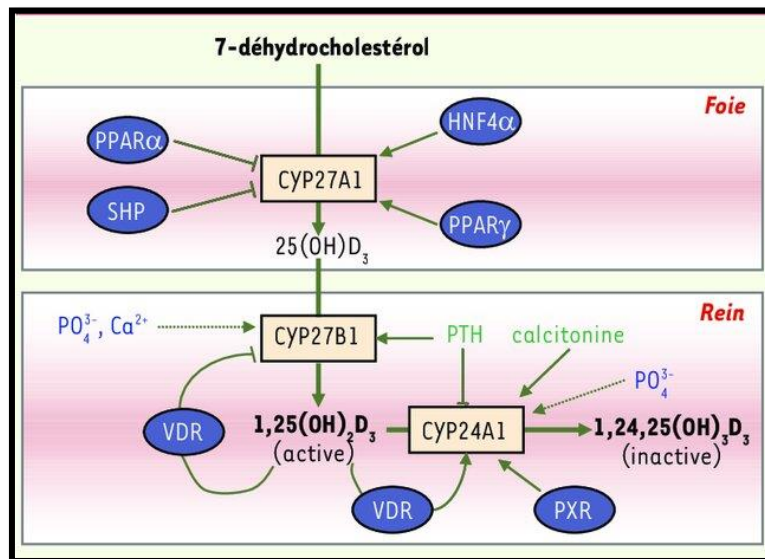


Figure 04: Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires. (Tissandiét al., 2006)

2.3. Rôle classique de la vitamine D (métabolisme du calcium/PTH)

La vitamine D joue plusieurs rôles physiologiques essentiels. Concernant le métabolisme osseux, elle stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, deux minéraux indispensables à la santé osseuse. Une carence en vitamine D peut entraîner des pathologies telles que le rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie chez l'adulte, ou encore favoriser le développement de l'ostéoporose. Sur le plan immunitaire, la vitamine D module les réponses immunitaires innées et adaptatives ; elle pourrait notamment réduire le risque d'infections respiratoires telles que la grippe ou le COVID-19 (Benskin., 2021). Sur le plan métabolique,

de faibles taux de vitamine D sont associés à un risque accru de diabète de type 2, de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires (Bouillon & Marcocci., 2022).

La vitamine D active, appelée $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Son action principale s'exerce sur trois organes cibles : l'intestin, l'os et le rein. Au niveau intestinal, elle favorise l'absorption du calcium et du phosphate en stimulant l'expression de protéines de transport spécifiques telles que TRPV6, la calbindine-D9k et la PMCA1b (Holick., 2007). Au niveau osseux, la vitamine D stimule la résorption en induisant l'expression de RANKL, ce qui favorise la différenciation des ostéoclastes et la libération de calcium et de phosphate dans la circulation sanguine (Norman, 2008). Dans les reins, elle stimule la réabsorption du calcium au niveau des tubules distaux et inhibe la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) en agissant directement sur les glandes parathyroïdes. Cette régulation fine permet de maintenir des concentrations normales de calcium et de phosphate dans le sang, essentielles à une bonne minéralisation osseuse (DeLuca., 2004).

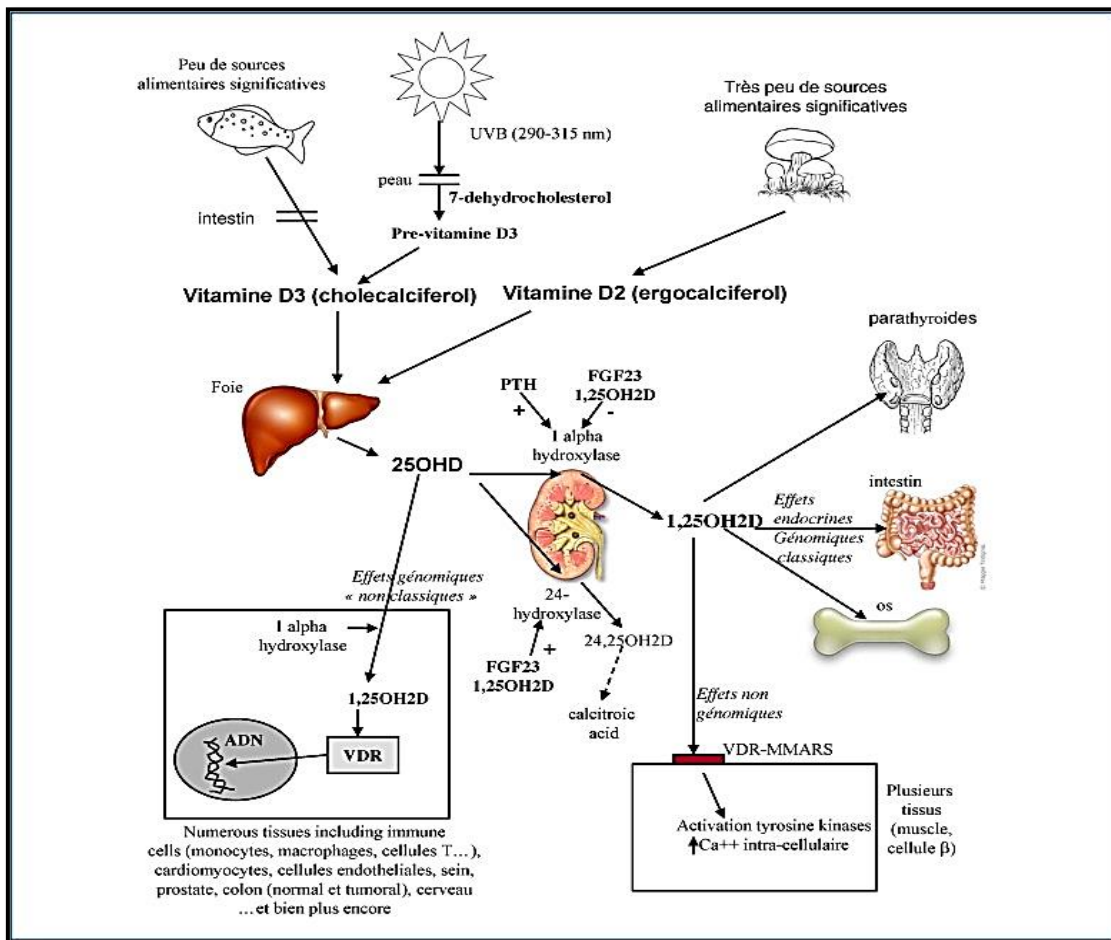


Figure 05: Les effets classiques de la vitamine D

2.4. Rôle immunologique de la vitamine D

La vitamine D joue également un rôle immun-modulateur important. Elle stimule l'immunité innée en augmentant l'expression de peptides antimicrobiens comme la cathélicidine (LL-37) et les défensives, renforçant ainsi la capacité des cellules immunitaires à combattre les pathogènes (White., 2010). Elle inhibe également la maturation des cellules dendritiques, ce qui réduit la présentation antigénique et limite l'activation des lymphocytes T (Baeke et al., 2010). Dans l'immunité adaptative, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diminue la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes Th1 et Th17 (comme IL-2, IFN- γ et IL-17), tout en favorisant l'expansion des lymphocytes T régulateurs (Treg), ce qui contribue à prévenir les réponses auto-immunes. Ces effets immun-modulateurs expliquent l'intérêt croissant de la vitamine D dans la prévention et le traitement des maladies auto-immunes.(Hewison., 2012)

2.5. La vitamine D comme hormone nucléaire

En tant qu'hormone nucléaire, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ exerce son action en se liant à son récepteur intracellulaire, le VDR (Haussler et al., 2011). Ce complexe VDR-vitamine D forme un hétérodimère avec le RXR (Retinoid X Receptor), puis se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN appelées VDRE (Vitamin D ResponseElements) situées en amont de certains gènes cibles. Cette liaison permet de moduler la transcription de gènes impliqués dans de nombreuses fonctions : métabolisme minéral (comme la CYP24A1, qui inactive la vitamine D), différenciation cellulaire, réponse immunitaire, prolifération et apoptose(Carlberg& Campbell., 2013). Ainsi, la vitamine D régule l'expression d'un large réseau de gènes et participe à l'équilibre physiologique de plusieurs systèmes. Cette action nucléaire est essentielle pour expliquer les effets pléiotropes de la vitamine D dans l'organisme.(Bouillon et al., 2008)

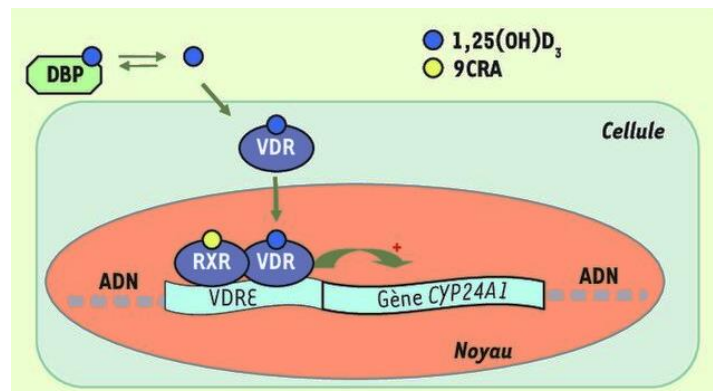


Figure 06: Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D (Tissandié et al., 2006)

3. Lechrome

3.1. Définition

Le chrome est un oligo-élément essentiel impliqué dans le métabolisme des glucides et des lipides. Il est présent sous plusieurs formes chimiques, mais la forme biologiquement active est le chrome trivalent (Cr^{3+}). Cette forme est considérée comme la plus sûre et la plus efficace pour les processus métaboliques. Parmi les composés les plus couramment utilisés en supplémentation, on trouve le picolinate de chrome ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{CrN}_3\text{O}_6$), une forme organique connue pour sa bonne absorption, et le polynicotinate de chrome ($\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{CrN}_6\text{O}_6$), un complexe associé à l'acide nicotinique. Les formes inorganiques incluent le chlorure de chrome (CrCl_3), soluble dans l'eau, et l'oxyde de chrome (Cr_2O_3), une forme plus stable mais moins biodisponible.

3.2. Métabolisme et sources du chrome

Le chrome est un oligo-élément essentiel pour la santé humaine, bien qu'il soit requis en très petites quantités. Il ne peut pas être synthétisé par l'organisme, et son apport doit donc provenir exclusivement de l'alimentation. Le chrome trivalent (Cr^{3+}) est la forme biologiquement active et non toxique, contrairement au chrome hexavalent (Cr^{6+}), qui est toxique et cancérigène. Les principales sources alimentaires de chrome incluent les céréales complètes, les viandes maigres (en particulier le bœuf et le poulet), les fruits de mer (notamment les huîtres), les brocolis, les noix, les pommes, les raisins et les graines (Huang et al., 2021). La teneur en chrome des aliments dépend fortement des conditions de culture, du sol, et des procédés de transformation. Ainsi, la transformation industrielle, comme le raffinage des céréales, réduit considérablement leur teneur en chrome (Wang et al., 2022).

3.3. Métabolisme et absorption

Après ingestion, le chrome est principalement absorbé au niveau de l'intestin grêle, mais le taux d'absorption est généralement faible, variant entre 0,4 % et 2,5 % de la quantité ingérée. Ce faible taux est dû à la grande affinité du chrome pour les composés insolubles dans le tube digestif (Lukaski., 2020). L'absorption est néanmoins favorisée par la présence d'acides organiques comme l'acide ascorbique (vitamine C), l'acide nicotinique (vitamine B3), ou encore les acides aminés comme la méthionine et la cystéine, qui forment avec le chrome des complexes solubles facilement absorbables (Vincent & Love., 2020).

À l'inverse, certains nutriments peuvent inhiber son absorption, notamment le fer, le calcium et le zinc, en raison de la compétition pour les mêmes transporteurs au niveau intestinal (Di Bona et al., 2022). Une fois absorbé, le chrome se lie majoritairement à la transferrine, mais aussi à l'albumine et à la globuline. Il est ensuite distribué aux organes cibles tels que le foie, les reins, le pancréas et les muscles, où il participe à diverses réactions métaboliques. Le chrome forme, à l'intérieur des cellules, un complexe appelé chromoduline (anciennement LMWCr), qui interagit avec les récepteurs de l'insuline et améliore la captation du glucose par les cellules (Vincent., 2019).

3.4. Rôles physiologiques

Le chrome a un rôle fondamental dans le métabolisme des glucides, en potentialisant l'action de l'insuline. Il renforce la liaison de l'insuline à son récepteur, améliore la phosphorylation du récepteur, et augmente l'activité des transporteurs de glucose (GLUT4) dans les tissus périphériques comme le muscle squelettique (Fazelian et al., 2020). Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le chrome contribue à une meilleure régulation de la glycémie, à une diminution de la résistance à l'insuline, et à une amélioration du contrôle glycémique global (Huang et al., 2021).

Par ailleurs, le chrome influence également le métabolisme lipidique en réduisant les taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de triglycérides, tout en augmentant légèrement le HDL-cholestérol. Ces effets sont bénéfiques dans la prévention du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires associées (Wang et al., 2022). Il semble également jouer un rôle modulateur dans le métabolisme des protéines et pourrait intervenir dans la réduction de l'inflammation systémique.

3.5. Valeurs biologiques normales

Chez l'adulte, les concentrations normales de chrome plasmatique varient entre 0,1 et 0,5 µg/L. Cependant, ces valeurs peuvent fluctuer selon l'état nutritionnel, le mode de vie, ou l'exposition environnementale. Les concentrations urinaires (environ 0,2 à 0,5 µg/24 h chez les individus non supplémentés) sont souvent utilisées comme indicateur de l'exposition récente au chrome ou de l'efficacité d'une supplémentation (EFSA, 2020).

Tableau 02 : Valeurs biologiques normales du chrome chez l'adulte (EFSA (2020))

Paramètre biologique	Valeur normale	Remarques
Chrome plasmatique	0,1 – 0,5 µg/L	Peut varier selon l'alimentation, l'état de santé et l'environnement
Chrome urinaire (24h)	0,2 – 0,5 µg/24 h	Utilisé comme marqueur d'exposition récente ou d'efficacité de supplémentation

3.6. Méthodes de dosage

La quantification du chrome dans le sang, l'urine ou les tissus se fait principalement par spectrométrie d'absorption atomique (AAS) ou par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), qui est la méthode de référence pour la détection de faibles concentrations (Gammelgaard et al., 2023). Ces techniques sont précises et permettent de suivre l'exposition, l'absorption et l'effet de la supplémentation. Elles sont également utilisées dans le cadre de la recherche sur le rôle thérapeutique du chrome chez les personnes atteintes de troubles métaboliques.

Tableau 03 : Méthodes de dosage du chrome dans l'organisme(Gammelgaard et al., 2023)

Méthode	Principe	Avantages	Utilisation
Spectrométrie d'absorption atomique (AAS)	Mesure de l'absorption de la lumière par les atomes de chrome	Méthode sensible et relativement accessible	Analyse du sang et de l'urine
Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)	Ionisation des échantillons et détection par spectrométrie de masse	Très haute sensibilité, permet la détection de faibles doses	Référence pour les dosages biologiques et la recherche

4. Rôle de la Vitamine D et du chrome dans le Métabolisme Glucidique

4.1. Rôle de la vitamine D dans le métabolisme glucidique

La vitamine D joue un rôle très impactant dans le métabolisme glucidique, en influençant principalement l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline. Ce rôle est largement médié par ses effets sur les cellules bêta pancréatiques, responsables de la sécrétion d'insuline, et sur la régulation de l'expression des récepteurs à l'insuline.

- **Effet sur la Sécrétion d'Insuline :** La vitamine D favorise la fonction des cellules bêta du pancréas. Des études ont montré que des niveaux adéquats de vitamine D favorisent la production et la libération d'insuline en réponse à des concentrations élevées de glucose sanguin (Zhao et al., 2019). Inversement, des déficits en vitamine D sont associés à un dysfonctionnement des cellules bêta, ce qui perturbe la régulation de la glycémie.
- **Sensibilité à l'Insuline :** La vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline en modulant l'expression des récepteurs à l'insuline. Cela permet aux cellules du corps d'utiliser plus efficacement le glucose circulant. Une étude de 2020 a révélé qu'une supplémentation en vitamine D chez des personnes à risque de diabète de type 2 améliorait leur réponse à l'insuline (Pittas et al., 2020).
- **Prévention du Diabète de Type 2 :** Un faible taux de vitamine D est associé à un risque accru de diabète de type 2. La vitamine D semble jouer un rôle préventif en régulant l'inflammation et en réduisant la résistance à l'insuline, deux mécanismes clés dans le développement du diabète (Karimian et al., 2016).

4.2. Rôle de la vitamine D3 dans la régulation de la glycémie

L'intérêt croissant pour le rôle de la vitamine D3 dans le métabolisme glucidique repose sur des observations épidémiologiques et expérimentales suggérant qu'un déficit en vitamine D3 pourrait constituer un facteur de risque du diabète de type 2 (DT2). Plusieurs études ont montré une corrélation entre des niveaux sériques insuffisants de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et une altération de la régulation glycémique, ce qui met en évidence le rôle potentiel de cette vitamine dans la physiopathologie du DT2 (Pittas et al., 2019).

La vitamine D3 agit sur la régulation de la glycémie à travers deux principaux mécanismes :

a. Action sur les cellules bêta pancréatiques

Le pancréas, en particulier les îlots de Langerhans, joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie glucidique en produisant et en libérant l'insuline, l'hormone clé de la régulation du glucose sanguin. Il a été démontré que la vitamine D3 influence directement la sécrétion d'insuline grâce à la présence de récepteurs spécifiques de la vitamine D (VDR) sur les cellules bêta pancréatiques et à l'expression de l'enzyme 1α -hydroxylase, responsable de la conversion de la 25(OH)D en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, la forme biologiquement active de la vitamine D3 (Chiu et al., 2004).

Les Mécanismes d'action sur la sécrétion d'insuline :

- **Activation des récepteurs VDR** : En se liant aux récepteurs VDR des cellules bêta, la vitamine D3 influence l'expression des gènes impliqués dans la production et la libération d'insuline.
- **Régulation des canaux calciques** : La vitamine D3 module l'activité des canaux calciques voltage-dépendants, favorisant l'entrée du calcium (Ca^{2+}) dans les cellules bêta, un élément essentiel à l'exocytose de l'insuline.
- **Protection contre l'apoptose** : Un apport suffisant en vitamine D3 réduit la mort cellulaire programmée (apoptose) des cellules bêta induite par un excès de glucose ou des cytokines inflammatoires.
- **Stimulation de la transcription de l'insuline** : La vitamine D3 joue un rôle dans la régulation de l'expression du gène INS, qui code pour la synthèse de l'insuline, optimisant ainsi la capacité des cellules bêta à répondre aux variations de glycémie.

Des études chez l'animal et chez l'homme ont montré qu'une supplémentation en vitamine D3 pouvait améliorer la fonction des cellules bêta et augmenter la sécrétion d'insuline, surtout chez les patients ayant un déficit en vitamine D (Palomer et al., 2008).

b. Effet anti-inflammatoire et réduction du stress oxydatif

L'inflammation chronique et le stress oxydatif sont des facteurs majeurs contribuant à l'insulinorésistance et à la détérioration des cellules bêta pancréatiques. L'Action anti-inflammatoire de la vitamine D3 se manifeste par :

- **Une Réduction de l'inflammation** : La vitamine D3 aide à contrôler l'inflammation en agissant sur le système immunitaire. Elle empêche certaines cellules immunitaires (comme les macrophages et les lymphocytes T) de produire des substances inflammatoires
- **Une Diminution des marqueurs inflammatoires** : Un manque de vitamine D3 est souvent associé à des niveaux élevés de molécules inflammatoires, telle que : l'IL-6 (Interleukine-6) ; le TNF- α (Facteur de nécrose tumorale-alpha) ; la CRP (Protéine C-réactive).

Ces molécules jouent un rôle clé dans l'inhibition de la signalisation de l'insuline et dans le développement de l'insulinorésistance (Hotamisligil., 2017), parce qu'elles rendent l'organisme moins sensible à l'insuline, ce qui peut favoriser le diabète de type 2. Plusieurs essais cliniques ont montré qu'une supplémentation en vitamine D3 peut réduire considérablement les niveaux de ces cytokines pro-inflammatoires, suggérant un effet protecteur contre l'altération de la sensibilité à l'insuline et le développement du diabète de type 2 (Pittas et al., 2019).

- **Un Effet antioxydant et protection des cellules bêta :**

1. Le stress oxydatif, caractérisé par une accumulation excessive de radicaux libres (ROS), entraîne des dommages structurels et fonctionnels aux cellules bêta pancréatiques, compromettant leur capacité à produire de l'insuline. La vitamine D3 joue un rôle protecteur en stimulant l'activité des enzymes antioxydants, comme : Superoxyde dismutase (SOD); Catalase (CAT); Glutathion peroxydase (GPx)

Ces enzymes contribuent à l'élimination des espèces réactives de l'oxygène, réduisant ainsi le stress oxydatif et préservant l'intégrité des cellules pancréatiques.

2. Protection contre les effets du sucre et des graisses : Un excès de glucose (glucotoxicité) ou d'acides gras libres (lipotoxicité) dans le sang peut abîmer les cellules du pancréas et réduire leur capacité à produire de l'insuline. La vitamine D3 limite ces dommages et aide ainsi à préserver la fonction du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 (Giacco & Brownlee, 2010).

4.3. Rôle potentiel de la vitamine D3 dans la sensibilité à l'insuline

La vitamine D3 (cholécalférol) joue un rôle crucial dans divers processus physiologiques, y compris la régulation de la sensibilité à l'insuline. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre des niveaux optimaux de vitamine D3 et une meilleure réponse des tissus

périphériques à l'insuline, notamment dans les muscles et le foie (Mitri et al., 2011). Les principaux mécanismes impliqués sont les suivants :

- **Activation des transporteurs du glucose (GLUT-4)**

La vitamine D3 joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme glucidique en influençant l'expression et la fonction des transporteurs du glucose GLUT-4. Ces transporteurs, présents principalement dans les cellules musculaires et adipeuses, facilitent l'absorption du glucose sanguin et contribuent à la réduction de l'hyperglycémie. En augmentant la transcription du gène codant pour GLUT-4, la vitamine D3 améliore la captation du glucose induite par l'insuline, renforçant ainsi la sensibilité des tissus à cette hormone.

- **Effet sur les adipocytes et la lipotoxicité**

La résistance à l'insuline est souvent exacerbée par une accumulation excessive de lipides dans les tissus non adipeux, notamment les muscles et le foie. Ce phénomène, connu sous le nom de lipotoxicité, interfère avec la signalisation de l'insuline et contribue à l'altération du métabolisme glucidique. La vitamine D3 a été impliquée dans la réduction de cette accumulation lipidique en modulant l'expression des enzymes impliquées dans la lipogénèse et la lipolyse. En diminuant la charge lipidique des tissus musculaires et hépatiques, la vitamine D3 contribue à améliorer la sensibilité à l'insuline (Kassi et al., 2013).

- **Effets métaboliques de la vitamine D3 dans le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique complexe caractérisée par une hyperglycémie chronique et une résistance à l'insuline. De nombreuses études cliniques et expérimentales ont examiné l'impact de la vitamine D3 sur le contrôle glycémique et le risque de complications associées. Les principaux effets rapportés incluent :

- **Amélioration du contrôle glycémique**

Plusieurs essais cliniques ont montré qu'une supplémentation en vitamine D3 est associée à une diminution significative des niveaux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), un marqueur de l'équilibre glycémique sur le long terme. L'effet bénéfique de la vitamine D3 pourrait s'expliquer par son impact sur la fonction des cellules β pancréatiques, responsables de la sécrétion d'insuline. En favorisant la synthèse et la libération d'insuline, la vitamine D3 améliore la régulation de la glycémie (Mitri et al., 2011).

▪ Réduction de l'inflammation chronique

L'inflammation chronique est un facteur clé du développement et de la progression du diabète de type 2. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-6, contribuent à la résistance à l'insuline en perturbant la signalisation intracellulaire de cette hormone. La vitamine D3 possède des propriétés anti-inflammatoires documentées, régulant la production de ces cytokines et limitant ainsi l'inflammation systémique. Une diminution de l'inflammation pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire le risque de complications métaboliques associées au diabète (Pittas et al., 2019).

▪ Diminution du risque de complications cardiovasculaires

Les patients atteints de diabète de type 2 présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose et les maladies coronariennes. La vitamine D3 a été impliquée dans la réduction de ce risque grâce à ses effets pléiotropiques sur le système cardiovasculaire. Elle contribue notamment à la réduction de la rigidité artérielle, à l'abaissement de la pression artérielle et à l'amélioration de la fonction endothéliale. De plus, en limitant l'inflammation et le stress oxydatif, la vitamine D3 pourrait protéger contre les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques (Bouillon et al., 2014).

4.4. Rôle du Chrome dans le Métabolisme Glucidique

Le chrome est un oligo-élément essentiel qui intervient dans le métabolisme du glucose en augmentant l'efficacité de l'insuline. Il est principalement impliqué dans le métabolisme des glucides en favorisant la pénétration du glucose dans les cellules et en améliorant l'utilisation de ce dernier par les tissus.

Modulation de la Sensibilité à l'Insuline : Le chrome, en tant que cofacteur du facteur de tolérance au glucose (GTF), est crucial pour améliorer l'action de l'insuline. Le GTF, qui est une combinaison de chrome, de niacine et d'acides aminés, améliore la capacité de l'insuline à transporter le glucose dans les cellules, ce qui réduit la résistance à l'insuline (Evans et al., 2017). Cette action est particulièrement bénéfique pour les personnes présentant une insulino-résistance.

Effet Antioxydant et Anti-inflammatoire : Le chrome joue également un rôle en réduisant les niveaux d'oxydation et d'inflammation dans l'organisme. Les niveaux élevés d'inflammation et de stress oxydatif sont des facteurs contribuant à la résistance à l'insuline et

au diabète. Des études ont montré que la supplémentation en chrome réduisait ces facteurs, améliorant ainsi la fonction de l'insuline (Bobo et al., 2016).

Régulation de la Glycémie : Le chrome contribue à une régulation plus stable de la glycémie en augmentant la captation du glucose par les cellules, ce qui est particulièrement bénéfique pour les personnes atteintes de diabète de type 2. Plusieurs essais cliniques ont suggéré que la supplémentation en chrome pourrait améliorer le contrôle de la glycémie et la réponse à l'insuline (Baum et al., 2015).

4.5. Impact du chrome sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun

Des études cliniques ont exploré les effets du chrome sur le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Le chrome, notamment sous forme de chrome picolinate, a été étudié pour son impact sur la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1c), un marqueur clé du contrôle glycémique à long terme.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) reflète la moyenne des niveaux de glucose sanguin sur une période de deux à trois mois. Une diminution significative de l'HbA1c a été observée chez les patients supplémentés en chrome, suggérant une amélioration durable du contrôle glycémique. Anderson (2002) a rapporté que l'administration de chrome entraîne une réduction de l'HbA1c, ce qui est associé à une meilleure régulation du glucose sanguin et à une diminution des complications liées au diabète. L'effet bénéfique serait dû à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et à une meilleure absorption du glucose par les cellules cibles.

En plus de l'impact sur l'HbA1c, plusieurs études ont mis en évidence une réduction de la glycémie à jeun chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu une supplémentation en chrome picolinate. Cefalu et al. (2010) ont montré qu'une dose variante entre 200 et 1000 µg par jour entraînait une diminution des taux de glucose à jeun, indiquant une meilleure gestion des niveaux de sucre dans le sang, notamment chez les patients présentant une résistance à l'insuline. Le chrome exerce également un effet modulateur sur la résistance à l'insuline, en améliorant son interaction avec ses récepteurs. Cette action permet une meilleure activation des voies de signalisation de l'insuline, facilitant ainsi l'absorption du glucose par les cellules musculaires et adipeuses. Une sensibilité accrue à l'insuline signifie que l'organisme peut mieux utiliser cette hormone pour réguler la glycémie, ce qui est un facteur clé dans la prise en charge du diabète de type 2. Toutefois, il est important de noter que certains essais cliniques ont donné des résultats contradictoires. Kleefstra et al. (2007) ont signalé que l'efficacité de

la supplémentation en chrome varie selon les patients et que tous ne répondent pas de la même manière à ce traitement.

4.6. Mécanisme d'action du chrome sur le métabolisme du glucose

Le chrome a un rôle très important dans la régulation du métabolisme glucidique en potentialisant l'action de l'insuline. Il facilite l'interaction de l'insuline avec ses récepteurs membranaires, améliorant ainsi la captation du glucose par les cellules. Ce mécanisme repose sur plusieurs aspects, notamment l'augmentation de l'affinité des récepteurs à l'insuline, la modulation de la signalisation intracellulaire et la favorisation de l'expression des transporteurs GLUT-4. L'un des effets majeurs du chrome est **l'augmentation de l'affinité des récepteurs à l'insuline**. Il favorise la phosphorylation de ces récepteurs, un processus biochimique qui les active et améliore leur efficacité. Une phosphorylation accrue signifie que même une faible concentration d'insuline peut déclencher une réponse cellulaire efficace, ce qui est particulièrement bénéfique pour les personnes atteintes de diabète de type 2, où la résistance à l'insuline est un problème courant (Anderson et al., 1997). En plus de son action sur les récepteurs, le chrome **modifie la signalisation intracellulaire** en activant certaines voies métaboliques, notamment la voie PI3K/Akt, un des principaux mécanismes permettant l'utilisation du glucose. Cette activation est essentielle pour la translocation des transporteurs GLUT-4 vers la membrane cellulaire. Ces transporteurs jouent un rôle clé dans l'absorption du glucose par les cellules musculaires et adipeuses. Une meilleure activation de cette voie de signalisation permet aux cellules de capter plus efficacement le glucose circulant dans le sang, réduisant ainsi la glycémie et améliorant la gestion du glucose chez les patients diabétiques (Steinbrenner et al., 2013). Enfin, le chrome **favorise l'expression des** transporteurs GLUT-4, ce qui signifie qu'il augmente la production de ces protéines essentielles pour le transport du glucose. Plus il y a de GLUT-4, plus les cellules sont capables d'absorber et d'utiliser le glucose, ce qui contribue directement à une meilleure régulation du métabolisme glucidique. Cette action joue un rôle clé dans la prévention de l'hyperglycémie et de ses complications associées (Evans et

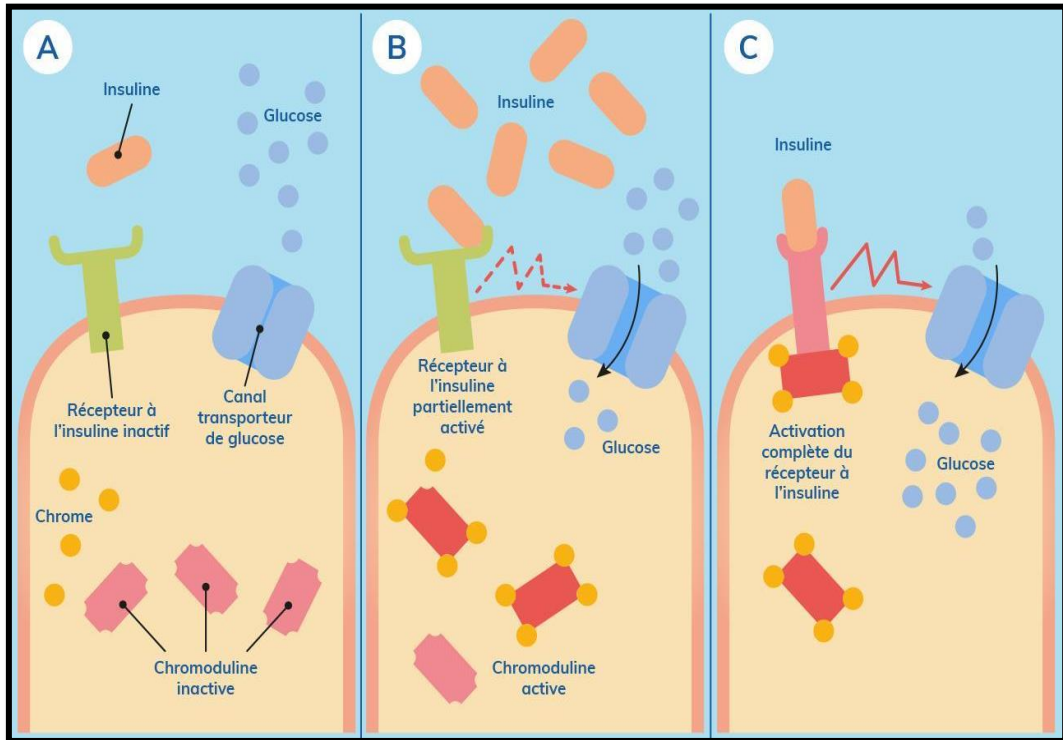


Figure 07:Régulation de la glycémie : actions du chrome, de la chromoduline et de l'insuline(McIver et al.,2015)

Matériel et Méthodes

Chapitre II : Matériels et méthodes

1. Caractéristique de l'étude clinique

1.1. Description de l'étude

Cette étude clinique interventionnelle a été menée dans les services de médecine interne de l'hôpital Dr. Benzerdjeb et Dr. Madeghri, à Ain -Témouchent, sur une période de trois mois, allant du 15 mars au 15 juin 2025. Elle visait à évaluer l'effet d'une supplémentation orale en vitamine D3 et en chrome sur les paramètres glycémiques chez des patients atteints de diabète de type 2, à travers l'analyse des variations des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de glucose sanguin, avant et après l'intervention.

L'évaluation clinique des participants a été réalisée par le médecin interniste de l'établissement hospitalier concerné, qui a confirmé le diagnostic et a assuré leurs inclusions ou exclusions. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé avant de rejoindre l'étude (voir annexe) et ont complété un questionnaire (voir annexe) portant notamment sur leur âge, profession, statut matrimonial, et mode de vie. Des mesures anthropométriques ont également été effectuées : pression artérielle, poids, taille et tour de hanches, fournissant un profil clinique complet de chaque participant avant le début de la supplémentation.

1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion : Patients âgés de 40 à 80 ans, ayant reçu un diagnostic confirmé de diabète de type

Critères d'exclusion : Grossesse, formes complexes de **diabète** de type 2 accompagnées de complications sévères telles que : atteintes rénales, antécédents d'accident vasculaire cérébral, pathologies cardiovasculaires, amputations ou cécité avancée

2. Analyses biologiques :

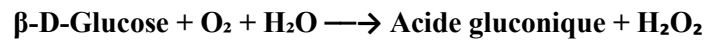
Dans le cadre de cette étude, une évaluation biologique a été réalisée chez l'ensemble des patients diabétiques. Un prélèvement de sang à jeun (après 8 heures de jeûne) a été effectué dans un tube hépariné pour mesurer les concentrations de vitamine D et de glucose. La mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), quant à elle, nécessite un prélèvement dans un tube contenant de l'EDTA. Le dosage de la glycémie était fait au laboratoire biochimie de

l'hôpital Madeghri et les dosages de l'HbA1c et la vitamine D étaient fait au niveau du laboratoire des pompiers de Ain-Temouchent. Cette analyse a permis de procéder aux dosages suivants.

2.1. Évaluation du glucose

L'analyse du glucose a été réalisée en utilisant un réactif contenant de la glucose oxydase (1M) et 10 µl de sérum prélevé. Après incubation à 37°C pendant 10 minutes ou à température ambiante pendant 15 minutes, l'échantillon est analysé avec l'automate semi-automatique Mindray BA-88A. Le test de glucose est sélectionné, l'échantillon et le standard sont ajoutés, puis les résultats sont obtenus après lecture.

Cette méthode repose sur la technique en "end-point", où l'absorbance est mesurée par l'appareil semi-automatique. Le glucose est oxydé par la glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), qui réagit avec la peroxydase (POD), le chloro-4-phénol et le 4-aminoantipyrine (PAP), produisant une quinonéimine rouge. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en glucose. Des contrôles positifs et négatifs sont utilisés pour garantir la qualité du dosage, assurant la précision et la fiabilité des résultats.



2.2. Mesure de l'HbA1c :

Le système de mesure standard de l'HbA1c repose sur des techniques d'immunodosage et de réflectométrie. Le kit emploie un anticorps spécifique anti-HbA1c(%) ciblant les premiers résidus d'acides aminés du N-terminus glyqué de la chaîne B de l'hémoglobine A0. Le test comprend un panneau d'essai (membrane en nitrocellulose), une tablette de latex (microparticules de latex bleues liées à des anticorps spécifiques) et une solution tampon (réactif d'hémolyse). Ce produit, qui contient des anticorps anti-HbA1c conjugués à des particules de latex, est élaboré à partir de source humaines ou animales et inclut des conservateurs ainsi que des stabilisants.

Panel de test : Anticorps anti-HbA1c : 0,86 µg

Anticorps anti-poulet : 0,8

Albumine sérique bovine : 0,004 μg

Saccharose : 0,035 μg

2.3. Évaluation de la vitamine D

La méthode employée pour évaluer les concentrations de vitamine D repose sur un test quantitatif automatisé, utilisant la technique de dosage fluorescent enzymatique (ELFA) sur des appareils de la gamme VIDAS. Cette approche permet de mesurer le taux de 25-hydroxyvitamine D (25-OH Vitamine D) Total dans le sérum ou le plasma humain.

Préparation de l'échantillon :

- Les échantillons de sérum ou de plasma subissent un prétraitement afin de libérer la vitamine D de ses protéines de liaison.
- L'échantillon ainsi prétraité est ensuite combiné avec un anticorps anti-vitamine D marqué par un phosphatase alcaline (conjugué).
- La vitamine D présente dans l'échantillon rivalise avec la vitamine D fixée sur le SPR pour accéder aux sites de liaison de l'anticorps.

Détection et mesure :

- Un substrat (phosphate de 4-méthyl-ombelliféryle) est ajouté, permettant à l'enzyme de catalyser son hydrolyse en un produit fluorescent.
- La fluorescence est ensuite mesurée à 450 nm, et son intensité est inversement proportionnelle à la concentration de vitamine D dans l'échantillon.
- Les résultats sont automatiquement calculés à l'aide des courbes d'étalonnage préenregistrées dans l'appareil et sont imprimés

Étalonnage et contrôle qualité

- L'étalonnage est réalisé à l'aide d'une calibration fournie, tandis que des contrôles de qualité assurent la précision et la fiabilité des dosages.

Dans un premier temps, le sang est ajouté à la solution tampon et mélangé avec un comprimé. Cela entraîne la lyse instantanée des érythrocytes, libérant ainsi l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Lorsque ce mélange est déposé sur le port unique du panneau de test, le fluide migre

le long de la membrane par capillarité, permettant à l'HbA1c de se fixer sur la ligne d'anticorps anti-HbA1c.

La quantité de conjugués bleus observée sur cette ligne est proportionnelle à la concentration d'HbA1c dans l'échantillon. Pour évaluer l'hémoglobine totale, l'intensité de la couleur de l'hémoglobine est mesurée à partir de la surface ciblée sur la membrane du panneau. La réaction chimique et immunologique qui se déroule sur le panneau est analysée par un système optique intégré dans le STANDARD Tm A1cCare Analyzer. Ce kit permet de quantifier à la fois les fractions et utilise un algorithme pour convertir les résultats en pourcentage d'HbA1c dans l'échantillon.

3. Protocole de supplémentations en vitamine D et chrome

Les patients ont reçu leurs médicaments habituels contre le diabète et une supplémentation en vitamine D3. Les patients supplémentés en vitamine D3 et chrome ont reçu leurs doses en fonction de leur niveau de 25-hydroxy vitamine D. Nous avons suivi ce protocole de supplémentation, les patients avec un niveau de 25-hydroxy vitamine D 10 ng/ml reçoivent 10 ampoules de cholécalciférol (vitamine D3) à 200 000 UI/ml. Les patients présentant des concentrations comprises entre 10 et 20 ng/ml reçoivent 8 ampoules. Les patients dont le taux est compris entre 20 et 30 ng/ml reçoivent 6 ampoules, tandis que les patients, dont le taux est compris entre 30 et 70 ng/ml reçoivent 3 ampoules. Les patients ont pris les ampoules une fois par semaine par voie orale. En parallèle, tous les patients ont reçu du chrome picolinate à raison d'un comprimé par jour pendant un mois.

4. Analyse statistique.

La moyenne et l'écart-type des variables quantitatives ont été utilisés pour les exprimer dans la section descriptive (écart-type moyen). Les variables qualitatives en nombre et fréquence (%) ont été utilisées pour les exprimer. Le sexe, les antécédents médicaux, la thérapie actuelle, l'état matrimonial, ont tous été considérés comme des facteurs qualitatifs. L'âge, le poids, la taille, le TPB, le taux de glycémie à jeun, le taux d'HbA1c et le taux de vitamine D sont des exemples de variables quantitatives. Le test t de student est utilisé pour comparer les moyennes des différents paramètres avant et après la supplémentation. Une valeur de p est

considérée comme significative si elle est inférieure à 0,05 ; sinon, elle n'indique aucune signification. La saisie des données a été effectuée sur la version Excel 2019. L'analyse réalisée sur la version Excel 2019.

Résultats et Discussions

1. Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques avant la supplémentation en vitamine D et Chrome

Avant d'évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D3 et de Chrome chez les patients diabétiques de type 2, il est essentiel de caractériser la population étudiée à travers plusieurs paramètres cliniques et biologiques. Cette étape permet non seulement de comprendre le profil de base des participants, mais aussi de contextualiser les effets observés après intervention. Les données suivantes concernent 23 patients diabétiques sélectionnés selon des critères cliniques au niveau du service de médecine interne de l'hôpital Dr Benzerdjeb entre mars et juin 2025.

1.1. Caractéristiques anthropométriques des patients

1.1.1 Répartition de la population selon le sexe et l'âge

Notre échantillon est composé de 20 femmes (87 %) et 3 hommes (13 %). (Figure 08). Nous observons une proportion plus élevée de femmes parmi les participants, ce qui pourrait s'expliquer par une prévalence accrue du diabète de type 2 chez les femmes dans certaines populations. Il est important de considérer ce déséquilibre entre les sexes, car des facteurs biologiques tels que les différences hormonales, la répartition de la masse grasse, notamment chez les femmes ménopausées ou présentant une insulino-résistance.

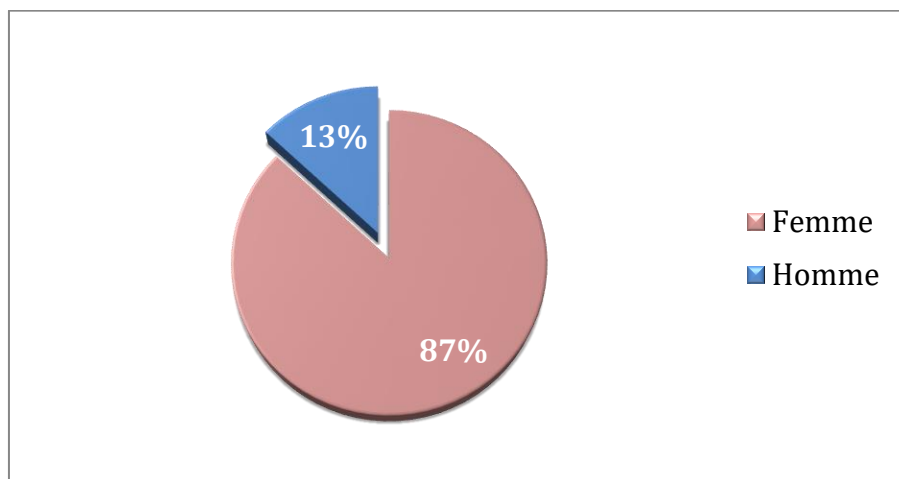


Figure 08: Répartition de la population selon le sexe.

L'âge moyen des participantes est de $(52,37 \pm 13,40)$, ceux du sexe féminin est de 55,45 ans, tandis que celui des participants masculins est de 56,67 ans. (Figure 09).

Ces moyennes d'âge indiquent que les participants appartiennent principalement à une population adulte d'âge moyen à avancé, une tranche d'âge souvent associée à une plus grande

prévalence du diabète de type 2., ce qui peut aggraver les carences et les complications métaboliques.

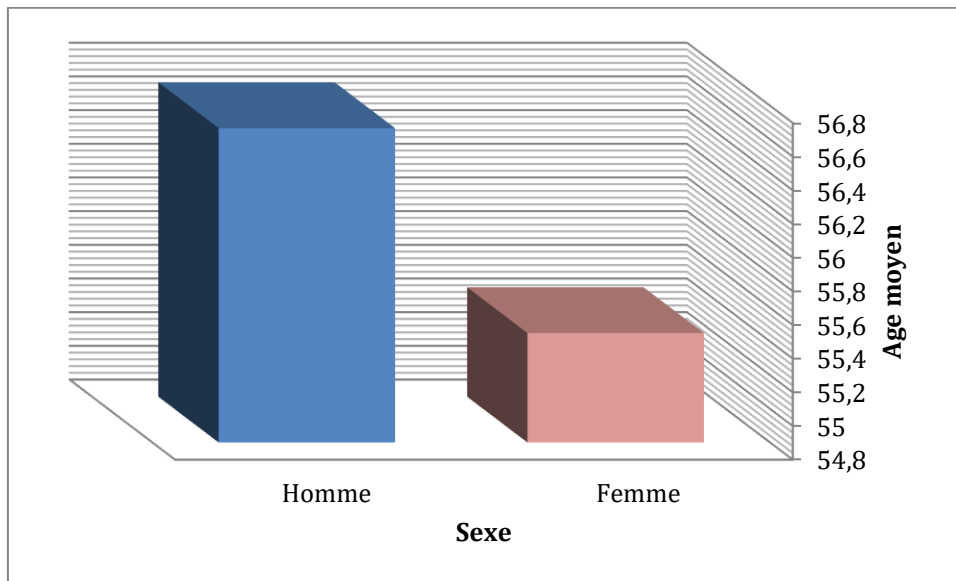


Figure 09: Histogramme d'âge moyen.

1.1.2 Répartition de la population selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC)

Le poids moyen des 23 patients inclus dans cette étude est de $76,47 \pm 11,18$ kg, pour une taille moyenne de $1,65 \pm 0,07$ m, ce qui correspond à un indice de masse corporelle (IMC) moyen de $28,19 \pm 3,72$ kg/m². L'analyse des IMC selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) montre que 52,2 % des participants sont en situation de surpoids, 26,1 % présentent une obésité (classe I ou II), tandis que 21,7 % ont un poids considéré comme normal. (Figure. 10)

Ainsi, plus de 78 % des participants présentent un excès pondéral, un constat en accord avec les profils cliniques fréquemment observés chez les patients atteints de diabète de type 2, une pathologie étroitement liée à l'excès de tissu adipeux, notamment au niveau abdominal. Cette accumulation de graisse viscérale est reconnue pour son rôle dans la diminution de la sensibilité à l'insuline et l'aggravation du métabolisme glucidique (Kahn et al., 2006).

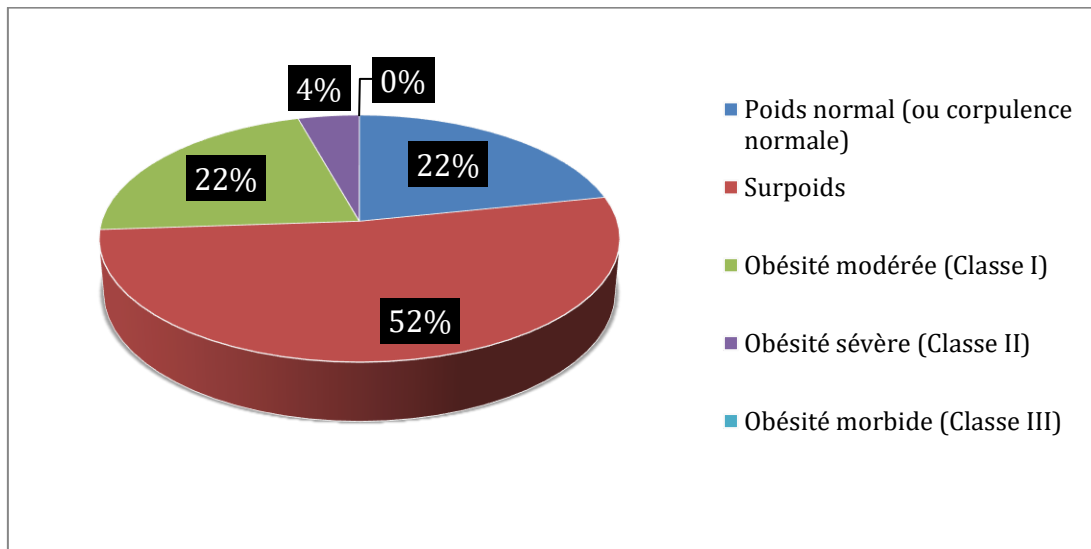


Figure 10: Classification des patients selon l'IMC.

1.1.3 Répartition de la population selon les maladies associées

Dans notre échantillon de 23 patients diabétiques de type 2, près de 40 % présentent également une hypertension artérielle (HTA). Ce chiffre est cohérent avec les données de la littérature, qui estiment que plus d'un patient diabétique sur trois est également hypertendu. Cette association fréquente n'est pas surprenante : le diabète de type 2 et l'HTA partagent plusieurs facteurs de risque communs tels que l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique, et leur coexistence augmente significativement le risque de maladies cardiovasculaires (Kassi et al., 2022 ; ADA, 2023).

En outre, 17,4 % des patients (soit 4 personnes) présentent des troubles thyroïdiens, principalement des dysthyroïdies. Ce lien entre diabète et dysfonction thyroïdienne est bien documenté : le diabète perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, et inversement, les troubles thyroïdiens peuvent influencer le métabolisme du glucose. Des études récentes montrent que les dysfonctions thyroïdiennes concernent environ 10 à 15 % des diabétiques de type 2. (Gholami et al., 2022 ; Xia et al., 2021).

D'autres pathologies associées ont été identifiées chez nos patients : hypercholestérolémie chez 2 personnes, rhumatisme chez une, et asthme chez une autre. Bien que moins fréquentes dans notre cohorte, ces comorbidités restent importantes car elles traduisent un état inflammatoire chronique ou un déséquilibre lipidique, deux éléments pouvant aggraver le contrôle glycémique et augmenter le risque de complications.

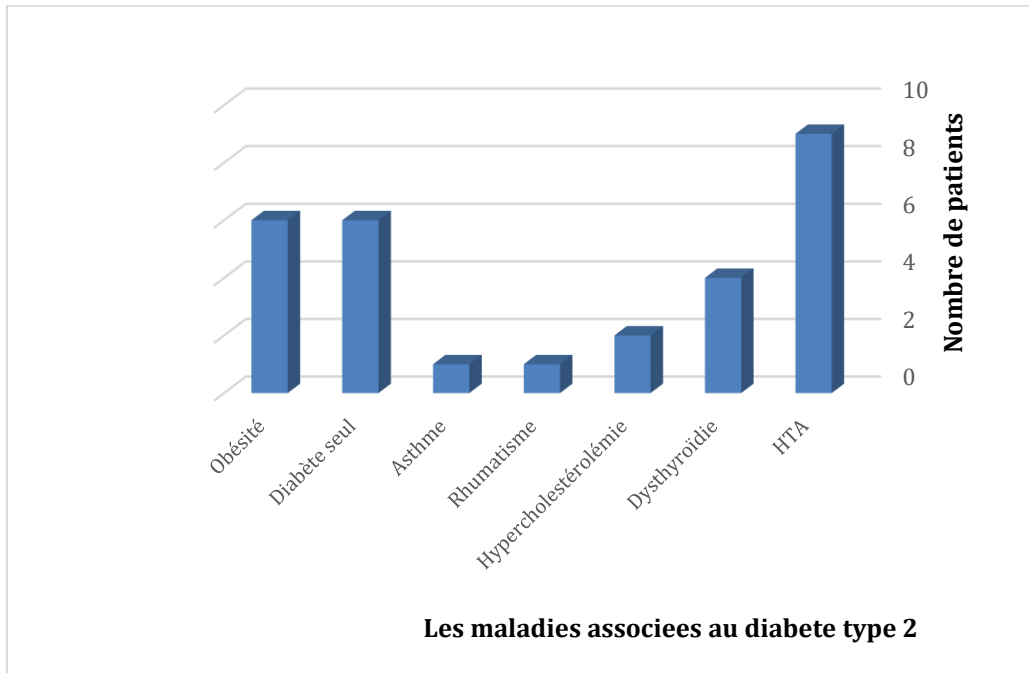


Figure 11: Les maladies associées au diabète chez les patients.

1.1.4 Répartition des patients selon la médication

La répartition des traitements chez les 23 patients diabétiques est la suivante :

- ✓ Antidiabétiques oraux (ADO) seuls : 13 patients (56,5 %)
- ✓ Association insuline + ADO : 10 patients (43,5 %)
- ✓ Insuline seule : 0

La majorité des patients sont traités par ADO seuls, ce qui est habituel dans les premières phases de la prise en charge du diabète de type 2. Toutefois, un pourcentage important de patients nécessite une association insuline + ADO, ce qui suggère une résistance à l'insuline accrue ou un déséquilibre glycémique chronique malgré les traitements oraux. Cela peut également indiquer une évolution de la maladie vers une forme plus avancée. Ce profil thérapeutique met en évidence l'intérêt d'interventions complémentaires, comme la supplémentation en vitamine D3 et chrome, qui pourraient améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique.

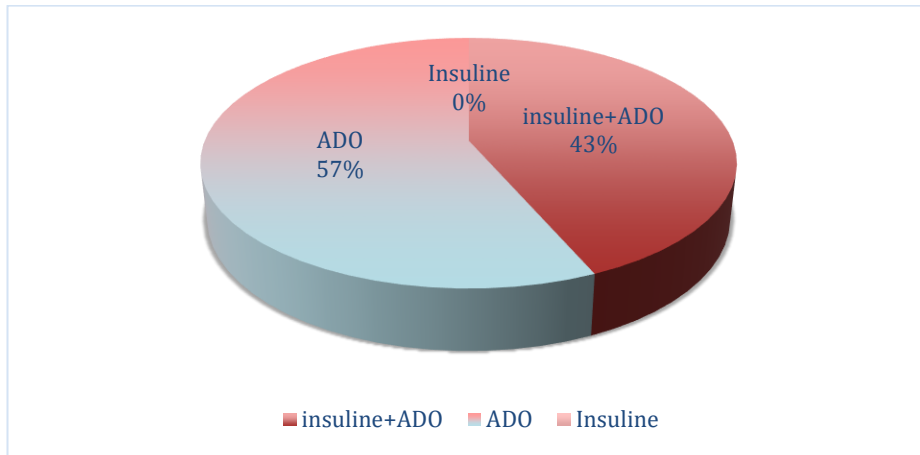


Figure 12: Répartition des patients selon la médication.

1.2. Répartition des patients selon les paramètres biologiques

1.2.1 Répartition des patients selon le seuil de la glycémie.

La glycémie à jeun des patients s'étend de 1,13 g/L à 2,76 g/L, avec une moyenne de $1,76 \pm 0,44$ g/l : les valeurs sont modérément dispersées autour de la moyenne (majoritairement entre 1,2 et 2,1 g/L), ce qui reflète une certaine variabilité mais sans extrêmes importants. (Figure 13)

Selon les critères de l'OMS, une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L est un critère diagnostique du diabète. Dans cette cohorte interventionnelle, la majorité des patients présentent une glycémie mal équilibrée, au-dessus des valeurs normales. Cela reflète un déséquilibre métabolique persistant malgré un éventuel traitement antidiabétique. Une glycémie élevée de manière chronique favorise les complications microvasculaires et macrovasculaires, et est souvent corrélée à une carence en vitamine D, celle-ci jouant un rôle dans la régulation de la sécrétion d'insuline et la sensibilité à celle-ci.

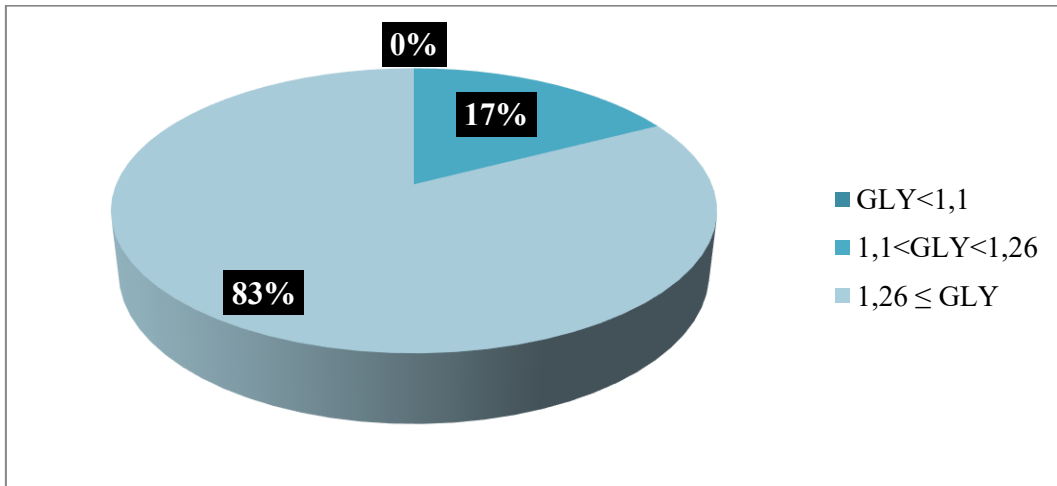


Figure 13: Répartition des patients selon le seuil de la glycémie.

1.2.2 Répartition des patients selon le seuil de l'HbA1c.

Chez les 23 patients inclus dans cette étude, le taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est de $9,23 \pm 1,74$ %, ce qui indique un déséquilibre glycémique marqué.

83 % des patients présentent un taux d'HbA1c supérieur à 7,5 %, ce qui témoigne d'un déséquilibre glycémique important. Cela reflète une mauvaise maîtrise du diabète, avec un risque accru de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), comme le confirment les études de référence (Stratton et al., 2000).

17 % des patients se situent dans la catégorie $6,5 \% < \text{HbA1c} < 7,5 \%$, ce qui correspond à un diabète diagnostiqué mais relativement mieux contrôlé selon les recommandations de l'OMS (2011). Toutefois, ces patients restent à risque et nécessitent un suivi thérapeutique et hygiéno-diététique strict.

Aucun patient n'affiche un taux d'HbA1c $< 5,7$ %, ce qui signifie que toute la population étudiée est diabétique selon les critères internationaux.

L'analyse de ces résultats montre l'importance d'une prise en charge métabolique rigoureuse, notamment par l'ajustement du traitement hypoglycémiant, l'éducation thérapeutique et le suivi clinique régulier.

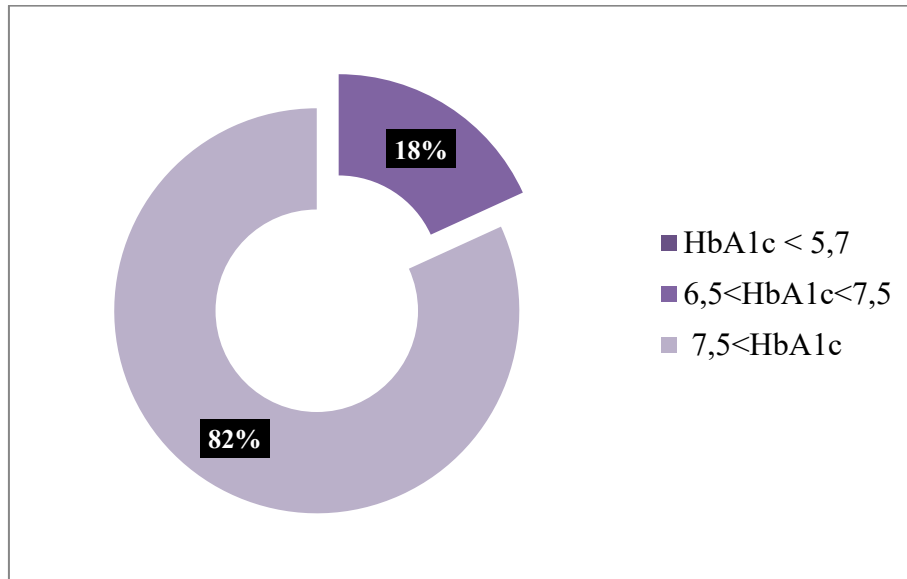


Figure 14: le pourcentage de l'Hb selon l'OMS 2011

1.2.3 Répartition des patients selon le seuil de la 25(OH) vitamine D

Les concentrations sériques en 25(OH) vitamine D chez les 23 patients varient entre 4,6 ng/mL et 32,8 ng/mL, avec une moyenne de $18,2 \pm 9,32$ ng/mL. Selon les critères de classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Endocrine Society.

La majorité des patients (plus de 65 %) présentent une carence en vitamine D (taux < 20 ng/mL), ce qui est préoccupant compte tenu de son rôle essentiel dans le métabolisme du glucose, la fonction pancréatique, et la sensibilité à l'insuline. L'exposition solaire insuffisante, l'obésité, l'âge, ou des troubles métaboliques associés pourraient expliquer ces niveaux bas. Cette situation justifie l'intérêt de la supplémentation en vitamine D3 dans cette population diabétique, dans l'objectif d'améliorer le profil métabolique et de réduire les risques inflammatoires et cardiovasculaires.

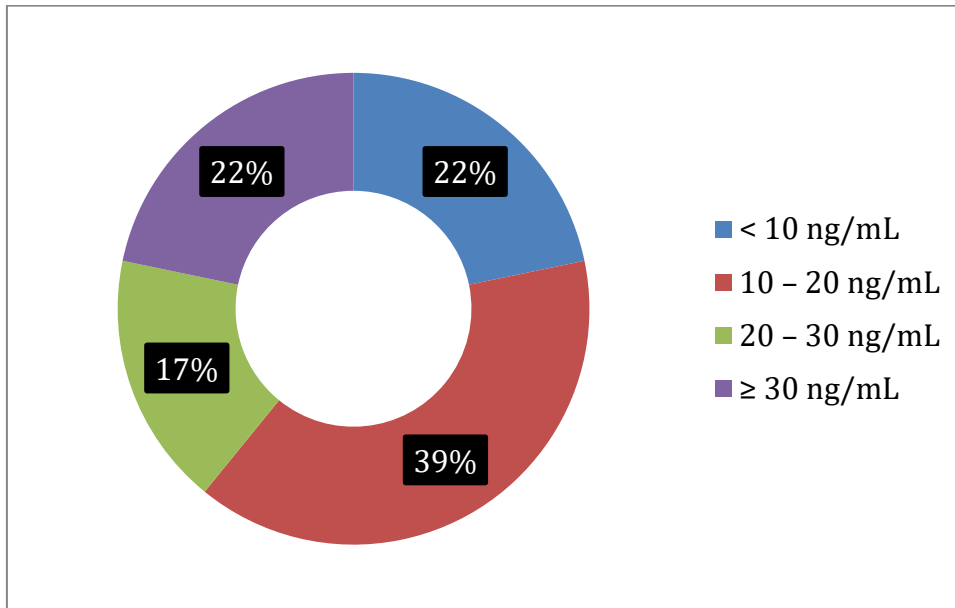


Figure 15: Répartition des patients selon le seuil de la vitamine D.

2. Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques après la supplémentation en vitamine D et Chrome

2.1. Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie après la supplémentation

L'analyse de la glycémie à jeun avant et après la supplémentation en vitamine D et chrome révèle une tendance favorable, avec une réduction des valeurs moyennes chez les patients ayant complété l'intervention à moyenne de (1.65 ± 0.58) g/l (Figure 16).

Cette évolution métabolique ne peut être interprétée de manière isolée : elle s'inscrit dans un contexte clinique plus large, incluant l'âge, le profil pondéral, les pathologies associées et les modalités de traitement antidiabétique et aussi la durée du traitement même le dosage de vitamine D adsorbée.

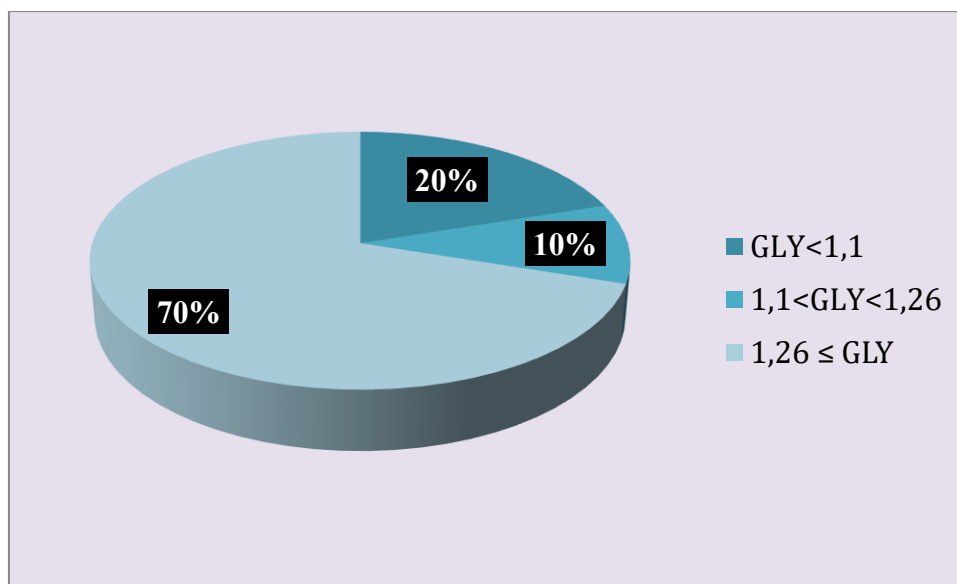


Figure 16: Répartition des patients selon le seuil de la glycémie après supplémentation.

Après la supplémentation en vitamine D et chrome, une diminution globale de la glycémie à jeun a été observée par rapport aux valeurs initiales. Sur les 10 patients, 2 patients ont atteint une glycémie normale ($< 1,1$ g/L), tandis qu'un patient se situe dans la zone intermédiaire ($1,1-1,26$ g/L). La majorité, soit 7 patients, présentent encore des valeurs supérieures à $1,26$ g/L, indiquant un état glycémique toujours déséquilibré, mais souvent moins élevé qu'au départ. Cette évolution traduit une tendance générale à l'amélioration du profil glycémique, bien que le contrôle optimal ne soit pas atteint chez tous les participants.

2.2. Répartition des patients selon l'équilibre d'HbA1c après la supplémentation

Chez les 10 patients dont les taux d'HbA1c après supplémentation ont été enregistrés, une réduction modérée est observée. Les valeurs se situent désormais autour de 8 %, avec certains cas atteignant 6,7 %, frôlant ainsi la limite du prédiabète. Cette évolution témoigne d'un impact positif potentiel de la supplémentation en vitamine D et chrome, bien que les patients restent dans la catégorie diabétique.

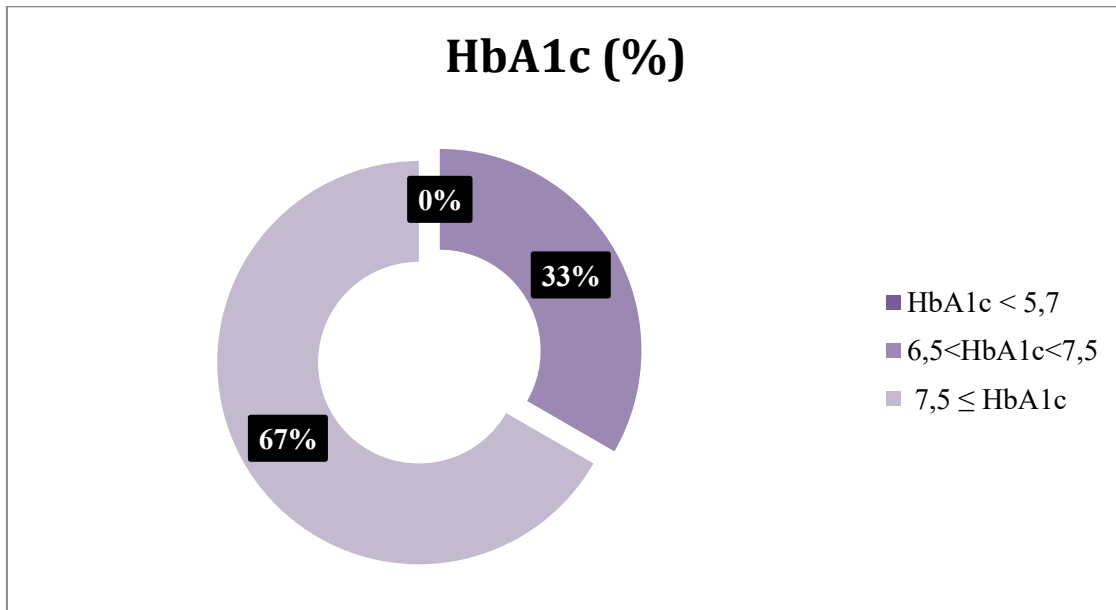


Figure 17: Répartition des patients selon l'équilibre d'HbA1c après la supplémentation.

Chez les 9 patients évalués après supplémentation, on observe une tendance générale à la baisse des taux d'HbA1c. Alors qu'avant l'intervention, tous les patients présentaient une $HbA1c > 6,5$ %, les valeurs mesurées après supplémentation montrent que certains patients se rapprochent de seuils plus équilibrés, avec une HbA1c allant jusqu'à 67 %.

Malgré quelques cas isolés d'élévation, la majorité des patients présentent une amélioration modérée mais réelle de leur équilibre glycémique. Cette évolution pourrait être le reflet d'une meilleure sensibilité à l'insuline, favorisée par la supplémentation, mais également influencée par des facteurs tels que l'âge, le type de traitement, les comorbidités ou encore l'adhésion au régime alimentaire.

Ces résultats illustrent l'intérêt potentiel d'une prise en charge complémentaire par la micronutrition, tout en soulignant la nécessité d'une approche individualisée du diabète de type 2.

2.3. Comparaisons des paramètres biologiques avant et après supplémentation

Le Tableau suivant compare les paramètres biologiques liés à l'équilibre glycémique avant et après la supplémentation. Il présente les valeurs moyennes et les écarts types de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques.

Tableau 04: Comparaison de paramètres biologiques avant et après supplémentation.

	Avant supplémentation	Après supplémentation
n= échantillon	n=23	n=10
Glycémie a jeun (g/l)	1,76± 0,44g/l	1,65±0.58
HbA1c (%)	9,23 ± 1,74	8,18±1.17

Avant supplémentation, la moyenne de l'HbA1c chez les 23 patients était de $9,23 \pm 1,74$ %, tandis que la glycémie à jeun moyenne était de $1,76 \pm 0,44$ g/L, témoignant d'un mauvais équilibre glycémique. Après supplémentation, une amélioration a été notée chez les 10 patients évalués, avec une HbA1c moyenne réduite à $8,18 \pm 1,17$ % et une glycémie à jeun moyenne à $1,65 \pm 0,58$ g/L. Ces résultats suggèrent un impact modéré mais favorable de la supplémentation sur le contrôle glycémique, bien que les valeurs restent supérieures aux seuils de normalité.

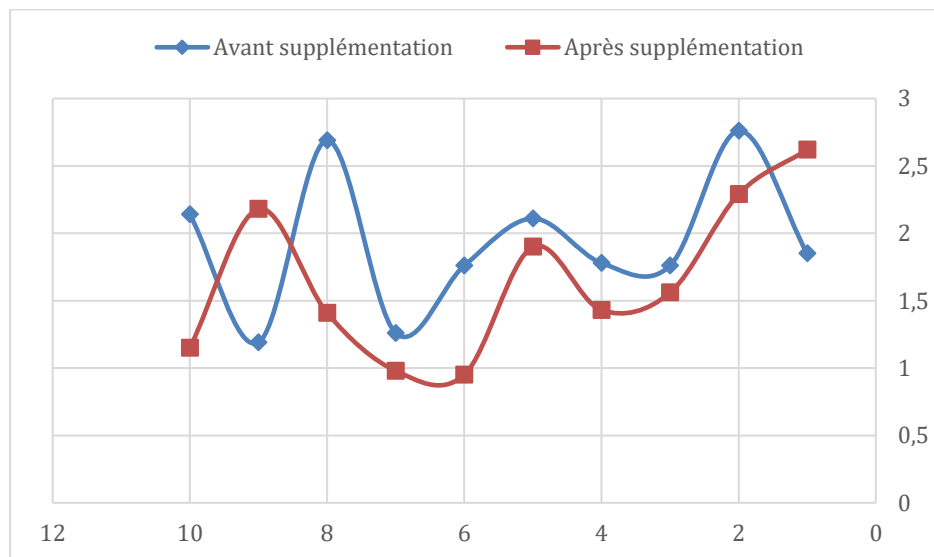


Figure 18: Comparaison entre le seuil de glycémie individuelle avant et après la supplémentation.

L'analyse des valeurs individuelles de la glycémie à jeun chez les 10 patients avant et après la supplémentation révèle une tendance globale à la diminution. En effet, chez 8 patients sur 10, la glycémie a diminué de manière notable après la supplémentation en vitamine D et chrome. Les baisses sont parfois marquées, comme chez le patient dont la glycémie est passée de 2,14 g/L à 1,15 g/L, ou encore de 2,69 g/L à 1,41 g/L, ce qui suggère une meilleure régulation de la glycémie.

Cependant, chez 2 patients, une augmentation paradoxale est observée (par exemple de 1,85 g/L à 2,62 g/L et de 1,19 g/L à 2,18 g/L), ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs intercurrents non maîtrisés tels que le manque d'observance du régime alimentaire, des variations de traitement, ou des comorbidités non stabilisées.

Dans l'ensemble, les graphiques comparatifs mettent en évidence une amélioration glycémique chez la majorité des sujets, confirmant l'effet potentiel favorable de la supplémentation, particulièrement lorsqu'elle est associée à une bonne hygiène de vie. La réduction moyenne de la glycémie (passant de 1,76 g/L à 1,65 g/L pour l'ensemble du groupe) soutient cette observation, bien que le contrôle optimal du diabète ne soit pas encore atteint pour tous les participants.

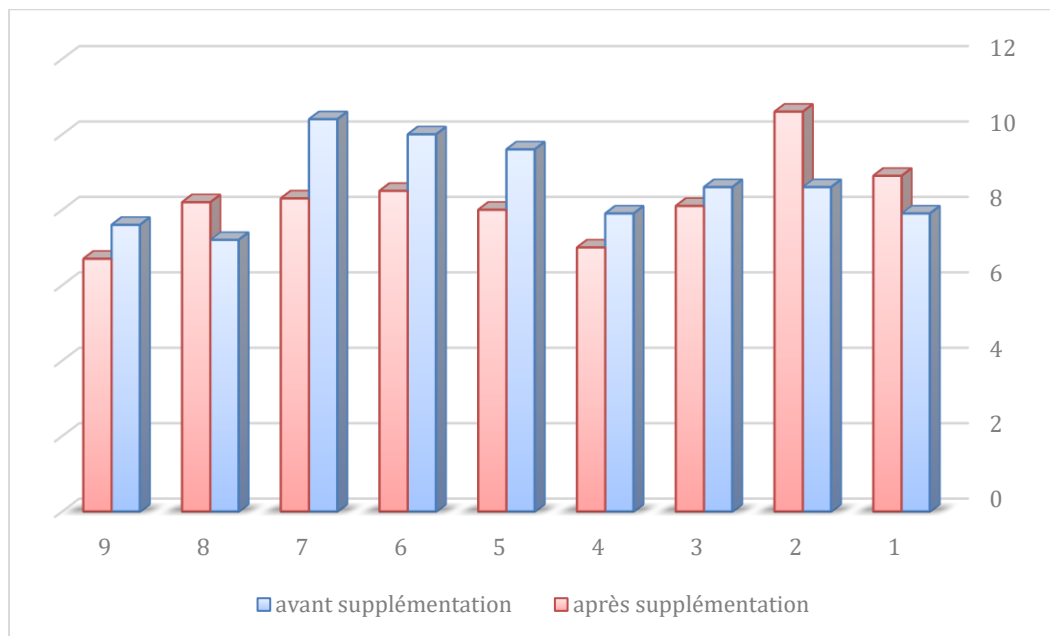


Figure 19: Comparaison entre le seuil de HbA1c avant et après la supplémentation.

L'histogramme comparatif des taux d'HbA1c avant et après la supplémentation permet de visualiser l'évolution individuelle du contrôle glycémique sur une période donnée. Les barres

montrent que, chez 7 des 9 patients, une réduction significative de l'HbA1c est observée après la supplémentation. Par exemple :

Un patient est passé de 10,4 % à 8,3 %, soit une baisse de plus de 2 points.

Un autre est passé de 7,6 % à 6,7 %, s'approchant du seuil du prédiabète.

Ces améliorations sont cliniquement importantes, sachant que chaque réduction de 1 % d'HbA1c est associée à une baisse substantielle du risque de complications (Stratton et al., 2000).

Cependant, deux patients présentent une élévation paradoxale de l'HbA1c après la supplémentation, passant de 7,9 % à 8,9 %, et de 8,6 % à 10,6 %. Ces cas peuvent refléter une mauvaise observance du traitement, des erreurs de suivi diététique, ou des fluctuations naturelles liées à la progression de la maladie.

Globalement, l'histogramme montre que la supplémentation semble bénéfique pour la majorité des patients, mais son efficacité dépend fortement du contexte clinique global, incluant l'âge, les comorbidités, le traitement médicamenteux et le mode de vie.

➤ **Contrôle glycémique (glycémie à jeun et HbA1c)**

Après de supplémentation, une amélioration nette du contrôle glycémique a été observée chez les patients : la glycémie à jeun moyenne est passée de $(1,76 \pm 0,44 \text{ g/L})$ à $(1,65 \pm 0,58 \text{ g/L})$, et le taux moyen d'HbA1c est passé de $(9,23 \% \pm 1,74)$ à $(8,18 \% \pm 1,17)$, indiquant un meilleur équilibre glycémique.

Plusieurs paramètres peuvent entrer en jeu pour expliquer le bénéfice d'un traitement.

- Influence de l'âge et du traitement

L'âge moyen des patients est d'environ 55,9 ans, ce qui correspond à une tranche d'âge à risque élevé pour les complications métaboliques et cardiovasculaires liées au diabète de type 2. À ce stade, la plasticité métabolique diminue et la résistance à l'insuline s'accroît avec l'âge (Pereira et al., 2023). De plus, la majorité des patients (56,5 %) reçoivent une bithérapie insuline + ADO, ce qui témoigne d'un diabète déjà avancé ou difficile à équilibrer. Chez ces patients, toute amélioration de la glycémie à jeun, même modérée, peut être cliniquement significative. Cela suggère que la supplémentation pourrait agir en synergie avec le traitement médicamenteux, surtout dans les cas où les schémas thérapeutiques sont intensifs.

- Influence des maladies associées

Sur les 23 patients, seuls 6 ne présentent aucune autre pathologie que le diabète. Les autres souffrent d'au moins une comorbidité : l'hypertension artérielle (HTA) est la plus fréquente (9 cas, soit 39 %), suivie des dysthyroïdies (17 %), et de l'hypercholestérolémie. Ces affections sont bien connues pour aggraver la résistance à l'insuline et pour perturber la régulation du glucose (Kassi et al., 2021). Chez ces patients, la supplémentation semble avoir permis un effet modulateur, contribuant à une amélioration modérée de la glycémie malgré un terrain clinique plus complexe.

- Influence de l'IMC et l'obésité

Sur le plan anthropométrique, la majorité des patients présentent un surpoids ou une obésité, ce qui correspond au profil métabolique classique des diabétiques de type 2. En effet, plus de 78 % des patients ont un IMC ≥ 25 kg/m², ce qui reflète une situation d'insulino-résistance aggravée par l'accumulation adipeuse, notamment viscérale. Parmi eux, 6 sont considérés en situation d'obésité sévère. Bien que l'IMC n'ait pas significativement varié sur la courte période de l'intervention, son impact sur le métabolisme glucidique reste central. Les patients obèses présentent en général des réponses plus lentes à la modulation nutritionnelle, mais ils peuvent bénéficier à long terme d'un rééquilibrage progressif de la glycémie, à condition d'une approche complémentaire (exercice, nutrition, supplémentation).

- Le régime alimentaire

Un facteur souvent négligé mais important est le respect du régime alimentaire. Il est probable que certains patients ne suivent pas strictement les recommandations diététiques adaptées au diabète (régime hypoglucidique, limitation des sucres rapides, régularité des repas, etc.). L'observance alimentaire étant souvent insuffisante chez les patients chroniques, cela pourrait expliquer une partie de la mauvaise maîtrise glycémique malgré le traitement médicamenteux (Munshi et al., 2020 ; Haimoto et al., 2018) ont montré chez 229 patients japonais diabétiques de type 2 non traités que des apports élevés en glucides (272 g/j chez les hommes, 226,7 g/j chez les femmes) étaient positivement corrélés à une élévation de l'HbA1c, avec un effet dépendant de la source des glucides (riz, nouilles, boissons sucrées).

- Le polymorphisme génétique :

Les polymorphismes génétiques du récepteur à la vitamine D (VDR) peuvent entraîner une résistance fonctionnelle à la vitamine D, expliquant pourquoi certains individus présentent des symptômes cliniques de carence malgré des taux circulants de 25(OH)D considérés comme suffisants. Cette résistance est liée à des variations dans les gènes codant pour le VDR, qui altèrent la liaison de la vitamine D à son récepteur nucléaire ou modifient la régulation transcriptionnelle de ses gènes cibles, (Coimbra et al., 2013).

Mais les résultats en générale montrent que la supplémentation conjointe en vitamine D et chrome peut améliorer le métabolisme glucidique à travers plusieurs mécanismes complémentaires.

D'un côté, la vitamine D 1,25 OH agit via ses récepteurs VDR présents sur les cellules β -pancréatiques, favorisant ainsi la sécrétion d'insuline. Elle module également la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques en réduisant l'inflammation et en régulant les flux de calcium intracellulaire, essentiels à l'action de l'insuline (Szymczak-Pajor&Śliwińska, 2021 ;). Une carence en vitamine D a été associée à une altération de la tolérance au glucose et à un risque accru de développement du diabète de type 2.

D'un autre côté, le chrome agit comme cofacteur de l'insuline. Il augmente la fixation de l'insuline à son récepteur et améliore la signalisation post-récepteur, facilitant ainsi l'entrée du glucose dans les cellules cibles. Plusieurs essais cliniques ont démontré que la supplémentation en chrome peut réduire l'HbA1c et améliorer la glycémie chez les patients diabétiques, en particulier ceux ayant un déficit initial (Balk et al., 2019 ; Ekmekcioglu et al., 2020)

Conclusion

Cette étude a été menée dans l'objectif d'améliorer les paramètres glycémiques chez le patient atteints de diabète de type 2, en explorant les effets d'une Co-supplémentation en vitamine D3 et en chrome sur ces paramètres cardiométaboliques, notamment la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Les résultats ont mis en évidence une diminution moyenne de la glycémie à jeun, passant de $1,76 \pm 0,44$ g/L à $1,65 \pm 0,58$ g/L, et une baisse de l'HbA1c de $9,23 \pm 1,74$ % à $8,18 \pm 1,17$ %. De plus, la proportion de patients présentant une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L est passée de 82 % à 70 % après supplémentation et le pourcentage de patients avec une Hb glyquée supérieure à 7,5 % est passée de 83% à 67%

Bien que préliminaires, ces résultats suggèrent que la co-supplémentation en vitamine D3 et chrome pourrait contribuer à une amélioration significative des paramètres glycémiques. Quand a l'hémoglobine glyquée

Ce travail n'est pas encore achevé et présente certaines limites méthodologiques. En particulier, l'absence de groupe témoin, ainsi que la durée limitée de l'étude restreignent la portée des conclusions.

Malgré ces limites, les résultats obtenus sont prometteurs et pourraient être exploités dans une stratégie thérapeutique globale du patient diabétique. Ils suggèrent que la co-supplémentation en vitamine D3 et chrome, bien intégrée dans une approche individualisée, pourrait contribuer à l'amélioration des paramètres glycémiques.

En somme, cette étude souligne que la prise en charge du diabète de type 2 ne peut se limiter à la normalisation de marqueurs biologiques. Elle doit s'inscrire dans une démarche holistique, intégrative et personnalisée, alliant nutrition saine, micronutrition précise, activité physique régulière, et surtout un mental orienté vers la guérison. C'est à cette condition que l'on pourra réellement accompagner le patient vers un mieux-être durable

Perspectives

- Réaliser un essai clinique contrôlé randomisé, avec groupe placebo.
- Le dosage du chrome avant et après supplémentation.
- Explorer l'utilisation d'autres marqueurs glycémiques, tels que la fructosamine, qui reflète la glycémie sur les deux dernières semaines (contre trois mois pour l'HbA1c).
- Augmenter la taille de l'échantillon

Références bibliographiques

Références

1. American Diabetes Association. (2023). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes care*, 46, S19-S40.
2. Australia, H. (2024, February 1). Type 2 diabetes [Text/html]. Healthdirect Australia. <https://www.healthdirect.gov.au/type-2-diabetes>
3. Balk, E. M., et al. (2019). Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 1645–1668. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02514>
4. Baum, S. J., Song, W. O., Milner, J. A., & Myers, J. (2015). Chromium supplementation in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(5), 1102–1112. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.096362>
5. Belalcazar, L. M., Haffner, S. M., Lang, W., Hoogeveen, R. C., Rushing, J., Schwenke, D. C., & Ballantyne and the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Research Group, C. M. (2013). Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity*, 21(5), 944-950.
6. Buyschaert, M. (2015). L’empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2 Pourquoi?Comment? Avec quels résultats?. *Louvain médical*, 134, 339.
7. Cefalu, W. T., Rood, J., Pinsonat, P., Qin, J., Sereda, O., Levitan, L., Anderson, R. A., Zhang, X. H., Martin, J. M., Martin, C. K., Wang, Z. Q., & Newcomer, B. R. (2010). Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59(5), 755–762.
8. Chagas, M. D. S. S., Behrens, M. D., Moragas-Tellis, C. J., Penedo, G. X., Silva, A. R., & Gonçalves-de-Albuquerque, C. F. (2022). Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. *Oxidativemedicine and cellular longevity*, 2022(1), 9966750.
9. Chatterjee, S., Davies, M. J., Heller, S., Speight, J., Snoek, F. J., &Khunti, K. (2018). Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *The Lancet Diabetes&Endocrinology*, 6(2), 130-142.
10. Cheng, Y., Chen, Y., Zhou, C., Shen, L., Tu, F., Xu, J., & Liu, C. (2020). For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 44(1), 73-81.
11. Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 820-825.

12. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*, *96*(1), 365-408.
13. Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, *39*(11), 2065.
14. de Oliveira Otto, M. C., Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S., Fahimi, S., Singh, G., ... & Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Expert Group and Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). (2016). The impact of dietary and metabolic risk factors on cardiovascular diseases and type 2 diabetes mortality in Brazil. *PloS one*, *11*(3), e0151503.
15. DeFronzo, R. A., Banerji, M., Bray, G. A., Buchanan, T. A., Clement, S., Henry, R. R., ... & Tripathy, D. (2009). Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC endocrine disorders*, *9*, 1-8.
16. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, *80*(6), 1689S-1696S.
17. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & Martínez-González, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*, *368*(14), 1279-1290.
18. Evans, G. W., & Pouchnik, D. J. (1993). Composition and biological activity of chromium-pyridine carboxylate complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *49*(3), 177-187.
19. Forouhi, N. G., Misra, A., Mohan, V., Taylor, R., & Yancy, W. (2018). Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *Bmj*, *361*.
20. Gao, X., Hua, X., Wang, X., Xu, W., Zhang, Y., Shi, C., & Gu, M. (2022). Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 935823.
21. Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, *107*(9), 1058-1070.
22. Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, *18*, 153-165.
23. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, *542*(7640), 177-185.
24. Imamura, S., Hirai, K., & Hirai, A. (2013). The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *The Tohoku journal of experimental medicine*, *231*(1), 57-61.

25. Kassi, E., Adamopoulos, C., Basdra, E. K., & Papavassiliou, A. G. (2013). Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*, *128*(23), 2517-2531.
26. Kleefstra, N., Houweling, S. T., Bakker, S. J., Verhoeven, S., Gans, R. O., Meyboom-de Jong, B., & Bilo, H. J. (2007). Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, *30*(5), 1092-1096.
27. Landrier, J. F. (2014). Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, *49*(6), 245-251.
28. Meneilly, G. S., & Tessier, D. (2001). Diabetes in elderly adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(1), M5-M13.
29. Mirhosseini, N., Vatanparast, H., Mazidi, M., & Kimball, S. M. (2017). The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *102*(9), 3097-3110.
30. Mitri, J., Muraru, M. D., & Pittas, A. G. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, *65*(9), 1005-1015.
31. Palomer, X., González-Clemente, J. M., Blanco-Vaca, F., & Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *10*(3), 185-197.
32. Penser Santé. (s.d.). *Chrome : l'oligoélément anti-sucre*.
33. Pepper, A. R., Pawlick, R., Bruni, A., Wink, J., Rafiei, Y., O'Gorman, D., ... & Shapiro, A. J. (2017). Transplantation of human pancreatic endoderm cells reverses diabetes post transplantation in a prevascularized subcutaneous site. *Stem cell reports*, *8*(6), 1689-1700.
34. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.
35. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., ... & Staten, M. (2019). Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, *381*(6), 520-530.
36. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., ... & Staten, M. (2019). Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, *381*(6), 520-530.
37. Rao, S. V., Anderson, K. W., & Bachas, L. G. (1998). Oriented immobilization of proteins. *Microchimica Acta*, *128*, 127-143.
38. Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, *4*(3), 1-12.
39. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, *414*(6865), 799-806.
40. Scheen, A., WALLEMACQ, C., Jandrain, B., & Ernest, P. (2016). Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2: d'EMPA-REG OUTCOME

- a LEADER. *Revue Médicale Suisse*, 12(527).
41. Steinbrenner, H. (2013). Selenium and selenoproteins: essential components in the puzzle of neuronal development, function, and degeneration. *Anatomical Record*, 298(1), 209–223.
 42. Strawbridge, R. J., Dupuis, J., Prokopenko, I., Barker, A., Ahlqvist, E., Rybin, D., ... & Florez, J. C. (2011). Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 60(10), 2624-2634.
 43. Tissue, D. T., Lewis, J. D., Wullschleger, S. D., Amthor, J. S., Griffin, K. L., & Anderson, O. R. (2002). Leaf respiration at different canopy positions in sweetgum (*Liquidambar styraciflua*) grown in ambient and elevated concentrations of carbon dioxide in the field. *Tree Physiology*, 22(15-16), 1157-1166.
 44. Vincent, J. (2000). The Biochemistry of Chromium. *The Journal of Nutrition*.
 45. Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2013). Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 92-105.
 46. Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W. A., Faris, P. D., & Cornuz, J. (2007). Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 298(22), 2654-2664.
 47. World Health Organization. (2021). *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-susceptible tuberculosis treatment*. World Health Organization.
 48. Zimmet, P., Alberti, K. G., Magliano, D. J., & Bennett, P. H. (2016). Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 616-622.
 49. Bobo, E. A., Walker, L. M., & Hester, A. B. (2016). Effects of chromium supplementation on blood glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 38, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.02.005>
 50. centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and
 51. Coimbra, S., et al. (2013).
 52. Ekmekcioglu, C., Haluza, D., & Kundi, M. (2020). Chromium in Metabolic and Cardiovascular Disease. *Biometals*, 33(1), 29–54. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00230-2>
 53. Ekmekcioglu, C., Haluza, D., & Kundi, M. (2020). Chromium in metabolic and cardiovascular disease. *Biometals*, 33(1), 29-54. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00230-2>
 54. Evans, G. W. (2017). The role of chromium in nutrition and its impact on insulin action and diabetes. *Diabetes Therapy*, 8(4), 793–807. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0260-z>

55. Gholami, F., et al. (2022). Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes&Metabolic Syndrome*, 16(2), 102404. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102404>
56. Haimoto, H., et al. (2018).
57. Huang, Y., Wei, X., Wu, T., Chen, R., Lin, Z., & Yang, G. (2022). The Role of Vitamin D and Its Analogues in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 14(3), 521. <https://doi.org/10.3390/nu14030521>
58. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ... &
59. Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
60. Karimian, M., Soltani, S., Tabesh, M., & Akhlaghi, M. (2016). The effect of vitamin D on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(11), 1256–1261. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.111>
61. Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2021). Metabolic complications of obesity and the role of stress. *Diabetes&Metabolism*, 47(4), 101215. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.006>
62. Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-
63. Munshi, M. N., Florez, H., Huang, E. S., Kalyani, R. R., Mupanomunda, M., Pandya, N., ... & Haas, L. B. (2020). Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 43(1), e6–e7. <https://doi.org/10.2337/dc19-1944>
64. Pereira-Silva, M., Mendes, R., & Azevedo, A. (2023). Metabolic Aging and Insulin Sensitivity in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 78(1), 45–54. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac186>
65. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P. R., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., ... & D2d Research Group. (2020). Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 520–530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
66. Polonsky, W. H., & Henry, R. R. (2016). Poor medication adherence in type 2 diabetes:
67. recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient preference and
68. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., ... & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*, 321(7258), 405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
69. Stratton, I. M., et al. (2022). HbA1c trajectories and vascular risk in type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(4), 567–576. <https://doi.org/...>

70. Szymczak-Pajor, I., & Śliwińska, A. (2021). Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, 13(2), 717. <https://doi.org/10.3390/nu13020717>
71. the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 140-149.
72. Xia, Y., et al. (2021). Association between thyroid function and glycemic control in type 2 diabetes patients. *Endocrine*, 72(1), 104–111. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02861-5>
73. Zhao, L., Liu, J., Dong, P., Li, L., & Zhang, Y. (2019). Vitamin D and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 1713–1723. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01950>
74. Zhu, B., et al. (2021). Association of HbA1c levels with microvascular complications in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 704949. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.704949>

Annexe

Questionnaire			
Nom :			
Prénom :			
Code :			
Date et lieu de naissance :			
Ville de résidence :			
Profession :			
Poids :	Taille :	Tour de taille :	IMC :
Antécédents médicaux :			
Durée du diabète :			
Traitement actuel :			
La posologie :			
Posologie de la vitamine D3(nombre d'ampoules)			



Date du premier prélèvement :
Date du second prélèvement :
Date du commencement du traitement :
Date de la fin du traitement :

