

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 240

LE STATUT DE LA VITAMINE D  
CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

**Mr. Ismaïl ALILOU**

*Né le 23 Décembre 1988 à Fès*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES:** Vitamine D – Diabète de type 2 – Corrélation avec les paramètres cliniques et Biologiques.

JURY

<b>Mr. Y. BAMOU</b> Professeur de Biochimie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. SAFI</b> Professeur d'Endocrinologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. H. HASSIKOU</b> Professeur de Rhumatologie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. A. MASRAR</b> Professeur d'Hématologie Biologique		
<b>Mr. L. BALLOUCH</b> Professeur Biochimie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

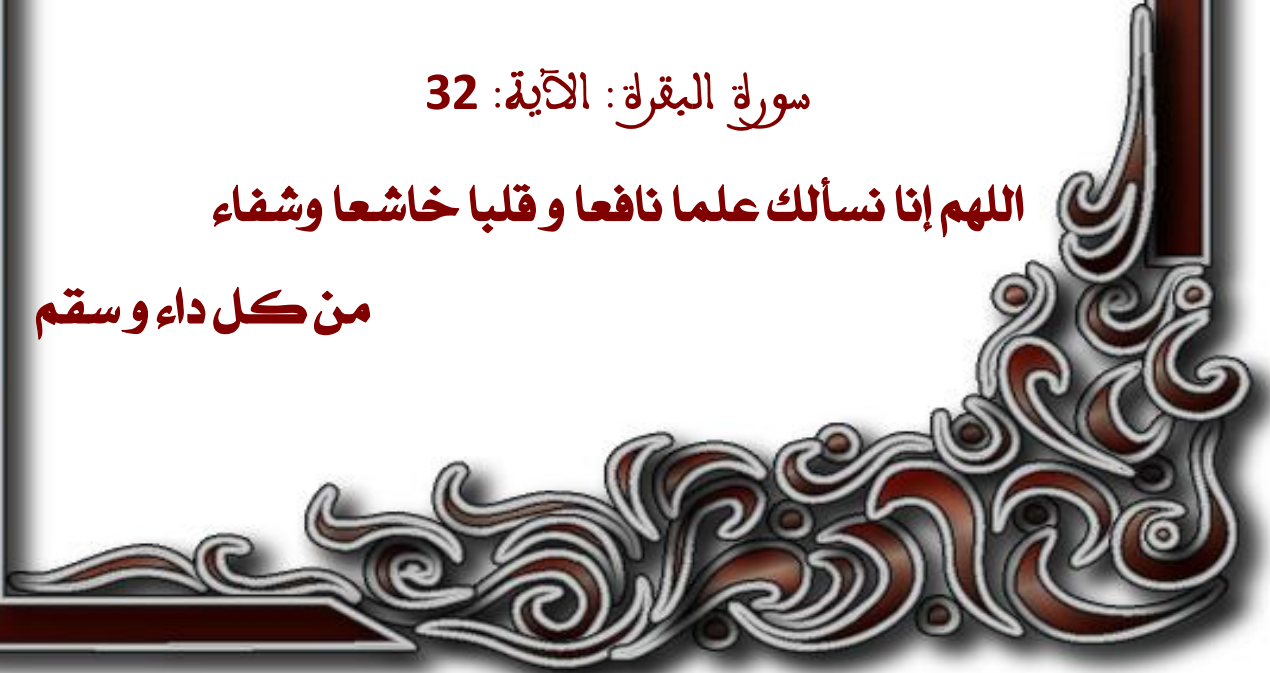
سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

اللَّهُمَّ  
صَلِّ عَلَى  
عَلِيِّكَ

سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل داء وسقم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**17 JUIN 2013**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : **Professeur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

## Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

## **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtiham  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Moncef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie

Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique

Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
***PROFESSEURS***

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*

*Mise à jour le 02/05/2013*

# *Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*A*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général*

*des Forces Armées Royales.*

*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Corps d'Armée*

*Abdelaziz BENNANI*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,  
notre profonde considération et sincère admiration*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Ahmed MOUDENE*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*M'barek DIMOU*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelkarim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Hassan ISMAILI*

*Professeur de traumatologie orthopédie*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA ABDELHAMID*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel*

*Abdelaziz BOUSNANE*

*Commandant du groupement de formation et d'instruction*

*A ma très chère Mère :*

*Hafida DAOUDI*

*الجنة تحت أقدام الأمهات*

*Honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*



*A mon très cher Père :*  
*Ahmed ALILOU*

*Je tiens à te savoir gré pour t'être consacré sans relâche à mon bien-être et à mon équilibre.*

*Si je suis arrivée à la situation qui est la mienne, à ce stade, c'est essentiellement grâce à ton engagement de parent et tes conseils si précieux. Ta présence à mes côtés me procure force, énergie et confiance en moi.*

*En un mot, ma percée dans la vie ne serait pas ce qu'elle est sans les sacrifices que tu as bien voulu consentir en ma faveur.*

*Je t'exprime, ici, toute ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Puisse Dieu, tout puissant, te combler de ses bienfaits.*



***A mon très cher frère Youssef***

*Mon cher frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer  
l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.*

*Mon fidèle accompagnant dans les moments  
les plus délicats de cette vie mystérieuse.*

*Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de prospérité.*

***A mon très cher frère Simohamed***

*En raison de l'amour, du respect et de l'attachement  
que je porte pour toi.*

*Tes paroles ne m'échappent jamais l'esprit,  
tes fourberies aussi.*

*Que dieu te garde pour moi cher frère.*



*A mon oncle Mohamed et sa petite famille.*

*A tous les membres de ma famille,  
chacun avec son nom*



*A mon cher ami*  
*Abdelhafid GUICH*

*Je vous dédie ce travail mon cher ami  
en témoignage de notre longue amitié  
et de tous les souvenirs que nous avons vécu ensemble.  
Vous êtes l'exemple du vrai ami sur qui on peut compter.  
Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes chers amis :*

*Ayane Nourdine , Elamrani Saad, Dr ChoaiB El Amine Filali ,  
Ismail filali, Lieutenant hicham zefzoufi,*

*A mes chers collègues*

*Dr Y. Bouhtouri, Dr E. AyoubA Allassane,  
Dr A. Elghazzali , Dr M. Lamghari, Dr O. Elgaout,  
Dr A. Rabah, Dr A. Adraoui, Dr A. Touibi, Dr W. Arhmane ...*



*A mes chers collègues de la promotion 2006  
de l'École Royale du Service de Santé Militaire*

*A mes anciens et à mes jeunes*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour  
vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes  
pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce  
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



# *Remerciements*



*A notre Maître Président de thèse  
Monsieur le professeur YOUSSEF BAMOU  
Professeur de biochimie  
et Chef du Laboratoire de Biochimie  
de l'hôpital militaire My Ismail- Meknès*

*Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de  
notre thèse.*

*Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et  
professionnelles.*

*Nous garderons toujours de votre enseignement de notre passage  
dans le service, un souvenir indélébile.*

*Veillez cher président et maitre, croire à l'expression de notre  
plus profond respect et notre sincère admiration.*



*A notre Maître et Rapporteur de thèse  
Madame le professeur SOUMIA SAFI  
Professeur D'Endocrinologie  
et Chef du service D'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques  
de l'hôpital militaire My Ismail- Meknès*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre générosité et amabilité .Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*



*A notre maitre et Juge de Thèse  
Madame Le Professeur H. HASSIKOU  
Professeur agrégé en Rhumatologie  
et Chef du service De Rhumatologie  
de l'hôpital militaire My Ismail- Meknès*

*Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.*

*Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.*

*Merci pour profond humanisme.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Merci simplement pour être le professeur HASSIKOU*



*A Notre Maître et Juge de Thèse  
Monsieur le Professeur A. MASRAR  
Professeur D'hématologie biologique*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect*



*A Notre Maître et Juge de Thèse  
Monsieur le Professeur L. BALLOUCH  
Professeur de Biochimie  
à l'Hôpital Militaire My Ismail- Meknès*

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous Vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute vénération*



*A notre Maître*

*Madame le professeur Kamelia AMEZIANE*

*Professeur de Statistiques et d'épidémiologie clinique*

*Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*



# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. VITAMINE D</b> .....	4
1. Structure chimique et origine .....	4
2. Propriétés physicochimiques.....	7
3. Métabolisme .....	7
4. Mécanisme d'action et effets biologiques de 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....	10
5. Comment et chez qui évaluer le statut vitaminique D .....	18
6. Définition de la carence et de l'insuffisance vitaminique D adulte .....	21
7. Traitement et prévention de la carence et de l'insuffisance en vitamine D ...	23
<b>III. VITAMINE D ET DIABETE</b> .....	25
1. Lien entre la vitamine D et les facteurs de risque du diabète de type 2.....	25
2. Lien entre la vitamine D et le risque de diabète .....	26
3. Lien entre la vitamine D et la mortalité totale et cardiovasculaire .....	33
4. Lien entre la vitamine D et les complications cardiovasculaires .....	36
5. Lien entre la vitamine D et les complications microvasculaires diabétiques..	42
<b>IV. MALADES ET METHODES</b> .....	47

<b>V. RESULTATS</b> .....	53
<b>1. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population:</b> .....	53
<b>2. Facteurs associés au taux sériques de 25(OH) vitamine D chez les patients DT2</b> .....	55
<b>3. Niveau sérique du 25 (OH) vitamine D en fonction des caractéristiques des patients</b> .....	58
3.1 Contrôle glycémique et statut de la vitamine D.....	58
3.2 Excrétion urinaire albumine et statut de la vitamine D.....	59
3.3 Débit de filtration glomérulaire et statut de la vitamine D .....	59
3.4 Tension artérielle et statut de la vitamine D.....	60
3.5 BMI et statut de la vitamine D.....	60
<b>VI. DISCUSSION</b> .....	62
<b>VII. CONCLUSION</b> .....	71
<b>RESUMES</b> .....	72
<b>REFERENCES</b> .....	76

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADO</b>	: Antidiabetiques oraux
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	: Asparate aminotransférase
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BMI</b>	: Index de masse corporelle
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CT</b>	: Cholesterol total
<b>DBP</b>	: Vitamin D binding protein
<b>DT1</b>	: Diabète de type 1
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>ET</b>	: Ecartype
<b>EUA</b>	: L'excrétion urinaire d'albumine
<b>G à J</b>	: Glycémie à jeun
<b>GRIO</b>	: Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
<b>HBPM</b>	: Héparine bas poids moléculaire
<b>HDL-C</b>	: HDL-cholesterol
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IGF1</b>	: Insulin like growth factor 1
<b>IDBP-3</b>	: l'intracellular vitamin D binding protein-3
<b>LDL-C</b>	: LDL-cholesterol

<b>MGP</b>	: Matrix gla-protein
<b>MMP</b>	: Matrix metalloproteinases
<b>NHANES</b>	: National health and nutrition examination survey
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PMCA1b</b>	: Plasma membrane Ca <sup>2+</sup> ATPase 1b
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	: Proliferator activateur receptor gamma
<b>PTH</b>	: Parathormone
<b>RAP</b>	: Receptor associated protein
<b>RXR</b>	: retinoid X receptor
<b>SRA</b>	: Le système rénine angiotensine (SRA)
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>TAD</b>	: Tension artérielle diastolique
<b>TAS</b>	: Artérielle systolique
<b>TG</b>	: Triglyceride
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>VDR</b>	: Récepteur de la vitamine D
<b>VDRE</b>	: Vitamin D response element



*Introduction*

## **I. INTRODUCTION**

La vitamine D est reconnue depuis plusieurs décennies comme un acteur important dans le métabolisme osseux et phospho-calcique. Ces dernières années, des études épidémiologiques et cliniques, ont permis de découvrir de nouvelles fonctions à cette vitamine.

La vitamine D jouerait ainsi un rôle essentiel dans le fonctionnement de plusieurs organes et systèmes, incluant le système cardio-vasculaire, endocrinien, et le système immunitaire.

L'explosion de la prévalence du diabète et de l'obésité, parallèlement à la grande fréquence de la carence en vitamine D, dans ces populations, ont poussé à rechercher les mécanismes pathogéniques, expliquant cette association. La plupart des études se sont donc intéressées à évaluer la relation entre la vitamine D et le risque de diabète, Par contre peu d'études se sont acharné à étudier la relation entre le statut vitaminique et les paramètres métaboliques du patient diabétique.

Le but de notre travail est dans un premier temps, d'évaluer la carence vitaminique dans la population diabétique marocaine, puis dans un second temps, d'établir des corrélations entre le statut vitaminique et les différents paramètres métaboliques des patients diabétiques de type 2, ainsi que les corrélations entre le statut vitaminique et les complications dégénératives du diabète.



## II. VITAMINE D

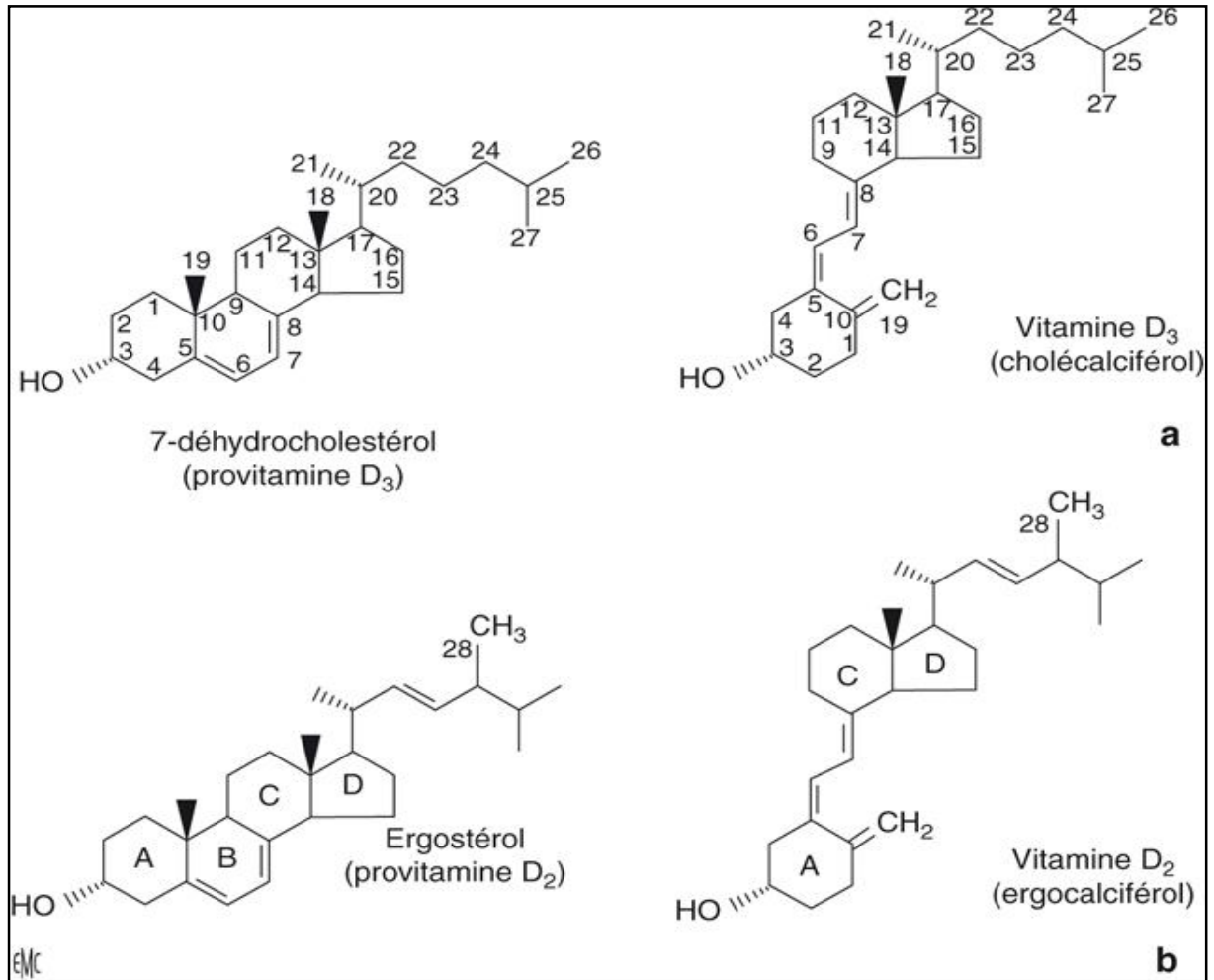
### 1. Structure chimique et origine [1]:

Le nom de vitamine D est donné à deux composés: l'ergocalciférol, ou vitamine D<sub>2</sub>, et le cholécalciférol, ou vitamine D<sub>3</sub>. Ces stéroïdes, qui dérivent du noyau cyclopentanophénantrénique, diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C17: saturée pour la D<sub>3</sub>, insaturée et méthylée en C24 pour la D<sub>2</sub>.

La vitamine D<sub>2</sub> a été isolée de l'ergot de seigle et se trouve dans un nombre restreint d'aliments d'origine végétale (*certaines champignons...*)

La vitamine D<sub>3</sub> a **une double origine**: alimentaire et endogène.

- L'exposition de la peau aux rayons UV induit la conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D<sub>3</sub>, qui s'isomérisse sous l'action de la chaleur en vitamine D<sub>3</sub>.
- Un nombre faible d'aliments contient de la vitamine D<sub>3</sub>.



**Fig 1** :Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) (a)  
et de la vitamine D3 (cholécalférol) (b) [1].

➤ **Facteurs influençant la synthèse**

-La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (durée d'exposition solaire, tranche horaire, saison, latitude, habillement, pigmentation de la peau, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air, poids et âge). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important, du fait d'un excès de protection. La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge. Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection. Pour assurer des apports en vitamine D corrects, on peut s'exposer cinq à dix minutes bras et jambes tous les jours (entre 10 et 15 h 00 : mieux pour la synthèse en vitamine D) au printemps, en été et en automne (mais problème des mélanomes sur certains terrains).

- Le poids affecte également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse.
- Les aliments contenant de la vitamine D sont peu nombreux. D'une manière générale, en moyenne, seulement 10 % de nos besoins quotidiens en vitamine D proviennent de l'alimentation.

**Tableau 1** Les principales sources alimentaires de vitamine D (1  $\mu\text{g}$  = 40 UI) [2].

**Vitamine D2**

Les sources alimentaires de vitamine D2 sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champion du monde » est le champignon Shitake séché qui apporte environ 20–25  $\mu\text{g}$  (800–1000 UI) pour 100 g

**Vitamine D3**

Huile de foie de morue : environ 500  $\mu\text{g}$  (20 000 UI) pour 100 mL

Saumon, hareng ou thon sauvage : 15–25  $\mu\text{g}$  (600–1000 UI) pour 100 g

Saumon d'élevage : 7–10  $\mu\text{g}$  (280–400 UI) pour 100 g

Sardines à l'huile en boîte : environ 7,5  $\mu\text{g}$  (300 UI) pour 100 g

Huitres : environ 10  $\mu\text{g}$  (400 UI) pour 100 g

Truite : environ 5  $\mu\text{g}$  (200 UI) pour 100 g

Sole : environ 2  $\mu\text{g}$  (80 UI) pour 100 g

Brochet : environ 2  $\mu\text{g}$  (80 UI) pour 100 g

Jaune d'œuf : environ 2–3  $\mu\text{g}$  (80–120 UI) pour 100 g

Foie de veau : environ 0,5  $\mu\text{g}$  (20 UI) pour 100 g

Laitages ou céréales enrichis en vitamine D : 1,25  $\mu\text{g}$  (50 UI) pour 100 g ou 100 mL

## 2. Propriétés physicochimiques :

La vitamine D est très soluble dans l'éthanol, l'éther et le chloroforme, moins soluble dans les huiles et les graisses et insoluble dans l'eau. Elle est assez stable à la chaleur mais dégradée rapidement par la lumière.

## 3. Métabolisme :

Absorption: La vitamine D<sub>3</sub> et la vitamine D<sub>2</sub> sont incorporées aux micelles mixtes et absorbées au niveau du jéjunum et du duodénum.

Métabolisme: La vitamine D est transformée en différents métabolites dont les principaux:

- la 25-hydroxyvitamine D ou 25(OH)D (ou calcifédiol), après hydroxylation sur le carbone 25 de la vitamine D par une 25-hydroxylase faisant intervenir un cytochrome P450. Cette enzyme n'étant pas soumise à un rétrocontrôle, la quantité de 25(OH)D produite est proportionnelle à la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée
- la 1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D (ou calcitriol), par hydroxylation de 25(OH)D dans le tube contourné distal rénal sous l'action d'une 1 $\alpha$ -hydroxylase. Cette synthèse est soumise à un contrôle qui fait intervenir des régulateurs stimulants (parathormone [PTH], calcitonine, insuline, *insulin like growth factor 1* [IGF1], hormone de croissance, hypocalcémie, hyperphosphorémie, estrogènes) ou inhibiteurs (hypercalcémie, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et corticoïdes).
- la 24,25-dihydroxyvitamine D, ou 24,25(OH)<sub>2</sub>D, produite dans le rein et la plupart des tissus cibles de la vitamine D sous l'action d'une 24-hydroxylase.

➤ **Transport de la vitamine D et de ses métabolites**

Les métabolites de la vitamine D sont des molécules lipophiles et sont transportés de ce fait dans la circulation sous forme liée à des protéines plasmatiques. La principale protéine de transport plasmatique est la *vitamin D binding protein* (DBP), qui a une affinité élevée vis-à-vis des différents dérivés de la vitamine D [25(OH)D = 24,25(OH)<sub>2</sub>D > 1,25(OH)<sub>2</sub>D > vitamine D]. Les taux plasmatiques de DBP sont 20 fois plus élevés que celui de l'ensemble des métabolites

de la vitamine D, de telle sorte que plus de 99 % de ceux-ci sont liés à cette protéine ; de ce fait, une très faible proportion des métabolites de la vitamine D est liée à l'albumine et aux lipoprotéines. Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et ses analogues ne sont actifs que sous forme libre. Les taux circulants de DBP sont diminués en cas de pathologie hépatique, de syndrome néphrotique et de malnutrition et augmentés en cas de grossesse et de traitement par les estrogènes.

Dans le rein, le  $25(\text{OH})\text{D}_3$  est filtré puis réabsorbé au niveau du tubule proximal. La capture du complexe  $25(\text{OH})\text{D}_3/\text{DBP}$  par les cellules du tubule proximal dépend d'un transport facilité mettant en jeu la mégaline, la cubiline et la *receptor associated protein* (RAP). Une fois capté, le complexe  $25(\text{OH})\text{D}_3/\text{DBP}$  se dissocie ; la DBP est dégradée et le  $25(\text{OH})\text{D}_3$  est livré à la  $1\alpha$ -hydroxylase mitochondriale par l'*intracellular vitamin D binding protein-3* (IDBP-3) pour être hydroxylé en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie. Les principaux sites de stockage sont le tissu adipeux (cas de la vitamine D) et les muscles [cas de  $25(\text{OH})\text{D}$ ].

La principale forme circulante est le  $25(\text{OH})\text{D}$  lié à la DBP. Les autres dérivés sont présents à des concentrations beaucoup plus faibles.

#### ➤ **Catabolisme et élimination**

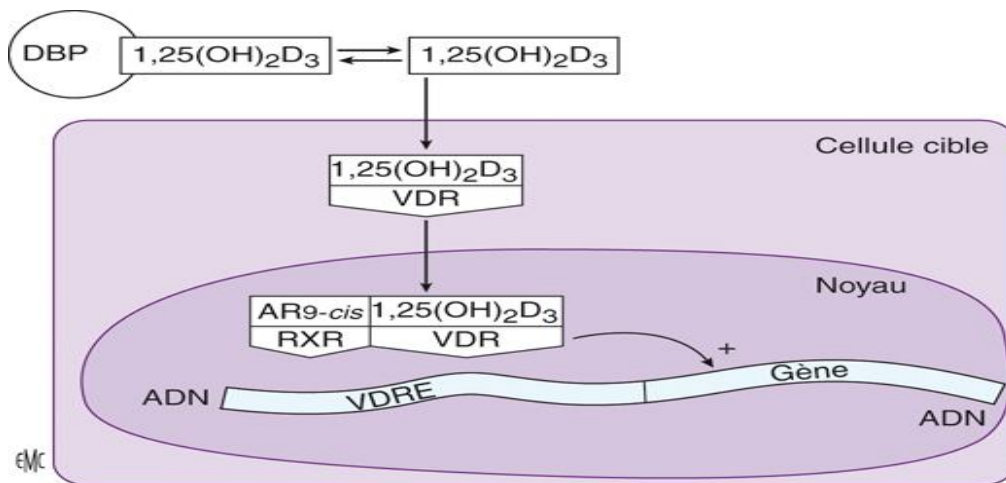
La vitamine D et ses dérivés sont éliminés par voie fécale dans la bile. De nombreuses voies de dégradation existent:

- oxydation de la chaîne latérale et formation d'acide calcitroïque ;
- formation de dérivés trihydroxylés :  $1, 24, 25(\text{OH})_3\text{D}$  et  $1, 25, 26(\text{OH})_3\text{D}$  ;
- formation de dérivés lactones et glucuronides.

## 4. Mécanisme d'action et effets biologiques de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

### ➤ Mécanisme d'action de la vitamine D

Le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> agit à la manière d'une hormone stéroïdienne impliquant une liaison à un récepteur nucléaire spécifique suivie de l'activation ou de la répression de gènes codant pour des hormones (PTH, ostéocalcine), des enzymes et des protéines liant le calcium intracellulaire.



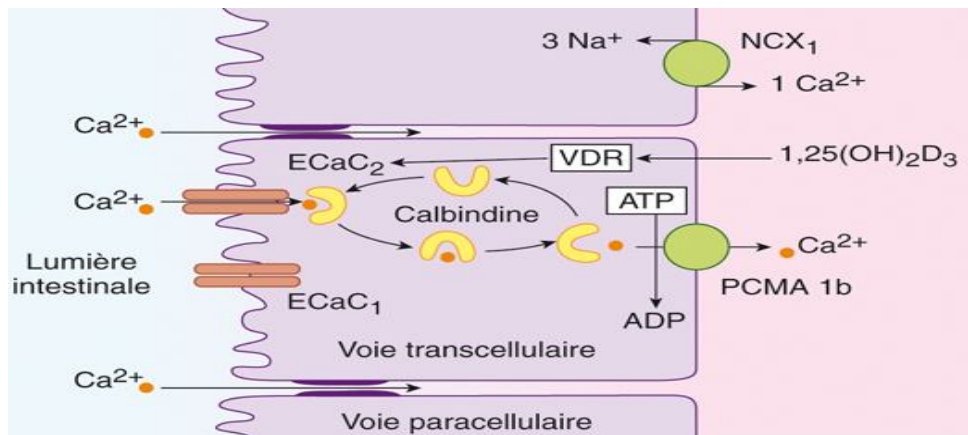
**Fig 2 :** Mécanisme d'action de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub>. L'action de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> s'exerce par deux voies différentes. La mieux connue implique sa liaison à un récepteur nucléaire (VDR), qui induit l'activation ou la répression de la transcription de gènes cibles. Le complexe ligand-VDR doit dans un premier temps former un dimère avec le complexe AR9-cis-RXR. L'hétérodimère VDR/RXR se lie alors à des séquences d'ADN spécifiques (VDRE).

DBP : vitamin D binding protein ; VDR : récepteur de la vitamine D ; RXR : retinoid X receptor ; ADN : acide désoxyribonucléique ; VDRE : vitamin D response element [1].

Des études plus récentes suggèrent l'existence d'une voie « non génomique », plus rapide, faisant intervenir un récepteur membranaire capable d'activer la voie de transduction impliquant la protéine kinase C et de modifier le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium.

➤ **Actions classiques de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>**

**Intestin:** La vitamine D joue un rôle essentiel en favorisant l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> agit sur les différentes étapes de l'absorption intestinale du calcium: la capture du calcium au pôle luminal par le transporteur TRPV6 (ou *transient receptor potential cation channel subfamily V member 6*) et à un moindre degré par TRPV5 (ou *transient receptor potential cation channel subfamily V member*), le transport intraentérocytaire du calcium par les calbindines et l'extrusion du calcium par la Ca<sup>2+</sup> ATPase, la PMCA1b (*plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase 1b*) et l'échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (NCX<sub>1</sub>). La capture de Ca<sup>2+</sup> au pôle apical est l'étape limitante de l'absorption intestinale du calcium et est très dépendante de la vitamine D. Le 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> augmente aussi le transport actif des phosphates en stimulant l'expression du cotransport Na-Pi .



**Fig 3 :** Absorption intestinale du calcium et effets de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sur l'entérocyte. Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimule l'absorption intestinale du calcium en stimulant l'expression du canal calcique  $\text{ECaC}_2$ , de la plasma membrane calcium ATPase (PMCA) et des calbindines, impliquées dans le transfert intracellulaire du calcium de la face luminale vers la face basale de l'entérocyte. VDR : récepteur de la vitamine D ; ATP : adénosine triphosphate [1].

**Squelette:** La vitamine D favorise la minéralisation de l'os et du cartilage de croissance de manière directe et indirecte. L'effet indirect est lié à l'élévation des concentrations extracellulaires en calcium et phosphates qui résulte des actions de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sur l'intestin, les reins et aussi sur l'os. Elle favorise en effet la libération du calcium et des phosphates présents dans la matrice osseuse déjà minéralisée et la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes. De plus, le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  freine la résorption osseuse en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. En phase terminale de minéralisation, le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  accroît l'expression de gènes codant plusieurs protéines, dont la phosphatase alcaline osseuse, le collagène de type I, et deux protéines non collagéniques de l'os, l'ostéopontine et l'ostéocalcine. Il contrôle aussi la production par l'ostéoblaste de facteurs locaux impliqués dans le couplage formation-résorption de l'os.

**Glandes parathyroïdes:** Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  est l'un des principaux inhibiteurs de la synthèse et de la sécrétion de PTH.

**Rein:** Les effets de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sur le rein sont complexes. L'un des effets majeurs de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  est de contrôler son homéostasie en inhibant la  $1\alpha$ -hydroxylase, en stimulant la 24-hydroxylase et en induisant l'expression de la mégaline dans le tubule proximal contourné. L'implication réelle de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  dans le traitement du calcium et des phosphates par le rein reste controversée à cause de ses effets sur la PTH et sur l'absorption intestinale de ces deux ions, qui affectent la charge filtrée du calcium et des phosphates. Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimule la réabsorption du calcium, l'expression des calbindines et accélère le transport du calcium induit par PTH dans le tubule distal, le principal déterminant de l'excrétion rénale du calcium. L'effet facilitateur de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sur la réabsorption des ions phosphates en présence de PTH ne semble pas lié à une action du stérol sur le rein.

➤ **Actions non classiques de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$**

Des récepteurs VDR ont été détectés dans des organes qui ne sont pas directement impliqués dans le métabolisme phosphocalcique. Ceci suggère que la vitamine D exerce également d'autres activités biologiques facilement mises en évidence in vitro et in vivo.

- Le déficit en vitamine D est associé à la **sarcopénie** chez le sujet âgé. La vitamine D a une action démontrée sur le muscle et un traitement par vitamine D (800 UI/j au moins) associé à du calcium réduit le risque relatif de chute chez les sujets âgés (ce qui peut expliquer en partie la diminution du risque de fractures périphériques).

- Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer différents **cancers**, surtout colorectaux et du sein.
- Un déficit en vitamine D est associé à un risque accru **d'évènements cardiovasculaires** mais aussi de mortalité cardiovasculaire. Les mécanismes sont complexes et concernent des effets directs de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminue l'inflammation, contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires, réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine ce qui lui confère des propriétés antihypertensives.
- la vitamine D est un **immunomodulateur**. Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus. La modulation de l'immunité innée suggère des propriétés anti-infectieuses de la vitamine D. On sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, sur-expriment le *Toll-like receptor 2*, le VDR et la 1-alpha hydroxylase. À condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, elles vont former de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui va induire la production de peptides « antimicrobiens », en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels, et qui vont contribuer à détruire l'agent infectieux.

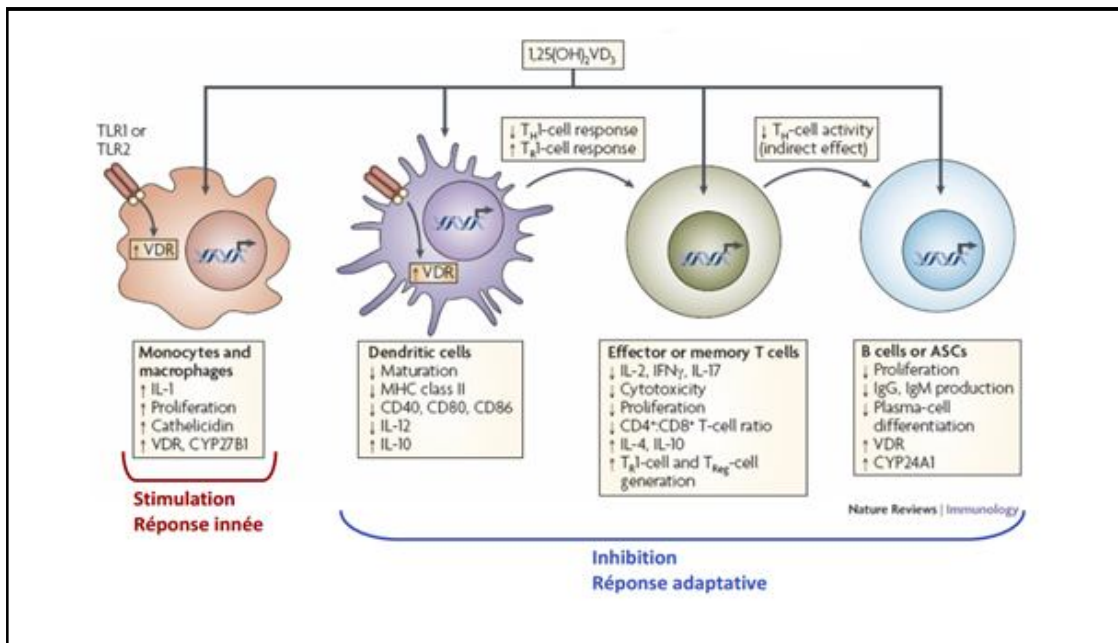


Fig 4 : actions immuno-modulatrice de la vitamine D[3]

- le déficit en vitamine D en début de **grossesse** a été associé à un risque accru de pré-éclampsie et de diabète gestationnel.
- plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une **mortalité** plus précoce dans différentes études observationnelles prospectives, mais aussi interventionnelles.

Ces effets classiques et non-classiques de la vitamine D dépendent en partie des spécificités génétiques des individus. Il existe en effet différents polymorphismes du VDR et de la 1-alpha hydroxylase ayant potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol, ou la capacité à synthétiser ce métabolite.

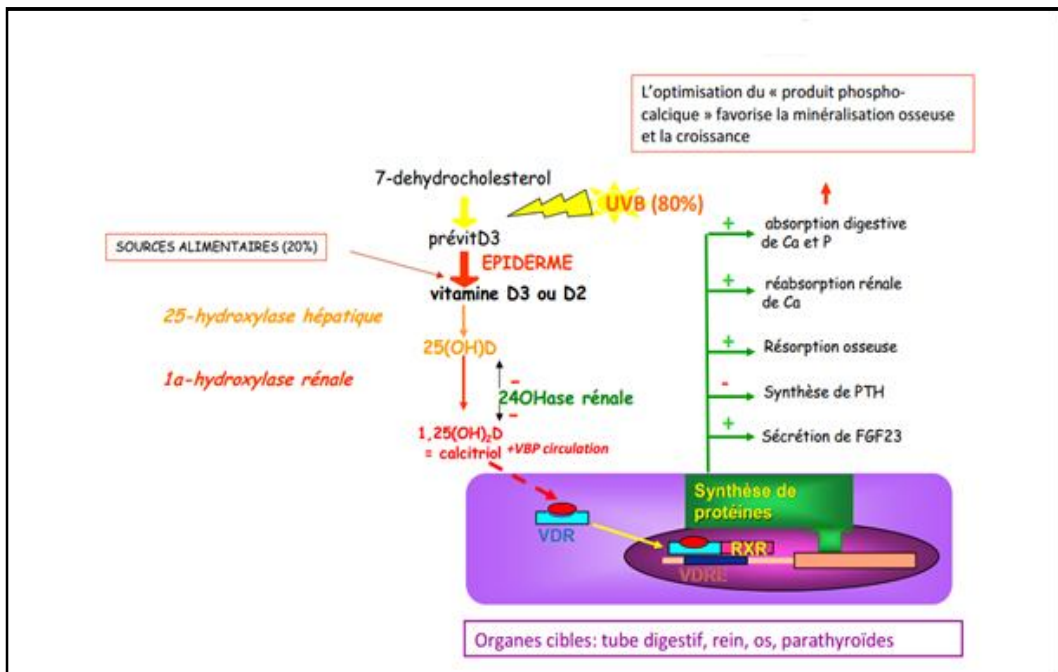


Fig 5 : actions endocrines classiques de la vitamine D [4].

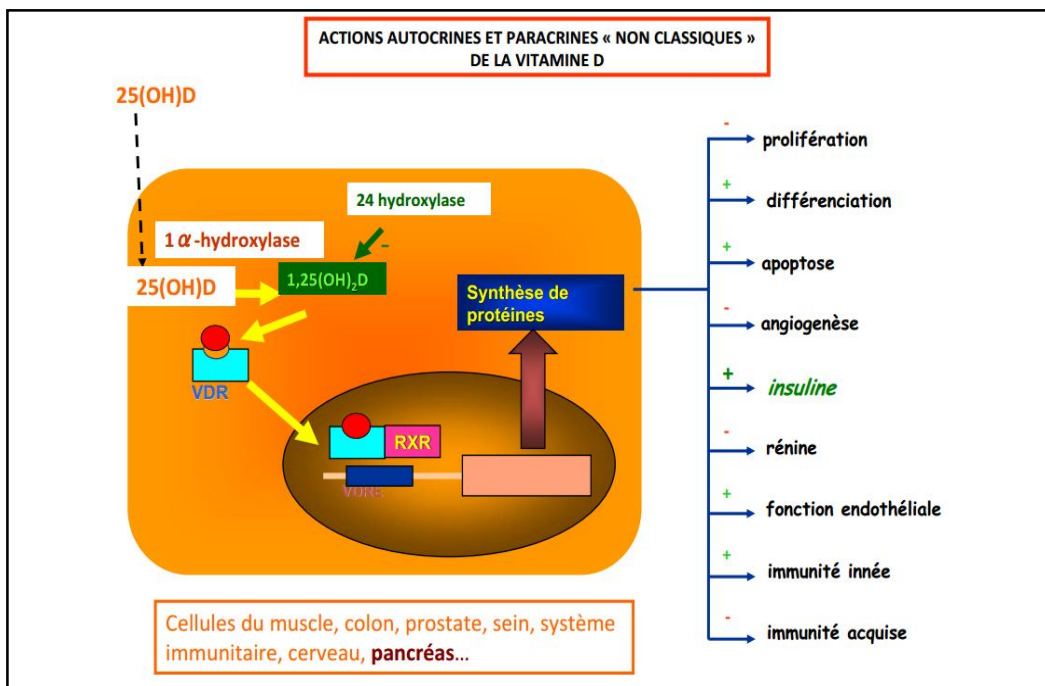
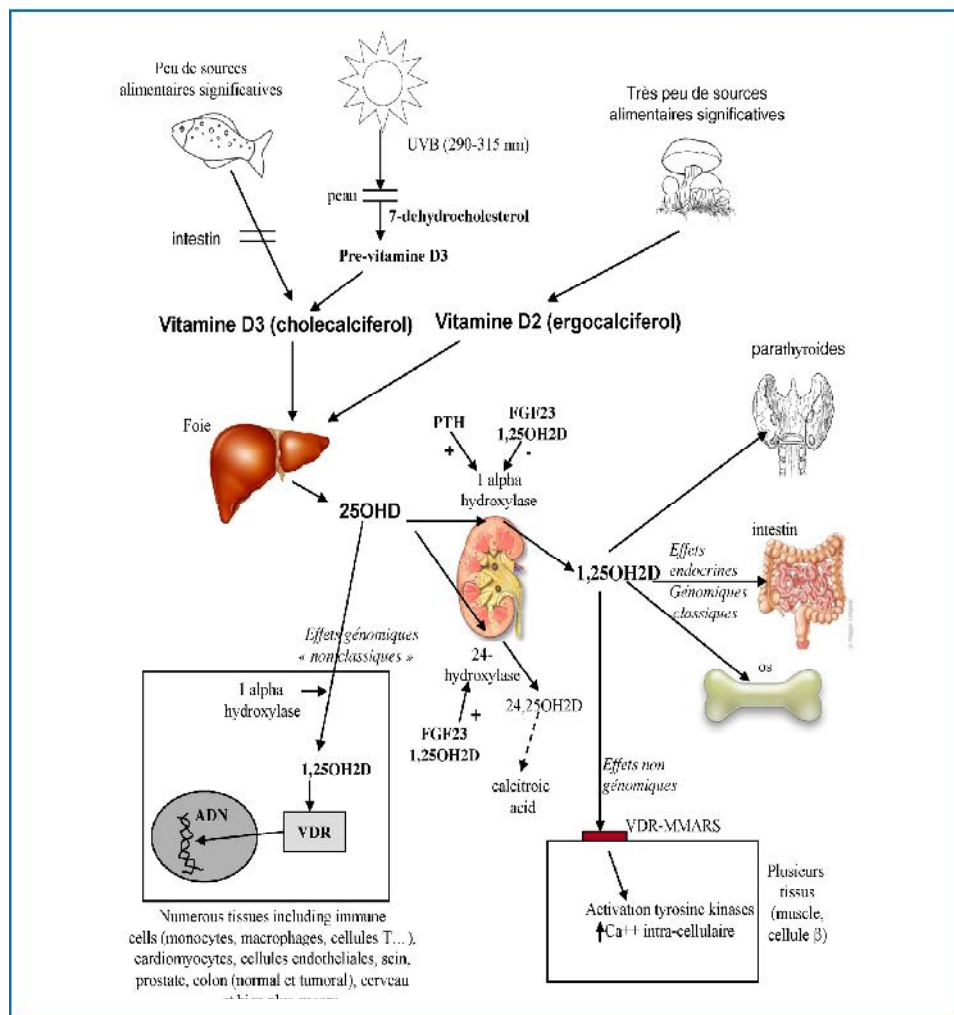


Fig 6 : actions autocrines et paracrines « non classiques » de la vitamine D [4].



**Fig 7 :** Métabolisme et action de la vitamine D: La vitamine D2 et la vitamine D3 sont transportées dans le sang par la DBP. La vitamine D est hydroxylée dans le foie pour former de la 25OHD. Cette 25OHD est de nouveau hydroxylée en 1,25OHD, le métabolite actif de la vitamine D. Cette seconde hydroxylation peut se faire soit dans les cellules tubule proximal rénal, soit dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation rénale est très étroitement régulée par des hormones du métabolisme phosphocalcique comme la PTH ou le FGF23, permet de produire la 1,25OHD « hormone » (c'est-à-dire qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au VDR), alors que l'hydroxylation « périphérique » est indépendante de la régulation phosphocalcique et produit de la 1,25OHD qui agit localement (de manière « intracrine ») et ne participe pas au métabolisme phosphocalcique [5].

## 5. Comment et chez qui évaluer le statut vitaminique D [6]:

### ➤ Comment évaluer le statut vitaminique?

Bien que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D soit la forme active de la vitamine D, ce n'est pas elle qui doit être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D. En cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D peut être basse, normale, voire élevée, car le déficit stimule la PTH et donc la 1-alpha-hydroxylase. La mesure de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D n'est donc pas adaptée pour évaluer le statut en vitamine D, elle est réservée à des cas spécialisés. C'est la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme (fournie par la synthèse cutanée et les apports alimentaires), qui doit être mesurée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D.

La prescription de cet examen doit préciser « dosage de 25-(OH)-vitamine D (D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub>) » car toutes les techniques ne détectent pas les deux formes de réserve, avec le risque de conclure à tort à la persistance d'un déficit et d'exposer le patient à un surdosage. Si la 25-(OH)-vitamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont dosées séparément, il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille de résultats. Les différentes techniques de dosage sont à peu près équivalentes. Il a été rapporté récemment des problèmes de dosages erronés avec des techniques Elisa adaptées sur des automates ; les causes n'étant pas claires, les utilisateurs de techniques Elisa ont évité l'automatisation.

Le dosage de la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) et de la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol) dans le sérum est d'un intérêt limité ; il ne permet pas d'évaluer les réserves car leur hydroxylation est très rapide. Mais il peut être demandé dans le cadre de protocoles visant à évaluer la capacité de l'intestin à absorber une dose connue de ces vitamines, ou celle de l'épiderme à produire la vitamine D<sub>3</sub> après exposition à un rayonnement solaire ou ultraviolet.

➤ **Chez qui effectuer un dosage de 25-(OH)-vitamine D afin de décider d'un traitement ?**

Le GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) recommande le principe général suivant. Dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)-vit D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant:

-Une exposition solaire nulle ou quasi nulle: sujets ne sortant pas, sujets portant des vêtements couvrants, sujets avec une contre-indication à l'exposition solaire (mélanomes, lupus par exemple)

- Des chutes à répétition (sans explication claire par ailleurs) quel que soit l'âge
- Une ostéoporose avérée, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes, d'ostéoporoses primitives ou secondaires
- Une maladie favorisant l'ostéoporose: polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Cushing, toutes les malabsorptions, les ménopauses précoces et/ou chirurgicales, les aménorrhées prolongées (plus de six mois), conduites addictives (alcoolisme, tabagisme et/ou toxicomanies)
- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose: corticothérapie au long cours (plus de trois mois), anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques phénylhydantoïnes), les héparines au long cours (plus de trois mois) y compris les HBPM, les anti-aromatases utilisés dans le

traitement du cancer du sein, les analogues de la GnRH (gonadoréline) utilisés essentiellement dans le traitement du cancer de la prostate, de l'endométriose

- Une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence: hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancers, diabète, obésité, les maladies autoimmunes. On en rapprochera les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps.

**NB:** La majorité des sujets de  $\geq 65$  ans, peuvent être traités sans dosage préalable indispensable de 25-(OH)-vitamine D, Ceci mérite néanmoins quelques commentaires:

La possibilité de traiter sans dosage préalable indispensable ne signifie pas qu'aucun de ces sujets ne nécessite de dosage de 25-(OH)-vitamine D. La décision médicale reste une décision individuelle malade par malade, sujet par sujet. En particulier, un sujet âgé jugé à haut risque de carence (sujet chuteur ou syndrome de désadaptation psychomotrice; myalgies inexpliquées; découverte biologique d'une insuffisance rénale ou d'une hypocalcémie; sujet devant recevoir une corticothérapie pour maladie inflammatoire type maladie de Horton par exemple) peut justifier un dosage de 25-(OH)-vitamine D pour sa prise en charge, les carences et les taux effondrés proches de 0 nécessitant des mesures particulières. A` l'opposé un sujet âgé dynamique, actif, s'exposant au soleil été comme hiver, peut ne pas justifier de prise de vitamine D. En fait ces situations particulières sont repérables cliniquement, et la recommandation du GRIO est de traiter la grande majorité de ces populations sans nécessité de dosage préalable

## 6. Définition de la carence et de l'insuffisance vitaminique

### D adulte [6]

tableau 2	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

Les seuils recommandés sont établis selon les études en fonction d'un critère clinique ou d'un critère biologique.

Parmi les critères cliniques, l'incidence des chutes chez le sujet âgé constitue un critère reconnu, l'influence des taux de 25-(OH)-vitamine D sur les fractures constitue un critère puissant, sur lequel il est logique d'appuyer une démarche clinique et thérapeutique.

Le critère biologique retenu peut être le taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessous duquel peut se produire une réaction parathyroïdienne (une élévation du taux de PTH). On peut également s'appuyer sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux, une hyper-résorption constituant le mécanisme tissulaire de la perte osseuse. Enfin un autre critère utilisé a été l'absorption intestinale du calcium, celle-ci étant diminuée par l'insuffisance vitaminique D.

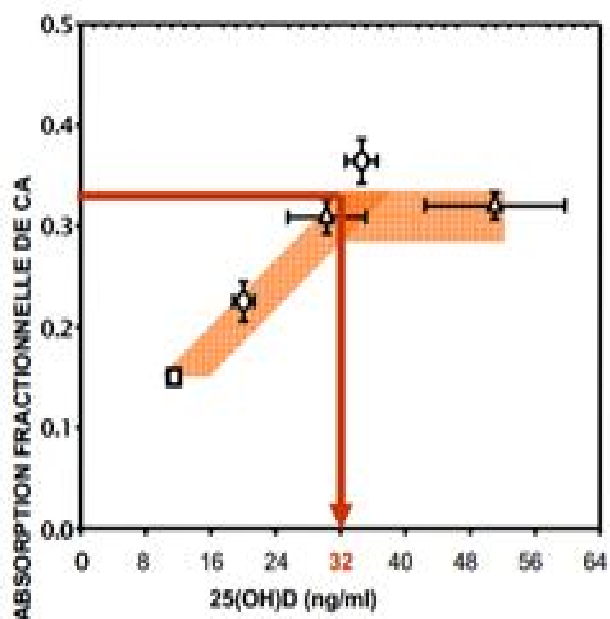


Fig 8 : absorption fractionnelle de calcium maximale à partir de 32 ng/ml de 25OHVitD[7].

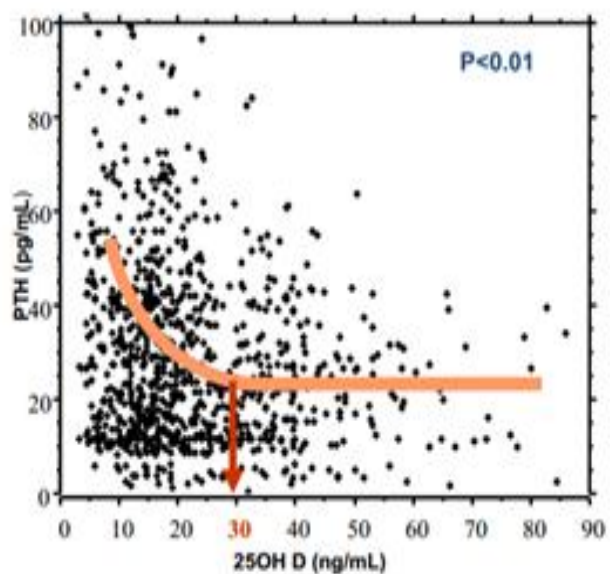


Fig 9 : Hyperparathyroïdisme secondaire en dessous de 30 ng/ml de 25OH vit D[8]

## 7. Traitement et prévention de la carence et de l'insuffisance en vitamine D:

### ➤ Qui traiter?

Les sujets de plus de 65 ans (sans dosage préalable indispensable, traitement d'entretien).

Les sujets en carence ou en insuffisance lorsqu'un dosage est pratiqué (traitement d'attaque puis d'entretien).

### ➤ Quel traitement d'attaque et d'entretien de la carence et l'insuffisance en vitamine D ?

Tableau 3 [9] :

Traitement d'attaque et d'entretien d'une carence ou insuffisance en vitamine D	
	<b>Traitement d'attaque (cholécalférol) *</b>
Carence < 10 ng/mL	4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 10-20 ng/mL	3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 20 et 30 ng/mL	2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
	<b>Traitement d'entretien (cholécalférol) *</b>
Après obtention taux $\geq$ 30 ng/mL	5 600 à 7 000 UI / semaine ou 100 000 UI / trimestre ou ZymaD 3 gouttes/j (900 UI de D3) ou Stérogyl 2 à 3 gouttes/j (800 à 1 200 UI de D2)



### III. VITAMINE D ET DIABETE

#### 1. Lien entre la vitamine D et les facteurs de risque du diabète de type 2:

Il est bien établi que le statut en vitamine D est diminué dans **l'obésité** [10]. Une corrélation négative entre la concentration en vitamine D et divers paramètres de l'obésité (indice de masse corporelle, tour de taille) a été décrite dans plusieurs études. Elle a été interprétée comme la conséquence d'une moindre disponibilité de la vitamine D alimentaire ou issue de la photosynthèse en rapport avec une séquestration dans le tissu adipeux. Par contre, Il n'a pas été démontré de bénéfice d'une supplémentation vitaminique sur l'incidence de l'obésité.

Une diminution de la vitamine D a également été observée dans le **syndrome métabolique** qui est fortement relié au risque de DT2. Une relation inverse entre la concentration de vitamine D et le syndrome métabolique a été décrite dans la grande étude de population nord-américaine NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [11]. Dans une étude prospective d'une durée de 10 ans, le taux de vitamine D était inversement associé au risque de syndrome métabolique [12].

L'**inflammation** de bas grade associée à l'insulinorésistance dans l'obésité viscérale, le syndrome métabolique et le DT2 pourrait être atténuée par la vitamine D qui possède des propriétés régulatrices sur la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Une supplémentation en vitamine D est à même d'entraîner une diminution des taux de protéine C réactive (CRP) [13].

## 2. Lien entre la vitamine D et le risque de diabète [14]:

### ➤ Diabète de type 1:

L'hypothèse du rôle d'une carence en vitamine D en tant que facteur de risque de diabète de type 1 (DT1) est née de constatations épidémiologiques, de données expérimentales, et d'études cliniques interventionnelles.

#### ❖ Données épidémiologiques:

- La carte du risque de carence en vitamine D suit un gradient croissant sud-nord de l'ensoleillement. Or, ce risque de carence se superpose au risque de développer un diabète de type 1, dont l'incidence augmente de l'équateur vers les pôles.

- La plus grande fréquence du DT1 chez les enfants nés au printemps ou au début de l'été et son déclenchement plus fréquent durant l'hiver ont été interprétés comme la conséquence d'un moindre ensoleillement et d'une photosynthèse réduite ou retardée de vitamine D, in utero.

- Plusieurs études rétrospectives ont décrit une association entre le statut vitaminique D chez la femme enceinte ou l'enfant et les cas incidents de DT1 [15].

Sorensen et al [16] ont repris les données obtenues dans une cohorte de 35 940 femmes enceintes entre 1992 et 1994 en Norvège. Cette cohorte avait servi à l'analyse de la fréquence de survenue d'une primo-infection par *Toxoplasma gondii*. À cet effet, des prélèvements sanguins ont été réalisés chez chaque participante, à intervalles réguliers, au cours de la grossesse. Après analyse pour l'infection par *Toxoplasma gondii*, les prélèvements furent congelés. Suite à cette première étude, il a été demandé à ces femmes l'autorisation de doser la 25-hydroxy-vitamine D sur ces prélèvements. Sur la cohorte initiale, 29 072 femmes ont accepté. Les données

concernant l'accouchement et les premiers jours de vie de l'enfant ont été obtenues grâce au registre national des naissances de Norvège. L'identification des enfants devenus ultérieurement diabétiques de type 1 a été possible grâce au *Norwegian Childhood Diabetes Registry*. En croisant ces données, les auteurs montrent que le risque de développer un DT1 chez l'enfant est d'autant plus élevé que la concentration sérique de la 25-hydroxyvitamine D était basse chez la mère (*Odds ratio* de 2,38 pour le quartile le plus bas, valeurs sériques tenant compte des variations liées aux saisons).

❖ Données fondamentales:

Des données plus fondamentales crédibilisent également la relation entre vitamine D et DT1. La cellule  $\beta$ -pancréatique exprime le récepteur de la vitamine D et possède une activité 1  $\alpha$ -hydroxylase. En régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, la vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. Enfin, les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D sont à même d'agir sur le processus auto-immuns conduisant au DT1.

❖ Données d'études interventionnelles:

Les études de supplémentation vitaminique randomisées manquent encore pour préciser l'intérêt d'une majoration des apports en vitamine D pour la prévention du DT1. Des données expérimentales ou factuelles permettent quelques espoirs:

Une supplémentation en 1-25(OH)<sub>2</sub>D prévient l'insulite et le diabète chez la souris NOD [17].

Une supplémentation importante, à hauteur de 2 000 UI/j durant la première année de vie chez l'enfant, diminue significativement l'incidence du DT1 avant l'âge de 30 ans (Risque relatif, RR = 0,22) alors que les enfants ayant présenté une carence vitaminique ont un risque multiplié par trois [18].

Une méta-analyse confirme l'effet protecteur d'une supplémentation vitaminique orale vis-à-vis du DT1 durant la petite enfance [19].

D'autres études ont établi qu'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse ou l'enfance était associée à une diminution du DT1. Toutefois, l'association entre les apports alimentaires en vitamine D et le risque de DT1 n'est pas significative.

Dans une étude prospective ouverte pilote, l'administration de vitamine D à des enfants et adolescents présentant un DT1 de découverte récente a eu un effet favorable, mais modeste, sur la fonction pancréatique résiduelle, mais insuffisant pour modifier significativement le taux d'HbA1c [20]. Il n'est donc pas possible de conclure avec certitude à l'intérêt d'une supplémentation vitaminique systématique pour prévenir le risque de DT1 en l'absence d'études randomisées contrôlées de grande envergure.

➤ **Diabète de type 2 :**

❖ Données fondamentales:

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement en assurant un flux calcique transmembranaire et un pool calcique cytosolique optimal. Le calcium est un ion nécessaire à la bonne réalisation des processus intracellulaires médiés par l'insuline. En théorie, une

altération du métabolisme calcique peut être responsable d'une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles, due à une perturbation de la transduction du signal «insuline» entraînant une moindre externalisation des transporteurs de glucose GLUT4. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le *peroxysome proliferator activateur receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [21].

Par ailleurs, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules  $\beta$ -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état d'inflammation de bas grade présent dans le DT2.

❖ Les études cliniques:

Une revue systématique récente a analysé les rapports entre le statut en vitamine D et le DT2, les maladies coronariennes et l'hypertension artérielle (affections regroupées sous le terme « d'événements cardio-métaboliques ») dans la population générale, à partir d'études observationnelles ou d'études de supplémentation vitaminique [21].

Trois études de cohorte, regroupant 95 243 participants suivis pendant 9 à 20 ans, ont été sélectionnées sur des critères méthodologiques stricts. Les résultats ont été ajustés sur l'âge (une étude) ou sur divers paramètres. **Une association significative entre les concentrations élevées de vitamine D et un faible risque de DT2 a été notée chez les hommes.** Une telle association n'est retrouvée chez les femmes que dans une étude (*Women's Health Study*) où un apport d'au moins 511 UI/j de vitamine D était associé à un risque de DT2 incident de 2,7 % contre 5,6 % quand l'apport était 159 UI/j ou moins [22].

Dans les huit études randomisées sélectionnées, d'une durée de 2 mois à 7 ans, l'administration de vitamine D comprise entre 400 et plus de 5 000 UI/j **n'a pas eu d'effet significatif sur la glycémie à jeun ou sur l'incidence du diabète**. Dans la *Women's Health Initiative* (WHI), l'absence d'effet du traitement combiné sur les marqueurs d'insulinorésistance et la prévention du DT2 après 7 ans pourrait **s'expliquer par le niveau modeste de la dose de vitamine D** (400 UI/j) dans le bras « traitement » et par la prise spontanée et fréquente de vitamine D dans le bras contrôle. Toutefois, dans le sous-groupe des participants ayant une anomalie de la glycémie à jeun, l'administration combinée de vitamine D (500 UI/j) et de carbonate de calcium (500 mg/j) limite l'augmentation attendue de la glycémie au fil du temps.

Dans deux études s'adressant à des patients ayant un DT2 stable, la supplémentation en vitamine D ne modifie pas la glycémie à jeun après 8 ou 24 semaines.

La méta-analyse des études observationnelles et d'intervention précitée [21,23] avait suggéré qu'un apport vitamino-calcique insuffisant avait un effet délétère sur la glycémie et qu'une supplémentation pouvait être utile. Avant de conclure formellement, il convient de rappeler que les études analysées n'avaient pas pour objectif principal la prévention du DT2 chez les participants sélectionnés et que l'exploration du métabolisme glucidique était pour le moins basique. À ce stade des connaissances, il **convient d'entreprendre des études randomisées de supplémentation vitamino-calcique** chez des sujets à haut risque de DT2 et chez des sujets carencés en vitamine D avant de préconiser une supplémentation en vitamine D chez les sujets à haut risque de diabète.

➤ **Diabète gestationnel**

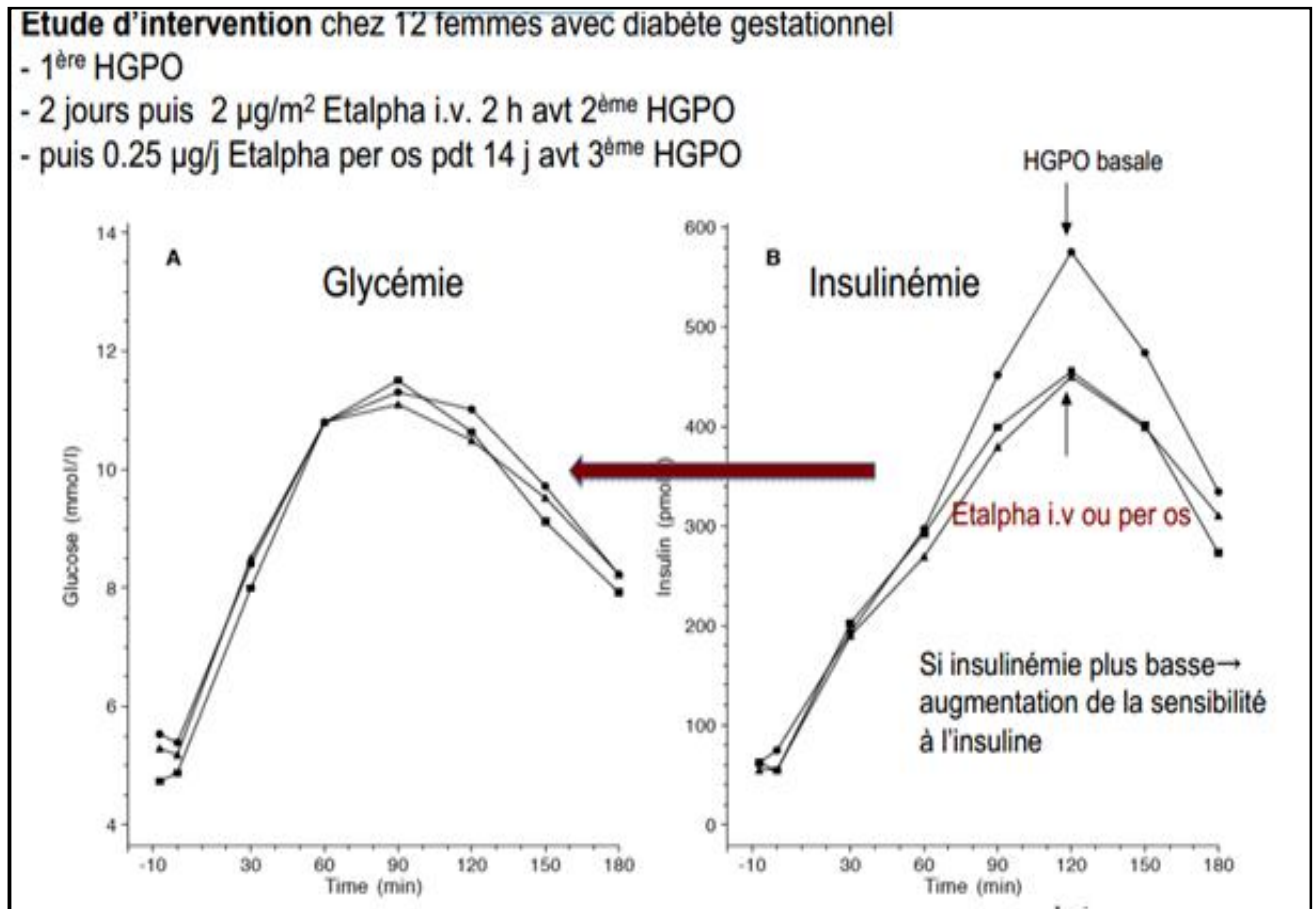
Il existe une association entre la carence maternelle en vitamine D et le risque de diabète gestationnel, probablement par le biais de l'insulinorésistance.

Dans une étude portant sur 741 femmes enceintes iraniennes, Un déficit sévère en vitamine D ( $< 12,5$  nmol/L) a été retrouvé avec une prévalence plus élevée chez les patientes présentant un diabète gestationnel (44% vs 23,5%), il existait par ailleurs une corrélation entre l'insulinorésistance et les niveaux de vitamine D ( $r=-0,02$ ;  $P=0,002$ ) [24].

Dans une autre étude australienne portant sur 307 femmes enceintes, les concentrations de la 25 OH vitamine D mesurées en milieu de grossesse, sont inversement corrélées à la glycémie maternelle à jeun ( $r=-0,2$ ), à l'insulinémie à jeun ( $r=-0,2$ ), à la résistance à l'insuline ( $r=0,21$ ) et au taux de PTH ( $r=-0,24$ ) [25]. Toutefois, dans cette étude et d'autres, l'intrication de facteurs confondants tels l'âge, l'ethnicité et l'obésité rendent l'interprétation des résultats difficile.

Toutes les études ne retrouvent pas cependant d'association entre la 25OHVitamine D et le diabète gestationnel.

Dans une étude interventionnelle l'injection intraveineuse et orale de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D chez 12 patientes avec diabète gestationnel n'a pas entraîné de baisse des chiffres glycémiques, mais une diminution de l'insulinémie suite à la supplémentation, suggérant une augmentation de la sensibilité à l'insuline [26].



**Fig 10: A;B.** niveau de la glycémie et l'insulinémie en réponse au test de tolérance oral au glucose chez des femmes enceintes souffrantes de diabète gestationnel sans et après supplémentation orale et intraveineuse en 25OH vit D [26]

### **3. Lien entre la vitamine D et la mortalité totale et cardiovasculaire:**

Des auteurs danois [27] ont évalué, chez des patients diabétiques, la relation entre taux de vitamine D et mortalité (toutes causes et de cause cardiovasculaire), ainsi que le lien entre ce déficit et la progression de la micro ou de la macroalbuminurie.

Ils ont pour ce faire suivi une cohorte de 289 patients atteints de diabète de type 2, âgés de  $54 \pm 9$  ans en moyenne, parmi lesquels, à l'inclusion, 172 étaient normoalbuminuriques (excrétion urinaire d'albumine, EUA < 30 mg/24 h), 73 avaient une microalbuminurie (EUA de 30 à 299 mg/24 h) et 44 une macroalbuminurie (EUA  $\geq 300$  mg/24 h). Les taux plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH)D3] ont été dosés à l'entrée dans cette étude longitudinale observationnelle, le déficit sévère en cette vitamine étant défini par un taux inférieur au 10<sup>e</sup> percentile (< 13,9 nmol/L). Les taux médians de 25(OH) D3 étaient de 37,5 nmol/L (5-136,7 nmol/L). Ils ne sont apparus associés ni à l'âge ni au sexe, ni encore au débit estimé de filtration glomérulaire (DFG) et au taux d'EUA, ni même au taux initial d'hémoglobine glyquée (HbA1c), mais une association, faible, a été relevée entre taux vitaminiques D au-dessous de 13,9 nmol/L et pression artérielle systolique élevée.

Au cours d'un suivi médian de 15 années (0,2-23 années), jusqu'au 31 décembre 2009 (ou jusqu'au décès, ou, pour 3 patients, jusqu'à la date d'émigration), 196 patients (68 %) sont décédés. L'analyse met en évidence :

- Une association entre déficit sévère en vitamine D et augmentation de la mortalité toutes causes: 86 % des diabétiques ayant des taux de 25(OH)D3 inférieur à 13,9 nmol/L sont décédés vs 66 % de ceux dont les taux vitaminiques D atteignaient ou dépassaient 13,9 nmol/L ( $p < 0,01$ ). Après

ajustements, notamment sur la durée du diabète, le DFG, les taux d'EUA, d'HbA1c, les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, le ratio de risque était de 2,03 (IC a 95 % 1,31-3,13).

- Une association entre déficit sévère en vitamine D et accroissement de la mortalité cardiovasculaire (ratio de risque : 1,90 IC a 95 % 1,15-3,10). En revanche, elle ne laisse pas apparaître de lien significatif entre taux de 25(OH)D3 et progression de la micro- et de la macroalbuminurie.

Cette étude, qui a notamment pour atouts son caractère longitudinal et la longue durée de suivi, suggère que de très faibles taux de vitamine D plasmatiques, inférieurs au 10e percentile, seraient, chez les patients atteints de diabète de type 2, prédictifs de la mortalité toutes causes et de la mortalité de cause cardiovasculaire. Les associations observées se sont avérées indépendantes non seulement du contrôle glycémique et des facteurs classiques de risque cardiovasculaire, mais aussi de la fonction rénale. L'étude, observationnelle, ne permet cependant pas de conclure à une association causale. Elle n'a en outre pas pris en compte les variations possibles des taux de vitamine D au cours de l'année et n'a effectué d'ajustements ni sur la saison ni sur les activités extérieures. Les auteurs insistent sur le besoin d'études complémentaires pour confirmer ces résultats, et de preuves d'un lien causal entre déficit en vitamine D et survie des diabétiques de type 2, par la mise en œuvre d'essais randomisés contrôlés.

Joergensen et al [28] ont également évalué si la carence en vitamine D était prédictive de la mortalité de toute cause, et de la progression de la normoalbuminurie vers la micro ou macro-albuminurie et le développement de la rétinopathie chez les patients diabétiques de type 1.

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle sur 25 ans, comprenant des patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués entre 1979 et 1984. Le dosage de la 25(OH) D3 a été réalisé chez 227 patients sans microalbuminurie. Des valeurs  $\leq$  10% percentile (15,5 nmol/l) sont considérées comme déficit sévère en vitamine D. La moyenne de vitamine D était de 44,6 (1,7 à 161,7) nmol/L. Les niveaux de vitamine D ne sont pas associés à l'âge, au sexe, à l'excrétion urinaire d'albumine (EUA), ou la tension artérielle. Durant le suivi, 44 patients sont décédés (18%). Le hazard ratio de mortalité chez les patients avec déficit sévère en vitamine D était significatif: 2,7 (1,1-6,7),  $P=0,03$ , et ce après ajustement pour EUA, HbA1c, facteurs de risques cardio-vasculaires conventionnels. Parmi les 220 patients, 81 (37%) ont développé une microalbuminurie et 27 (12%) de ceux-ci ont progressé vers la macroalbuminurie. De plus, 192 (87%) des patients ont développé une rétinopathie, 34 (15%) d'entre eux, ont vu leur rétinopathie progresser. Le déficit de vitamine D de base ne prédissait pas le développement des complications microvasculaires.

Une méta-analyse reprenant 18 essais cliniques randomisés a mis en évidence une moindre mortalité de toutes causes chez les sujets supplémentés en vitamine D par rapport à ceux sous placebo, sans démontrer un effet indépendant sur la morbi-mortalité cardiovasculaire [29].

#### **4. Lien entre la vitamine D et les complications cardiovasculaires[30,31,32]:**

##### **➤ Hypertension artérielle**

##### **❖ Données expérimentales:**

L'étude de Phan et Burnier [33], a montré que chez la souris, la vitamine D, dans sa forme active, serait un régulateur du système rénine-angiotensine et de l'hypertrophie des cardiomyocytes. L'effet de la vitamine D, selon Phan et Burnier [33], est assuré par l'intermédiaire d'un récepteur à la vitamine D ubiquitaire.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'activation du calcitriol *in vitro* entrainerait directement la suppression du gène codant pour la rénine [34,35] responsable de la prolifération et de la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires, et inhibe également la libération des cytokines inflammatoires [36,37]. Ainsi, l'absence de récepteurs de la vitamine D aurait pour conséquence une régulation renforcée du système rénine-angiotensine aboutissant à une HTA et surtout à une hypertrophie ventriculaire gauche [34,36,38].

Dans un modèle de rat hypertendu, l'administration de vitamine D a permis de diminuer la pression artérielle [37]. La large distribution tissulaire des récepteurs de la vitamine D, qui comprend les cellules musculaires lisses vasculaires, l'endothélium et les cardiomyocytes, expliqueraient ces résultats encourageants.

##### **❖ Données cliniques :**

Dans les populations vivant éloignées de l'équateur, avec moins d'exposition au soleil, on a observée une fréquence plus élevée d'HTA [39,40], un phénomène qui a été attribué à la plus forte prévalence de la carence en vitamine D dans ces régions.

Quelques données, principalement obtenues par des études transversales, relevaient déjà il y a quelques décennies la possibilité d'association entre le taux sérique de vitamine D et la pression artérielle [34,38].

Plusieurs éléments de preuve, comme dans l'enquête de la *National health and nutrition examination survey* (NHANES) [41], suggèrent par ailleurs que les niveaux plus élevés de vitamine D, sous la forme active, seraient associés à une faible prévalence de l'HTA diastolique.

Des taux de vitamine D < 15 ng/ml accroissent le risque d'hypertension artérielle incidente avec un RR combiné ajusté de 3,18 [intervalle de confiance : 1,39–7,29] chez des hommes et des femmes de plusieurs cohortes [35].

Dans une étude de population souffrant d'HTA, l'exposition aux rayons ultraviolets B, trois fois par semaine pendant trois mois, a entraîné une augmentation de la 25(OH)D de plus de 180 % (de 23 ng/mL à 60 ng/mL) et la pression artérielle est devenue normale [42].

Un essai d'intervention par vitamine D et calcium contre placebo montre une réduction de 6mmHg de la pression artérielle systolique chez des sujets hypertendus [43].

Une méta-analyse de 11 essais randomisés avec des dérivés hydroxylés de la vitamine D (1,25[OH]<sub>2</sub>D ou analogue) ou non hydroxylés confirme la réduction de la TA systolique chez des hypertendus (pas chez les normotendus) avec un effet plus important pour les dérivés non hydroxylés de la vitamine D [44]. Des essais randomisés de supplémentation vitaminique de grande envergure sont toutefois indispensables pour statuer sur la réalité d'une telle relation [45].

➤ **Maladies cardiovasculaires**

❖ Données expérimentales:

Les études expérimentales permettent d'expliquer les liens entre taux de vitamine D et risques cardiovasculaires par des effets directs et indirects de la vitamine D.

➤ **Effets directs:**

- Les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et de l'endothélium vasculaire expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) et la 1-alpha hydroxylase.
- Des gènes surexprimés dans l'hypertrophie myocardique (tel le peptide atrial natriurétique) possèdent des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) et sont réprimés par la 1,25(OH)2D chez l'animal et en cultures cellulaires [46].
- La 1,25(OH)2D inhibe la prolifération des cardiomyocytes, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF [47].
- La 1,25(OH)2D et son analogue le paricalcitol modulent les performances contractiles de cardiomyocytes isolés de rat et de souris [48,49,50].
- Le génotype du VDR pourrait influencer le système cardiovasculaire comme le suggère un lien entre le polymorphisme BsmI du VDR et l'hypertrophie du ventricule gauche ainsi que sa progression chez l'insuffisant rénal terminal [51] et chez les hémodialysés [52].

➤ **Effets indirects (Fig 11)**

Ils sont observés sur :

- Le contrôle glycémique et sur la résistance à l'insuline [53,54]
- Le système rénine angiotensine (SRA) [55,56,57,58].
- L'hyperparathyroïdie [59,60]
- L'inflammation [61,62,63,64,65,66,67,68,69]:

•Saggese *et al.* et Rigby *et al.* [58,70,71,72] ont démontré une relation étroite entre l'activation du calcitriol et l'inhibition de la libération des cytokines lymphocytaires responsables de calcification vasculaire.

•Zittermann et Koerfer[73,74,75,76] vont dans le même sens, en suggérant que la diminution des récepteurs de la vitamine D serait à l'origine de la synthèse des interleukines IL1 et IL2, de MGP (*Matrix gla-protein*), MMP (*Matrix metalloproteinases*) et TNF (*Tumor necrosis factor*), adiponectine qui sont de puissants agents proathérogènes responsables de la calcification massive vasculaire.

•Un déficit en vitamine D serait également associé à des concentrations sériques importantes des facteurs inflammatoires, notamment la protéine C réactive (CRP) et l'interleukine 10 [16]. La participation d'un processus inflammatoire dans la genèse de l'athérosclérose étant bien établie [58,72].

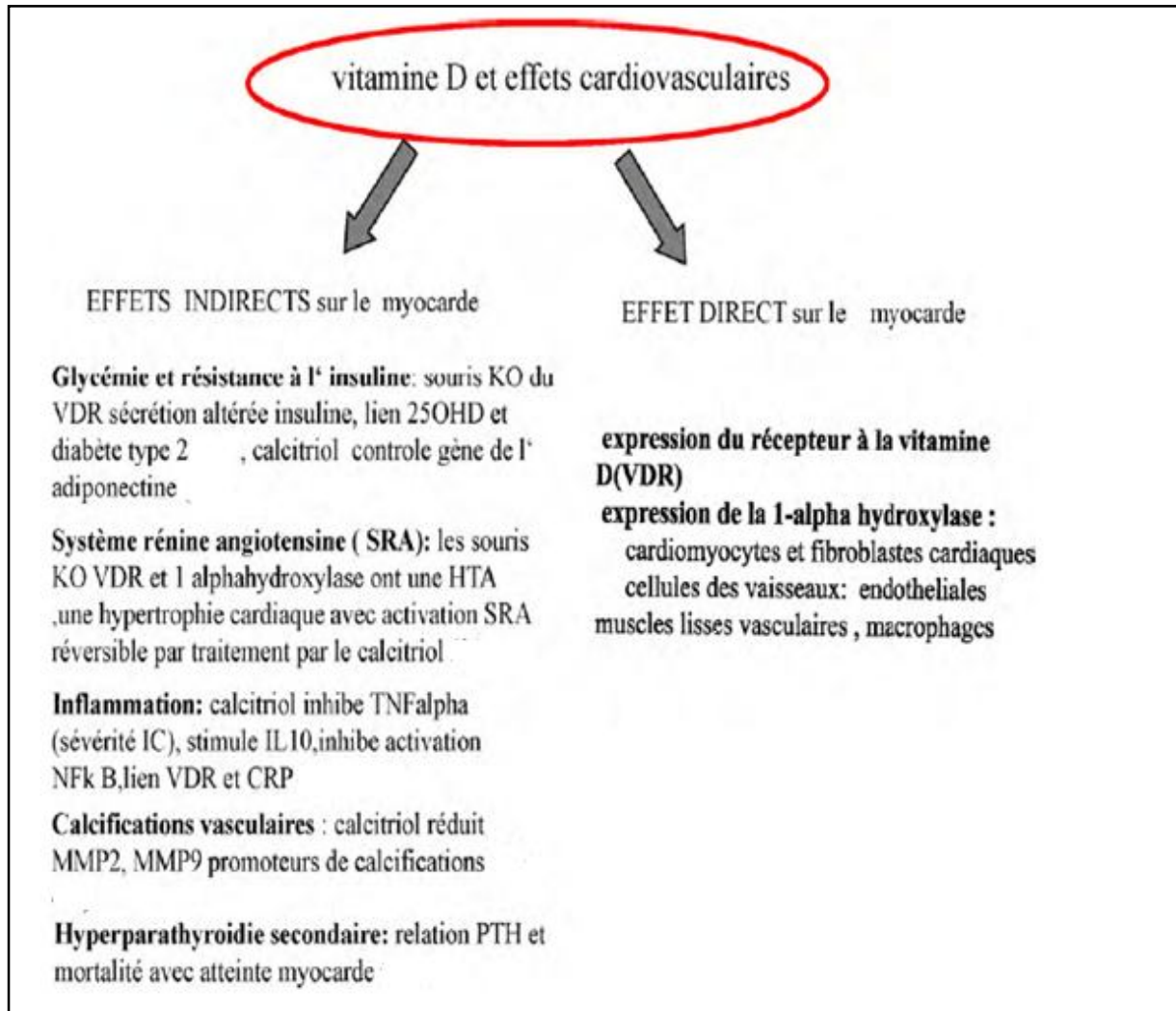


Fig 11 : Effets directs et indirects de la vitamine D sur le myocarde [4]

❖ Données cliniques:

Dans plusieurs études, le déficit en vitamine D est associé à une plus grande prévalence des coronaropathies, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Ces associations restent présentes (voire encore plus significatives) après ajustement pour les facteurs de risques cardiovasculaires connus pour influencer l'insuffisance en vitamine D (Obésité, faible activité extérieure, ethnique...) [77,78,79, 11].

Il existe plusieurs études d'intervention par la vitamine D contre placebo qui montrent une action sur des paramètres intermédiaires liés aux risques cardiovasculaires:

- Diminution de la résistance à l'insuline [80]
- Diminution de la tension artérielle
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires dans l'insuffisance cardiaque congestive avec une amélioration de la fonction endothéliale chez des sujets insuffisants en vitamine D traités par 300 000 UI de vitamine D en intramusculaire tous les trois mois [81].
- Diminution de la parathormone

Des études non contrôlées et avec de petits effectifs ont été réalisées chez des patients hémodialysés montrant une amélioration de la fonction myocardique quand ils sont traités par 1,25(OH)<sub>2</sub>D et/ou analogues ([82,83,84,85] ou par du 25-OH vitamine D<sub>3</sub> [86]. Certains attribuent même la réduction de la mortalité observée grâce aux statines à une augmentation des taux de 25-OHD et de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sous statine par un mécanisme qui reste cependant inconnu [87,88,89].

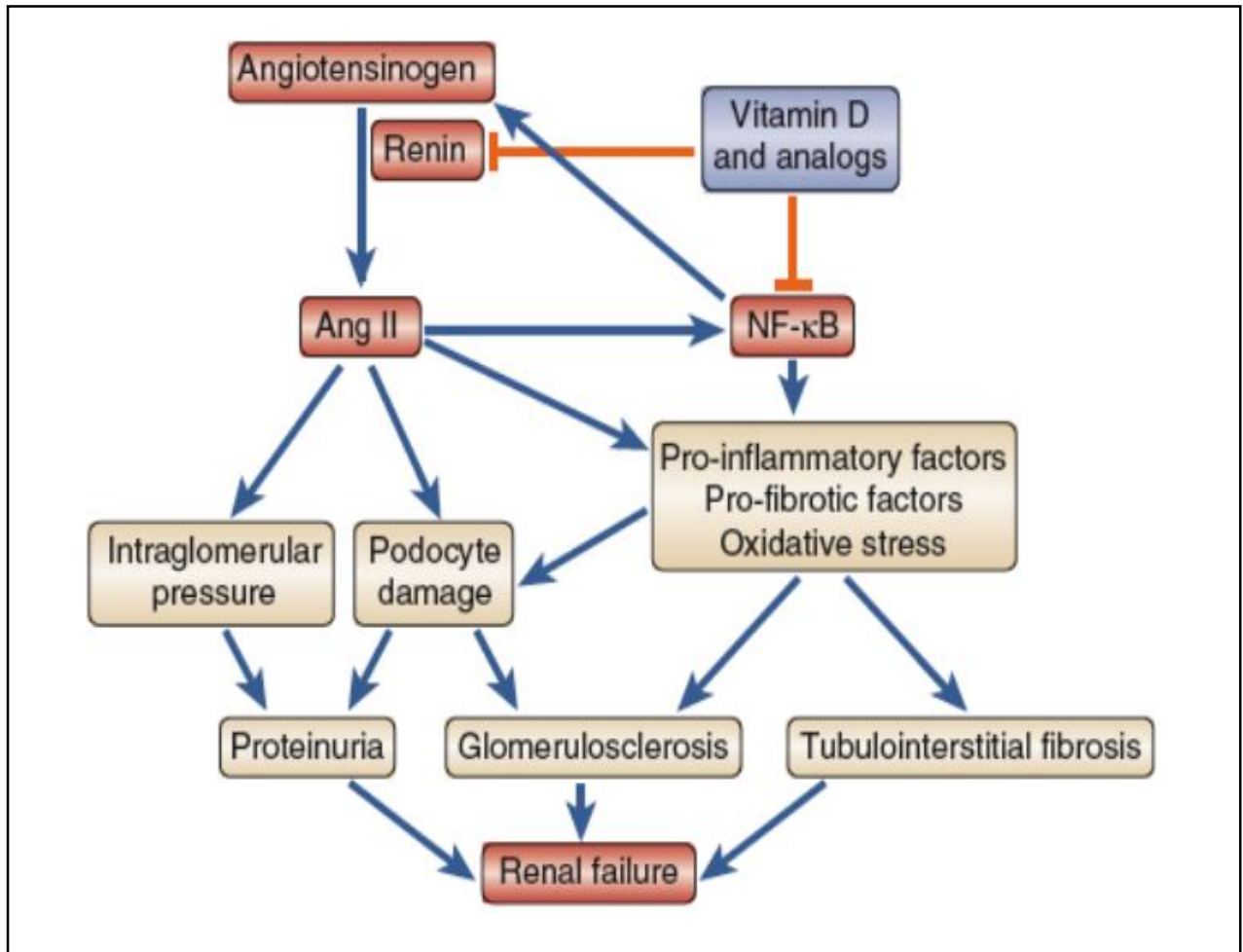
Cependant, à ce jour, il n'y a pas de démonstration qu'une supplémentation en vitamine D diminue les événements cardiovasculaires. Ainsi, une grande étude WHI sur plus de 30 000 femmes ménopausées s'est intéressée au fait de savoir si une supplémentation en calcium et vitamine D diminue les événements cardiovasculaires [90]. Sur un suivi prolongé de 7 ans, il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, selon que les femmes prenaient du carbonate de calcium (500 mg) et de la vitamine D (200 UI) deux fois par jour ou un placebo

Une revue systématique plus récente a conclu à l'absence de bénéfice formel d'une supplémentation vitaminique D quant aux événements cardio-métaboliques [91].

## **5. Lien entre la vitamine D et les complications microvasculaires diabétiques**

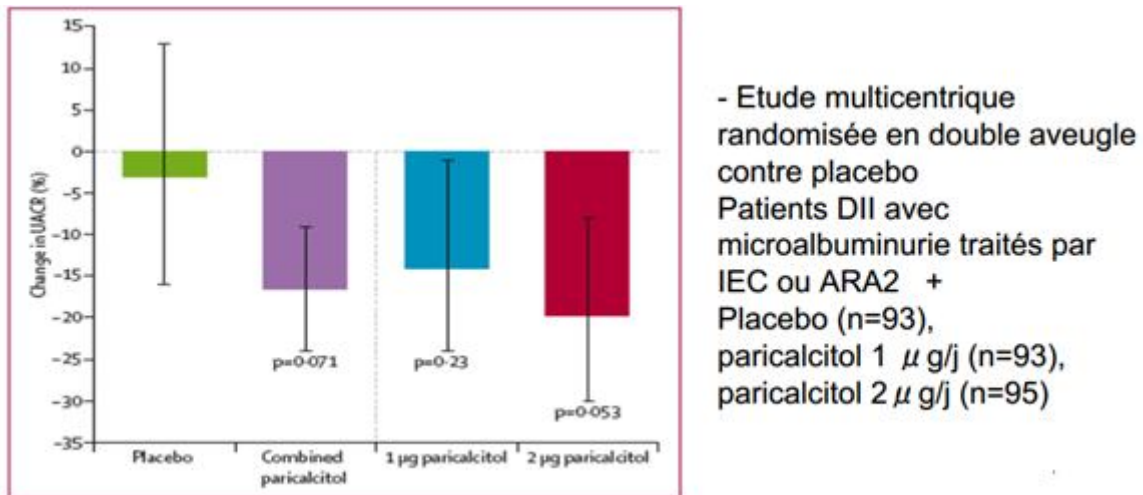
### **➤ La néphropathie diabétique: [92]**

- La néphropathie diabétique est caractérisée par une activation du système rénine-angiotensine intrarénal et des médiateurs de l'inflammation (pro-inflammatoire nucléaire facteur- $\kappa$ B), à l'origine de la progression de la maladie rénale.
- Le calcitriol permet une inhibition du SRA, NF $\kappa$ B et TGF- $\beta$
- Dans les modèles animaux d'insuffisance rénale chronique: Le calcitriol et ses analogues diminuent la fibrose tubulo-interstitielle, la glomérulosclérose, la protéinurie, la production de matrice extra cellulaire. Ces effets sont indépendants de la PTH et en partie dépendants de l'inhibition du SRA



**Fig 12** : Mécanisme d'action de la vitamine D et de ses analoges sur le rein [92]

- Chez l'homme, la 25-OH-vitamine D est inversement associée à la prévalence de la microalbuminurie [93] et représente un facteur de risque indépendant de progression vers IRC et la dialyse[94]
- Un essai randomisé en double aveugle, chez des patients en IRC stades 2 à 3, montre que le Paricalcitol diminue l'albuminurie dans le groupe traité (indépendamment de la PTH) [95].
- Dans une analyse post hoc, Agarwal et al[96] ont noté que l'administration des analogues des récepteurs de la vitamine D comparativement au placebo, entraînait une réduction significative de l'albuminurie chez les patients non diabétiques en insuffisance rénale terminale (P=0.004). Fait important cet effet paraît indépendant des autres thérapeutiques associées inhibant le SRA.
- -Récemment l'étude VITAL, essai clinique randomisé contrôlé, avec 281 diabétiques de type 2, présentant une néphropathie, ont montré que l'administration des analogues des récepteurs de la vitamine D (paricalcitol) en plus du blocage du SRA entraînait une réduction soutenue de l'albuminurie et donc un effet potentiel clinique néphroprotecteur chez les patients diabétiques avec néphropathie[97].



**Fig 13** : variation du ratio de albuminurie sur créatinurie pendant le traitement [98]

### ➤ La rétinopathie diabétique

Une étude intéressant 581 patients diabétiques de type 2, a retrouvé une association significative entre l'existence d'une rétinopathie diabétique proliférante et la diminution de la 25(OH) D3. Les mêmes auteurs notent que la baisse de la 25(OH)D3 est corrélée au nombre de complications microvasculaires [99].

Ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité, ou d'effet. Mais soulèvent l'hypothèse que la carence en vitamine D est un marqueur de risque de développement ou de progression de la néphropathie et/ou de la rétinopathie.



*Malades et méthodes*

#### **IV. MALADES ET METHODES**

Dans cette étude prospective, nous avons analysé les données de 230 patients diabétiques de type 2, ayant consulté au service d'endocrinologie et de maladies métaboliques de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 mois (Du 1 janvier 2013 au 30 juin 2013: saisons hiver et printemps). Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation.

Le diabète de type 2 est retenu:

- Chez les patients diabétiques traités par diététique seule ou associée aux antidiabétiques oraux.
- Chez les patients diabétiques traités par insuline, et dont le diagnostic a été fait à un âge  $\geq 40$  ans.

Les critères d'exclusion sont: Tous les patients présentant une infection systémique, une maladie inflammatoire ou autre maladie systémique, un diabète de type 1, les patientes enceintes, les patients avec maladie intéressant le métabolisme phospho-calcique ou les patients recevant une supplémentation en vitamine D, les patients avec diminution sévère du débit de filtration glomérulaire (DFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC) ou une maladie hépatique avancée.

Les paramètres cliniques étudiés sont l'âge, le sexe, la race, l'ancienneté du diabète de type 2, le BMI (calculé en divisant le poids en kg par la taille en mètre carré), le tour de taille (mesuré en position debout, au niveau de l'ombilic), la pression artérielle (mesurée à l'aide d'un manomètre standard à mercure, on considère comme hypertendu tout patient présentant une tension artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg, ou une tension artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg ou sous traitement anti-hypertenseur).

Des informations sur le tabagisme et l'utilisation de médicaments (incluant antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, hypolipémiants...), ont été obtenues chez tous les participants par questionnaire (Fiche).

Le bilan biologique a été réalisé par prélèvement sanguin veineux, le matin après au moins 09 heures de jeun. La mesure de la 25(OH) vitamine D (D2 + D3) sérique a été réalisée par la méthode d'immuno-chimiluminescence. La carence en vitamine D a été définie par un taux sérique de 25 (OH) vitamine D <10 ng/ml et le déficit en vitamine D, par un taux sérique de 25 (OH) vitamine D entre 10 et 29 ng/ml.

L'hémoglobine A1c a été mesurée par chromatographie liquide haute performance par échange de cations sur automate D-10 Bio-Rad, Marnes la Coquette, France, valeur normale de 4% à 5.9%). Les patients ont aussi été classés en trois groupes en fonction du taux HbA1c : Gpe 1: HbA1c < 7% ; 2 ème groupe HbA1c entre 7 et 9%, 3 ème groupe HbA1c > 9%. Les valeurs normales de la créatinine sont de 7 à 14 mg/l, nous avons calculé le débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD (exprimé en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC), l'excrétion urinaire d'albumine est mesurée par le ratio albuminurie sur créatinurie par méthode immunoturbidimétrie (analyseur Cobas 6000). La micro et la macroalbuminurie sont définies par un ratio albuminurie sur créatinurie entre 30 et 299 mg/g créatinine, et ≥ 300 mg/g créatinine. Les autres dosages comprennent: La glycémie à jeun (VN: 0,72 et 1.07 g/l), les paramètres lipidiques (Cholestérol total(VN :1.35-2.07 g/l), triglycérides(VN :0.22-1.6 g/l), HDLcholestérol(VN :0.35-0.65 g/l), LDL cholestérol(VN :0.6-1.4 g/l)) calculé par l'équation de Friedewald), L'acide urique (VN: 36 à 70 mg/l), Les transaminases ALAT: alanine aminotransférase (VN: 5 à 50 UI/l), ASAT : asparate aminotransférase (VN: 10 à 50 UI/l), phosphatases alcalines: PAL (VN: 40 à 129 UI/l), C réactive protéine (CRP, VN: 0 à 4,5 mg/l)

L'évaluation du métabolisme phosphocalcique et des paramètres hématologiques a fait l'objet d'un autre travail.

Par ailleurs la recherche de complications dégénératives diabétiques a été réalisée par l'interrogatoire (insuffisance coronaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque..), l'examen clinique et les examens complémentaires (Fond d'œil, électrocardiogramme: ECG ± explorations fonctionnels, test au monofilament et au diapason).

### FICHE D'EXPLOITATION

Nom: N°:  
Age: Sexe:  
Race: Saison:  
Durée diabète type 2: Tabac:  
Poids: Taille: BMI:  
Tour de taille: TA:  
Complications oculaire (FO...)  
Coronaropathie (ECG± explorations fonctionnels ...)  
Neuropathie (monofilament, diapason)  
GJ HbA1c CRP  
Créatinine DFG EUA  
CT TG HDL LDL  
ALAT ASAT PAL Acide urique  
Calcémie Phosphorémie Magnésémie  
Calciurie Phosphaturie Albumine sérique  
25OH Vitamine D PTH TSHus  
NFS: Hb GB  
Ferritine CTT Folates Vitamine B12  
Traitements

## **ANALYSE STATISTIQUE :**

Les données ont été saisies sur Excel et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 17.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart types, et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

L'association entre la variable clé (vit D) et les autres covariables a été évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman.

Le test de Chi 2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Le test de Student ou l'analyse de variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables quantitatives.

Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée statistiquement significative.

Pour l'analyse multivariée, les patients ont été divisés en deux sous groupes : concentration vit D < 20 ou > 20.

La régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée. Les variables avec  $p < 0.1$  dans l'analyse univariée ont été incluses dans un modèle pas à pas descendant et le seuil de significativité du modèle final a été fixé à 0.05.

Les résultats de cette analyse ont été exprimés en odds ratios (OR) associés de leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).



## **V. RESULTATS:**

230 patients ont été recrutés initialement dans cette étude. 19 patients ont été exclus en raison d'un bilan incomplet (8,26%). Il reste donc 211 participants inclus dans l'analyse (91,74%).

### **1. Caractéristiques cliniques de la population:**

Dans cette population générale, l'âge moyen est de  $52.92 \pm 13.20$  ans, avec un ratio homme-femme de 1.41. De race blanche dans 93.3 % des cas. La moyenne de BMI de notre population est de  $25.99 \pm 5.17$  kg/m<sup>2</sup> et le tour de taille moyen est de  $93.51 \pm 17.10$  cm. La moyenne de la tension artérielle systolique est de  $128,4 \pm 23$  mmHg, la moyenne de la tension artérielle diastolique est de  $74,5 \pm 48.3$  mmHg. La durée moyenne de diabète est de  $10,81 \pm 7.77$  ans et la moyenne de l'HbA1c est de  $9.85 \% \pm 2.96$ . La valeur moyenne de la 25 (OH) vitamine D est de  $10.95 \pm 6.99$  ng/ml

La valeur moyenne de la vitamine D au cours de l'hiver est de 10.87ng/m et la valeur moyenne au cours du printemps est de 11.06 ng/ml.

Le reste des caractéristiques cliniques et biologiques de notre population de base est présenté dans le tableau 4 .

**Tableau 4:** Caractéristiques de base des 211 patients diabétiques de type 2

<b>Caractéristiques de la population</b>	<b>Valeurs ± ET</b>
Nombre	211 patients
Age (années)	52,92 ± 13,20
Sexe (Male/femelle), n (%)	121 (58,5) : 86 (41,5)
Race (blanche/noire)	93. 3% / 6.7%
Durée diabète (années)	10,81 ± 7.77
Tabagisme (%)	23.9
Taille (cm)	167,35 ± 8,08
Poids (Kg)	72,76 ± 15.03
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25.99 ± 5.17
Tour de taille (cm)	93,51 ± 17.10
TA systolique (mmHg)	128,4 ± 23
TA diastolique (mmHg)	74,5 ± 48.3
25 (OH) D (ng/ml)	10.95 ± 6.99
G à J (g/l)	2.16 ± 0.74
HbA1c (%)	9.85 ± 2.96
Créatinine (mg/l)	8,68 ± 5.29
Urée (g/l)	0.51 ± 1.05
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	159.97 ± 302,90
EUA (mg/g créatinine)	83.88 ± 264.88
CT (g/l)	1.84 ± 0.41
TG (g/l)	1.37 ± 1.12
HDL-C (g/l)	0.54 ± 0.26
LDL-C (g/l)	1.06 ± 0.38
Acide urique (mg/l)	46,85± 18.26
ALAT (UI/l)	21.57± 21.03
ASAT (UI/l)	22.59 ± 20.07
PAL (UI/l)	92,26 ± 45.93
CRP (mg/l)	3.57 ± 4.23
<b>Complications</b>	
Cardiopathie	14.1 %
HTA	25.4%
Rétinopathie	35.3 %
Neuropathie	30.2 %
Néphropathie	27.80%
<b>Traitement</b>	
Diète seule	1.1 %
ADO	26.4 %
Insuline	47.2 %
Insuline + ADO	25.3 %
Antihypertenseurs	31.14 %
Hypolipémiants	18.4 %

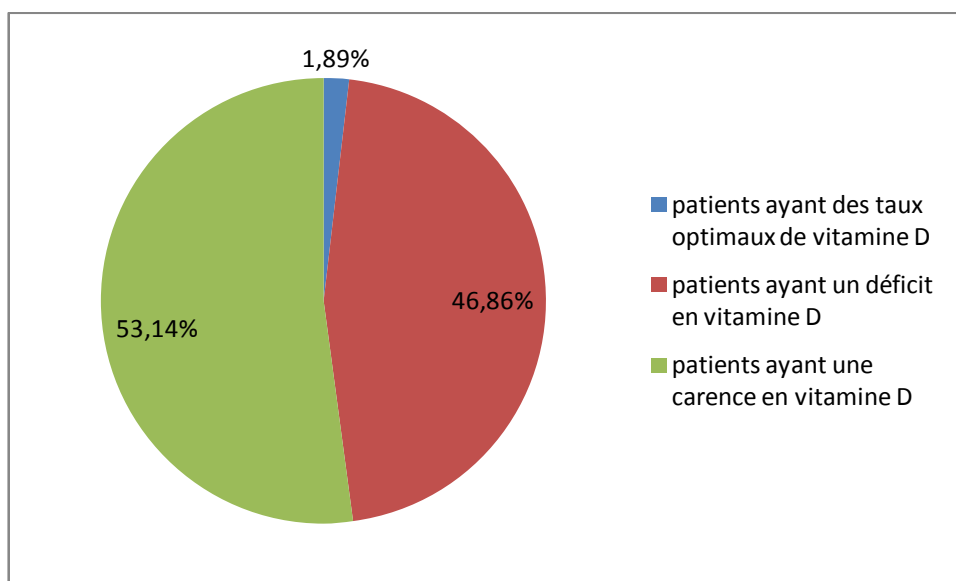
Patients avec DFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été exclus de l'analyse, BMI : Body mass index (calculé en divisant Poids/taille<sup>2</sup>), TA : tension artérielle, HbA1c : Hémoglobine A1c, G à J: Glycémie à jeun, DFG : débit de filtration glomérulaire, EUA : Excrétion urinaire d'albumine, C-T : Cholestérol total ; TG : triglycéride, HDL-C: high-density lipoproteincholesterol, LDL-C: Low-density lipoproteincholesterol, CRP : C-reactive protein, 25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D, ALAT., ASAT., PAL : phosphatases alcalines leucocytaires., ADO : antidiabétiques oraux .....

## **2. Facteurs associés au taux sériques de 25(OH) vitamine D chez les patients DT2:**

Seul 04 patients présentent des taux optimaux de vitamine D (1,89%), valeur moyenne de la vitamine D: 36,6 ng/ml.

Les 207 patients restants (98,11%) présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Ces patients ont été classés en 3 groupes en fonction du statut de la vitamine D.

- **Groupe 1** : 25OH vitamine D <10 ng/ml ; 110 patients (53.14%) ; moyenne de la vitamine D de 5.66 ng/ml.
- **Groupe 2**: 25OH vitamine D entre 10-20 ng/ml ; 75 patients (36.23%) ; moyenne de la vitamine D de 14.13 ng/ml.
- **Groupe 3**: 25OH vitamine D > 20 et < 30 ng/ml ; 22 patients (10.63%) ; moyenne de la vitamine D 26.08 ng/ml.



**Fig 14** : Distribution des patients en fonction du statut de la 25 (OH) vitamine D

De plus, nous avons évalué la corrélation entre le taux sérique de 25 (OH) vitamine D et les autres paramètres cliniques et biologiques de nos patients DT2 en analyse univariée.

- Il existe une corrélation positive entre les taux sériques de 25(OH) vitamine D et le sexe masculin, le tabac.
- Il existe une corrélation négative entre les taux sériques de la 25(OH) vitamine D et la durée du diabète, le BMI. Cette corrélation négative est à la limite de la significativité pour l'âge, l'hypertension artérielle et l'excrétion urinaire d'albumine.

Les valeurs de vitamine D ne sont pas associées avec le tabagisme, la glycémie à jeun, l'HbA1C, le DFG, le bilan lipidique, l'acide urique, le bilan hépatique, la CRP, aux complications du diabète et aux différents types de traitements.

**Tableau 5** : Corrélation entre la 25(OH) vitamine D et les paramètres cliniques et biologiques.

Paramètres	25(OH) VitD < 10 110 patients ; 53.39 %	25(OH) VitD 10-20 75 patients, 35.92%	25(OH)VitD>20 <30 22 patients, 10.68%	P value
Moyenne (ng/ml)	5.66	14.13	26.08	
Age (années)	55.5	53.8	43.05	<b>0.05</b>
Sexe (mâle/femme)	46/64	54/20	20/2	<b>&lt;0.001</b>
Durée diabète (années)	11.37	11.40	7.07	<b>0,02</b>
Tabagisme (%)	18,34	30,55	27,77	<b>0,01</b>
BMI (Kg/m2)	26.25	25.97	24.72	<b>0.01</b>
Tour taille (cm)	95.7	91.36	87.6	NS
TA moyenne (mmHg)	129.0/77.9	128.4/71.2	120.5/68.3	0.2
G à J (g/l)	2.18	2.14	2.09	0,47
HbA1c (%)	9,63	10,08	10,27	0.8
Créatinine (mg/l)	7.98	9.83	8.05	NS
DFG (ml/min/1,73 m2)	151.14	104.36	111.32	NS
EUA (mg/g créatinine)	111.92	57.61	27.11	<b>0,05</b>
CT (g/l)	1.88	1.81	1.78	0,9
TG (g/l)	1.54	1.17	1.14	0.07
HDL (g/l)	0,53	0.58	0.55	0.4
LDL (g/l)	1.05	1.09	1.11	0.26
Acide urique (mg/l)	46.63	47.64	44.2	0.4
ALAT (UI/l)	19.92	22.80	26.05	0.3
ASAT (UI/l)	21.51	23.31	25.73	0.3
PAL (UI/l)	95.24	88.18	92	0,5
CRP (mg/l)	4.57	3.41	1.9	1
<b>Complications</b>				
Cardiopathie (%)	14.54	13.51	14.28	0.8
HTA (%)	26.5	30.6	13.6	<b>0,05</b>
Rétinopathie (%)	35.51	38,66	22,72	0.4
Neuropathie (%)	28.44	30.98	36.36	0.8
<b>Traitements</b>				
Diète	2.15	0	0	NS
ADO	29.03	25.0	19.04	NS
Insuline	36.55	55.88	66.66	NS
Insuline + ADO	32.25	19.11	14.28	NS
Antihypertenseurs	27.55	39.13	22.22	NS
Hypolipémiants	12.63	8.6	9.5	NS

L'analyse de régression multiple après ajustement pour tous les facteurs (âge, sexe, BMI, ancienneté du diabète, HTA ainsi que ses différents paramètres pris indépendamment), identifie le sexe féminin, l'âge > 45 ans et un BMI > 25 Kg/m<sup>2</sup> comme facteurs indépendants et associés à la carence en vitamine D.

**Tableau 6** : Analyse de régression multivariée

Variables	OR (IC95%)	p
Age (>45 ans)	<b>0.19 (0.06 – 0.82)</b>	<b>0.03</b>
Sexe (Féminin)	<b>0.02 (0.002 – 0.31)</b>	<b>0.004</b>
Ancienneté diabète (<5ans)	0.65 (0.29 – 1.47)	0.30
<b>BMI (&gt;25Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>3.07 (1.04 – 9.06)</b>	<b>0.04</b>
HTA	1.63 (0.17 – 15.52)	0.67

### 3. Niveau sérique du 25 (OH) vitamine D en fonction des caractéristiques des patients:

#### 3.1 Contrôle glycémique et statut de la vitamine D

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction de leurs taux d'hémoglobine A1c. Groupe 1 < 7% ; Groupe 2: 7 à <9% ; Groupe 3 ≥ 9%

**Tableau 7** : La valeur moyenne de la vitamine D ne diffère pas de manière significative entre les 03 groupes.

	HbA1c < 7% nb=30	HbA1c ≥7 et < 9% nb= 63	HbA1c ≥ 9% nb=108	P
<b>Moyenne 25(OH)vitD (ng/ml)</b>	10.23	9.83	11.13	NS

### 3.2 Excrétion urinaire albumine et statut de la vitamine D

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction du taux d'albuminurie rapporté à la créatinine urinaire. Groupe 1 : Normal < 30 mg/g créatinine ; Gpe 2 : microalbuminurie positive :  $\geq 30$  et < 300 mg/g créatinine ; Gpe 3: macroalbuminurie ( $\geq 300$  mg/g créatinine)

**Tableau 8** : la valeur moyenne de la vitamine D diffère entre les trois groupes ; mais cette différence reste à la limite de significativité.

	Albumine/créatinine < 30 mg/g nb=67	Albumine/créatinine $\geq 30$ <300 mg/g nb=36	Albumine/créatinine $\geq 300$ mg/g nb=17	P
Moyenne 25(OH)vitD (ng/ml)	11.3	8.73	9.79	0.05

### 3.3 Débit de filtration glomérulaire et statut de la vitamine D

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction du DFG calculé par la formule MDRD. Groupe 1 (stade 1): DFG  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (%), Groupe 2 (stade 2): DFG  $\geq 60$  et < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (%), Groupe 3 (stade 3): DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (%), (%). Les patients avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été exclus de l'étude

**Tableau 9** : Il n'existe pas de différence significative entre la vitamine D et les trois groupes.

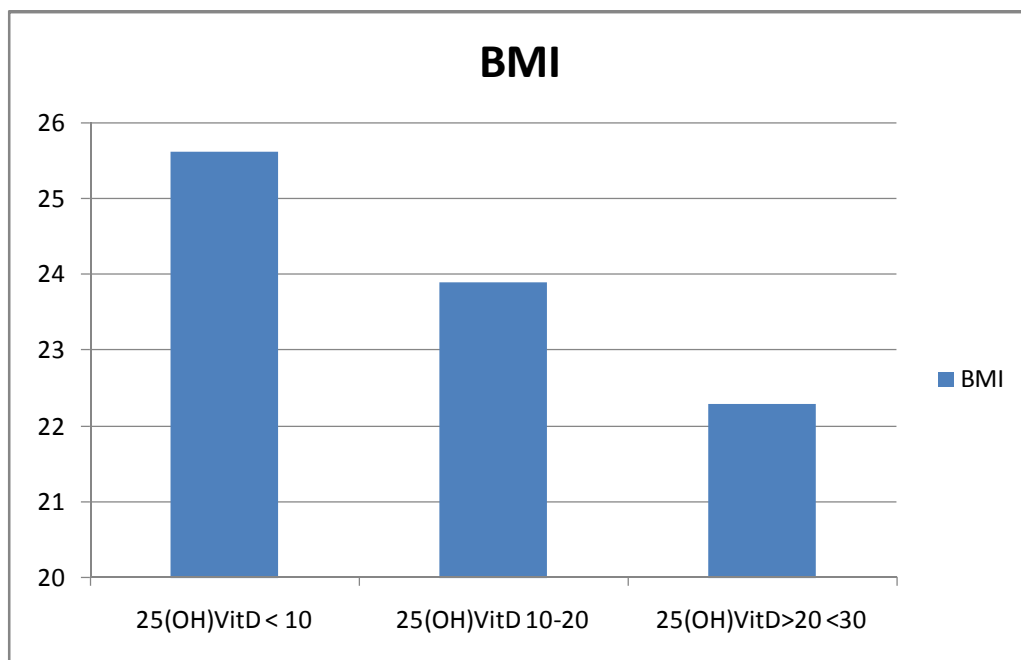
	DFG $\geq 90$ ml/min nb=150	DFG $\geq 60$ et < 90ml/min nb=39	DFG $\geq 30$ et <60 ml/min nb=14	P
Moyenne 25(OH)vitD (ng/ml)	10.59	10.96	9.3	NS

### 3.4 Tension artérielle et statut de la vitamine D

**Tableau 10** : la moyenne de la vitamine D est différente en fonction de la présence ou non d'hypertension artérielle, cette différence est à la limite de la significativité.

	<b>TA normale</b> Nb = 155	<b>HTA</b> Nb = 52	P
<b>Moyenne 25(OH)vitD (ng/ml)</b>	11.11 ± 5,62	8.76 ± 5,74	0,05

### 3.5 BMI et statut de la vitamine D



**Fig 15:** le statut de la vitamine D est significativement corrélé aux différentes valeurs du BMI (P=0.01).



*Discussion*

## **VI. DISCUSSION :**

Les dernières décennies ont été marquées par une progression de la prévalence des maladies chroniques, aux premiers rangs desquelles figurent le diabète et les maladies cardio-vasculaires.

De nombreux facteurs de risques modifiables ont été identifiés. La plupart d'entre eux ont trait au style de vie (alimentation et activité physique). Des études d'intervention portant sur ces deux composantes ont d'ailleurs démontré qu'il était possible de prévenir ou de retarder l'expression de ces maladies ou de leurs complications.

La recherche d'autres facteurs de risque modifiables se poursuit activement. Parmi les facteurs émergents ou candidats, figure la vitamine D.

Au-delà, de son rôle bien connu dans la régulation du métabolisme osseux et phosphocalcique. La vitamine D, est impliqué dans de nombreux processus concourant à la santé optimale, elle apparait comme un marqueur de santé global [100].

La vitamine D semble également jouer un rôle significatif dans la pathogénie des maladies cardio-métaboliques (syndrome métabolique, obésité, diabète, hypertension artérielle).

Plusieurs travaux ont ainsi rapporté une association entre le statut en vitamine D et le développement du diabète de type 2. La carence en vitamine D, diminue la sensibilité à l'insuline, la tolérance glucidique et la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques [101,102]. Tous ces facteurs pathogéniques peuvent favoriser l'apparition de diabète, même si les études d'interventions restent controversées[21].

Par contre la relation entre le statut en vitamine D et les différents paramètres cliniques et métaboliques des patients diabétiques de type 2 est moins bien étudiée, de même la relation entre le statut vitaminique D et les complications dégénératives du diabète de type 2 est moins bien connue.

Notre travail, s'est intéressé dans un premier temps à évaluer le statut vitaminique D de manière prospective chez 211 patients diabétiques de type 2 marocains, ayant consultés au service d'endocrinologie et de maladies métaboliques de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès. Puis dans un deuxième temps d'établir les corrélations entre le statut vitaminique et les différents paramètres cliniques et métaboliques des patients diabétiques.

Notre population se caractérise par un âge relativement jeune (moyenne d'âge de  $52.92 \pm 13.20$  ans), un ratio homme-femme de 1.41 et une durée de diabète de  $10,81 \pm 7.77$  ans. Ceci peut être expliqué par la vocation de l'hôpital recevant essentiellement les militaires et leurs familles. La moyenne de l'HbA1c est de  $9.85 \% \pm 2.96$ . L'hôpital Moulay Ismaïl est un hôpital régional, soignant les patients mal équilibrés drainés des différents bassins de dessert. Une fois équilibrés ces malades sont en général ré-adressés à leurs médecins généralistes traitants.

La valeur moyenne de la 25 (OH) vitamine D de notre population est de  $10.95 \pm 6.99$  ng/ml

98,11% de notre population (207 patients) présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Plus de la moitié (53.14% de la population : 110 patients) présente une carence en vitamine D (25 (OH) Vitamine D  $<10$  ng/ml). 46.86% de notre population (97 patients ) présentent un déficit en vitamine D (25OH vitamine D  $\geq 10$  et  $< 30$  ng/ml). Seul 04 patients (1,89%) présentent des taux optimaux de vitamine D (25OH vitamine D  $\geq 30$  ng/ml).

Les taux de 25 (OH) vitamine D dans notre population sont en accord avec d'autres résultats retrouvés dans d'autres études:

- Lee et al [103], ont ainsi montré que la concentration moyenne de 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de **11,2 ± 6,1 ng/ml** avec une prévalence du déficit en vitamine D de **85,9%**.
- Jung Re Yu et al [104], ont trouvé dans une population coréenne comprenant 276 patients diabétiques de type 2, une concentration moyenne de 25(OH) de **12,9 ± 0,4 ng/ml** avec une prévalence du déficit ou de la carence en vitamine D de **98%** (11% ont un taux de vitamine D entre 20 et <30 ng/ml et 87% ont un taux de vitamine D < 20 ng/ml). De plus la 25(OH) vitamine D est significativement plus basse chez les patients diabétiques comparativement au groupe contrôle (170 patients non diabétiques ; moyenne de la 25(OH) vitamine D de 15.4 ± 0.5 ng/ml ; p value <0.01 ; 20% des sujets ont un taux de vitamine D entre 20 et <30 ng/ml et 77% ont un taux de vitamine D < 20 ng/ml).
- Dans une autre étude japonaise[99], la concentration moyenne de 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de **17,0 ± 7,1 ng/ml**, et n'était pas statistiquement différente de la population générale (17.5 ± 3.6 ng/ml) avec une prévalence du déficit en vitamine D de **70,6%**.
- Nobécourt et al [105] retrouvent également dans une population française composée de 638 patients diabétiques, une carence en vitamine D (< 30 ng/ml) dans 93% des cas, sévère dans 20% des cas (25(OH)vitamine D < 10 ng/ml).

- Au contraire deux études menées aux Etats-Unis révèlent des valeurs moyennes de 25(OH) vitamine D plus élevées, 22,9 ng/ml et 22,3 ng/ml chacune [106,107].

Ces résultats suggèrent que les niveaux de 25OH vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 varient largement d'un pays à l'autre, et d'une ethnie à l'autre, et selon différents contextes.

De plus l'étude réalisée dans notre population a intéressé les saisons d'hivers et de printemps ce qui peut expliquer les taux franchement bas dans notre série.

A noter que les valeurs moyennes de la vitamine D sont de 10.87 en hivers et de 11.06 en printemps, Dans l'étude de Jung Re Yu et al, la moyenne des taux sériques de la 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 est différente en fonction des saisons (12.1 ng/ml l'hiver ; 12.4 ng/ml printemps, 14.8 ng/ml été, 12.8 ng/ml automne).

Dans un deuxième temps on a analysé les corrélations entre le statut en vitamine D et les différents paramètres cliniques et biologiques associés au diabète de type 2.

L'analyse de régression multiple après ajustement pour tous les facteurs (âge, sexe, BMI, ancienneté du diabète, HTA ainsi que ses différents paramètres pris indépendamment), identifie le sexe féminin, l'âge > 45 ans et un BMI > 25 Kg/m<sup>2</sup> comme facteurs indépendants et associés à la carence en vitamine D.

Le poids affecte la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration de cette vitamine dans les compartiments de masse grasse, ce qui explique la corrélation entre les taux sériques bas de la vitamine D et un BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> dans notre population.

Il est aussi connu que la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB diminue par l'âge. La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ce qui peut expliquer la corrélation négative entre le statut vitaminique et l'âge > 45 ans.

Enfin, certaines conditions d'exposition cutanée (durée d'exposition solaire, tranche horaire, habillement, utilisation d'écrans solaires), peut expliquer la prévalence élevée de la carence vitaminique dans le sexe féminin. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D peut ainsi être paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement est important, du fait d'un excès de protection. Pour assurer des apports en vitamine D corrects, on devrait s'exposer cinq à dix minutes bras et jambes tous les jours (entre 10 et 15 h 00: mieux pour la synthèse en vitamine D) au printemps, en été et en automne, toutefois il faut se méfier des risques de mélanomes sur certains terrains particuliers.

Dans notre étude, il n'existe par contre aucune corrélation entre le statut vitaminique D et l'équilibre glycémique, le bilan lipidique, les complications dégénératives et les différents traitements du diabète.

Certaines études avaient suggéré une corrélation entre le statut vitaminique et l'équilibre glycémique et les paramètres du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

- Ainsi Yu[104], note une relation significative en analyse multivariée entre les niveaux sériques bas de 25(OH) vitamine D et le mauvais équilibre glycémique apprécié par l'HbA1c ( $p < 0.05$ ), les taux élevés de: triglycérides

- (< 0.05), LDL cholestérol ( $p < 0.01$ ), fibrinogène sérique ( $p < 0.01$ ), ferritine ( $p < 0.01$ ). Par ailleurs les patients avec insuffisance rénale stade 3 ou macroalbuminurie avaient des taux sériques bas de 25(OH) vitamine D ( $p < 0.05$ ).
- De même Suzuki et al [99], dans une étude japonaise intéressant des patients diabétiques de type 2 avec une durée moyenne de diabète de 12 ans, retrouvent une corrélation entre les taux bas de vitamine D et des taux élevés d'HbA1c, la rétinopathie diabétique, et le type de traitement (traitement par insuline), ainsi que le nombre de complication microvasculaires.
  - Par ailleurs, une étude menée par Yilmaz [108] chez 171 patients diabétiques de type 2, les patients avec déficit en vitamine D (<20 ng/ml), ont une plus longue durée de diabète ( $p = 0,011$ ), un taux plus élevé de glycémie à jeun ( $p = 0,037$ ), de glycémie post-prandiale ( $p = 0,001$ ), d'HbA1c ( $p = 0,026$ ) et d'acide urique ( $p = 0,021$ ), la vitamine D n'est cependant pas associée au sexe, à l'âge, au BMI, au taux de HDL, de LDL, de créatinine, à l'HTA et au tabac.
  - Velayoudo et al [109], dans une population caribéenne de diabétique de type 2, notait une association significative entre le déficit en vitamine D et la PA diastolique, un taux de triglycérides (TG) plus élevé et un taux de HDL-CT plus bas ( $p < 0,05$ ) et l'obésité. Cette association persistait en analyse multivariée.
  - De plus les données de l'étude NHANES III [110], indiquent que des taux bas de 25(OH) vitamine D < 21 ng/l augmentent le risque d'hypertension artérielle, de diabète, d'obésité, d'élévation des taux des triglycérides, tous ces paramètres métaboliques sont associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

- Cependant, Les résultats de Lee [103], ne retrouvent aucune association entre les taux sériques de 25(OH) vitamine D et le taux HbA1c et les niveaux lipidiques dans une population de patients diabétiques de type 2.
- De même dans une étude menée par Joergensen et al [27], chez des patients diabétiques, le déficit sévère en vitamine D est indépendamment prédicteur de la mortalité de toute cause mais ne prédit pas le développement des complications microvasculaires oculaires et rénales.
- Sans oublier que les études de supplémentation en vitamine D n'ont pas mis en évidence de modifications de la glycémie [111], mais suggèrent que la conversion de l'intolérance au glucose en diabète pourrait être retardée.
- Ainsi Breslavsky et col [112], ont évalué l'impact d'une dose journalière de vitamine D de 1000UI/j pendant 1 an, sur l'équilibre glycémique, le taux d'adiponectine et de leptine chez 47 patients diabétiques de type 2. Après 1 an de traitement, les paramètres glucidiques (glycémie à jeun, hémoglobine A1C), les taux de leptine n'ont pas changé dans les deux groupes. Avec une tendance à l'augmentation de l'adiponectine mais qui n'atteint pas le seuil de significativité (p 0.065). Il faut toutefois noter que les taux sériques de 25(OH) vitamines D étaient restés sub-optimaux à la fin d'étude même s'ils étaient significativement différents du groupe contrôle (25(OH) vitamine D de départ  $11.8 \pm 10.9$  ng/ml, après 1 an de traitement  $17.6 \pm 11.5$  ng/ml).
- Al Daghri et al [113], ont également évalué l'impact d'une supplémentation vitaminique D3 (2000 UI/j) pendant 18 mois. Les taux sérique de 25(OH) des patients diabétiques de type 2, se sont améliorés en restant sub-optimaux. Cette supplémentation n'a pas amélioré les paramètres glycémiques, mais s'est accompagnée d'une amélioration du bilan lipidique et l'index HOMA  $\beta$  (d'insulinorésistance), particulièrement dans la population féminine.

Si l'on considère que la majorité de nos patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D, et que les patients avec des taux optimaux de vitamine D n'ont pas été représentés. Plus d'études seront donc nécessaires incluant des patients avec des taux optimaux de la vitamine D, pour pouvoir comparer et conclure sur la relation entre le statut vitaminique et les différents paramètres du patient diabétique de type 2.

Notre étude a certaines limites. Premièrement elle s'est limitée à des patients diabétiques déséquilibrés consultant à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès, et donc elle n'est pas représentative de la population diabétique marocaine.

Deuxièmement, elle n'a pas comporté de groupe contrôle, en fait une autre étude serait souhaitable pour recueillir les données dans la population non diabétique, consultant à l'hôpital pour bilan de santé. De plus elle n'a concerné que les patients diabétiques ayant consulté pendant les saisons d'hiver et de printemps, l'étude se poursuit pour la saison été et automne.

Nous n'avons pas précisé dans notre étude : la durée d'exposition solaire, l'utilisation d'écrans solaires, ni l'exercice d'activités physiques qui peuvent expliquer la variabilité des taux de 25(OH) vitamine D.

De même nous n'avons pas réalisé de densité minérale osseuse dans notre population, celle-ci pouvant être influencée par les taux bas de 25(OH) vitamine D.



*Conclusion*

## **VII. CONCLUSION**

La prévalence élevée de la carence et du déficit en vitamine D chez les patients diabétiques est alarmante, elle prédomine essentiellement chez les femmes, âgées et obèses.

Des mesures de sensibilisation et de prévention dans cette population devraient être menées.



*Résumés*

## RESUME

**Titre: Le statut de la vitamine D chez le patient diabétique de type 2**

**Auteur: ALILOU ISMAIL**

**Mots clés: Vitamine D, diabète de type 2, corrélation avec paramètres cliniques, biologiques**

La relation entre diabète et statut de la vitamine D soulève plusieurs controverses, nous avons mené une étude pour évaluer cette relation.

Il s'agit d'une étude prospective intéressant 211 patients atteints de diabète de type 2 ayant consultés au service d'endocrinologie et de maladies métaboliques de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Nous avons évalué le statut de la vitamine D chez ces patients, ainsi que la relation entre le taux sérique de la vitamine D et les différents paramètres cliniques et biologiques:

- Cliniques: Age, sexe, BMI, TA, complications du diabète et traitement
- Biologiques: glycémie, HbA1c, fonction rénale, bilan lipidique, bilan hépatique, CRP, acide urique

98.11% des patients diabétiques présentent un déficit ou une carence en vitamine D (25(OH)VitD<10ng/ml: 110 patients (53.39 %) ; 25(OH)VitD entre 10-20ng/ml: 75 patients (35.92%) ; 25(OH)VitD>20ng/ml et <30ng/ml: 22 patients (10.68%)).

Il existe une corrélation positive entre les taux sériques de vitamine D et le sexe masculin, le tabac. Et une corrélation négative avec la durée du diabète, le BMI. Cette corrélation est à la limite de la significativité pour l'âge, l'HTA et l'excrétion urinaire d'albumine.

Dans une analyse de régression logistique multivariée : Le sexe féminin, l'âge>45 ans et le BMI>25Kg/m<sup>2</sup> étaient indépendamment associés à une carence en vitamine D chez les patients TD2M.

Les résultats de la présente étude montrent que la carence et le déficit en vitamine D sont très fréquents dans la population marocaine diabétique, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 45 ans et obèses, sans relation significative avec les différents paramètres métaboliques et les complications diabétiques.

## **SUMMARY**

**Title: The status of vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus**

**Keywords : Vitamin D, type 2 diabetes mellitus, correlation with clinical and biological parameters**

**Author: Alilou ismail**

The relationship between diabetes and vitamin D status raises several controversies, we conducted a study to assess this relationship.

It is a prospective study concerning 211 patients with type 2 diabetes mellitus who consulted the service of Endocrinology and Metabolic Diseases of Moulay Ismail military hospital in Meknes. We evaluated the status of vitamin D in these patients, and the relationship between serum vitamin D and various clinical and biological parameters:

-Clinics: Age, sex, BMI, BP, diabetes complications and treatment.

- Biological: blood glucose, HbA1c, renal function, liver function tests, lipid profile, CRP, uric acid.

98.11% of diabetic patients have a deficit or a deficiency of vitamin D (25 (OH) VitD <10ng/ml: 110 patients (53.39%), 25 (OH) VitD between 10-20ng/ml: 75 patients (35.92%) , 25 (OH) VitD > 20ng/ml and <30ng/ml: 22 patients (10.68%)).

There is a positive correlation between serum vitamin D and male sex, tobacco. And a negative correlation with the duration of diabetes, BMI. This correlation is at the limit of significance for age, hypertension, and urinary albumin excretion.

In a multivariate logistic regression: The female sex, age > 45 years and BMI > 25kg/m<sup>2</sup> were independently associated with vitamin D deficiency in patients T2DM.

The results of this study show that deficiency and vitamin D deficit is very common in diabetic Moroccan population, particularly among women aged over 45 and obese, with no significant relationship with the various metabolic parameters and diabetic complications .

## ملخص

العنوان: مستوى الفيتامين (د) عند مرضى السكري من النوع 2

الكاتب: عليو إسماعيل.

الكلمات الأساسية: فيتامين(د) - مرض السكري من النوع 2 - الارتباط مع العلامات السريرية و البيولوجية.

العلاقة بين مرض السكري و مستوى الفيتامين (د) يشوبها الغموض، أجرينا دراسة لتقييم هذه العلاقة.

لقد قمنا بدراسة تقييمية شملت 211 من مرضى السكري من النوع 2، والذين قاموا بالكشف في قسم الغدد الصماء و الأمراض الاستقلابية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس. من خلالها قمنا بتقييم مستويات الفيتامين (د) عند هؤلاء المرضى و كذلك علاقتها مع مجموعة من المعايير السريرية و المخبرية :

- السريرية: العمر، الجنس، مؤشر كتلة الجسم، الضغط الدموي، و مضاعفات مرض السكري و العلاج.

- البيولوجية: مستوى السكر في الدم، نسبة الهيموكلوبين السكري، وظيفة الكلي و الكبد، مستوى الدهون و البروتين (ج) المتفاعل و حمض اليوريك.

98,11% من مرضى السكري لديهم عجز أو نقص في الفيتامين (د) (ف. د)  $UI10 >$  : 110 مريض (53.39 % ) و ف. د) بين  $UI 10$  و  $UI 20$  : 75 مريض (35.9%) و ف. د) أكثر من  $UI 20$  : 22 مريض (10.68 %).

هناك علاقة إيجابية بين فيتامين (د) في مصل الدم و الذكورة و التبغ و علاقة سلبية مع مدة مرض السكري و مؤشر كتلة الجسم. و هذه العلاقة جد محدودة مع العمر ، الضغط الدموي و الإفرازات البولية للزلال.

في الدراسة الحاسوبية المتعددة المتغيرات: جنس الإناث و العمر  $< 45$  سنة و مؤشر كتلة الجسم  $< 20UI$  ارتبطت بشكل مستقل مع نقص فيتامين (د) عند هؤلاء المرضى:

نتائج هذه الدراسة تظهر أن عجز أو نقص فيتامين (د) هو أمر شائع جدا عند مرضى السكري المغاربة لاسيما بين النساء فوق سن 45 سنة و اللواتي يعانون من السمنة مع عدم وجود دلالة إحصائية مع مختلف العلامات الاستقلابية و مضاعفات السكري.



*Références*

- [1] **J.-C. Guillard.** Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie-Nutrition 2009:1-21 [Article 10-540-A-10].
- [2] **Jean-claude Souberbielle.** Actualités sur la vitamine D. cahiers de nutrition et de diététique ; 2013 /48,63-74
- [3] **Lui PT et al ;** Science 2006 ; 311 :1770-1773
- [4] **C. Cormiera, M. Courbebaisse, E. Maurya, E. Thervet, J.-C. Souberbielle.** Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire ; Journal des Maladies Vasculaires (2010) 35, 235—241
- [5] **E. Cavalier A, P. Delanaye B, J.-C. Souberbielle C, R.-P. Radermecker** Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? Diabetes & Metabolism ; DVolume 37, Issue 4, September 2011, Pages 265—272
- [6] **Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T.** La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). Presse Med. 2011; ]40: 673–682
- [7] **Heaney, J** Am coll nutr, 2003;22. P:142-146
- [8] **Holick et al.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 0: jc.2004-2364v1
- [9] **Vitamine D :** dosage et supplémentation. Ostéoporose monographie. La revue du praticien 2012 ; 62: 206-207
- [10] **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72:690-3 [Erratum in: Am J Clin Nutr 2003;77:1342].

- [11] **Reis JP, Von Mühlen D, Miller ER 3rd.** Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008;159:41-8.
- [12] **Foroughi NG, Luan J, Cooper A, et al.** Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57:2619-25.
- [13] **Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al.** Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: Mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002;95:787-96.
- [14] **Schlienger JL, Luca f, Griffon C.** Déficit en vitamine D et risqué de diabète. *Médecines des maladies métaboliques* 2010 ; 4 : 558-562.
- [15] **Pittas AG, Dawson-Hughes B.** Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:425-9.
- [16] **Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, et al.** Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175-8.
- [17] **Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
- [18] **Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.

- [19] **Zipitis CS, Akobeng AK.** Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
- [20] **Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, et al; IMDIAB Group.** The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006;23:920-3.
- [21] **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.
- [22] **Liu S, Song Y, Ford ES, et al.** Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:2926-32.
- [23] **Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP.** Vitamin D and type 2 diabetes mellitus : Where do we stand? *Diabetes Metabolism* 2011. 37: 265-272.
- [24] **Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al.** Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008; 24(1): 27–32.
- [25] **Clifton-Bligh RJ, McElduff P & McElduff A.** Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25(6): 678–684.
- [26] **Rudnicki PM & Molsted-Pedersen L.** Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40(1): 40–44.

- [27] **Joergensen C et al.** Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 ; 33 : 2238-43.
- [28] **Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving H-H, Rossing P.** Vitamin D Levels, microvascular complications, and Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2011 ; 34:1081 –1085.
- [29] **Autier P, Gandini S.** Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- [30] **Nkembe CA, Myara J, Helft G, Blacher J.** Vitamine D et risqué cardiovasculaire. *Médecine des maladies métaboliques* 2009 ; 3 : 247-250
- [31] **Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC.** Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *Journal des maladies vasculaires* 2010 ; 35 : 235-241.
- [32] **Parkera J, Hashmia O, Duttonb D, Mavrodarisa A, Strangesa S, Kandalab N-B, Ailee C, Franco O-H;** Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 65 (2010) 225–236
- [33] **Phan O, Burnier M.** Vitamine D et hypertension : quel lien ? *Rev Med Suisse* 2007;3:2022-4, 2025.
- [34] **Achinger SG, Ayus JC.** The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl* 2005;(95):S37-S42.

- [35] **Forman JP, Giovannuci E, Holmes MD, et al.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
- [36] **Li YC, Kong J, Wei M, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- [37] **Xiang W, Kong J, Chen S, et al.** Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice:
- [38] **Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J.** Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-94.
- [39] **Zittermann A.** Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Moc Biol* 2006;92:39-48.
- [40] **Rostand SG.** Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
- [41] **Gloth FM 3rd, Tobin JD.** Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatric Soc* 1995;43:822-8.
- [42] **Krause R, Burhring M, Hopfenmuller W, et al.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
- [43] **Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C.** Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633—7.

- [44] **Witham MD, Nadir MA, Struthers AD.** Effect of vitamin D on blood pressure a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948—54.
- [45] **Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA.** Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol* 2010;2010:579640.
- [46] **Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG.** 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1996;9:1557—88.
- [47] **Sellés J, Bellido T, Boland R.** Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Moll Cell Cardiol* 1994;26:1593—9.
- [48] **Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV.** Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:350—9.
- [49] **Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al.** Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16810—5.
- [50] **Tishkoff D, Nibbelink K, Holmberg K, Dandu L, Simpson R.** Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008;149:558—64.

- [51] **Testa A, Mallamaci F, Benedetto F, Pisano A, Tripepi G, Malatino L, et al.** Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts LVH progression in end stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:313—9.
- [52] **Marco MP, Craver L, Betriu A, Fiblia J, Fernández E.** Influence of vitamin D receptor gene polymorphism on mortality risk on hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:965—94.
- [53] **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017—29.
- [54] **Sun X, Zemel MB.** Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of adipokine expression. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:340—8.
- [55] **Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC.** Analogs of 1 alpha 25- dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:59—66.
- [56] **Sigmund CD.** Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D(3). *J Clin Invest* 2002;110:155—6.
- [57] **Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D.** Calciumindependent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170—9.
- [58] **Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al.** Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.

- [59] **Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgard P, Svensson SE.** Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1126—32.
- [60] **Hagström E, Helleman P, Larson T-E, Ingelson E, Bergland L, Sandström J, et al.** Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765—71.
- [61] **Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT.** Calcium and 1-alpha 25 dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005;35:217—24.
- [62] **Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al.** Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060—7.
- [63] **Canning MO, Grotenhuis K, deWit H, Ruwhof C, Drexhage HA.** 1- alpha 25 dihydroxyvitamin D3 hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001;145:351—7.
- [64] **Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL, et al.** Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291: 315—22.
- [65] **Tan X, Wen X, Liu Y.** Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NFkappaB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1741—52.

- [66] **Guijarro C, Egido J.** Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59:415—24.
- [67] **Pacini S, Punzi T, Gulisano M, Boddi V, Aterini S, Amato M, et al.** Vitamine D receptor alleles and creactive protein in hemodialysis patients. *Ital J Anat Embryol* 2008;113:55—62.
- [68] **Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, Kubodera N, Okano T.** 22-Oxa-1alpha 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis* 2005;2: 1044—54.
- [69] **Bao BY, Yeh SD, Lee YF.** 1alpha 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancer cell invasion via modulation of selective proteases. *Carcinogenesis* 2006;27:32—42.
- [70] **Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, Baxter BT, Starcher BC, Vyavahare NR.** Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation* 2004;110:3480—7.
- [71] **Saggese G, Frederico G, Balestri M, Toniolo A.** Calcitriol inhibits the PHA-induced **production** of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leucocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J Endocrinol Invest* 1989;12:329-35.
- [72] **Rigby WF, Denome S, Fanger MW.** Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987;79:1659-64.

- [73] **Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al.** Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-63.
- [74] **Zittermann A, Koerfer R.** Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008;29:423-32.
- [75] **Zittermann A., Koerfer R.** Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:752-7.
- [76] **Zittermann A.** Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
- [77] **Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M.** Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clinical Nutrition xxx (2013) 1e6* in press
- [78] **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503—11.
- [79] **Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB.** 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174—80.
- [80] **Martins D, Wolf M, Pan D, et al.** Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.

- [81] **Nagpal J, Pande JN, Bhartia A.** A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009;26: 19—27.
- [82] **Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Velioglu Ogunc A, Yuksel M, et al.** Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;40:23—30.
- [83] **McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V.** Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984;36:94—100.
- [84] **Lemmilä S, Saha H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A.** Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18:404—10.
- [85] **Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, et al.** Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:73—81.
- [86] **Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, et al.** Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c21—9.
- [87] **Coratelli P, Petrarulo F, Buongiorno E, Giannattasio M, Antonelli G, Amerio A.** Improvement in left ventricular function during treatment of hemodialysis patients with 25-OHD3. *Contrib Nephrol* 1984;41: 433—7.

- [88] **Grimes DS.** Are statins analogues of vitamin D. *Lancet* 2006;368:83—6 [Review].
- [89] **Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D.** *Am J Cardiol* 2007;100:1329.
- [90] **Lee P, Greenfield JR, Campbell LV.** Vitamin D insufficiency — a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 71: 154—5.
- [91] **Hsia J, Heiss G, Ren H, et al; Women’s Health Initiative Investigators.** Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54 [Erratum in: *Circulation* 2007;115:e466].
- [92] **Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al.** Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
- [93] **Li YC.** Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2010;78:134-9.
- [94] **De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS.** 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):69-77.
- [95] **Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C.** Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009 Jan;75(1):88-95.

- [96] **Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R.** Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008 Aug; 52(2): 249-55.
- [97] **Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al.** Antiproteinuric effect of oral **paricalcitol** in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:2823–2828
- [98] **de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al.** Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543–1551
- [99] **Dickde zeeuw, Lancet, Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes, 2010; 376; 9752-1543 - 1551**
- [100] **Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al.** Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J* 2006;53:503–510
- [101] **Hintzpeter B, Mensink GB, Theirfelder W, et al .**vitamine D status and health correlates among German adults . *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1079-89
- [102] **Alemzadeh R,Kichler J,BabarG, Calhoum M** Hypovitaminosis D in obese children and adolescent:relationship with adiposity,insulin sensitivity, ethnicity and season. *Metabolism* 2008;57:183-91

- [103] **Chonchol M, Scragg R.** 25hydroxyvitaminD, insulin resistance, and kidney function in the third national health and nutrition examination survey. *Kidney Int* 2007;71:134-9
- [104] **Lee JI, Oh SJ, Ha WC, kwon HS, Sohn TS, Son HS, et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes ; *Diabetes Res Clin Pract* 2011;96:614-5
- [105] **Jung Re Yu, Sang Ah Lee, Jae-Geun Lee,** Gil Myeong Seong, Seong Joo Ko, Gwanpyo Koh, Mi-Hee Kong<sup>1</sup>, Keun-Young Park<sup>2</sup>, Byung-Joon Kim<sup>2</sup>, Dong-Mee Lim<sup>2</sup> and Dae Ho Lee. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2012;p:108-115
- [106] **E. Nobécourt, M. Diedisheim, A. Radu, M. Rotariu, C. Boitard, M. Laromiguière , E. Larger .** P95 Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. EM/Consult .
- [107] **Kos E, Lizek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P.** The effect of metformin therapy on Vitamin D and B12 levels in patients with diabetes mellitus type 2. *Endocrine Practice*2011:1-16.
- [108] **Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al.** Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012;18:185-93.
- [109] **Hakki Yilmaz a,\* , Mustafa Kaya b, Mustafa Sahin a, Tuncay Delibasi a.**Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients?; *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 6 (2012) 28–31

- [110] **F.-L. Vélayoudom-Céphise a, L. Larifla a, J.-P. Donnet b, S. Maimaitiming c, J. Deloumeaux a,**  
A. Blanchet a, C. Massart d, N. Munoz-Bellili c, S. Merle a, R. Chout a, F. Bonnet e, L. Foucan a. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2. diabetes *Diabetes & Metabolism* 37; 2011: 540–545
- [111] **Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771–4.
- [112] **J.-L. Schlienger, F. Luca, C. Griffon.** Déficit en vitamine D et risque de diabète ; *Vitamin D deficiency and diabetes risk;2010 page:558*
- [113] **Breslavsky a, J. Frand b, Z. Matas c, M. Boaz d,g, Z. Barnea e, M. Shargorodsky f,g.** Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clinical Nutrition* xxx (2013) 1-6.
- [114] **Nasser M Al-Daghri, Khalid M Alkharfy, Abdulaziz Al-Othman, Emad El-Kholie, Osama Moharram, Majed S Alokail, Yousef Al-Saleh, Shaun Sabico.** Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study; Al-Daghri et al, *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:85

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



**مستوى الفيتامين (د)  
عند مرضى السكري من النوع 2**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: اسماعيل عليلو**

المزداد في: 23 دجبر 1988 بفاس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** فيتامين (د) - مرضى السكري من النوع 2 - الارتباط مع المعلمات السريرية و البيولوجية.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: يوسف بامو

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

مشرف

السيدة: سومية الصافي

أستاذة في أمراض الغدد الصماء

السيدة: حسناء حسيكو

أستاذة في أمراض المفاصل

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: لحسين بالوش

أستاذ في الكيمياء الإحيائية