

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 بلحاج بوشعيب عين تموشنت

Université -Ain Témouchent-Belhadj Bouchaib

Faculté des Sciences et de Technologie

Département de Biologie



Projet DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème :

Supplémentation en VitD3 / magnésium pour les patients diabétiques type 2

Essai clinique : Hôpital Ain Témouchent

Présenter par :

Le : 23 / 06 /2025

- 1) **Melle** Imane SIDI AISSA
- 2) **Melle** Aya TAHAR BELARBI
- 3) **Melle** Fouzia Fatima Zohra ZELBOUNE

Devant le jury composé de :

- **Dr** Fatima MOGHTIT M C A UAT.B. B (Ain Temouchent) Présidente
- **Dr** Nassima BRIXI-GORMAT M C A UAT.B. B (Ain Temouchent) Examinatrice
- **Dr** Meryem ABI-AYAD M C A UAT.B. B (Ain Temouchent) Encadrante

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciement

- Avant de commencer nous remercions avant tout Allah tout puissant, de nous avoir donné le courage, la patience et la chance d'étudier et suivre de chemin de la science.
- Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrante, le **Dr M.ABI-AYAD**, maitre de conférence à l'université de Belhadj Bouchaib Ain Temouchent ; d'avoir accepté de nous encadrer, orienter et surtout on la remercie pour sa disponibilité au cours de la préparation de notre mémoire.
- Une pensée particulière est adressée au **Dr Z.BENAISSA**, spécialiste en médecine interne, Qui nous a aidés, dirigés, soutenus et nous a fourni les informations nécessaires à la validité de notre mémoire. Ce fut un énorme plaisir de travailler avec vous, veuillez trouver, chère maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.
- Nous exprimons nos vifs remerciements à **Dr F.Z MOGHITIT** pour L'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.
- Mes remerciements vont aussi à **Dr N. BRIXI GORMAT** pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail.
- Nous remercions également le responsable de laboratoire des analyses de biochimie du l'hôpital **Dr. BENZARDJEB** Mr **A.BEN TAOUF** et toute l'équipe pour leurs aides et explication.
- Au chef de service du laboratoire de l'hôpital de **MEDGHRI** Mr **S.A BEN ZERBADJ** nous vous remercions pour la gentillesse et le sérieux avec lesquels vous nous avez dirigé ce travail, pour votre accueil au sein de votre laboratoire.

Enfin, merci à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement ce mémoire de fin d'étude.

Imane, Aya et Fouzia





Dédicace :

Je rends grâce à Allah, Le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la santé et la patience
Nécessaires pour arriver jusqu'au bout de ce parcours.

Je dédie ce travail à ma mère **Nacera** bien-aimée, pour son amour, ses prières silencieuses et son
Soutien indéfectible. Que ce mémoire soit le fruit de ses sacrifices et de son encouragement
Constant.

À mes trinômes **Imane** et **Fouzia**, avec qui j'ai partagé cette belle aventure académique, les
Moments de stress comme les éclats de rire. Merci pour votre esprit d'équipe, votre aide
Précieuse et votre amitié.

Aya TAHAR BELARBI



2025



Dédicace :

Ce travail Projet de Fin de Cycle est dédié à mes chers parents, Qui m'ont toujours poussé et Motivé dans mes études depuis que j'ai 6 ans jusqu'à Aujourd'hui, Mon père **Mohamed** et Ma mère **Rahma**, Sans eux je n'aurais certainement pas fait d'études Longues.

Je vous aime beaucoup...

C'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre à ma sœur **Samira** et mon frère **Iheb**, Ils sont Ma main droite.

À mes trinômes **Aya** et **Fouzia** j'ai passé des moments formidables avec vous en travaillant Sur cette mémoire, malgré toutes les difficultés que nous avons rencontrées.

Et finalement, à mes amis : **Naziha**, **Feirouz**, **Nabila**, **Romaissa**, **Chaimae**, **Safae**, **yousra** et **ilhem**.

Imane SIDI AISSA



2021



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents **ZELBOUN BEL KACEM** et **BENZERBADJ NAIMA** qui sont toujours été là pour me soutenir et m'encourager, J'espère qu'ils trouvent dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Ce modeste travail est aussi dédié à mon mari **BCHIR BOUAAZA** et à mes frères **MOHAMED** et **MOKHTAR**, qui m'ont soutenu financièrement et moralement durant

Mes études de puis le cycle fondamental jusqu'à nos jours.

Je le dédie particulièrement à cher oncle maternel **BENZERBADJ YUCEF** pour Son Aide et sa patience, et à tous mes amies de promotion surtout AYA et IMAN.

Je dédie Aussi ce travail à mon enseignante **Mme Abi Ayad** qui a parfaitement joué Un rôle de la mère pour récolter les fruits de la science en nous.

Fouzia Fatima Zohra ZELBOUNE



ZELBOUNE

Liste des abrviation :

Abbreviations	Significations
1,25D3-MARRS	1,25-dihydroxyvitamin D ₃ Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding protein
ADO	Antidiabetic Oral (antidiabétiques oraux)
AJR	Apports Journaliers Recommandés
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPK	Adénosine monophosphate kinase
ATP	Adénosine Triphosphate
Ca	Calcium
CYP24A1	Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1
CYP27A1	Cytochrome P450 Family 27 Subfamily A Member 1
CYP27B1	Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1
CYP2J3	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily J Member 3
CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1
CYP3A4	Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase-4 (inhibiteurs)
DT2	Diabète de type 2
G6P	Glucose-6-phosphate
GK	Glucokinase
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (analogue)
GLUT2	Glucose Transporter Type 2
GLUT4	Glucose Transporter Type 4
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
INSR	Insulin Receptor
IP3	Inositol 1,4,5-trisphosphate
IR	Insulinorésistance
IRS	Insulin Receptor Substrate
K_{ATP}	Potassium ATP-sensitive channels

kg	Kilogramme
LBD	Ligand-Binding Domain
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
mL	Millilitre
Mg	Magnesium
MgD	Magnesium Deficiency
mVDR	Membrane Vitamin D Receptor
MDA	Malondialdéhyde
µL	Microlitre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PHG	Production hépatique de glucose
PI3K/Akt	Phosphoinositide 3-kinase / Protein Kinase B pathway
Ras/MAPK	Ras / Mitogen-Activated Protein Kinase pathway
RE	Réticulum endoplasmique
RXR	Retinoid X Receptor
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 (inhibiteurs)
SNS	Système nerveux sympathique
SU	Sulfonylurées
TRPM6	Transient Receptor Potential Melastatin 6
TRPM7	Transient Receptor Potential Melastatin 7
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
UVB	Rayons ultraviolets B
VDR	Vitamin D Receptor
VDRE	Vitamin D Response Element
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
g	Gramme

Liste des figures :

Figure 1 : Physiopathologie du diabète type 2.....	4
Figure 2 : Anabolisme de la vitamine D3.....	8
Figure 3 : Structure chimique du Calcitriol (conformation trans).....	11
Figure 4 : Mécanismes d'action du magnésium sur le métabolisme.....	15
Figure 5 : Schéma présentatrice le protocole expérimental.....	18
Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe.....	21
Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge.....	21
Figure 8 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.....	22
Figure 9 : Répartition selon l'antécédent médical.....	22
Figure 10 : Répartition selon la médication et l'ancienneté du diabète.....	23
Figure 11 : Répartition selon l'équilibre d HbA1c.....	23
Figure 12 : Répartition selon l'équilibre de la glycémie.....	24
Figure 13 : Répartition selon le taux sanguin de vit D.....	24
Figure 14 : Répartition selon le statut de vit D et le sexe.....	25
Figure 15 : Répartition selon statut de vit D et l'âge.....	25
Figure 16 : Répartition selon le statut de vit D et Ancienneté du diabète.....	26
Figure 17 : Coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et l'HBA1C.....	26
Figure 18 : Coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et glycémie.....	27
Figure19 : Répartition selon l'équilibre glycémique après suppléments.....	28
Figure20 : Répartition selon l'équilibre d'HbA1c après suppléments.....	28
Figure 21 : Répartition selon les taux sanguins de vit D après suppléments.....	29
Figure 22 : Histogramme des seuils de glycémie.....	29
Figure 23 : Histogramme des seuils d'HbA1c (%).....	29

Liste des tableaux :

Tableau I : Principales sources alimentaires de vitamine D3.....8

Tableau II : Les moyennes des paramètres biochimiques avant et après la supplémentation...29

Liste des annexes :

Annexe I : Questionnaire standard pour les patients de leur état de santé.....	34
Annexe II : Une lettre de consentement.....	35

Sommaire :

Remerciment.....	
Dédicace.....	
Liste des abreviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des annexes.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
ملخص.....	
Introduction	1
Première partie : Synthèse Bibliographique.....	
<u>Chapitre 1 : Revu de littérature.....</u>	2
1. Diabète type 2.....	2
1.1. Généralités.....	2
1.2. Métabolisme du diabète type 2.....	2
1.2.1. Métabolisme glucidique (anomalies du glucose).....	2
1.2.2. Métabolisme lipidique (dyslipidémie diabétique).....	2
1.3. Physiopathologie du diabète type 2.....	3
1.3.1. Insulinorésistance.....	4
1.3.2. Dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas.....	5
1.3.3. Excès de production hépatique de glucose.....	5
1.3.4. Rôle des tissus adipeux et inflammation.....	6
1.4. Traitement du diabète type 2.....	6
2. Vitamine D3.....	7
2.1. Métabolisme de la vitamine D3.....	7
2.1.1. Anabolisme du vit D3.....	7
2.1.2. Catabolisme de la vitamine D3.....	9
2.1.3. Régulation de métabolisme de la vitamine D3.....	9
2.2. Rôle physiologique de la vitamine D3.....	9

2.2.1. Rôle génomique de la vitamine D3.....	10
2.2.2. Rôle non génomique de la vitamine D3.....	10
2.2.3. Rôle de la vitamine D3 comme une hormone via un récepteur nucléaire.....	10
2.3. Carence en vitamine D3 et diabète type2.....	11
3. Magnésium.....	11
3.1.Rôle physiologique du magnésium.....	11
3.2.Carence en en magnésium dans le diabète type2.....	13
3.3. Mécanismes d'action du magnésium sur le métabolisme glucidique.....	14
3.3.1. Effets du MgD sur la sécrétion d'insuline.....	14
3.3.2. Effets du MgD sur la sensibilité périphérique à l'insuline.....	14
3.4.Supplémentation en magnésium dans la littérature.....	15
3.5.Supplémentation de la vitamine D3 et magnésium	16

Deuxième partie : Matériels et méthodes.....

Chapitre 2 : Matériels et méthodes..... 17

1. Description de l'étude	17
1.1.Type de l'étude.....	17
1.2.Critères d'inclusion et d'exclusion.....	17
1.3.Aspect d'éthique.....	17
2. Méthodologie de prélèvement et traitements des échantillons	17
3. Protocole expérimentale et matériels biologiques.....	18
3.1.Analyses de la glycémie à jeune.....	19
3.2.Analyse de la vitamine D.....	19
3.3.Analyse de l'HbA1c.....	19
4. Gestion de résultats.....	20
4.1.Glycémie a jeune.....	20
4.2.Hémoglobine glyquée.....	20
4.3.Vitamine D.....	20
5. Analyse statistique.....	20

Troisième partie: Résultats.....

Chapitre 3 : Resultat..... 21

1. Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques avant la supplémentation....	21
1.1. Résultats des paramètres anthropométriques avant la supplémentation	21
1.1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	21
1.1.2. Répartition des patients selon l'âge.....	21
1.1.3. Répartition selon la tranche d'âge et le sexe.....	22
1.1.4.Répartition selon l'antécédent médicale.....	22
1.1.5. Répartition selon la médication	23

1.2 Résultats des paramètres biologiques avant la supplémentation.....	23
1.2.1. Répartition des patients selon les valeurs de la glycémie.....	23
1.2.2. Répartition des patients selon les valeurs de l'Hb glyquée	24
1.2.3. Répartition des patients selon les taux sanguins de vit D.....	24
1.3. Relation entre la vitamine D et les variables anthropométriques/ biologiques	25
1.3.1. Répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe	25
1.3.2. Répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge	25
1.3.3. Répartition de patients selon le statut de vit D et l'ancienneté du diabète..	26
1.3.4. Coefficient de corrélation des taux du vit D et glycémie	26
1.3.5. Coefficient de corrélation des taux du vit D et l'HbA1C	27
2. Résultats des paramètres biochimiques après les supplémentations.....	27
2.1. Résultats des paramètres biologiques après la supplémentation.....	27
2.1.1. Répartition selon l'équilibre glycémique après supplémentations.....	27
2.1.2. Répartition selon l'équilibre d'HbA1c après supplémentations.....	28
2.1.3. Répartition selon les taux sanguins de vit D après supplémentations.....	28
2.2. Comparaison des paramètres biologiques avant et après supplémentation.....	29
2.2.1 Comparaison des moyennes biochimiques	29
2.2.2 Comparaison des seuils de la glycémie et l'hémoglobine glyquée avant et après supplémentation.....	30
Quatrième partie : Discussions.....	
Chapitre 4 : Discussions.....	32
Conclusion.....	35
Annexe.....	36
Références bibliographiques.....	

Résumé :

Le diabète de type 2 (DT2) est l'une des maladies chroniques les plus répandues à l'échelle mondiale. Il résulte d'une résistance à l'insuline et/ou d'un défaut de sécrétion de cette hormone, entraînant une hyperglycémie chronique et de nombreuses complications métaboliques. Parmi les approches complémentaires explorées, la supplémentation en vitamine D3 et en magnésium suscite un intérêt croissant en raison de leur rôle dans le métabolisme glucidique et la sensibilité à l'insuline.

Cette étude interventionnelle a été menée entre mars et juin 2025 à l'hôpital Benzerdjeb d'Aïn Témouchent, auprès de 20 patients adultes atteints de DT2, âgés de 18 à 78 ans. Elle visait à évaluer l'effet d'une supplémentation combinée en vitamine D3 et magnésium sur trois paramètres biologiques : la glycémie à jeun, l'HbA1c et le taux sérique de vitamine 25(OH)D, mesurés.

Avant et après intervention. Les données de départ ont montré que 64 % des participants présentaient une glycémie $\geq 1,26$ g/L, 85 % une HbA1c $\geq 6,5$ %, et 70 % une carence en vitamine D, souvent associée à une hyperglycémie. Les traitements étaient dominés par les antidiabétiques oraux, seuls ou associés à l'insuline. Les résultats montrent une carence en vitamine D chez 70% des participants, souvent associée à une hyperglycémie et un taux élevé d'HbA1c.

Bien que la supplémentation ait permis une légère amélioration de la glycémie à jeun, elle n'a pas conduit à une réduction significative de l'HbA1c. Ces résultats mettent en évidence les limites de l'approche orthomoléculaire lorsqu'elle est isolée. En effet, sans un mode de vie globalement équilibré, reposant sur un régime alimentaire healthy et modéré en glucides, une activité physique régulière et un mental de guérison fondé sur la responsabilisation du patient les bénéfices de la supplémentation nutritionnelle restent insuffisants.

Mots-clés : diabète de type 2, supplémentation en vitamine D3 et magnésium, glycémie à jeun, HbA1c, vitamine D25OH.

Abstract :

Type 2 diabetes (T2D) is one of the most widespread chronic diseases worldwide. It results from insulin resistance and/or a defect in insulin secretion, leading to chronic hyperglycemia and numerous metabolic complications. Among the complementary approaches explored, supplementation with vitamin D3 and magnesium is of increasing interest due to their roles in glucose metabolism and insulin sensitivity.

This interventional study was conducted between March and June 2025 at the Benzerdjeb Hospital in Aïn Témouchent, involving 20 adult patients with T2D, aged 18 to 78 years. It aimed to assess the effect of combined supplementation with vitamin D3 and magnesium on three biological parameters: fasting blood glucose, HbA1c, and vitamin D25(OH) levels, measured before and after the intervention. Baseline data showed that 64% of participants had blood glucose ≥ 1.26 g/L, 85% had HbA1c $> 6.5\%$, and 70% had vitamin D deficiency, often associated with hyperglycemia. Treatments were mainly based on oral antidiabetic drugs, alone or in combination with insulin.

Results showed vitamin D deficiency in 70% of participants, often associated with hyperglycemia and high HbA1c levels. Although supplementation led to a slight improvement in fasting glucose, it did not result in a significant reduction in HbA1c. These findings highlight the limitations of orthomolecular approaches when used alone. Indeed, without an overall balanced lifestyle, including a healthy, moderate carbohydrate diet, regular physical activity, and a healing mindset based on patient empowerment, the benefits of nutritional supplementation remain limited.

Keywords: type 2 diabetes, vitamin D3 and magnesium supplementation, fasting blood glucose, HbA1c, vitamin D25OH.

ملخص :

يُعدّ داء السكري من النوع الثاني (DT2) من بين أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً على مستوى العالم. وهو ناتج عن مقاومة الإنسولين أو خلل في إفراز هذا الهرمون، مما يؤدي إلى فرط سكر الدم المزمن والعديد من المضاعفات الأيضية. ومن بين المقاربات التكميلية التي تم استكشافها، تشير المكملات من فيتامين D3 والمغنيسيوم اهتماماً متزايداً نظراً لدورهما في التمثيل الغذائي للجلوكوز وحساسية الجسم للإنسولين.

أجريت هذه الدراسة التدخلية بين مارس ويونيو 2025 في مستشفى بن زرجب بعين تموشنت، وشملت 20 مريضاً بالغاً مصاباً بداء السكري من النوع الثاني، تتراوح أعمارهم بين 18 و78 سنة. هدفت إلى تقييم تأثير المكمل الغذائي المشترك بفيتامين D3 والمغنيسيوم على ثلاثة مؤشرات بيولوجية: سكر دم الصائم، HbA1c، ومستوى فيتامين D25OH في الدم، وذلك قبل وبعد التدخل. أظهرت البيانات الأولية أن 64% من المشاركين كانت نسبة السكر لديهم ≤ 1.26 غ/ل، و85% كانت لديهم $HbA1c >$ 6.5%، و70% كانوا يعانون من نقص في فيتامين D، غالباً ما يكون مرتبطاً بفرط سكر الدم. وكان العلاج غالباً يعتمد على مضادات السكري الفموية، سواء بمفردها أو مع الإنسولين.

أظهرت النتائج أن 70% من المشاركين يعانون من نقص في فيتامين D، غالباً ما يكون مصحوباً بفرط سكر الدم وارتفاع HbA1c وعلى الرغم من أن المكمل الغذائي أدى إلى تحسن طفيف في نسبة السكر الصائم، إلا أنه لم يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في HbA1c وتُظهر هذه النتائج محدودية النهج الأورثومولكولاري إذا تم اعتماده بمفرده. فبدون نمط حياة متوازن يشمل نظاماً غذائياً صحياً ومعتدلاً في الكربوهيدرات، ونشاطاً بدنياً منتظماً، وعقلاً متجهاً نحو الشفاء قائماً على تحمل المريض المسؤولية، تبقى فوائد المكملات الغذائية غير كافية.

الكلمات المفتاحية : السكري من النوع الثاني، مكملات فيتامين D3 والمغنيسيوم، سكر دم الصائم، HbA1c، فيتامين

D25OH.

Introduction Générale

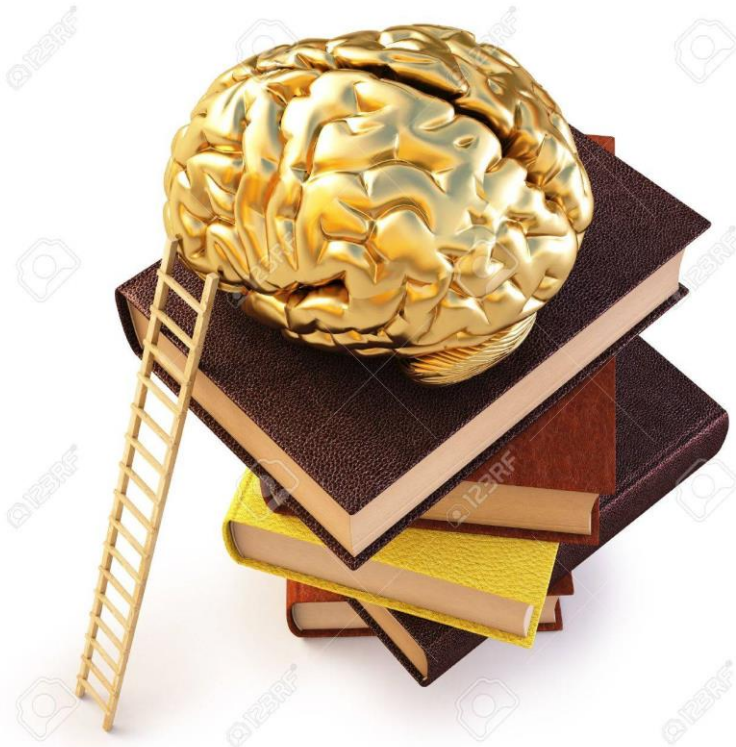
INTRODUCTION :

Le diabète de type 2 (DT2) représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, en raison de sa prévalence croissante et des complications métaboliques sévères qu'il engendre. Cette maladie se caractérise par une hyperglycémie chronique, résultant d'une résistance à l'insuline et/ou d'un déficit relatif de sécrétion de cette hormone par les cellules bêta du pancréas (**American Diabetes Association., 2023**). En Algérie, la situation est préoccupante : environ une personne sur sept serait atteinte de diabète, un chiffre en constante augmentation, notamment en lien avec la sédentarité croissante et l'évolution des modes de vie. Sur le plan global, le diabète a causé en 2017 près de 4 millions de décès, dont la moitié chez des personnes âgées de moins de 60 ans. Contrairement à certaines idées reçues, ce sont les pays à revenus faibles ou intermédiaires qui concentrent 77 % des cas de diabète (**Belhaj et al., 2014**), aggravant le fardeau socio-économique des systèmes de santé déjà fragiles. Face à cette réalité, la communauté scientifique et médicale s'efforce de développer des approches complémentaires visant à améliorer le quotidien des patients diabétiques et à freiner l'évolution de la maladie. Parmi ces pistes, l'intérêt pour certains micronutriments, notamment la vitamine D et le magnésium, s'est fortement accru ces dernières années.

La vitamine D, bien connue pour son rôle dans l'homéostasie phosphocalcique, intervient également dans la modulation de la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules pancréatiques. Plusieurs études ont montré qu'un déficit en vitamine D est fréquemment associé à un mauvais contrôle glycémique (**Pittas et al., 2020 ; Palacios & Gonzalez, 2014**). Le magnésium, quant à lui, joue un rôle clé dans de nombreuses réactions enzymatiques, en particulier celles impliquées dans le métabolisme glucidique, l'action de l'insuline et le transport cellulaire du glucose (**Barbagallo & Dominguez., 2015**). De plus, des données récentes suggèrent, Une interaction synergique entre ces deux micronutriments : une carence en magnésium pourrait compromettre l'activation de la vitamine D, tandis qu'un déficit en vitamine D affecterait l'homéostasie du magnésium (**Uwitonze & Razzaque, 2018 ; Costello et al., 2016**). Cette complémentarité biologique ouvre la voie à l'hypothèse selon laquelle une supplémentation combinée pourrait améliorer le profil métabolique chez les patients diabétiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude clinique prospective, conduite à l'hôpital BENZERDJEB d'Aïn Témouchent, portant sur un échantillon de 20 patients adultes atteints de DT2. L'objectif est d'évaluer les effets d'une supplémentation conjointe en vitamine D3 et en magnésium sur trois paramètres clés : la glycémie à jeun, l'HbA1c et la concentration sérique de vitamine D.

Première partie



Synthèse

Bibliographique

Chpître I : Revu de littérature

1. Diabète type 2

1.1 Généralités :

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus courante de diabète, représentant environ 90 % des cas diagnostiqués (**Tenenbaum et al., 2018**). Cette pathologie se caractérise principalement par une incapacité des cellules β des îlots pancréatiques à sécréter suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme, en lien avec une résistance à l'insuline, sans qu'il y ait de destruction auto-immune ou de déficit monogénétique (**Wigger et al., 2021**). Contrairement au diabète de type 1, le DT2 se développe généralement à un âge plus avancé et résulte de dysfonctionnements systémiques dans la régulation du métabolisme. La prédisposition génétique joue un rôle clé dans la survenue de cette maladie, mais des facteurs environnementaux, tels qu'une alimentation déséquilibrée et un mode de vie sédentaire, agissent comme des déclencheurs majeurs. Ainsi, le DT2 est le fruit d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et des habitudes de vie, ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur (**Demir et al., 2021**).

1.2 Métabolisme du diabète type 2 :

1.2.1 Métabolisme glucidique (anomalies du glucose) :

Une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule β . Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du diabète et de son aggravation progressive avec le temps. L'insuline sécrétée au cours du DT2 est structurellement normale, mais les tissus cibles sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le foie, le muscle et le tissu adipeux. Ce phénomène explique aussi l'aggravation spontanée du DT2 qui fait que les monothérapies orales voient leurs effets s'estomper, conduisant avec le temps à une inflation thérapeutique : augmentation des posologies, associations d'hypoglycémifiants et recours fréquent à l'insulinothérapie (**Berdi et al., 2020**).

1.2.2 Métabolisme lipidique (dyslipidémie diabétique) :

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients atteints de DT2, touchant près de 50 % d'entre eux, ce qui aggrave considérablement leur risque déjà élevé de développer des pathologies cardiovasculaires (**Tanguy et Aboyans., 2014**).

Les anomalies lipidiques observées chez ces patients sont à la fois quantitatives et qualitatives. Sur le plan quantitatif, les principales perturbations incluent une augmentation des triglycérides plasmatiques et une diminution du cholestérol HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), tandis que le taux de LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) reste généralement normal ou légèrement élevé (**Tanguy et Aboyans., 2014**). Sur le plan qualitatif, les anomalies lipidiques associées au DT2 sont particulièrement athérogènes, augmentant le risque d'accidents cardiovasculaires. Parmi ces anomalies, on observe la présence de particules de VLDL (very low-density lipoprotein) de grande taille et riches en triglycérides, une modification de la composition des LDL-C qui deviennent plus denses et de petite taille, une augmentation de l'oxydation des LDL-C, un enrichissement des HDL-C en triglycérides et une glycation accrue des apolipoprotéines. Ces dysfonctionnements lipidiques complexes contribuent à expliquer pourquoi les patients diabétiques de type 2 présentent un risque cardiovasculaire particulièrement élevé (**Tanguy et Aboyans., 2014**).

1.3 Physiopathologie du diabète type 2 :

Le DT2 affecte principalement les personnes âgées et en surpoids. Son apparition est souvent insidieuse et peu spécifique, ce qui retarde fréquemment le diagnostic jusqu'à la survenue d'une complication ou lors d'un dépistage. Cliniquement, il est associé à un syndrome métabolique et résulte d'un dysfonctionnement du métabolisme glucidique. Le pancréas, une glande mixte, joue un rôle central dans cette régulation grâce à sa fonction endocrine, qui implique la sécrétion d'hormones clés comme l'insuline et le glucagon. L'insuline, produite par les cellules β du pancréas est une hormone hypoglycémisante qui facilite l'absorption du glucose par les muscles et les tissus adipeux, tout en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Son action est contrebalancée par le glucagon, qui maintient l'équilibre glycémique (**Berdi et al., 2020**).

Dans le DT2, une altération des mécanismes de régulation entraîne une élévation anormale de la glycémie. La dysfonction des cellules β pancréatiques réduit la sécrétion d'insuline, compromettant ainsi l'homéostasie glucidique. Parallèlement, la résistance à l'insuline favorise une production excessive de glucose par le foie et diminue son utilisation par les muscles et le tissu adipeux. Bien que ces deux mécanismes : la résistance à l'insuline et la déficience des cellules β , soient précoces dans la pathogenèse du diabète, la dysfonction des cellules β est souvent plus marquée. Lorsque ces deux processus coexistent, l'hyperglycémie s'aggrave, accélérant ainsi la progression du DT2. Cette interaction complexe entre résistance à l'insuline et déficience insulinaire explique la chronicité et la gravité de cette maladie métabolique (**Galicía et al., 2020**).

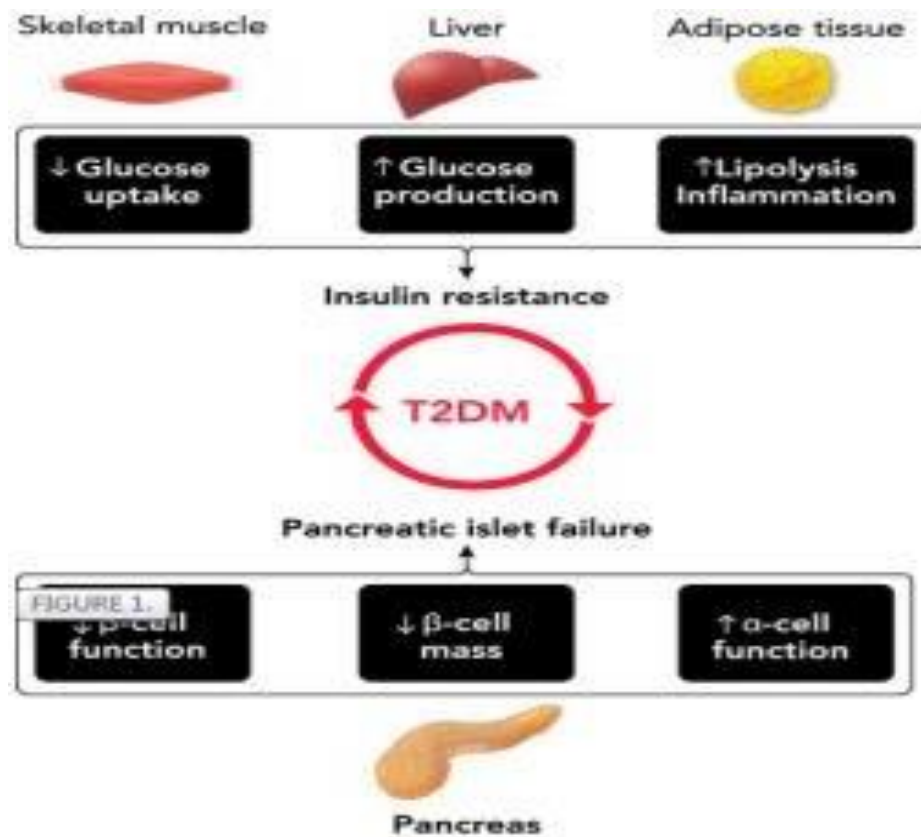


Figure 1 : Physiopathologie du diabète type 2.

(Naureen *et al.*, 2018)

1.3.1 Insulinorésistance :

La résistance à l'insuline, définie comme une diminution de son action inhibitrice sur la production endogène de glucose et stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose, est une caractéristique quasi universelle du DT2 (**Rigalleau *et al.*, 2020**). Des études ont montré que la résistance à l'insuline périphérique joue un rôle central dans l'initiation du DT2, étant détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic, même en l'absence d'obésité. Sa présence est également un facteur prédictif de la survenue ultérieure de la maladie chez les sujets génétiquement prédisposés (**Valaiyapathi *et al.*, 2020**).

Les effets de l'insuline, au-delà de son rôle dans le métabolisme glucidique, sont également altérés. Par exemple, sa capacité à inhiber la lipolyse dans le tissu adipeux est réduite, entraînant une libération accrue d'acides gras libres qui contribuent à perturber davantage l'homéostasie glucidique. Bien que le métabolisme protéique semble moins affecté, un défaut de synthèse des protéines mitochondriales pourrait jouer un rôle clé dans les perturbations du métabolisme énergétique observées chez ces patients (**Rigalleau *et al.*, 2020**).

Face à ces mécanismes, la recherche s'est largement concentrée sur des stratégies visant à améliorer la sensibilité à l'insuline. Cela inclut l'utilisation de médicaments comme les glitazones, ainsi que des interventions non pharmacologiques telles que des modifications du régime alimentaire et une augmentation de l'activité physique. Ces approches visent à rétablir l'équilibre métabolique et à prévenir les complications associées au DT2 (Taylor et al., 2019).

1.3.2 Dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas :

Dans DT2, le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie. La masse des cellules β est réduite d'environ 40 % chez les patients atteints de DT2, avec une perte progressive qui s'accroît au fil du temps (Eizirik et al., 2020).

Les données de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ont révélé qu'au moment du diagnostic, la fonction des cellules β , bien qu'estimée par des indices indirects, avait déjà diminué à environ 50 % de la normale et continuait à décliner de manière linéaire, indépendamment des traitements pharmacologiques mis en place. Les études histologiques confirment une réduction d'environ 50 % du nombre de cellules β dans le DT2, principalement due à une augmentation de l'apoptose. Bien que la mort progressive des cellules β soit largement reconnue comme un facteur clé dans l'apparition et la progression du DT2, les preuves directes de ce mécanisme restent encore à approfondir (Taylor et al., 2019).

Plusieurs facteurs contribuent au dysfonctionnement des cellules β . L'apoptose, bien que rare, est favorisée par des dépôts d'amyloïde et le stress du réticulum endoplasmique (RE), aggravés par l'exposition aux acides gras libres. Une inflammation modérée, caractérisée par une légère augmentation des macrophages, est également observée dans les îlots pancréatiques. De plus, des processus de dédifférenciation et de transdifférenciation des cellules β ont été suggérés, bien que leur impact exact reste incertain. Enfin, le vieillissement accéléré des cellules β , associé à un raccourcissement des télomères, pourrait également jouer un rôle dans la perte de leur fonction (Eizirik et al., 2020).

1.3.3 Excès de production hépatique de glucose :

La production hépatique de glucose (PHG) est l'un des principaux mécanismes responsables du maintien des niveaux de glucose dans la plage appropriée. Dans le DT2, une PHG excessive, résultant d'une glycogénolyse inappropriée et de voies gluconéogéniques trop actives, est un contributeur majeur à l'hyperglycémie. Une PHG élevée déclenche une sécrétion persistante d'insuline, ce qui contribue à la diminution de la sensibilité des tissus

sensibles à l'insuline, réduisant ainsi l'efficacité de l'insuline pour normaliser les niveaux de glucose sanguin. Fait intéressant, une hyperactivité du système nerveux sympathique (SNS) a été proposée comme l'un des principaux mécanismes sous-jacents à la PHG prolongée, soulignant la nécessité de comprendre en détail la régulation sympathique du foie (**Zsombok et al., 2024**).

1.3.4 Rôle des tissus adipeux et inflammation :

Bien qu'il ne représente que quelques kilogrammes, c'est surtout le tissu adipeux viscéral qui influence la sensibilité à l'insuline : les acides gras qu'il libère dans la veine porte fournissent au foie l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse. Les acyl-CoA issus d'acides gras libérés par le tissu adipeux, ou provenant de dépôt locaux (intramusculaires, intrahépatiques, voire présents au sein même des cellules b) peuvent aussi réduire la captation de glucose par les tissus concernés. Le tissu adipeux des diabétiques de type 2 sécrète aussi davantage d'adipocytokines (TNF- α , interleukine 6, résistine) qui inhibent la voie de signalisation de l'insuline. Sa sécrétion d'adiponectine est en revanche réduite, or cette dernière stimule l'utilisation musculaire du glucose par la voie de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK). Le rôle fonctionnel du tissu adipeux est bien reflété par l'effet insulinosensibilisateur des glitazones, agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ qu'il exprime (**Rigalleau et al., 2007**).

1.4 Traitement du diabète type 2 :

Les premières tentatives de traitement du diabète reposaient principalement sur des extraits de plantes et des interventions diététiques. À cette époque, les patients diabétiques, en particulier les enfants, avaient un pronostic sombre et une qualité de vie très faible, la maladie étant souvent considérée comme une condamnation à mort. La découverte révolutionnaire de l'insuline en 1921 par Frederik G. Banting et Charles Best à l'Université de Toronto a marqué un tournant décisif, ouvrant la voie à des traitements salvateurs. Cette avancée majeure a été suivie par la commercialisation de l'insuline en 1923, transformant radicalement la prise en charge du diabète (**Demir et al., 2021**).

Aujourd'hui, la prise en charge initiale du DT2 commence toujours par des ajustements du régime alimentaire et des modifications des habitudes de vie avant d'envisager un traitement médicamenteux. Parmi les options thérapeutiques disponibles, on trouve les sulfamides, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glinides, ainsi que des médicaments plus récents tels que les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). Ces nouveaux traitements offrent des avantages significatifs en

termes de tolérance et de coût par rapport aux thérapies plus anciennes. Leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) s'appuient sur des études cliniques rigoureuses, incluant au moins 2000 patients, dont un tiers a bénéficié d'un suivi supérieur à un an (**Pillon et al., 2014**).

Cependant, le traitement du diabète ne se limite pas aux médicaments. Une éducation thérapeutique de qualité est essentielle pour optimiser la prise en charge. Le pharmacien joue un rôle clé dans l'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques en assurant un suivi personnalisé, en prodiguant des conseils sur l'hygiène de vie et en participant à la surveillance clinique. Il est crucial que le patient soit bien informé sur son traitement, les mesures hygiéno-diététiques à adopter, ainsi que les pratiques de surveillance de sa maladie et de son traitement (**Berdi et Aboyans., 2014**).

2. Vitamine D

2.1 Métabolisme de la vitamine D3 :

2.1.1 Anabolisme du vit D3 :

Essentielle à l'absorption du calcium et à l'homéostasie osseuse, la vitamine D provient soit de l'alimentation, soit par synthèse au niveau de la peau, chez l'homme et l'animal, son précurseur, est le 7-déhydrocholestérol, présent dans les membranes lipidiques des kératinocytes (**Leccia.,2013**), est converti en pré-vitamine D3, qui subit ensuite une isomérisation pour devenir de la vitamine D3 (ou cholécalférol) (**Tissandié et al., 2006**).

Les sources alimentaires de vitamine D3 sont relativement limitées. Elle est principalement présente dans les huiles de foie de poisson, certains poissons gras tels que le saumon, la sardine, le hareng ou encore le maquereau, ainsi que dans le jaune d'œuf et le foie (Tableau 1) (**Landrier., 2014**). Quant à la vitamine D2, ou ergocalciférol, d'origine végétale, elle provient surtout de quelques variétés de champignons (**Kabuyanga et al., 2022**).

La synthèse endogène représente toutefois la source principale de vitamine D3. Ce processus se déroule dans l'épiderme sous l'effet des rayons ultraviolets B (UVB) issus de l'exposition solaire (**Landrier., 2014**).

Tableau I : Principales sources alimentaires de vitamine D3.

(Landrier., 2014)

Aliments	Vitamine D3 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Vitamine D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, hareng, anchois	12–20	480–800
Sardine, maquereau	8–12	320–480
Thon	4–7	160–280
Foie de veau	2–3	80–120
Jaune d'œuf	2–3	80–120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6–1,5	24–60

La principale source de vitamine D3 est la synthèse endogène qui se déroule au niveau de l'épiderme, après une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement (Landrier., 2014)

Dans le foie, la vitamine D3 est transformée en 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH) D3] sous l'action des enzymes CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Cette forme est ensuite convertie en sa forme biologiquement active, la 1,25- dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)₂D3], grâce à l'enzyme 1 α -hydroxylase CYP27B1 présente dans les tissus cibles. Enfin, son catabolisme, principalement rénal, est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1 (Tissandié et al., 2006).

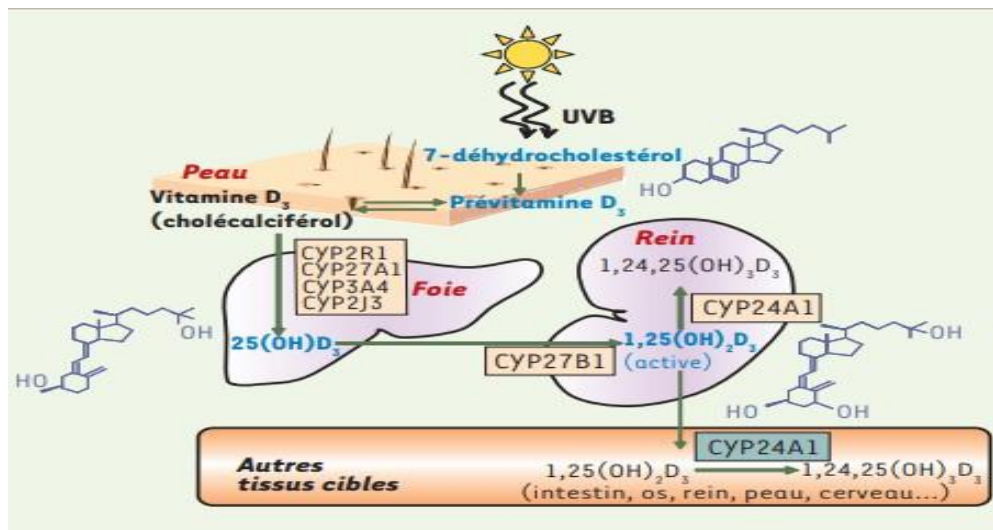


Figure 2 : Anabolisme de la vitamine D3.

(Tissandié et al., 2006)

2.1.2 Catabolisme de la vitamine D3 :

Le catabolisme de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, forme active de la vitamine D3, s'effectue principalement via la voie d'oxydation en C-24. Cette voie commence par une hydroxylation en position 24, catalysée par l'enzyme 24-hydroxylase (CYP24A1), et comprend cinq étapes successives qui transforment la molécule de vitamine D en produits hydrosolubles inactifs, dont l'acide calcitroïque. Cette dégradation est induite par la vitamine D elle-même, est sensible au kétoconazole, et joue un rôle essentiel dans l'inactivation de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ au sein des cellules cibles. L'expression de l'enzyme CYP24A1 est régulée par le récepteur de la vitamine D (VDR), et augmente rapidement après exposition au calcitriol. En l'absence de cette enzyme, comme le montrent les études sur les souris knock-out pour le gène CYP24A1, l'organisme présente une accumulation toxique de la vitamine D active, confirmant ainsi le rôle crucial de cette voie dans l'homéostasie du calcium et la prévention de la toxicité liée à un excès de vitamine D3 (Holick., 2010).

2.1.3 Régulation du métabolisme de la vitamine D3 :

Le métabolisme de la vitamine D3 est strictement régulé, notamment au niveau des reins. Une fois que la vitamine D (D2 ou D3) est transformée en 25-hydroxyvitamine D (calcidiol) dans le foie, elle circule dans le sang avant de subir une deuxième hydroxylation au niveau des reins. Cette transformation est catalysée par l'enzyme 25(OH) D-1-alpha-hydroxylase, présente dans les cellules des tubules contournés proximaux, et dépend du cytochrome P450 spécifique CYP27B1. Le calcidiol est converti en calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), qui est la forme active de la vitamine D. Cependant, la production de calcitriol est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif : le calcitriol produit inhibe la 25(OH) D-1-alpha-hydroxylase, réduisant ainsi sa propre synthèse. En outre, bien que du calcitriol puisse être produit localement dans certains tissus, cette production n'affecte pas le pool circulant de calcitriol, mais elle agit localement selon un mode autocrine/paracrine, affectant uniquement les cellules voisines (Vivien., 2013).

2.2. Rôle physiologique de la vitamine D3 :

La vitamine D3 joue un rôle fondamental dans l'organisme, en régulant l'homéostasie du métabolisme du calcium et en contribuant à la prévention du rachitisme, de l'ostéomalacie et de l'ostéoporose (kamoska., 2014).

En cas de carence sévère, elle peut entraîner des affections graves telles que le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Toutefois, son influence va bien au-delà de cette fonction classique. Presque tous les organes réagissent à la vitamine D3, et de nombreuses études indiquent qu'un apport adéquat est associé à une meilleure santé générale. De grandes études d'observation

suggèrent également que les personnes bénéficiant de niveaux suffisants de vitamine D3 ont une espérance de vie plus longue (**Lappe., 2015**).

Dans les modèles expérimentaux animaux, la 1,25-dihydroxyvitamine D3, forme active de la vitamine D3, et ses analogues ont démontré des effets bénéfiques en inhibant le système rénine-angiotensine, en réduisant l'inflammation et la fibrose rénales, et en exerçant une action protectrice sur les podocytes. De plus, elle contribue à la diminution de l'albuminurie et de la glomérulosclérose (**Boer et al., 2019**).

2.2.1. Rôle génomique de la vitamine D3 :

Dans le pancréas, la forme active de la vitamine D3, le 1,25(OH)₂D₃, exerce son action via le récepteur VDR, présent dans les cellules bêta. Cette interaction influence l'expression de gènes essentiels à la sécrétion d'insuline et à la survie des cellules. Une déficience en vitamine D3 peut entraîner une diminution de la masse des cellules bêta et perturber leur fonctionnement, favorisant ainsi le développement du diabète de type 2 (**Mendes et al., 2022**).

2.2.2. Rôle non génomique de la vitamine D3 :

La 1,25(OH)₂D₃ peut aussi exercer des effets rapides via un récepteur membranaire, le 1,25D₃-MARRS, situé dans les cavéoles. Ce récepteur déclenche des voies de signalisation intracellulaire (PLC, PKC, canaux K⁺ et Ca²⁺), entraînant une augmentation rapide du calcium intracellulaire et une stimulation de la sécrétion d'insuline (**Mendes et al., 2022**).

2.3. Rôle de la vitamine D3 comme une hormone via un récepteur nucléaire :

Le Calcitriol, forme active de la vitamine D3, est une hormone stéroïdienne impliquée dans la régulation du calcium. Il agit en se liant au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR). Lorsqu'il se fixe à son domaine de liaison au ligand (LBD), le VDR adopte une conformation active. Il forme alors un hétérodimère avec le récepteur de l'acide rétinoïque X (RXR), ce qui lui permet d'exercer ses effets biologiques (**Huet.,2010**). Le calcitriol joue un rôle clé dans la modulation du système immunitaire, la différenciation et la prolifération cellulaires, ainsi que dans la neuroprotection. Au niveau cellulaire, le calcitriol se lie soit à des récepteurs nucléaires (VDR), soit à des récepteurs membranaires (mVDR), déclenchant ainsi des cascades de signalisation intracellulaire. Ces mécanismes permettent de réguler l'expression de nombreux gènes, notamment ceux impliqués dans la synthèse de protéines essentielles à la formation et à la minéralisation des matrices osseuses et dentaires (**Soraya., 2024**).

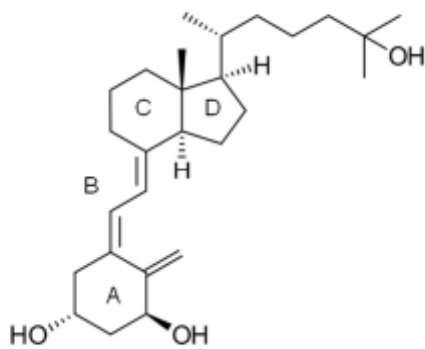


Figure 3 : Structure chimique du Calcitriol (conformation trans).

(Huet., 2010)

2.4 Carence en vitamine D3 et diabète type 2 :

La carence en vitamine D, en particulier la vitamine D3, est courante et liée à plusieurs troubles métaboliques, dont la résistance à l'insuline. La vitamine D est essentielle pour réguler la réponse à l'insuline et améliorer la sensibilité à cette dernière. Des études ont révélé que des niveaux insuffisants de vitamine D augmentent le risque de développer une résistance à l'insuline, un facteur clé du diabète de type 2. Lorsqu'une personne souffre de carence en vitamine D, la supplémentation peut améliorer la fonction de la cellule bêta pancréatique et renforcer l'efficacité de l'insuline, ce qui aide à réguler le métabolisme des glucides et à prévenir l'apparition du diabète (Mehaoudi et al., 2020).

Les cellules β du pancréas possèdent une activité 1α -hydroxylase, leur permettant d'hydroxyler la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ou calcitriol, qui est la forme active de la vitamine D3. Cette dernière peut agir directement sur les cellules pancréatiques grâce à la présence de son récepteur spécifique.

La vitamine D3 jouerait un rôle clé dans la croissance des cellules β ainsi que dans la synthèse de l'insuline, en activant la transcription de son gène. Cette hypothèse est appuyée par la découverte d'Éléments de Réponse à la Vitamine D (VDRE) dans le promoteur du gène humain de l'insuline (Yalaoui., 2019).

3. Magnésium :

3.1 Rôle physiologique du magnésium :

Le magnésium (Mg^{2+}) est un nutriment essentiel impliqué dans des réactions métaboliques clés comme la production d'énergie, la glycolyse, et la synthèse des acides nucléiques et des

protéines, Il agit comme cofacteur pour les nucléotides adénines, régulant des enzymes telles que l'hexokinase, la phosphofructokinase et les protéines kinases, cruciales pour la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN et la synthèse des protéines (**Feng et al., 2020**).

En particulier, en raison de sa présence clé dans le complexe Mg-ATP, étant un facteur essentiel pour toutes les enzymes limitant la vitesse de la glycolyse, le Mg régule l'activité de toutes les enzymes impliquées dans les réactions de phosphorylation.

La concentration en Mg est essentielle à la phosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline ainsi que de toutes les autres protéines kinases de la signalisation cellulaire de l'insuline et de toutes les enzymes associées au transfert d'ATP et de phosphate. Ainsi, un déficit en Mg entraînerait une altération de l'activité de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, déclenchant une résistance post- réceptrice à l'insuline et une diminution de l'utilisation du glucose cellulaire, c'est-à-dire que plus la concentration basale en Mg est faible, plus la quantité d'insuline nécessaire pour métaboliser la même charge de glucose est importante, ce qui indique une diminution de la sensibilité à l'insuline (**Barbagallo et al., 2022**).

Le magnésium ($Z = 12$, masse atomique 24,30 Da) est un métal alcalino-terreux du groupe 2. Réactif, il se trouve rarement à l'état métallique et apparaît surtout sous forme de cation Mg^{2+} en solution ou dans des composés comme les chlorures, carbonates et hydroxydes (**Fiorentini et al., 2021**).

Le Mg^{2+} stabilise les structures de l'ARN et de l'ADN en se liant aux atomes chargés négativement. Il possède des propriétés anti-inflammatoires et antagonise, le calcium (Ca^{2+}) inhibant le récepteur NMDA, ce qui est physiologiquement important. Il contribue aussi à l'équilibre électrolytique et à l'homéostasie du calcium, du sodium et du potassium, stabilisant les membranes excitables (**Feng et al., 2020**). Il est unique parmi les ions divalents car il reste soluble avec des métabolites abondants comme le phosphate et le bicarbonate à pH physiologique, contrairement aux autres ions qui forment des précipités. Cette solubilité permet au Mg^{2+} de rester disponible pour interagir avec les enzymes où il joue un rôle clé dans le positionnement des substrats et la stabilisation des charges négatives durant les réactions de transfert de phosphoryle et de nucléotidyle. En raison de ces propriétés chimiques et de sa forte présence dans l'environnement prébiotique, le Mg^{2+} a probablement été naturellement sélectionné comme cofacteur central dans les premières formes de vie (**Gottesman et al., 2020**).

Le corps humain contient environ 24 g de magnésium (Mg), principalement à l'intérieur des

cellules, surtout dans les os avec le calcium (Ca). Seulement 1 % du Mg est présent dans le sang, où sa concentration est strictement régulée entre 0,75 et 0,95 mmol/L. Cette régulation rend la mesure du Mg total sérique peu fiable pour détecter les carences subcliniques.

L'hypomagnésémie (Mg 0,75 mmol/L) n'apparaît qu'en cas de déficit sévère. Un rapport Mg/Ca peut être plus informatif, car leurs fonctions et leurs transporteurs cellulaires sont étroitement liés (**Barbagallo et al., 2023**).

3.2. Carence en magnésium dans le diabète de type 2 :

La carence en MgD se caractérise par un faible taux de magnésium dans le sang, avec des symptômes apparaissant lorsque les niveaux deviennent très bas. Elle peut résulter d'un apport insuffisant, d'une perte rénale excessive, d'une mauvaise absorption intestinale ou de l'utilisation de certains médicaments. Ce phénomène est associé à un risque accru de dysfonction des cellules bêta pancréatiques, d'insulinorésistance, de syndrome métabolique et de (DT2). Les patients atteints de DT2 présentent souvent une carence en magnésium, en particulier en cas de mauvais contrôle glycémique ou de complications vasculaires. La prévalence de la MgD chez ces patients est significative (**Kostov., 2019**).

Une carence en Mg peut entraîner une résistance à l'insuline, comme le montrent plusieurs études. Par exemple, un régime pauvre en Mg chez les moutons a altéré l'absorption du glucose, et chez les rats, des suppléments de Mg ont retardé l'apparition du diabète. De plus, un faible apport en Mg chez les humains a été associé à une résistance à l'insuline, notamment chez les femmes en bonne santé et les jeunes Afro-Américains non diabétiques. Des niveaux plus élevés de Mg sont liés à une sensibilité accrue à l'insuline et à un risque réduit de DT2, selon diverses études (**Barbagallo., 2015**).

La carence en Mg est généralement associée au DT2, à une résistance accrue à l'insuline et à une sécrétion réduite d'insuline, contribuant ainsi au diabète non contrôlé. Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer la corrélation entre la carence en Mg et le DT2. En effet, le magnésium peut agir en augmentant la sécrétion d'insuline par un effet direct ou indirect médié par le calcium intracellulaire, inhibant le canal calcique dépendant de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) ainsi le Mg peut agir comme un antagoniste du calcium réduisant la résistance Périphérique à l'insuline en stimulant l'activité de la tyrosine kinase, un composant de la sous-unité bêta du récepteur de l'insuline pour lequel le Mg est un cofacteur, activant l'acétyl-CoA carboxylase, qui catalyse la formation d'acides gras à longue chaîne et joue un rôle dans la sécrétion d'insuline et jouant un rôle dans la régulation de la transcription génomique en

augmentant l'expression de GLUT2 pancréatique et de l'ARNm de l'insuline. Par conséquent, une carence en magnésium entraînerait le développement d'une résistance à l'insuline post-récepteur et contribuerait à une diminution de l'utilisation du glucose cellulaire. Cela est dû à des perturbations de l'activité de la tyrosine kinase sur le récepteur de l'insuline et à une altération du transport du glucose (Zahra et al., 2021).

3.3. Mécanismes d'action du magnésium sur le métabolisme glucidique :

Le mécanisme par lequel le Mg contrôle l'homéostasie glycémique et celle de l'insuline fait appel à deux gènes responsables de l'homéostasie du Mg, récepteur transitoire du canal ionique mélastatine potentielle des membranes 6 et 7, TRPM6 et TRPM7, il existerait une relation inverse entre la consommation de Mg et les risques de développer un diabète de type II. Le diabète est une cause fréquente d'un déficit en Mg. Les personnes ont tendance à consommer de nombreux médicaments et peu d'aliments riches en Mg. Ce dernier intervient à différents niveaux dans ce contrôle (Dembélé., 2020).

3.3.1. Effets du MgD sur la sécrétion d'insuline :

Les cellules bêta pancréatiques utilisent le Mg^{2+} pour réguler la sécrétion d'insuline. Le glucose pénètre dans les cellules via GLUT2 et est converti en glucose-6- phosphate (G6P) par la glucokinase (GK), dépendante du Mg ATP. Cette conversion génère de l'ATP, qui ferme les canaux K^+ sensibles à l'ATP (KATP), provoquant une dépolarisation membranaire et l'ouverture des canaux Ca^{2+} de type L. L'afflux de Ca^{2+} déclenche la libération d'insuline. En cas de MgD, les niveaux de Mg ATP diminuent, perturbant la fermeture des canaux KATP et altérant la sécrétion d'insuline, notamment la première phase rapide, souvent déficiente dans le DT2.

3.3.2. Effets du MgD sur la sensibilité périphérique à l'insuline :

L'insuline se lie à son récepteur (INSR), activant deux voies principales :

- **Voie Ras/MAPK** : régule l'expression génique et les effets mitogènes.
- **Voie PI3K/Akt** : contrôle les actions métaboliques comme l'absorption du glucose via GLUT4, synthèse du glycogène et la lipogénèse.

Le Mg^{2+} est essentiel pour l'activité des kinases, notamment l'INSR et Akt, car il agit comme cofacteur avec l'ATP. En cas de MgD, la diminution du Mg ATP perturbe la phosphorylation de l'INSR et des protéines IRS, réduisant la signalisation de l'insuline et favorisant l'IR. De plus, l'hyperinsulinémie induite par le MgD entraîne une internalisation et une dégradation accrue des récepteurs de l'insuline, exacerbant l'IR (Kostov., 2019).

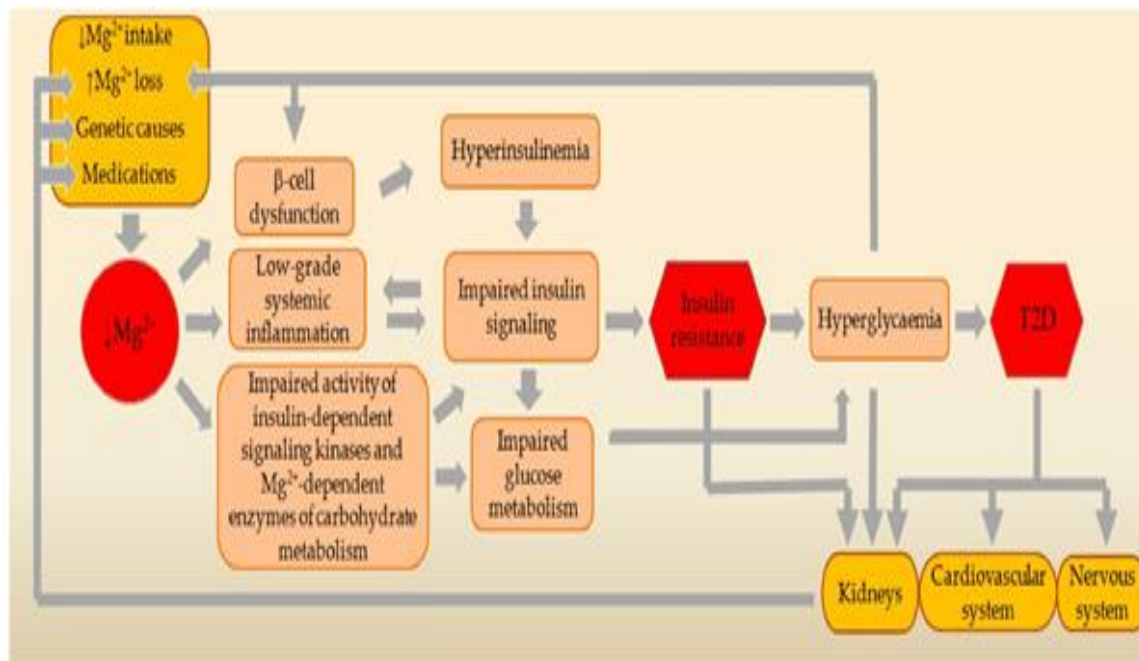


Figure 4 : Mécanismes d'action du magnésium sur le métabolisme.

(Kostov., 2019).

3.4 Supplémentation en magnésium dans la littérature :

Une étude démontre que la supplémentation en magnésium améliore significativement le contrôle glycémique (glycémie à jeun, glycémie post-charge, insuline à jeun, HOMA-IR), les profils lipidiques (réduction des triglycérides, augmentation du HDL-C) et la pression artérielle (systolique et diastolique), en particulier chez les individus à haut risque. Elle est bien tolérée, avec une observance élevée et des effets secondaires mineurs, principalement gastro- intestinaux. Ces résultats soutiennent son utilisation comme approche complémentaire dans la gestion du DT 2 et des troubles métaboliques associés (Zhao *et al.*, 2020).

Les études cliniques montrent une réduction de la résistance à l'insuline (IR) et une amélioration du métabolisme du glucose grâce à l'administration orale de sels de Mg^{2+} organiques (citrate, gluconate), privilégiés pour leur biodisponibilité. Cependant, une vigilance est nécessaire pour éviter les risques d'hypoglycémie lors de la prise concomitante de sulfonylurées (SU). Les apports journaliers recommandés (AJR) en Mg^{2+} varient de 80 mg/jour pour les enfants à 420 mg/jour pour les hommes adultes, avec une suggestion de 4 à 6 mg/kg/jour basée sur le poids corporel. Les régimes riches en Mg^{2+} , comme le régime méditerranéen et le régime DASH, sont également recommandés pour améliorer la sensibilité à l'insuline et gérer le DT2. Ce résultat indique que la supplémentation en Mg^{2+} , combinée à

une alimentation adaptée, représente une stratégie prometteuse pour améliorer le contrôle métabolique chez les patients DT2 et les groupes à risque (**Kostov., 2019**).

Une étude récente a montré que la supplémentation en Mg améliore le contrôle métabolique chez des rats diabétiques en normalisant la glycémie, augmentant la sensibilité à l'insuline (baisse de l'HOMA-IR) et atténuant les perturbations lipidiques. Elle a également réduit le stress oxydatif (baisse du MDA, augmentation du glutathion) et augmenté les taux d'INSR et de GLUT4, améliorant ainsi la signalisation insulinique et le transport du glucose. Ces résultats confirment que le Mg joue un rôle clé dans la gestion du diabète de type 2 en agissant sur la sécrétion d'insuline, la résistance à l'insuline et les défenses antioxydantes. La supplémentation en Mg pourrait donc être une approche thérapeutique prometteuse pour améliorer le contrôle métabolique chez les patients diabétiques (**Morakinyo et al., 2018**)

3.5 Supplémentation de la vitamine D3 et magnésium :

Le Mg joue un rôle fondamental en tant que cofacteur dans l'activation de la vitamine D, agissant à différents niveaux de son métabolisme, notamment en facilitant l'action des enzymes impliquées dans son activation et de sa protéine de transport. En parallèle, la vitamine D activée favorise l'absorption intestinale du magnésium, établissant ainsi une boucle de régulation pour maintenir l'équilibre (**Uwitonze et al., 2018**). Cette relation étroite implique qu'une santé optimale, reposant sur la vitamine D d'origine interne ou externe, ne peut être assurée sans un apport suffisant en Mg, puisque son efficacité biologique en dépend (**Kheyruri et al., 2021**). Cependant, les apports en magnésium et en vitamine D sont souvent insuffisants, notamment chez les personnes en surpoids ou obèses, ce qui peut compromettre leur métabolisme optimal. Dans ce contexte, des études montrent qu'une supplémentation en Mg peut, à elle seule, augmenter les concentrations de vitamine D dans le sang, et qu'une supplémentation combinée, avec des doses proches des apports nutritionnels recommandés, pourrait représenter une approche prometteuse pour améliorer le statut en vitamine D chez cette population (**Cheung et al., 2022**).

Enfin, le rôle du Mg dans la santé continue d'être exploré, et des recherches futures pourraient évaluer les effets combinés du Mg, de la vitamine D et des manipulations ostéopathiques sur les performances du système musculosquelettique, tandis que des essais cliniques restent nécessaires pour définir les doses optimales de Mg selon les besoins cliniques (**Uwitonze et al., 2018**).

Deuxième partie



Matériels et Méthodes

Chapitre II : Matériels et méthodes

1-Description de l'étude :

1.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle de type essai clinique, portant sur un échantillon de patient au niveau de l'hôpital BENZERDJAB de Ain Témouchent.

Le nombre de participants a été déterminé en fonction du nombre de personnes acceptant de se conformer au protocole.

1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion :

Tous les diabétiques de type 2 du sexe différent d'âge entre (18-78) ans.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu tous autre type de diabète (Diabète gestationnel, Diabète de type 1, Diabète cortico-induit), en plus les femmes enceinte, allaitante et les patients qui pris le calcium et les patients qui ont une insuffisance rénale, qui fait une dialyse plus la population non adulte et celle refusant de répondre au questionnaire.

1.3. Aspects d'éthique :

Notre travail a été réalisée sur une période de 4 mois (du 02/02/2025 jusqu'à 16/06/2025),

Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation (voir Annexe 2).

2. Méthodologie de prélèvement et traitement des échantillons :

2.1. Préparation des patients : avant chaque prélèvement, on a mesuré le poids, la taille et tours de taille pour compléter les dossiers médicaux, un questionnaire standard est rempli pour recueillir des informations patientes sur leur état de santé (voir Annexe 1).

2.2. Prélèvement du sang : Les échantillons sanguins sont prélevés pour une ponction veineuse. Ces échantillons sont ensuite répartis dans des tubes spécifiques pour chaque type d'analyse.

2.3. Conditionnements et stockage des échantillons : les échantillons de sang sont étiquetés avec un code-barres pour chaque patient. Certains échantillons sont envoyés pour analyse externe au laboratoire de la coopérative de la protection civile à

Témouchent, tandis que d'autres sont analysés directement au laboratoire de l'hôpital BENZERJEB.

3. Protocole expérimental et matériels biologiques :

3.1. Protocole expérimental :

Pour estimer la relation d'effet réciproque entre le diabète de type 2 et la supplémentation de vitamine D3 /Magnésium.

Nous avons fait un prélèvement du sang des patients de sexe et d'âge différents avant et après la supplémentation vitamine D (200,000ul/ml) et le Magnésium 900 mg. (Fig.5)

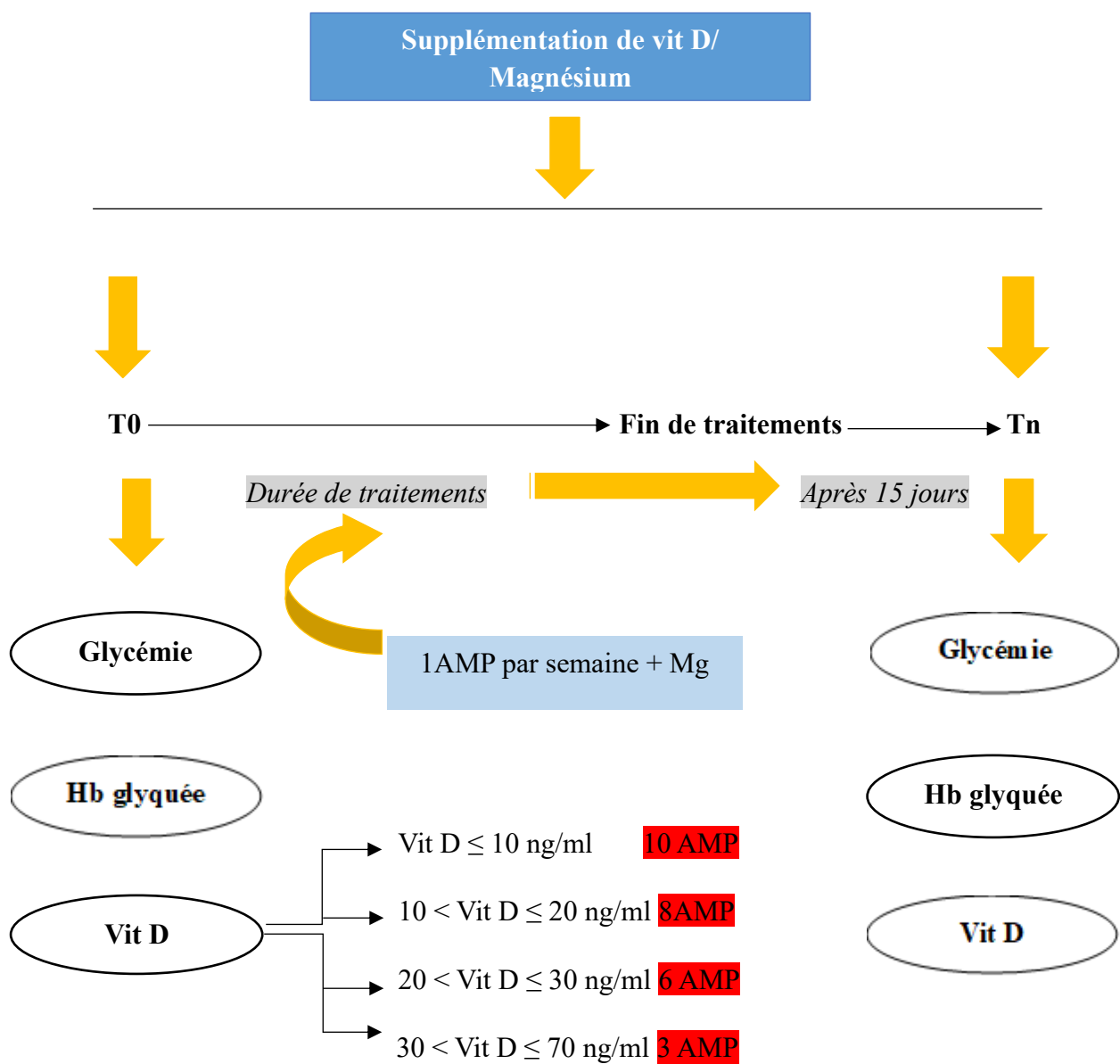


Figure 5 : Schéma présentatrice le protocole expérimental

3.2. Matériels biologiques :

Dans le cadre de cette étude, un bilan biologique a été réalisé sur des patients diabétique de type 2 à partir d'un prélèvement sanguin à jeun. Ce bilan comprenait plusieurs analyses essentielles « la glycémie, Hémoglobine glyquée (HbA1c), Vitamine D »

3.2.1. Analyses de la glycémie à jeun :

Préparation : l'échantillon de sérum est préparé en ajoutant 1000 µl de réactif de glycémie dans un tube contenant 10 ml de sérum.

Incubation : le mélange est incubé pendant 10 minutes à une température contrôlée, et un changement de couleur rose est observé, indiquant la présence de glucose.

Mesure : après incubation, les résultats sont mesurés à l'aide du spectrophotomètre manuel, qui permet de quantifier la concentration en glucose en fonction de l'intensité de la couleur observée.

3.2.2. Analyse de la vitamine D :

Préparation des échantillons : le sang est d'abord séparé par centrifugeuse pour obtenir le sérum, ensuite 100 µl de sérum sont mélangés avec des réactifs spécifiques à la vit D.

La centrifugeuse est utilisée pour séparer les composants du sang, notamment le sérum et le plasma, en fonction de leur densité. Elle est indispensable pour obtenir des échantillons prêts à être analysés par les appareils de laboratoire.

Analyse avec le Mini vidase automatique : utilisée au laboratoire de la coopérative de la protection civile à Témouchent pour l'analyse de la vitamine D, la machine est dotée de deux compartiments (A et B), chacun capable de recevoir jusqu'à six échantillons, elle sépare le par centrifugation utilise 100 µl de sérum dans des réactifs spécifiques à la vitamine D. La machine identifie chaque échantillon grâce à un code - barre et génère les résultats en une heure, fournissant la concentration en vitamine D dans le sérum.

3.2.3. Analyse de l'HbA1c :

Préparation des échantillons : un échantillon de sang total est collecté et mélangé avec les réactifs spécifiques à l'HbA1c. La machine medconn fonctionne avec du sang total, elle est capable de lire spécifiquement la sous-unité A1c de l'hémoglobine, là où le glucose se lie. La machine peut traiter jusqu'à 10 échantillons simultanément. Elle fournit un résultat après avoir mélangé les échantillons avec des réactifs spécifiques, branché directement à l'appareil.

4. Gestion de résultats :

Après les analyses les résultats sont directement envoyés au médecin responsable qui interprète les résultats en fonction des valeurs de référence de l'organisation mondiale de la santé (OMS 2011).

4.1. Glycémie à jeun :

- Valeurs normales < 1,1 g/l, (6,1 mmol/l).
- Hyperglycémie modérée à jeun (prédiabète) : 1,1 et 1,26 g/l, (6,1 et 7,0 mmol/l).
- Diabète \geq 1,26g/l (7,0mmol/l).

4.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c):

- Personne normale < 5,7%.
- Personne prédiabétique : 5,7 et 6,5 %.
- Personne diabétique \geq 6,5%

4.3. Vitamine D :

- Insuffisance : 10 à 30 mg/ml (25 à 75 nmol/L).
- Valeurs optimales : 30 à 60 mg /ml (75 à 150 nmol/l).

5. Analyse statistique :

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne suivies de leurs écarts type (moyenne \pm écart-type). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%).

Nous avons pris comme variables qualitatives : le sexe, l'ancienneté du diabète, les antécédents médicaux, le traitement actuel. Et comme variables quantitatives : l'âge, le poids et taille, les tranches d'âge, le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA1c, le taux de vitamine D.

La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de significativité $p = 0.05$. Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson, qui permet de détecter la présence ou absence d'une Relation linéaire entre deux variables quantitatives. Les tests étaient réalisés par la version Excel 2016.

Résultats :

Chapitre III : Résultats

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

1. Résultats des paramètres anthropométriques et biologiques avant la supplémentation :

1.1 Résultats des paramètres anthropométriques avant la supplémentation :

1.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

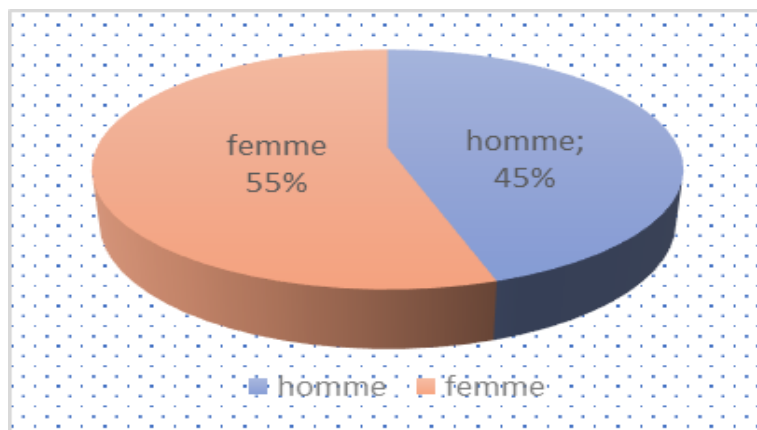


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe.

Le graphique ci-dessus montre la répartition des patients selon le sexe, ce qui indique que la plupart des 20 patients sont des femmes avec un pourcentage de 55%, suivi par les hommes avec un pourcentage de 45%. (Fig. 6)

1.1.2 Répartition des patients selon l'âge :



Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge.

La répartition des patients selon l'âge indique la majorité des patients leur âges sont supérieur à

50ans venait avec 60% par contre ceux qui leur âge est inférieur à 50ans venait avec 40%. En moyenne, notre population a un âge de $53,15 \pm 8,49$. (Fig.7)

1.1.3 Répartition selon la tranche d'âge et le sexe :

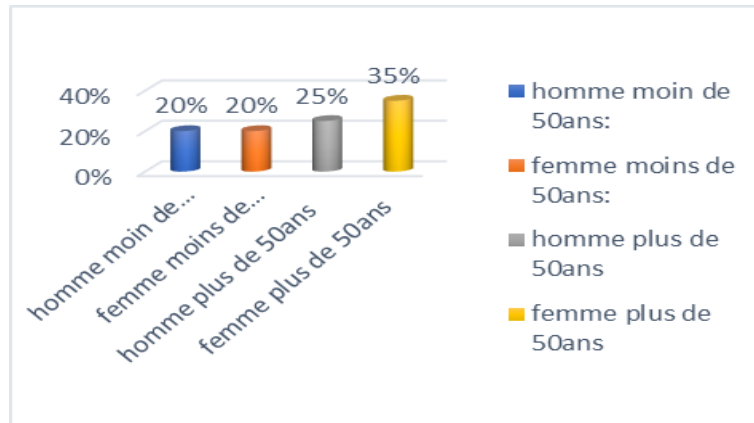


Figure 8 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

Dans l'ensemble de la population étudiée, la répartition selon l'âge et le sexe révèle que 35 % des femmes ont plus de 50 ans, contre 25 % des hommes. En revanche, 20 % des hommes et 20 % des femmes ont moins de 50 ans. L'âge moyen des femmes est de $54,18 \pm 7,61$, tandis que l'âge moyen des hommes est de $51,89 \pm 9,77$. (Fig. 8).

1.1.4 Répartition selon les antécédents médicaux :

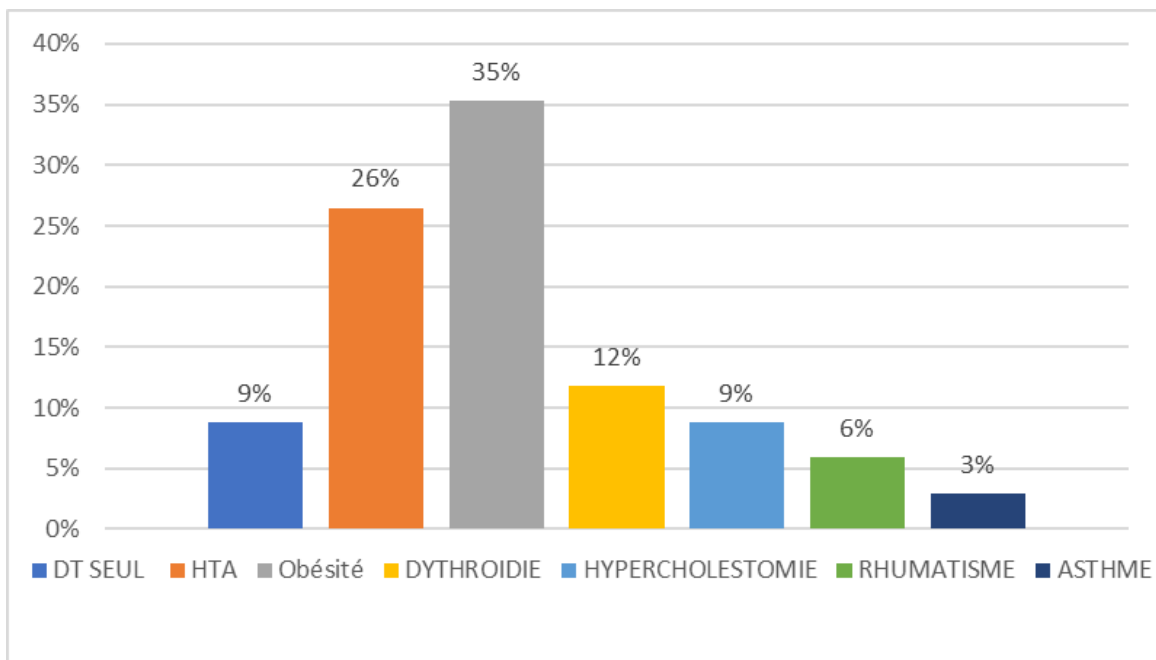


Figure 9 : Répartition selon les antécédents médicaux.

La répartition des antécédents médicaux dans notre échantillon montre que l'obésité est l'antécédent le plus fréquent, retrouvée chez 35 % des patients, suivie de l'hypertension artérielle

(HTA) avec 26 %. La dysthyroïdie est présente chez 12 % des participants, tandis que le diabète seul et l'hypercholestérolémie sont observés chez 9 % des patients. Les rhumatismes (6 %) et l'asthme (3 %) représentent les antécédents les moins fréquents. (Fig.9)

1.1.5 Répartition selon la médication :

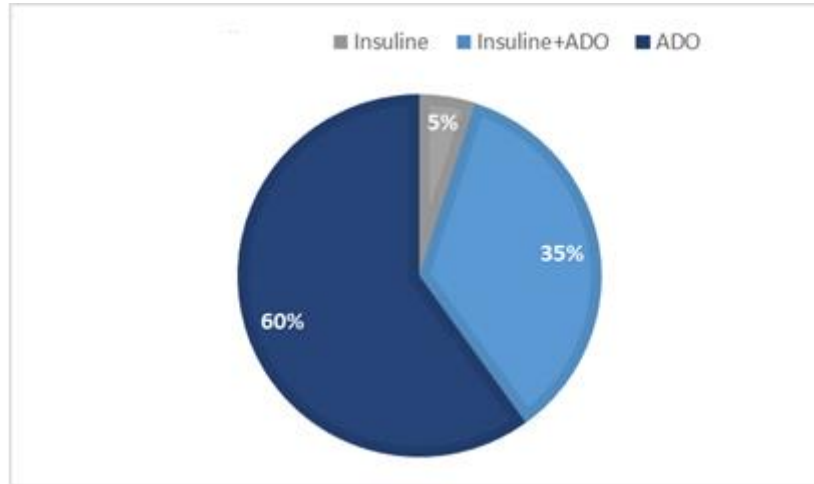


Figure 10 : Répartition selon la médication.

La répartition des patients selon leur médication indique que 5% utilisent uniquement de l'insuline, 35 % combinent insuline et ADO, et 60 % prennent uniquement des ADOS. (Fig.10)

1.2 Résultats des paramètres biologiques avant la supplémentation.

1.2.1. Répartition des patients selon les valeurs de la glycémie :

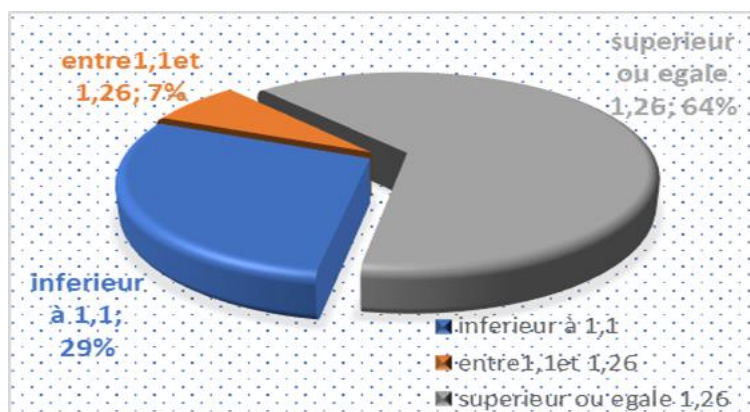


Figure 11 : Répartition selon les valeurs de la glycémie.

Le graphe ci-dessus montre la classification basée sur le seuil de la glycémie chez les patients, on constate que 29 % des individus présentent une glycémie normale (inférieure à 1.1 g/L), environ 7 % ont une glycémie comprise entre 1.10 - 1.26 g/l), tandis que 64 % affichent une hyperglycémie (supérieure ou égale à 1.26 g/l) (Fig. 11)

La population étudiée présente une glycémie moyenne de $1,83 \pm 0,93$ g/l. Les niveaux moyens

de créatinine et d'urée de quelques patients sont de $9,72 \pm 2,96$ mg/l et $0,42 \pm 0,09$ g/l respectivement.

1.2.2. Répartition des patients selon les valeurs de l'Hb glyquée :

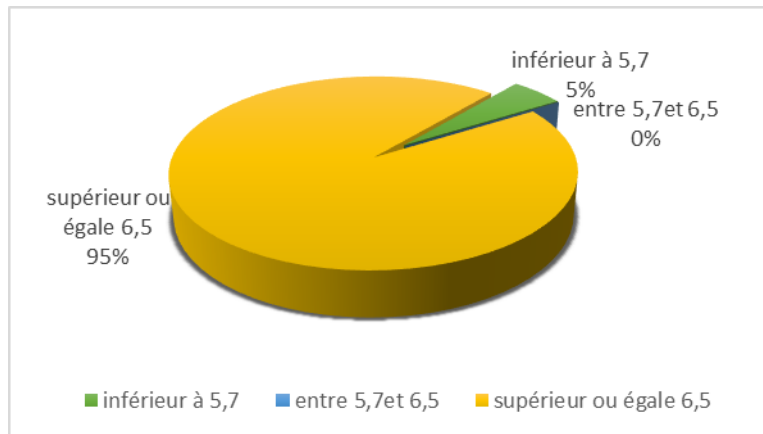


Figure 12 : Répartition selon les valeurs de l'Hb glyquée.

L'analyse de la répartition des participants de l'étude en fonction du seuil de l'HbA1c révèle que 95 % des patients ont un niveau d'HbA1c supérieur ou égale 6,5 %, il n'y a rien de la population présente un niveau d'HbA1c compris entre 6% et 7%, tandis que 5 % affichent une HbA1c inférieure à 5,7 %. Le taux moyen d'HbA1c est de $8,7 \pm 1,45$ %. (Fig. 12)

1.2.3. Répartition des patients selon les taux sanguins de vit D :

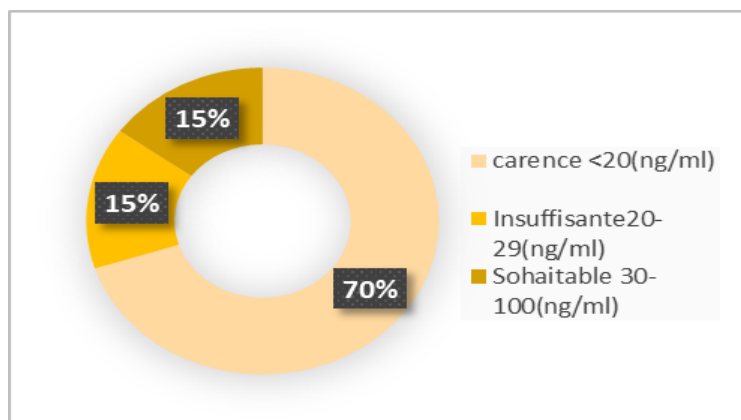


Figure 13 : Répartition selon le taux sanguin de vit D.

La population étudiée a présenté une moyenne de vitamine D 25 OH égale à $13,75 \pm 7,79$ ng/ml avant toute supplémentation, ce qui indique une déficience en vitamine D. En examinant les normes de la vitamine D dans notre population selon le graff, nous constatons que la majorité des participants présente une carence en vitamine D, avec un pourcentage de 70 % ayant des

niveaux inférieurs à 20 ng/ml. De plus, 15 % des patients ont un taux insuffisant de vitamine D (entre 20 et 29 ng/ml), aussi 15 % affichent des taux souhaitables (supérieurs à 30 ng/ml). (Fig. 13).

1.3. Relation entre la vitamine D et les variables anthropométriques/ biologiques avant la supplémentation :

1.3.1 Répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe :

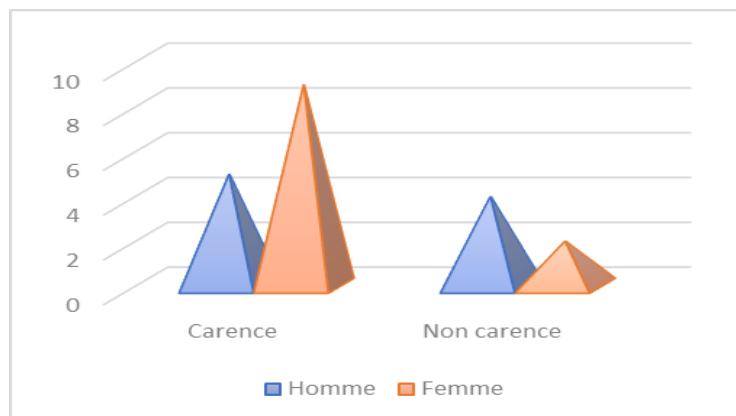


Figure 14 : Répartition selon le statut de vit D et le sexe.

La répartition des patients selon le sexe révèle que 67 % de la totalité des hommes n'ont pas d'hypovitaminose (niveaux inférieurs à 20 ng/ml), tandis que 64 % des femmes sont concernées par cette carence. (Fig. 14).

1.3.2 Répartition des patients selon le statut de vit D et les tranches d'âge :

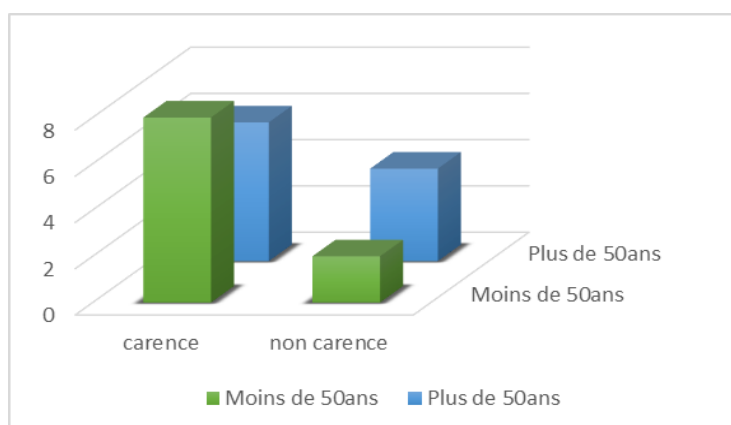


Figure 15 : Répartition selon statut de vit D et l'âge.

On remarque que les patients de plus de 50ans ont une proportion plus élevée de non carence en vitamine D (67%) par rapport à la carence (43%). En revanche, chez les patients de moins de 50ans, la carence est plus fréquente (57%) que la non carence (33%), ce qui suggère que les plus jeunes sont davantage touchés par une déficience en vit D. (Fig. 15).

1.3.3. Répartition de patients selon le statut de vit D et l'ancienneté du diabète :

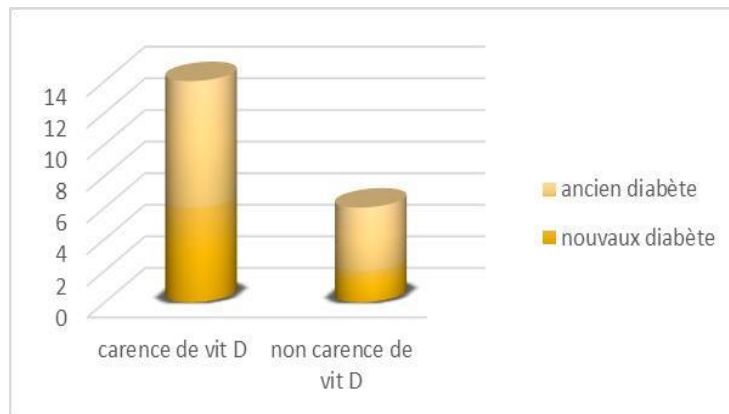


Figure 16 : Répartitions selon le statut de vit D et Ancienneté du diabète.

En analysant le graphe qui montre la répartition des patients en fonction de la durée d'évolution du diabète et du taux de vitamine D, nous observons que les individus atteints de diabète ancien sont plus susceptibles de présenter une hypovitaminose (57%) par rapport à ceux atteints de diabète récent (43%). (Fig.16)

1.3.4 Coefficient de corrélation des taux du vit D et glycémie :

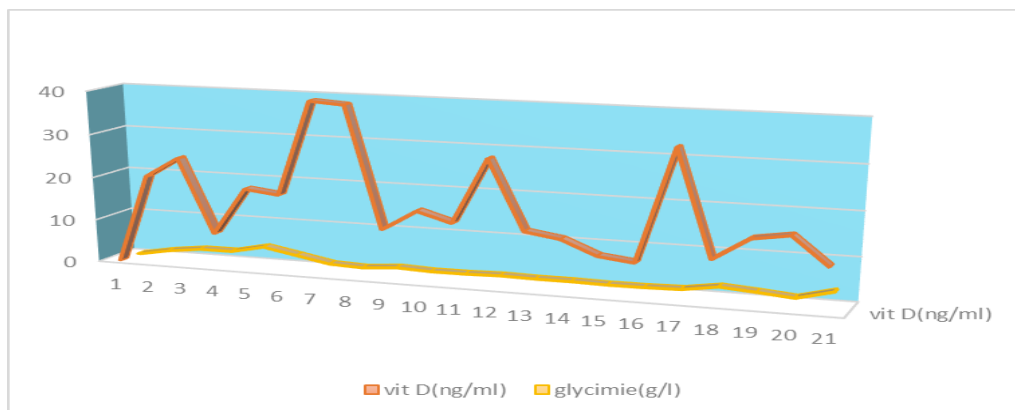


Figure 17 : Coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et glycémie.

Le coefficient de corrélation entre la vitamine D et la glycémie est de - 0,482121894, ce qui indique qu'il n'existe pas de relation significative entre ces deux paramètres. Cela signifie que les niveaux de vitamine D ne semblent pas avoir d'impact direct sur la glycémie. (Fig. 17)

1.3.5 Coefficient de corrélation des taux du vit D et IHBA1C :

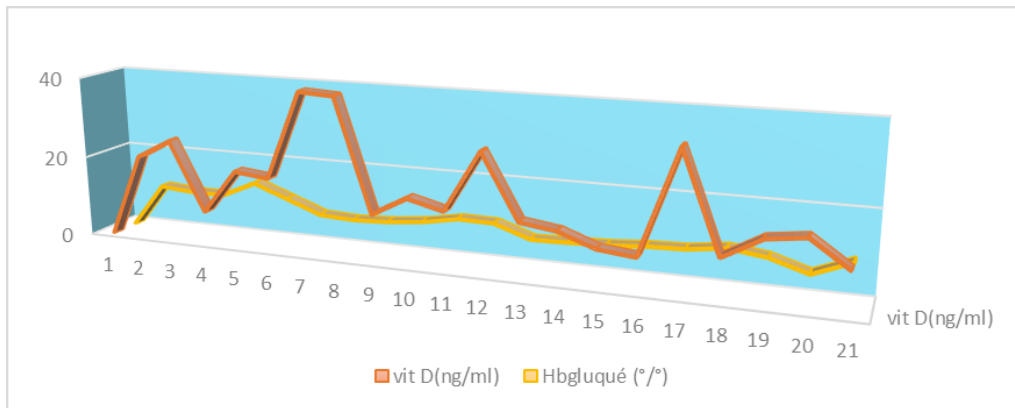


Figure 18 : Coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et l'HBA1C.

Le coefficient de corrélation entre la vitamine D et l'HbA1c est de $-0,029043843$, ce qui indique une association négative entre ces deux paramètres. Cette corrélation suggère qu'une augmentation des niveaux de vitamine D est associée à une diminution de l'HbA1c, ce qui peut refléter une amélioration du contrôle glycémique. (Fig. 18)

2. Résultats des paramètres biochimiques après les suppléments :

2.1 Résultats des paramètres biologiques après la supplémentation :

2.1.1 Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie après la supplémentation :

La glycémie à jeun a connu une légère diminution entre le prélèvement initial ($1,83 \pm 0,93$ g/l) et le 2^e prélèvement ($1,62 \pm 0,72$ g/l), Concernant les fréquences, 11 % des patients avaient une glycémie entre 0,7 et 1,1 g/l, 33 % entre 1,1 et 1,26 g/l, et 56 % au-dessus de 1,26 g/l, confirmant une hyperglycémie persistante chez plus de la moitié des patients. (Fig.19)

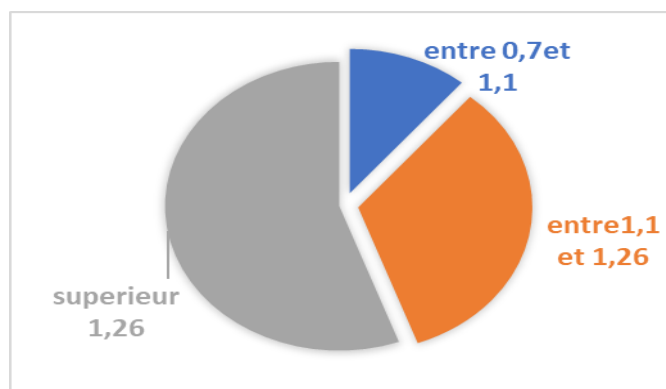


Figure19 : Répartition selon l'équilibre glycémique après suppléments.

2.1.2 Répartition des patients selon l'équilibre d'HbA1c après la supplémentation :

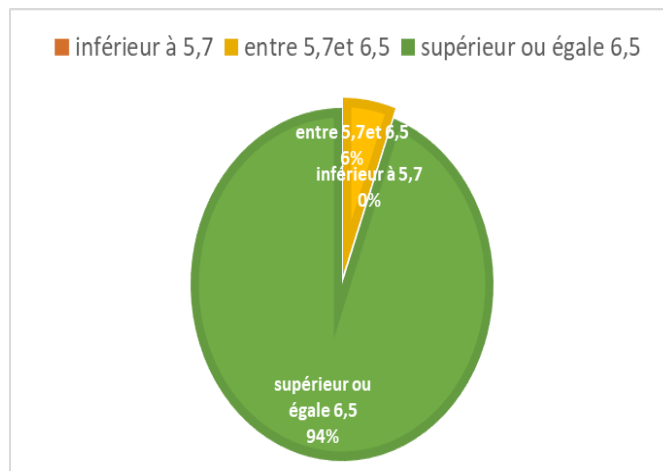


Figure20 : Répartition selon l'équilibre d'HbA1c après suppléments.

Le taux d'HbA1c est passé de $8,7 \pm 1,45$ % à $9,57 \pm 2,17$ %, puis à $9,22 \pm 1,85$ %. De plus, la répartition des patients selon l'HbA1c montre que 94 % avaient des taux $\geq 6,5$ %, 6 % entre 5,7 et 6,5 %, et aucun en dessous de 5,7 %, ce qui reflète un diabète mal contrôlé chez la majorité des participants. (Fig.20)

2.1.3 Répartition des patients selon les taux sanguins de vit D après la supplémentation :

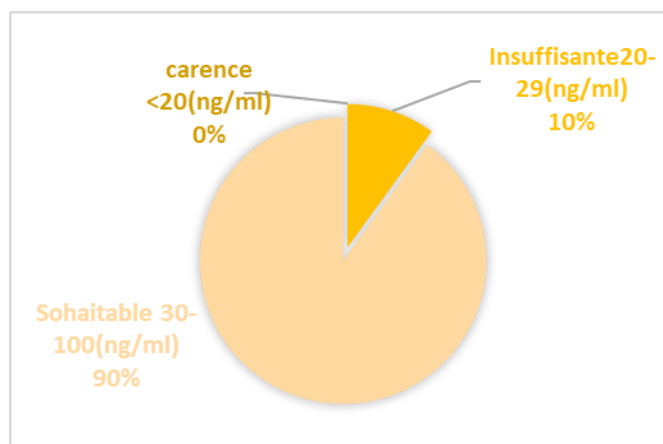


Figure 21: Répartition selon les taux sanguins de vit D après suppléments.

Les résultats ont montré une amélioration nette du taux de vitamine D, passant d'une moyenne de $13,75 \pm 7,79$ ng/ml à $57,09 \pm 18,70$ ng/ml (2^e prélèvement). En termes de fréquence, 90 % des patients ont atteint un taux souhaitable (30–100 ng/ml), contre 0 % en carence, ce qui indique une correction efficace du déficit en vitamine D. (Fig.21).

2.1 Comparaison des paramètres biologiques avant et après supplémentation :

2.2.1 Comparaison des moyennes biochimiques :

Le tableau montre une hausse marquée de la vitamine D ($13,75 \rightarrow 57,09$ ng/ml), une légère augmentation de l'HbA1c ($8,7 \rightarrow 9,57$ %) et une baisse modérée de la glycémie à jeun ($1,83 \rightarrow 1,62$ g/l), sans différence significative pour ces deux derniers paramètres. (**Tableau 02**)

	Avant la supplémentation	Après supplémentation
n = échantillon	n = 20	n = 18
Vit D (ng/ml)	$13,75 \pm 7,79$	$57,09 \pm 18,70$
HbA1c (%)	$8,7 \pm 1,45$	$9,57 \pm 2,17$
Glycémie à jeun (g/l)	$1,83 \pm 0,93$	$1,62 \pm 0,72$

Tableau 02 : Les moyennes des paramètres biochimiques avant et après la supplémentation.

2.2.2 Comparaison des seuils de la glycémie et l'hémoglobine glyquée avant et après supplémentation :

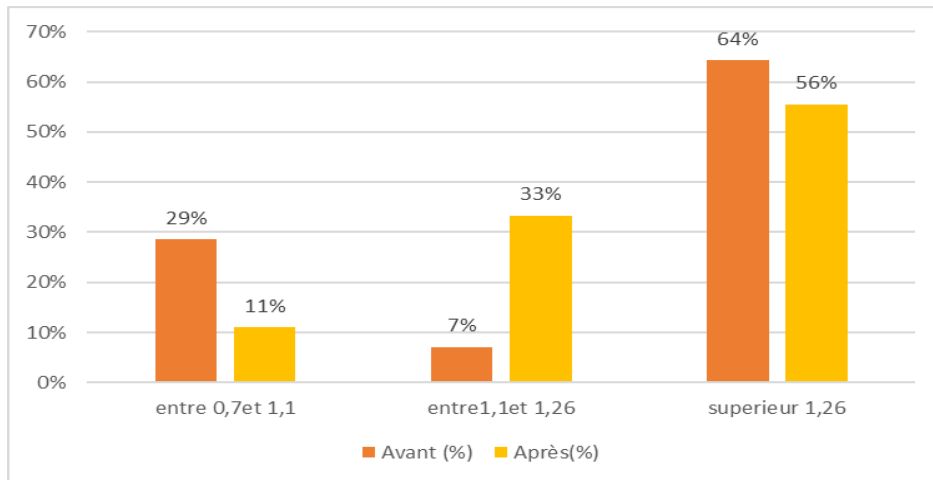


Figure 22 : Histogramme des seuils de la glycémie

Après la supplémentation, une légère amélioration de la glycémie a été observée. Le pourcentage de patients ayant une glycémie supérieure à 1,26 g/L est passé de 64 % à 56 %, tandis que ceux ayant une glycémie entre 1,1 et 1,26 g/L sont passés de 7 % à 33 %, ce qui suggère un meilleur contrôle glycémique. En revanche, la proportion des patients bien contrôlés (0,7–1,1 g/L) a diminué de 29 % à 11 %. (Fig. 22)

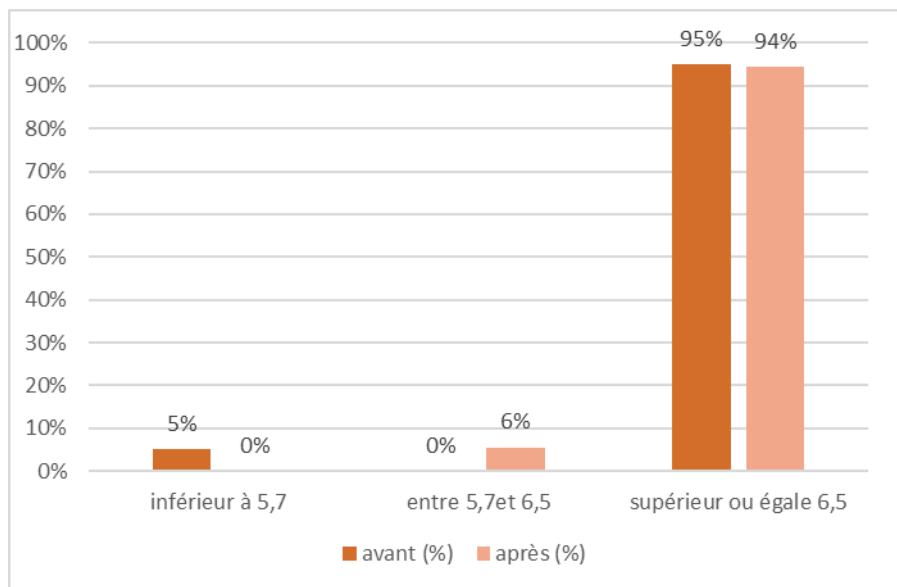


Figure 23 : Histogramme des seuils d'HbA1c (%)

Concernant l'hémoglobine glyquée, aucune amélioration significative n'a été notée. La majorité des patients restaient au-dessus du seuil diabétique ($\geq 6,5$ %), avec 95 % avant et 94 % après supplémentation. Un léger déplacement vers la zone prédiabétique (5,7–6,5 %) a été

observé (0 % avant, 6 % après), mais reste insuffisant pour conclure à une amélioration nette.
(Fig. 23)

Discussions

Chapitre IV : Discussions :

Notre étude vise à évaluer l'effet d'une supplémentation en vitamine D3 et magnésium sur les marqueurs cardiométaboliques — glycémie à jeun et hémoglobine glyquée — chez des patients diabétiques de type 2. Notre population est composée à 55 % de femmes, 60 % ayant plus de 50 ans, avec un âge moyen de $54,18 \pm 7,61$ ans chez les femmes et $51,89 \pm 9,77$ ans chez les hommes. Ces chiffres sont cohérents avec l'étude nationale algérienne de **(Belhadj et al., 2019)** menée sur 4 609 diabétiques, révélant une nette prédominance féminine (sex-ratio 0,61), un âge moyen de $60,3 \pm 10,6$ ans et un poids moyen de $76,2 \pm 13,5$ kg.

Les comorbidités observées sont dominées par l'obésité (35 %), suivie de l'hypertension (26 %) et de l'hypercholestérolémie. Les données manquantes sur les triglycérides et le HDL ne permettent pas de confirmer un syndrome métabolique, bien que fortement suspecté. En Algérie, l'hypertension affecte jusqu'à 75 % des patients diabétiques **(Belhadj et al., 2019)**, et l'obésité abdominale touche plus de la moitié d'entre eux, jusqu'à 90 % selon Al **(Jarad et al., 2025)**. L'obésité viscérale favorise une inflammation chronique de bas grade, induit une résistance à l'insuline via les voies IRS/PI3K/Akt, et conduit aux complications micro- et macroangiopathiques **(Hotamisligil, 2006 ; Forbes & Cooper., 2013)**. Un lien croissant est aussi établi entre diabète et maladie d'Alzheimer, suggérant un « diabète de type 3 » **(de la Monte & Wands., 2008)**.

Sur le plan thérapeutique, 5 % sont sous insuline seule, 35 % sous insuline + ADO, et 60 % sous ADO seuls. Le contrôle glycémique est globalement insuffisant : 64 % ont une glycémie $\geq 1,26$ g/L, et 85 % une HbA1c $> 6,5$ %. **(Belhadj et al., 2019)**, rapportent que malgré 45,9 % de patients traités par insuline, seuls 18,7 % atteignent une HbA1c < 7 %.

La carence en vitamine D est très fréquente dans notre étude (70 %), comme ailleurs en Algérie **(Ait Abderrahmane et al., 2017 ; Bouziane et al., 2021 Khechiba et al., 2021 ; Bouderberba., 2022)**. Cette tendance se confirme ailleurs : 59 % en Iran **(Forouhi et al., 2008)**, 54,1 % au Pakistan **(Abbas et al., 2022)**, 58 % en Arabie Saoudite **(Alhumaidi et al., 2013)**, 65 % en Libye et 66 % à Madagascar **(Raharisoa et al., 2019)**. Enfin, **(DiNicolantonio et al., 2022)**, soulignent que 60 % des diabétiques de type 2 présentent une carence en vitamine D et 42 % en magnésium, deux micronutriments essentiels au métabolisme glucidique. Ces données confirment le caractère universel de l'hypovitaminose D chez les diabétiques, au-delà des différences climatiques. Par ailleurs, **(Shah et al., 2021)**, ont mis en évidence un lien entre les carences en vitamine D,

calcium, magnésium et le déséquilibre glycémique. Au Maroc, 76 % des diabétiques présentent une hypomagnésémie (**Quiddi et al., 2021**).

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**).

Sur le plan clinique, plusieurs méta-analyses ont démontré l'effet bénéfique de la vitamine D sur le métabolisme glucidique : (**Zhang et al., 2020**), chez 4 896 prédiabétiques (RR = 0,89 pour le diabète ; RR = 1,48 pour retour à la normoglycémie), (**Li et al., 2018**), sur 2 703 patients (WMD = +33,98 en 25(OH)D ; SMD HOMA-IR = -0,57), et (**Chen et al., 2024**), sur 2 982 patients (HbA1c -0,30 %, insuline -1,31 μ UI/mL). Ces effets sont plus marqués à forte dose, courte durée, chez les sujets carencés et en surpoids. (**Hu et al., 2019**) (n = 747) confirme une baisse significative de l'HbA1c à court terme (SMD = -0,17) mais un effet limité à long terme.

(**Sun et al., 2023**) montrent qu'une intervention de 12 semaines combinant exercice et vitamine D réduit la glycémie à jeun de 11,9 % mais sans effet sur l'HOMA-IR. (**Rassouli et al., 2022**) trouvent un effet sur la fonction β -pancréatique uniquement en cas de carence sévère (<12 ng/mL, +8,5 %).

Concernant le magnésium, (**Zamani et al., 2021**) concluent à une augmentation significative des concentrations sériques et urinaires de magnésium après supplémentation. (**Dibaba et al., 2014**) et (**Morais et al., 2017**) soulignent son effet bénéfique sur la résistance à l'insuline, surtout en cas d'hypomagnésémie. (**Uwitonze et al., 2018**) rappellent que le magnésium est indispensable à l'activation de la vitamine D, créant une synergie métabolique essentielle. Toutes les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D nécessitent du magnésium, qui agit comme cofacteur dans les réactions enzymatiques au niveau du foie et des reins.

Notre étude, réalisée de mars à mi-juin, englobant le Ramadan ainsi que les fêtes religieuses (Aïd el-Fitr et Aïd el-Adha), n'a pas mis en évidence d'effet significatif de la supplémentation en vitamine D3 et magnésium sur les marqueurs glycémiques, notamment la glycémie à jeun et l'HbA1c. Cette absence d'effet pourrait s'expliquer en grande partie par une faible observance des règles hygiéno-diététiques durant cette période. En effet, (**Hsu et al., 2020**), dans une étude

menée en Indonésie durant le mois de Ramadan, ont observé que seulement 4,5 % des patients diabétiques savaient que le riz brun est riche en fibres, et paradoxalement, ceux qui connaissaient les effets néfastes du sucre avaient une consommation plus élevée de desserts sucrés (OR = 2,997 ; p = 0,002). De plus, (**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).

Par ailleurs, l'HbA1c reflétant l'équilibre glycémique des trois derniers mois, une intervention de plus longue durée aurait été nécessaire pour apprécier pleinement l'effet d'une telle supplémentation. Or, notre étude a été limitée dans le temps.

Ainsi, pour renforcer la pertinence et la portée de nos résultats, nous recommandons plusieurs axes d'amélioration pour les futures études :

- Une évaluation répétée des marqueurs cardiométaboliques à différents temps (T60, T90, T120) ;
- Le dosage simultané de la fructosamine, qui reflète l'équilibre glycémique des deux dernières semaines, en complément de l'HbA1c ;
- L'analyse de marqueurs d'anémie, qui peuvent interférer avec l'interprétation de l'HbA1c ;
- L'élargissement de l'échantillon avec l'inclusion d'un groupe témoin ;
- Et surtout, une éducation nutritionnelle ciblée pour les patients diabétiques, particulièrement durant les périodes festives où les écarts alimentaires sont fréquents.

Conclusion :

Cette étude clinique, menée à l'hôpital BENZERDJEB d'Aïn Témouchent, visait à évaluer les effets d'une supplémentation combinée en vitamine D3 et magnésium chez des patients atteints de diabète de type 2, à travers l'analyse de trois marqueurs biologiques clés : la glycémie à jeun, l'HbA1c et le taux sérique de vitamine D.

L'analyse initiale a mis en évidence un déséquilibre glycémique important au sein de la population étudiée : 64 % des participants présentaient une glycémie $\geq 1,26$ g/L, et 85 % une HbA1c $> 6,5$ %. Le schéma thérapeutique était dominé par les antidiabétiques oraux, seuls ou associés à l'insuline. Par ailleurs, une carence fréquente en vitamine D a été observée, souvent associée à une hyperglycémie.

Suite à la supplémentation, une légère amélioration de la glycémie à jeun a été constatée, sans atteindre de signification statistique. Le taux d'HbA1c est resté élevé, ce qui suggère que l'intervention n'a pas permis un contrôle glycémique optimal sur la durée de l'étude. Cette absence de réponse marquée peut s'expliquer en grande partie par les comportements alimentaires des participants durant le mois de Ramadan et la fête de l'Aïd el-Fitr. En effet, de nombreux patients ont eu recours à un régime très riche en glucides, ce qui a compromis les effets métaboliques attendus de la supplémentation.

Ces résultats rappellent que, bien que la vitamine D3 et le magnésium jouent un rôle important dans le métabolisme glucidique, leur apport seul ne peut compenser les excès alimentaires ou le non-respect des mesures hygiéno-diététiques. La supplémentation doit s'inscrire dans une stratégie thérapeutique holistique et multidimensionnelle, incluant une alimentation équilibrée, une nutrition ortho moléculaires, une activité physique adaptée et un suivi médical régulier.

Enfin, pour approfondir les résultats obtenus, des études futures sont nécessaires, avec un échantillon plus large, un suivi prolongé, l'introduction d'un groupe contrôle, ainsi que l'utilisation de marqueurs supplémentaires tels que la fructosamine et les paramètres d'anémie, qui permettent une évaluation plus fine du contrôle glycémique.

Au-delà de l'aspect médical, il est essentiel de promouvoir chez chaque patient un mental de guérison, une responsabilisation active face à sa santé, et l'abandon de toute posture de victimisation, conditions indispensables pour optimiser durablement les effets de toute intervention thérapeutique.

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 :			

Annexe 01 : Questionnaire standard pour les patients de leur état de santé.

Model consentement éclairé

Date :

Nom :

Adresse :

Ville :

Je soussigné(e)..... demeurant à donne par la présente mon consentement éclairé pour ma participation en tant que Cas ou Témoin, dans une étude Clinique, qui s'intéresse à étude de impact des vitamines et des oligoéléments sur le diabète type 2, précisément voir l'effet de ces molécules sur la réduction des différents paramètres biologiques chez les patients atteints de diabète type 2.

Je comprends que la démarche de l'étude implique le recrutement de cas et de témoins selon une méthode en aveugle. Par exemple, le premier participant est choisi comme témoin, ne recevant aucun complément alimentaire en parallèle, à l'exception de la médication nécessaire pour le diabète de type 2. La deuxième personne sera désigner comme un cas et devra prendre les compléments alimentaires requis.

Je déclare avoir été informé(e) en détail sur les différents aspects de l'étude. J'ai eu l'occasion de poser des questions et d'obtenir des réponses satisfaisantes concernant l'action, le traitement ou la procédure qui seront mis en place. J'ai reçu toutes les informations nécessaires pour prendre une décision éclairée. J'ai également accepté volontairement de participer en tant que témoin ou cas, et j'ai signé une lettre de consentement éclairé pour attester de ma compréhension et de mon accord.

Je m'engage à participer à l'étude en fournissant les informations adéquates et correctes au clinicien, en effectuant les analyses sanguines nécessaires, en respectant le protocole fourni par mon médecin, et en refaisant les analyses sanguines après la période de supplémentation si je suis désigné(e) en tant que cas, ou sans supplémentation si je suis désigné(e) en tant que témoin.

Veillez trouver ci-joint ma signature attestant de mon accord :

NOM:

PRENOM:

SIGNATURE:

Annexe 02 : Une lettre de consentement.

Références

Bibliographique

Référence :

1. Abbas, A. K., Rizvi, M. A., & Khan, M. A. (2022). The Association Between Deficiency of Vitamin D and Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2). *Cureus*, 14(3), e23283. <https://doi.org/10.7759/cureus.23283>
2. Afraie, M., Bahrami, P., Kohnepoushi, P., Khateri, S., Majidi, L., Saed, L., ... & Moradi, Y. (2024). The effect of vitamin D supplementation on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Diabetes Research*, 2024, 9960656. <https://doi.org/10.1155/2024/9960656>
3. Ait Abderrahmane, S., Sobhi, N., Hatri, S., Chalal, G., Haffaf, E., Arareme, I., Aouni, M. A., Kemali, Z., & Oudjit, B. (2017). Statut de la vitamine D dans une population de diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans. *Batna Journal of Medical Sciences*, 4(1), 32–36. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2017.4107>
4. Al-Daghri, N. M., Alkharfy, K. M., Khan, N., Alfawaz, H. A., Al-Ajlan, A. S.,
5. Alhumaidi, M., Agha, A., & Dewish, M. (2013). Vitamin D deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus in southern region of Saudi Arabia. *Maedica (Bucur)*, 8(3), 231–236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937179/>
6. American Diabetes Association. (2023). Standards of medical care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Suppl. 1), S1–S291. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
7. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(3). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3243>
8. Barbagallo, M. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(10), 1152. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
9. Barbagallo, M., & Dominguez, L. J. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(10), 1152–1157. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
10. Barbagallo, M., Veronese, N., & Dominguez, L. J. (2022). Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, and Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 14(3), 714. <https://doi.org/10.3390/nu14030714>
11. Barbagallo, M., Veronese, N., & Dominguez, L. J. (2023). Magnesium—An Ion with Multiple Invaluable Actions, Often Insufficiently Supplied: From In Vitro to Clinical Research. *Nutrients*, 15(14), 3135. <https://doi.org/10.3390/nu15143135>

12. Barceló, A., Echarri, R., & Trujillo, A. (2022). Efficacy of vitamin D supplementation in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(10), 2728–2740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963372/>
13. Barchetta, I., Cimini, F. A., Bertocchini, L., Ceccarelli, V., Di Cristofano, C., Fraioli, A., ... & Cavallo, M. G. (2020). Effects of vitamin D supplementation on glycemic control and adipokines in patients with type 2 diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 90(1–2), 36–42. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000638>
14. Belhadj, M., Malek, R., Mallem, N., Mohammedi, A. I., & Serouti, A. (2024). L & Vous: enquête nationale pour évaluer l'utilisation de l'insuline basale chez les patients diabétiques de type 2 en Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 18(2), 134-143. 2Belhadj, M., Lhassani, H., & Khochtali, I. (2019). Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb: état des lieux. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13, eS4- eS7.
15. Bensalem, F. (2020). Carence en vitamine D chez les diabétiques de type 2 : Étude transversale à Oran. *Revue Algérienne de Médecine*, 8(2), 45–52.
16. Berdi, F., Ifezouane, J., Tadlaoui, Y., Zakariya, I., & Lamsaouri, J. Mise au point sur le traitement de diabète type 2 Management of type 2 diabetes. Update.
17. Beveridge, L. A., Struthers, A. D., Khan, F., Jorde, R., Scragg, R., Macdonald, H. M., ... & Witham, M. D. (2018). Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 35(9), 1155–1167. <https://doi.org/10.1111/dme.13610>
18. Boudërba, F. (2022). Évaluation du statut vitaminique D chez les patients diabétiques de type 2 suivis en consultation [Thèse de doctorat en médecine, Université Saad Dahlab de Blida]. Université de Blida.
19. Bouziane, M., Chentir, M., & Benslimane, M. (2021). Hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 : étude à l'EPH d'Oran. *Revue Algérienne de Médecine*, 15(3), 210-215.
20. Cashman, K. D., Ritz, C., Kiely, M., & ODIN Consortium. (2021). Improved estimation of vitamin D status using standardized 25(OH)D data across studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(6), 1372–1381. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa386>
21. Cavalier, E., Lukas, P., Bottieau, E., & Carlisi, A. (2016). Analytical and

clinical evaluation of a new automated immunoassay for 25-hydroxyvitamin D on the Mini-Vidas system. *Clinica Chimica Acta*, 462, 214–219.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.014>

22. Chen, W., Liu, L., & Hu, F. (2024). Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(12), 5713-5726.
23. Cheung, M. M., Dall, R. D., Shewokis, P. A., Altasan, A., Volpe, S. L., Amori, R., Singh, H., & Sukumar, D. (2022). The effect of combined magnesium and vitamin D supplementation on vitamin D status, systemic inflammation, and blood pressure: A randomized double-blinded controlled trial. *Nutrition*, 99-100, 111674.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111674>
24. Costello, R. B., Wallace, T. C., & Rosanoff, A. (2016). Magnesium supplementation and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 457–465.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120022>
25. De Boer, I. H., Zelnick, L. R., Ruzinski, J., et al. (2019). Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(19), 1899–1909.
<http://doi.org/10.1001/jama.2019.17380>
26. Dembélé, O. (2020). Evaluation du profil du magnésium chez les diabétiques de type 2 (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).
27. Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., & Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced science* (Weinheim, Baden Württemberg, Germany), 8(18), e2100275.
<https://doi.org/10.1002/advs.202100275>
28. Diba, R., Benabbas, L., & Benaidja, K. (2021). Hypovitaminose D chez les diabétiques de type 2 en milieu hospitalier à Oran. *Revue Algérienne de Nutrition et de Diabétologie*, 8(2), 112–119.
29. Dibaba, D. T., Xun, P., Fly, A. D., Yokota, K., & He, K. (2014). Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 31(11), 1301-1309
30. Dibaba, D. T., Xun, P., He, K., & Tang, L. (2023). Effect of magnesium

supplementation on glycemic control in people with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 6(1), e000478. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2022-000478>

31. DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Wilson, W. (2022). Many people with diabetes are lacking vitamin D and magnesium. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. Récupéré de <https://www.health.com/diabetes-lacking-nutrients-magnesium-study-8784792>
32. Djerdjar, L. (2021). Évaluation du statut en vitamine D chez des sujets jeunes adultes en bonne santé en saison fortement ensoleillée dans la région de Blida. Thèse de doctorat, Université Saad Dahlab Blida 1.
33. Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2020). Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(7), 349–362. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>
34. Feng, J., Wang, H., Jing, Z., Wang, Y., Cheng, Y., Wang, W., & Sun, W. (2020). Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 196(1), 74–85. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01922-0>
35. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021). Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*, 13(4), 1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
36. Forouhi, N. G., Luan, J., Cooper, A., Boucher, B. J., & Wareham, N. J. (2008). Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. *Diabetes*, 57(10), 2619-2625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995761/>
37. Forouhi, N. G., Luan, J., Cooper, A., Boucher, B. J., & Wareham, N. J. (2013). Basal vitamin D status and the risk of developing type 2 diabetes: A nested case-control study and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 10(6), e1001380.
38. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
39. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

40. Gottesman, M. E., Chudaev, M., & Mustaev, A. (2020). Key features of magnesium that underpin its role as the major ion for electrophilic biocatalysis. *FEBS Journal*, 287(24), 5439–5463. <https://doi.org/10.1111/febs.15318>
41. Haimoto, H., Watanabe, S., Komeda, M., & Wakai, K. (2018). The impact of carbohydrate intake and its sources on hemoglobin A1c levels in Japanese patients with type 2 diabetes not taking anti-diabetic medication. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 53-64
42. Holick, M. F. (2010). *Nutrition and health: vitamin D*.
43. Hsu, Y. T., Chen, H. J., Yufika, A., & Zufry, H. (2020). Dietary knowledge, preferences and behaviors in Ramadan among Muslim patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 170, 108474. <http://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/14970>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732572/>
44. Hu, Z., Sun, X., Wang, L., & Wang, A. (2019). Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of interventional studies. *Medicine*, 98(14), e14970
45. Huang, W., Ma, X., Liang, H., Li, H., Chen, J., Fang, L., Yang, Q., & Zhang, Z. (2021). Dietary magnesium intake affects the association between serum vitamin D and type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition*, 8, 763076. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.763076>
46. Huet, T. (2010). EXPLOITATION DE LA RELATION STRUCTURE-FONCTION DU RÉCEPTEUR NUCLÉAIRE DE LA VITAMINE D POUR L'ÉLUCIDATION DES MÉCANISMES DE LA SIGNALISATION DE LA VITAMINE D (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
47. Kabuyanga Kabuseba, R. ., Lundimu Tugirimana, P. ., Elongi Moyene, J. P. ., Kinenkinda Kalume, X. ., & Kakoma Sakatolo Zambeze, J.-B. . (2022). Approche intégrée des effets de la vitamine D dans la pathogénie de la prééclampsie. *Revue Africaine De Médecine Et De Santé Publique*, 5(1), 15–35. Consulté à l'adresse <http://www.rams-journal.com/index.php/RAMS/article/view/54>
48. Kazemi, A., Shim, S. R., Jamali, N., Hassanzadeh-Rostami, Z., Soltani, S., Sasani, N., ...& Babajafari, S. (2022). Comparison of nutritional supplements for glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 191, 110037.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110037>

49. Khechiba, S., Zermani, R., & Haddad, A. (2021). Statut en vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 algériens : étude multicentrique. *Bulletin de la Société Algérienne d'Endocrinologie*, 17(1), 33–40.
50. Kheyruri, F., Sarrafzadeh, J., Hosseini, A. F., Abiri, B., & Vafa, M. (2021). Randomized study of the effects of vitamin D and magnesium co-supplementation on muscle strength and function, body composition, and inflammation in vitamin D-deficient middle-aged women. *Biological Trace Element Research*, 199(7), 2523–2534. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02387-2>
51. Kosmowska-Miśków A. (2014). The role of vitamin D3 in inflammatory bowel diseases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 23(4), 497–504. <https://doi.org/10.17219/acem/37208>
52. Kostov, K. (2019). Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1351. <https://doi.org/10.3390/ijms20061351>
53. Lappe, M. (2015). Vitamine D3, polyvalence méconnue.
54. Leccia, M. T. (2013). Peau, soleil et vitamine D: réalités et controverses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 140(3), 176–182. <http://doi.org/10.1016/j.annder.2013.01.005>
55. Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(3), 375
56. Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinics and Practice*, 11(4), 791–800. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040095>
- Mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. *Hormone and Metabolic Research*, 46(4), 274–282. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363657>
57. Mehaoudi, R. I., Adane, S., Sadouki, M., Melboucy, A., Ghozlani, A., Karouche, W., ... & Soltani, Y. (2020). Carence en vitamine D et insulino-résistance: Association avec les facteurs de pronostic du cancer du sein chez la femme non ménopausée. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 406. Elsevier Masson.
58. Mendes AKB, Sulis PM, Cavalari FC, et al. $1\alpha,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D₃ prevents insulin

resistance and regulates coordinated exocytosis and insulin secretion. *J Nutr Biochem.* 2022 Jan;99:108864. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108864. PMID: 34606907

59. Mohammadi, A., Ebrahimzadeh, F., & Farhadnejad, H. (2022). Interaction of dietary magnesium and vitamin D status with glucose metabolism: A review. *Nutrients*, 14(12), 2478. <https://doi.org/10.3390/nu14122478>
60. Morais, J. B. S., Severo, J. S., de Alencar, G. R. R., de Oliveira, A. R. S., Cruz, K. J. C., do Nascimento Marreiro, D., ... & Frota, K. D. M. G. (2017). Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: a systematic review. *Nutrition*, 38, 54-60.
61. Morakinyo, A. O., Samuel, T. A., & Adekunbi, D. A. (2018). Magnesium upregulates insulin receptor and glucose transporter-4 in streptozotocin- nicotinamide-induced type-2 diabetic rats. *Endocrine Regulations*, 52(1), 6–16. <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0002>
62. Muscogiuri, G., Barrea, L., Somma, C. D., Laudisio, D., Salzano, C., Pugliese, G., ... & Colao, A. (2017). Role of vitamin D in management of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Practice*, 71(11), e12933. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12933>
63. Nikzard, H., Jafari, M., & Asadi, M. (2022). Vitamin D and glycemic control in type 2 diabetes patients: A randomized double-blind trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(4), 512–519. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01010-7>
64. Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144 Pt A, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
65. Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*, 53(541), 23-28.
66. Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2020). Vitamin D and diabetes: Why the controversy? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(11), 1–10. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa475>
67. Quidi, W., Tarmidi, M., Mansouri, A., Amine, M., Baizri, H., Boukhira, A., & Chellak, S. (2021). Magnesium status in a population of type 2 diabetes mellitus in Morocco. *Endocrinology amp; Metabolism International Journal*, 9(1), 20-23. <https://doi.org/10.15406/emij.2021.09.00303>
68. Raharisoa, A. L., Ranaivomanana, P. M., Rakotoson, H. J., et al. (2019).

Hypovitaminosis D and its association with glycemic control in Malagasy patients with type 2 diabetes. *Pan African Medical Journal*, 32, 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719433/>

69. Rasouli, N., Brodsky, I. G., Chatterjee, R., Kim, S. H., Pratley, R. E., Staten, M. A., & Pittas, A. G. (2022). Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion in prediabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(1), 230-240.
70. Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 10, 10-366.
71. Shah, I. U., Sameen, A., Manzoor, M. F., Ahmed, Z., Gao, J., Farooq, U., ... & Siddeeg, A. (2021). Association of dietary calcium, magnesium, and vitamin D with type 2 diabetes among US adults: National health and nutrition examination survey2007–2014—A cross-sectional study. *Food Science & Nutrition*, 9(3), 1480–1490. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2118>
72. Simental-Mendía, L. E., Sahebkar, A., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacological Research*, 111, 272–282.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.008>
73. Soraya Hamdi, S. M. (2024). Les maladies parodontales et la vitamine D. *Algerian Journal of Medical and Health Research*, 3(2), 104-116.
74. Sukumar, D., Shapses, S. A., & Schneider, S. H. (2022). Combined vitamin D and magnesium supplementation does not influence markers of bone turnover or glycemic control: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(12), 1–9.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac544>
75. Sun, X., Yan, T., Li, Z., Zhou, S., Peng, W., Cui, W., ... & Wang, Y. (2023). Effects of Endurance Exercise and Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance and Plasma Lipidome in Middle-Aged Adults with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 15(13), 3027
76. Tanguy, B., & Aboyans, V. (2014). Dyslipidémie et diabète. *Revue Générale Métabolisme*, 37-41
77. Taylor, R., Al-Mrabeh, A., & Sattar, N. (2019). Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(9), 726–736.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)

78. Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
79. Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J. M. A., Aigueperse, J., & Souidi, M. (2006). Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*, 22(12), 1095-1100.
80. Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of magnesium in vitamin D activation and function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181–189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
81. Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of magnesium in vitamin D activation and function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181–189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
82. Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of magnesium in vitamin D activation and function. *Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181–189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507750/>
83. Valaiyapathi, B., Gower, B., & Ashraf, A. P. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Current diabetes reviews*, 16(3), 220–229. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180608074510>
84. Veronese, N., Dominguez, L. J., Pizzol, D., Demurtas, J., Smith, L., & Barbagallo, M. (2021). Oral magnesium supplementation for treating glucose metabolism parameters in people with or at risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Nutrients*, 13(11), 4074. <https://doi.org/10.3390/nu13114074>
85. Veronese, N., Watutantrige-Fernando, S., Luchini, C., Solmi, M., Sartore, G., Sergi, G.,... & Manzato, E. (2016). Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(12), 1354–1359. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.154>
86. Vivien, M. (2013). Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D.
87. Wigger, L., Barovic, M., Brunner, A. D., Marzetta, F., Schöniger, E., Mehl, F., Kipke, N., Friedland, D., Burdet, F., Kessler, C., Lesche, M., Thorens, B., Bonifacio, E., Legido Quigley, C., Barbier Saint Hilaire, P., Delerive, P., Dahl, A., Klose, C., Gerl, M. J., Simons, K., ... Solimena, M. (2021). Multi-omics

profiling of living human pancreatic islet donors reveals heterogeneous beta cell trajectories towards type 2 diabetes. *Nature metabolism*, 3(7), 1017–1031.

<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00420-9>

88. Yakout, S. M., & Alokail, M. S. (2014). Vitamin D supplementation and serum levels of magnesium and selenium in type 2 diabetes mellitus patients: Gender dimorphic changes. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 84(1-2), 1-7. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000190>
89. Yalaoui, F. (2019). Formulation et caractérisation de nanocapsules lipidiques chargées en vitamine D3. Ecole Polytechnique, Montreal (Canada).
90. Zahra, H., Berriche, O., Mizouri, R., Boukhayatia, F., Khiari, M., Gamoudi, A., Lahmar, I., ben Amor, N., Mahjoub, F., Zayet, S., & Jamoussi, H. (2021). Plasmatic
91. Zamani, M., Sharifi, N., & Rafraf, M. (2021). Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose–response meta-analysis of controlled clinical trials. *British Journal of Nutrition*, 125(5), 537–549. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003961>
92. Zhang, Y., Tan, H., Tang, J., Li, J., Chong, W., Hai, Y., ... & Fang, F. (2020). Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 43(7), 1650-1658.
93. Zhao, B., Deng, H., Li, B., Chen, L., Zou, F., Hu, L., Wei, Y., & Zhang, W. (2020).
94. Zsombok, A., Desmoulins, L. D., & Derbenev, A. V. (2024). Sympathetic circuits regulating hepatic glucose metabolism: where we stand. *Physiological reviews*, 104(1), 85– 101. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2023>