



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



VITAMINE D ET DIABETE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Damoune Ikram

Née le 14/09/85 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES

METABOLIQUES

Sous la direction de :

Professeur El Ouahabi Hanane

Session Mai- Juillet 2017

PLAN

INTRODUCTION	4
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	6
I. Formes de la vitamine D	7
II. Sources de la vitamine D	8
III. Synthèse de la vitamine D	9
IV. Métabolisme vitamine D	10
V. Catabolisme.....	12
VI. Stockage	13
VII. Mécanismes de régulation	13
VIII. Toxicité	15
IX. Rôles physiologiques de la vitamine D	16
Vitamine D et diabète.....	18
I. Vitamine D et diabète de type 1	19
II. Vitamine D et diabète de type 2	21
1. Vitamine D et insulinosécrétion	21
2. Vitamine D et insulino-résistance	21
3. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2	22
4. Vitamine D et obésité	23
5. Vitamine D et risque cardiovasculaire.....	25
OBJECTIF DU TRAVAIL	28
MATERIEL ET METHODES	30
RESULTATS	33
DISCUSSION	45
RESUME	60
CONCLUSION	58
Bibliographie	60

Liste des tableaux et des figures :

- Figure 1 :** Formule développée plane de la vitamine D2 ou ergocalciférol
- Figure 2 :** Formule développée plane de la vitamine D3 ou cholécalciférol
- Figure 3 :** Photolyse du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D3 dans la peau sous l'influence d'UVB
- Figure 4 :** métabolisme de la vitamine D
- Figure 5 :** catabolisme de la vitamine D
- Figure 6 :** Rôles de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique
- Figure 7 :** Effets néphroprotecteurs de la vitamine D
- Figure 8 :** Facteurs de risque cardio-vasculaire dans notre population
- Figure 9 :** Complications dégénératives dans notre population
- Figure 10 :** Traitement du diabète dans notre population
- Figure 11:** stades de l'insuffisance en vitamine D
- Tableau I :** Apports nutritionnels conseillés en vitamine D (UI/j)
- Tableau II :** Sources alimentaires de vitamine D
- Tableau III :** caractéristiques de la population
- Tableau IV :** corrélation entre les caractéristiques de la population et les différents stades de la vitamine D
- Tableau V :** corrélation entre les différents paramètres biologiques, dégénératives et stade de la vitamine D
- Tableau VI :** comparaison de nos résultats avec les autres séries

INTRODUCTION

La vitamine D est connue et étudiée depuis de nombreuses années pour son rôle majeur dans l'homéostasie phospho-calcique qui contribue au développement et au maintien de la minéralisation osseuse.

Depuis quelques années, elle occupe une place importante dans les thématiques de recherche et la littérature scientifique s'enrichit chaque jour de nouvelles données la concernant. De nombreux travaux ont montré que la vitamine D a de nombreuses actions extra-osseuses, lui conférant ainsi un rôle important dans plusieurs pathologies parmi celles-ci, le diabète qui a suscité un intérêt particulier pour le rôle du déficit en vitamine D et la pathogénie du diabète et la survenue de complications.

Dans ce contexte, il a été évoqué un lien entre la vitamine D et le diabète de type 2. En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 2.

Cette notion récente permet une ouverture vers de nouvelles stratégies dans le traitement du diabète. Le diabète devient un véritable fléau dans le monde d'où il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement de cette pathologie.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I. Formes de la vitamine D :

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes :

La première est la vitamine D2, dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol (Fig. 1). Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D

La deuxième forme est la vitamine D3 ou cholécalciférol (Fig 2), synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments).

Les vitamines D2 et D3 ont des activités différentes suivant les espèces animales. En revanche leur activité est similaire chez l'homme. Ainsi sous le terme de « vitamine D » sont regroupées les vitamines D2 et D3 pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme [1].

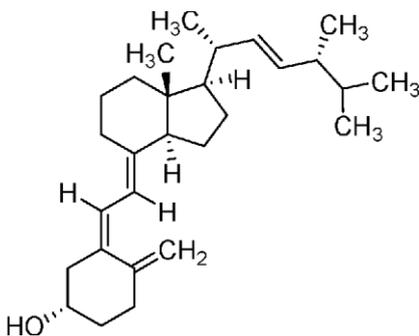


Figure 1 : Formule développée plane de la vitamine D2 ou ergocalciférol.

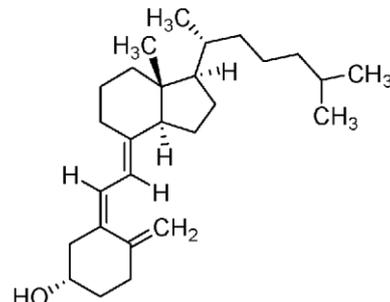


Figure 2 : Formule développée plane de la vitamine D3 ou cholécalciférol.

II. Sources de la vitamine D :

La vitamine D de notre organisme provient pour les deux tiers d'une synthèse endogène et pour un tiers d'un apport exogène. Donc, contrairement aux autres vitamines, la source majeure de vitamine D n'est pas alimentaire [1].

En France, il a été constaté que l'alimentation n'apporte que de 2 à 4 μ g/j de vitamine D, soit 80 à 160 UI/j [2]. Or, les besoins d'un adulte sont, à ce jour, estimés en moyenne à 10 μ g/j, soit 400 UI/j. Dans le tableau I sont indiqués les apports conseillés en vitamine D selon les tranches d'âge [3].

Tableau I : Apports nutritionnels conseillés en vitamine D UI/j [3].

Tranches d'âge	Apports conseillés
Nourrissons	20-40
Enfants 1-3 ans	10-20
Enfants 4-12 ans	5-15
Adolescents 13-19 ans	5-15
Adultes	5-15
Personnes âgées	10-20
Femmes enceintes et	10-25

La plupart des aliments sont pauvres en vitamine D. Les sources alimentaires principales sont les poissons gras et, à un moindre degré, certaines viandes dont le foie d'animaux d'élevage, le beurre et les œufs (tableau II) [4].

Tableau II : Sources alimentaires de vitamine D [4]

Produits	µg/
Huile de foie de morue	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard	10-20
Sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
Anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
Truite de rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
Rouget, foie de génisse et d'agneau champignons, beurre, jambon, lard, pâté,	0,6-1,5

Cependant, depuis 2001 l'ajout de vitamine D est autorisé dans le lait et produits laitiers frais de consommation courante. Ces sources peuvent donc fournir un appoint non négligeable aux personnes ne consommant par exemple peu de poissons gras [1].

III. Synthèse de la vitamine D :

La vitamine D est principalement d'origine endogène, synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme.

Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D s'accumule dans la peau et subit une réaction de photolyse sous l'action des rayonnements solaires Ultra-Violets (UV à 290-310 nm), qui produit de la prévitamine D.

Cette dernière s'isomérisse spontanément en vitamine D₃, qui libérée de la membrane plasmique rejoint la circulation sanguine. Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Etant une molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux ce qui prolonge sa demi-vie de 2 mois. [5,6]

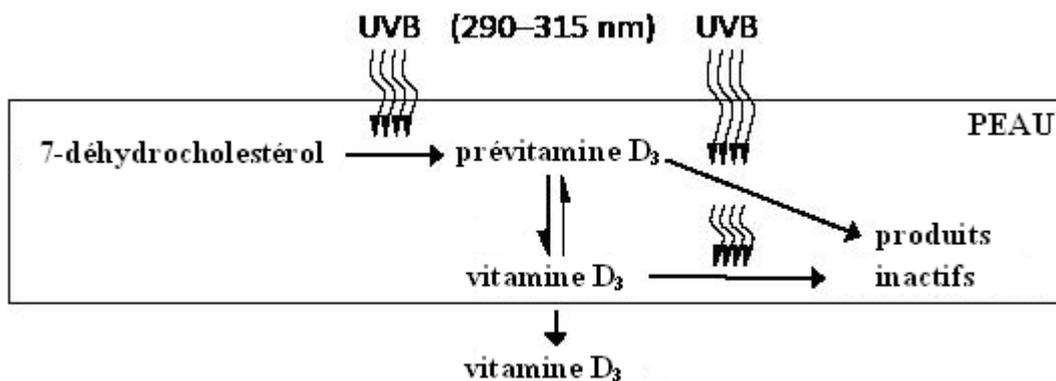


Figure 3 : Photolyse du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D₃ dans la peau sous l'influence d'UVB [7]

IV. Métabolisme vitamine D :

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation normale ou par supplémentation, la vitamine D (D₂ ou D₃) est transportée dans le sang par une protéine porteuse (vitamin D Binding Protein ou DBP) jusqu'au foie où elle subit une première hydroxylation sur le carbone 25 donnant la 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol (25(OH)D).

Cette 25(OH)D circule dans le sang (par la DBP) avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 4 semaines. Elle est la forme de réserve de la vitamine D, se localisant principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle.

Le calcidiol subit ensuite une deuxième hydroxylation au niveau des reins en 1,25(OH)₂D ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D. Cette transformation se fait plus précisément au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux, grâce à la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase. Cette enzyme est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : CYP27B1.

Au niveau de ce tubule contourné proximal le calcitriol induit un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase.

Une production extra-rénale de calcitriol existe mais celui-ci ne participe pas

au pool circulant. Il contribue plutôt à un apport local pour des cellules cibles proches des reins correspondant à un système de sécrétion autocrine/paracrine.

La production quotidienne chez l'homme de la 1,25(OH)₂D est estimée entre 0,3 et 1 µg/j, avec une demi-vie dans le sérum d'environ 4 heures [2,5].

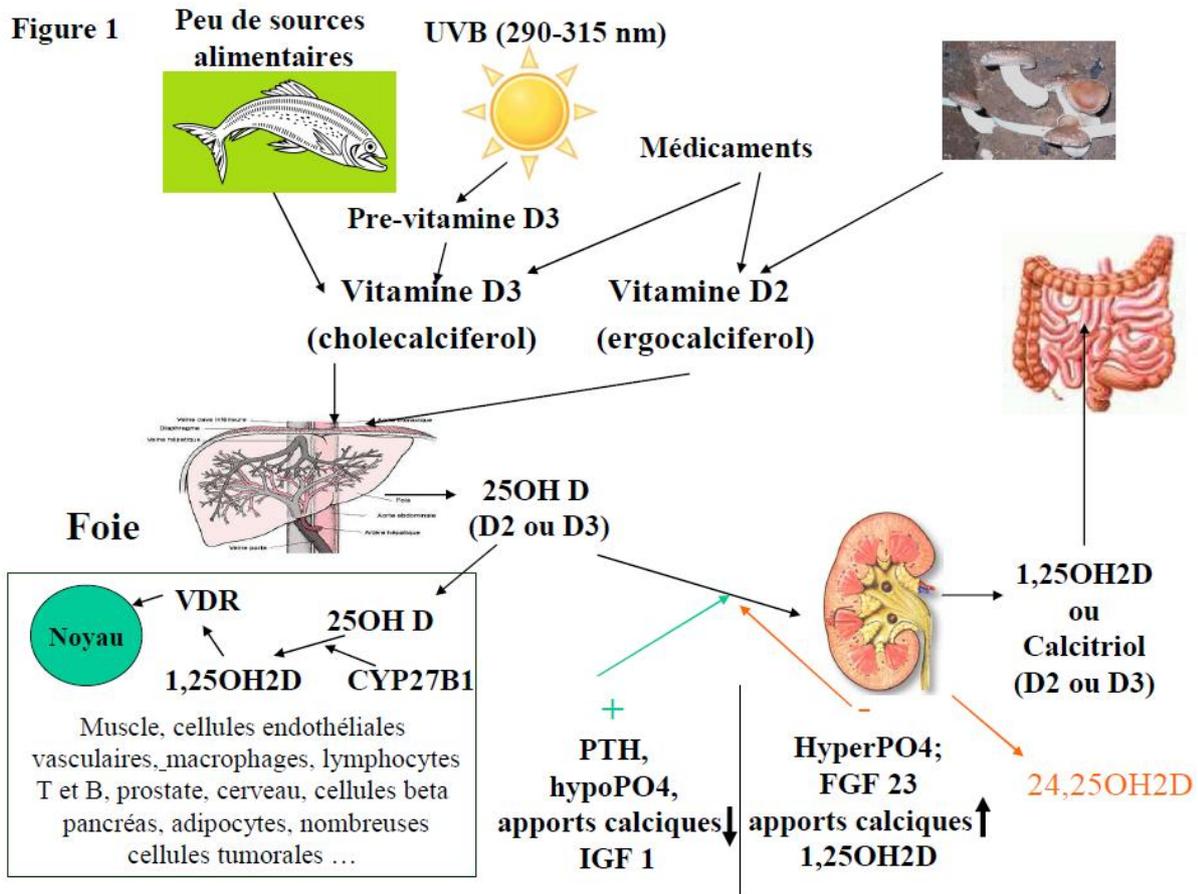


Figure 4 : métabolisme de la vitamine D [8].

V. Catabolisme

Le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale [2]

En situation d'exposition intense au soleil, l'excès de prévitamine D et de vitamine D₃ formées est transformé en produits inactifs. Ainsi il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition intense ou prolongée au soleil [2,5].

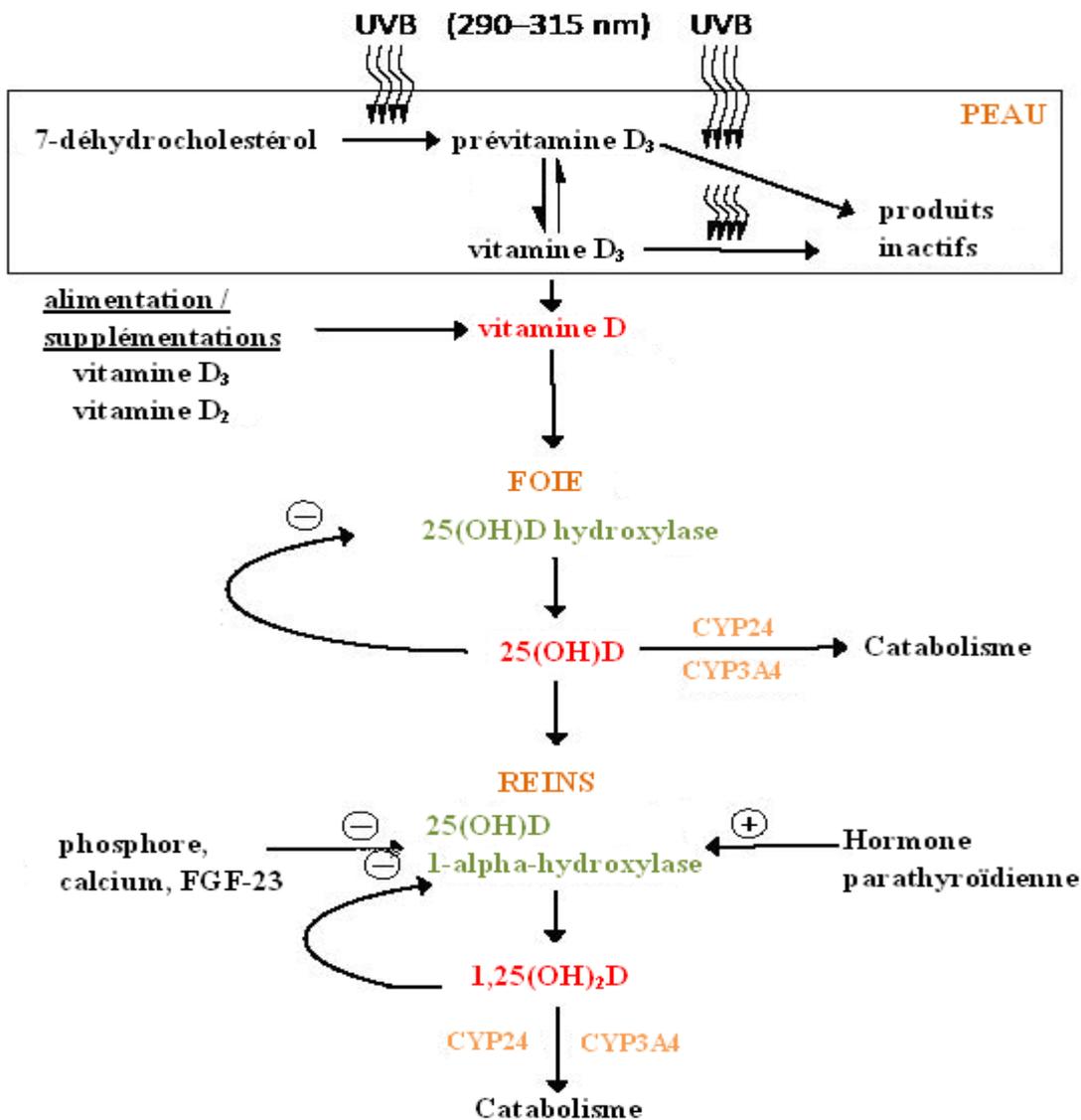


Figure 5 : catabolisme de la vitamine D [9]

VI. Stockage

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25 OHD. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple).

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol (D3) qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) tandis que la 25 OHD qui représente 35 % de la vitamine D de l'organisme possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) [10]

C'est la 25OHD qui représente le stock de vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme.

VII. Mécanismes de régulation

C'est au niveau de l'enzyme **1 α -hydroxylase** rénale que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active.

L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme : [11]

- la **PTH** (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase et donc la conversion de la 25 OHD en 1,25 (OH) 2 D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes.
- la **calcitonine** stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase et celle de PTH.
- l'**hypocalcémie** et l'**hypophosphatémie** stimulent l'expression de la 1 α -hydroxylase. A l'inverse l'**hypercalcémie** et l'**hyperphosphatémie** l'inhibe.

- **le FGF23** (Fibroblast Growth Factor) qui est un facteur libéré par l'os en croissance, témoin d'un climat phospho-calcique satisfaisant, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24 -hydroxylase. De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de $1,25$ (OH) $_2$ D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte.
- **le taux de $1,25$ (OH) $_2$ D** circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1α -hydroxylase et stimule la 24 -hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration. .
- **d'autres hormones** stimulent la production de $1,25\text{OH}_2\text{D}$ (insuline, prolactine, hormone de croissance).

VIII. Toxicité

Un surdosage en vitamine D peut avoir comme conséquences cliniques : asthénie, nausées et vomissements, anorexie, polyurie, polydipsie, déshydratation, céphalées, vertiges, troubles du comportement, lithiase calcique, hypertension, calcifications artérielles, insuffisance rénale¹⁸. Elle a été décrite avec la vitamine D de synthèse. [12]

Au niveau biologique, l'hypervitaminose D est responsable d'une tendance à l'hypophosphatémie et à l'hypercalcémie, qui elle-même engendre une baisse de la sécrétion de PTH. Cette hypoparathyroïdie sera responsable d'une hypercalciurie, puis de calculs rénaux³⁶. A un degré plus important, il existe un risque d'hypercalcémie mais celle-ci n'apparaît que dans des cas extrêmes et vraisemblablement pas à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 130 ng/ml (soit plus de 4 fois la norme actuellement recommandée par les experts).[13]

Le seuil sérique de toxicité ne fait pas l'objet de consensus. Il est estimé entre 220 et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de 25(OH)D²². De même, la dose minimale ingérée toxique chez l'adulte n'est pas sûre et elle est probablement égale à 4 000 à 10 000 UI par jour pendant plusieurs mois.

Chez le nouveau-né, il y a un risque au-delà d'une prise quotidienne supérieure à 50µg par jour soit 2000UI (erreur de dosage des gouttes dans le biberon), où elle se traduit par un bombement douloureux des fontanelles.^{37,38} Chez l'enfant elle entraîne une perte d'appétit, une soif intense, de la diarrhée et une polyurie.

Le traitement de l'hypervitaminose comporte l'arrêt de la vitamine D, la diminution de des apports calciques, l'hydratation et l'administration éventuelle de glucocorticoïdes. [14]

IX. Rôles physiologiques de la vitamine D :

Rôle osseux :

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie.

Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) [2] auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes

Une simple insuffisance en vitamine D n'entraîne pas de trouble de la minéralisation osseuse mais peut induire indirectement un remodelage osseux, stimulé par l'élévation de la PTH en réponse à l'hypocalcémie chronique, contribuant à long terme à l'ostéoporose [15].

Rôle extra osseux :

De multiples études récentes [16,17] suggèrent que la supplémentation en vitamine D serait associée à une réduction de la mortalité, en ayant des effets bénéfiques potentiels sur le risque de survenue de cancer, de maladies inflammatoires, auto-immunes, cardiovasculaires et de dépression. Ces effets extra-osseux de la vitamine D s'expliquent, théoriquement, par :

- la présence de nombreux récepteurs de la vitamine D sur des sites multiples et variés (cerveau, colon, muscle entre autres),
- le fait que la vitamine D contrôle l'expression de plus de 200 gènes, dont des gènes régulant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules.
- le fait que la vitamine D soit un puissant immuno-modulateur in vitro

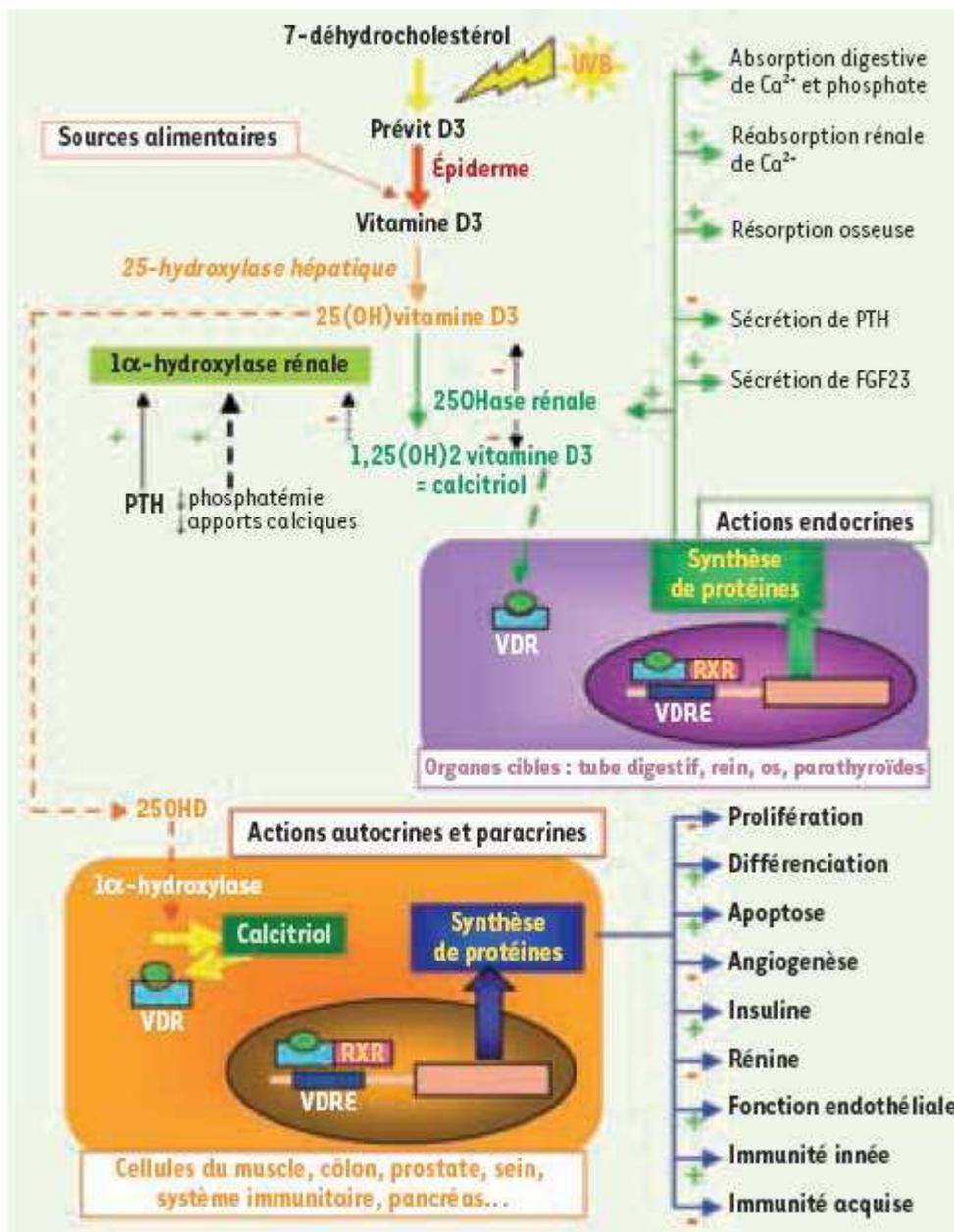


Figure 6 : Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique (effets osseux, en vert) et sur les autres métabolismes (effets extra-osseux en bleu). [18]

VITAMINE D ET DIABETE

I. Vitamine D et diabète de type 1 :

Quelques études observationnelles suggèrent que le développement d'un diabète de type I peut être accru par une faible consommation de vitamine D chez les enfants porteurs d'un gène de sensibilisation pour ce type de diabète [8].

Une de ces études menée en Laponie (région à faible ensoleillement) sur près de 10000 enfants révèlent un risque amoindri de 78% de développer un diabète avant 30 ans chez ceux ayant bénéficié d'une prise quotidienne de 2000 UI de vitamine D pendant leur première année [19].

Le risque de développer un diabète de type 1 pourrait être associé à des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance. Une étude menée dans le nord de la Finlande, a permis de suivre

les apports en vitamine D de 12058 enfants , lors de leur première année de vie. En Finlande, l'apport en vitamine D est recommandé chez les enfants en raison du nombre de jours faible d'ensoleillement. 94% des enfants inclus dans cette étude ont reçu la dose recommandée de vitamine D (2000UI/j) durant la première année de leur vie, parmi eux, 11,7% ont reçu un apport irrégulier et 0,3% n'ont pas été supplémentés en vitamine D. L'apport de vitamine D à une dose régulière et adéquate a permis de réduire le risque de diabète de type 1 de ces enfants de 80 % par rapport à ceux qui n'ont reçu une dose insuffisante [20]

D'un point de vue physiopathologique, cela peut s'expliquer notamment par le fait que la vitamine D stimule l'expression du récepteur à l'insuline, le transport de glucose en réponse à l'insuline et améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance [21,22].

Il semblerait que la vitamine D empêche le développement de réactions auto-immunes. Elle possède des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices qui entraînent une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines, ce qui pourrait entre autres expliquer l'effet protecteur de la vitamine D au niveau pancréatique. [12,13]

II. Vitamine D et diabète de type 2 :

La vitamine D pourrait agir dans le métabolisme glucidique soit de façon directe via son récepteur (VDR), soit de façon indirecte en modulant les flux cellulaires de calcium.

Elle pourrait être impliquée à plusieurs niveaux [23,24] :

- L'insulinosécrétion
- L'insulinorésistance
- Composante inflammatoire du diabète de type 2

1. Vitamine D et insulinosécrétion :

Chez l'animal, le déficit en Vitamine D entraîne une altération de la synthèse et de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, restaurée en cas de supplémentation vitaminique [25,26]

L'expression du récepteur VDR de la vitamine D au niveau des cellules bêta, pourrait expliquer ces observations. En effet, les souris invalidées pour le gène *VDR* ont une sécrétion insulinique bêta altérée [27]. De plus, le VDRE, élément de réponse du VDR, est présent au niveau du promoteur du gène de l'insuline humaine et l'activation de la transcription du gène de l'insuline est favorisée par l'apport de la 1,25(OH)D [28,29].

2. Vitamine D et insulinorésistance :

La vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline. Elle stimule l'expression des récepteurs de l'insuline situés au niveau des tissus cibles périphériques [28] et active le facteur de transcription PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) gamma, facteur régulateur du métabolisme des acides gras au niveau des tissus adipeux et musculaire[30]. En modulant les flux calciques, la vitamine D régule aussi la réponse tissulaire à l'insuline [31].

Elle est impliquée dans l'insulinorésistance par ses interactions avec le système Rénine Angiotensine Aldostérone (RAA). En effet, l'angiotensinogène 2 inhibe l'action

de l'insuline sur le tissu vasculaire et le muscle squelettique, ce qui altère le captage du glucose au niveau de ces cellules [32,33]. Par ailleurs, les souris dont le gène du VDR a été invalidé, présentent un déficit en vitamine D et une augmentation de l'expression de la rénine et de la production d'angiotensinogène 2. La correction de ce déficit entraîne une diminution des concentrations de rénine et améliore l'insulinosensibilité des tissus [34].

3. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2 :

Il est actuellement admis que le diabète de type 2 est associé à une inflammation systémique. Des taux élevés des marqueurs de l'inflammation ont été retrouvés chez ces patients. Ces marqueurs peuvent même être utilisés dans la prédiction d'un diabète de type 2. Un certain nombre de publications font état de l'intérêt de ces marqueurs de l'inflammation dans la prédiction de développer un diabète de type 2 [35,36].

L'inflammation systémique serait impliquée dans l'insulino-résistance, en particulier dans la captation du glucose. On a montré que la neutralisation du TNF- α chez les rats obèses engendrait une augmentation de 2,6 fois la captation du glucose induite par l'insuline [37]. Mais si les taux de cytokines sont trop élevées, celles-ci peuvent en déclenchant l'apoptose des cellules β pancréatiques provoquer une insulino-déficience.

De ce fait, la vitamine D pourrait diminuer l'insulino-résistance et favoriser la survie des cellules β en ayant des effets sur les cytokines par différents mécanismes :

- Des VDRE ont été identifiés dans le promoteur des gènes de cytokines. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliquées dans la production nucléaire des cytokines [38,39].
- La vitamine D pourrait diminuer l'activation du facteur nucléaire β , qui est un élément majeur dans la régulation des cytokines pro-inflammatoire [39,40].
- La vitamine D empêcherait l'apoptose des cellules β par les cytokines en

agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium [41].

De ce fait, la vitamine D pourrait diminuer l'insulino-résistance et favoriser la survie des cellules β en ayant des effets sur les cytokines par différents mécanismes :

- Des VDRE ont été identifiés dans le promoteur des gènes de cytokines. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliqués dans la production nucléaire des cytokines [38,39].
- La vitamine D pourrait diminuer l'activation du facteur nucléaire $\kappa\text{-}\beta$, qui est un élément majeur dans la régulation des cytokines pro-inflammatoire [31].
- La vitamine D empêcherait l'apoptose des cellules β par les cytokines en agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium [41].

4. Vitamine D et obésité :

En dehors des facteurs environnementaux, responsables de l'obésité, des études récentes ont montré que le déficit en vitamine D était associé à l'obésité ou à la survenue d'un syndrome métabolique [42,43].

Les concentrations circulantes de 25(OH)D sont diminuées chez les obèses [44,45] mais aussi chez les sujets dysmétaboliques [46].

La réponse à la substitution vitaminique D est également diminuée chez ces sujets obèses et déficitaires en vitamine D. Dans ce contexte, une majoration de la posologie ou la durée du traitement par vitamine D est en général nécessaire [47,48].

- Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer une telle relation entre le statut vitaminique D et l'obésité. Chez l'obèse, la biodisponibilité de la vitamine D3 synthétisée en sous-cutanée ou provenant de l'alimentation, est diminuée en raison de son accumulation dans le tissu adipeux [45]. Après

absorption, la vitamine D est séquestrée et stockée dans le tissu adipeux mais aussi dans le tissu musculaire, puis libérée lentement dans la circulation [49]. De plus, l'inactivité physique, plus fréquemment observée chez l'obèse, associée à une diminution de l'exposition solaire, aggrave le déficit en vitamine D [45].

- Un autre mécanisme possible est la modulation du métabolisme adipocytaire dépendant de l'apport calcique et de la 1,25(OH)D [50].
- La 1,25(OH)D régule le métabolisme énergétique en modulant l'expression et la production d'adipokines [51] et serait impliquée dans d'autres mécanismes cellulaires complexes au sein de l'adipocyte : régulation du stress oxydatif et synthèse de ROS (reactive oxygen species) [52], régulation des cytokines de l'inflammation (TNF alpha, IL-6, IL-8) et des concentrations d'adiponectine, toutes impliquées dans la physiopathologie de l'obésité [53].
- La 1,25(OH)D intervient aussi dans la régulation de l'apoptose adipocytaire de façon dose dépendante. A concentrations basses, la vitamine D inhibe l'apoptose en diminuant l'activité des caspases (enzymes de l'apoptose) et stimule l'activité du facteur antiapoptotique Bcl-2 [54].

En définitive, les études ont constaté que l'obésité est une cause de la carence en vitamine D et non pas l'inverse et concluent que la 1,25(OH) D n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité.[45,46,47]

5. Vitamine D et risque cardiovasculaire

Plusieurs études d'observations rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25(OH)D mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie. D'après les données de la littérature, la vitamine D pourrait influencer le risque cardiovasculaire en agissant à plusieurs niveaux : système rénine angiotensine aldostérone (RAA), cardiomyocytes et paroi vasculaire

Effet sur le système Rénine Angiotensine Aldostérone (RAA)

Le rôle de la vitamine D au niveau du système RAA, principal régulateur des niveaux de pression artérielle, a été évoqué. En effet, dans des modèles de souris porteuses d'un *VDR* invalidé, l'expression de la rénine et de l'angiotensine était augmentée et responsable d'une

Vasoconstriction avec HTA secondaire [55].

Par ailleurs la 1,25(OH)D inhibe la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires en culture et pourrait modifier leur contractilité [56].

Des études d'intervention ont montré que l'exposition aux UVB [57] ou la substitution en vitamine D (versus placebo) pouvait réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus [58]. Après 2 mois, la supplémentation en vitamine D (800 UI/J) et en calcium (1200 mg/J) a permis une baisse de la pression artérielle systolique de 13 mm Hg ($p = 0,02$) et de la diastolique de 6 mm Hg ($p = 0,10$) [58]

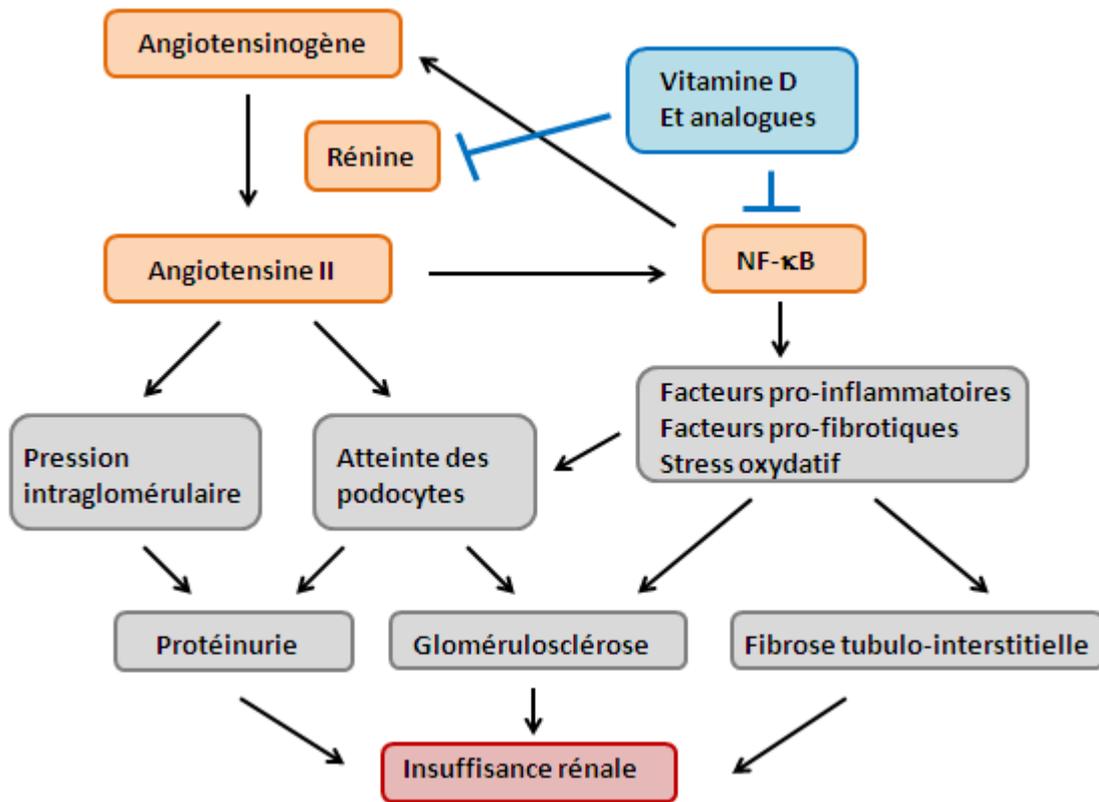


Figure 7 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D. [59]

Effet sur la cellule cardiaque

Un effet direct sur le cardiomyocyte a été mis en évidence. Les situations de carence en vitamine D peuvent être associées à une cardiomégalie avec un contrôle de l'hypertrophie des myocytes

cardiaques, une régulation de la synthèse et de la libération du facteur natriurétique auriculaire après apport en 1,25(OH)D₃. Chez les sujets avec une cardiomyopathie et en situation d'insuffisance rénale terminale, l'apport de 1,25(OH)D₃ et de 25(OH)D₃ améliore la fonction ventriculaire gauche [60].

Effet sur la paroi vasculaire (athérosclérose)

D'autres études évoquent un effet anti athéromateux de la vitamine D dont le récepteur VDR est exprimé au niveau du muscle lisse vasculaire [61].

Des études in vitro ont montré que l'apport de 1,25(OH)D inhibe l'effet mitogène de l'EGF (Epidermal Growth Factor) sur la prolifération des cellules mésangiales des vaisseaux [62].

En définitive, le déficit en vitamine D serait associé à une augmentation de l'incidence de l'HTA, des cardiopathies ischémiques et des indices d'athérosclérose, ce qui suggère son rôle possible de facteur de risque cardiovasculaire chez le sujet diabétique.

OBJECTIF DU TRAVAIL

Le but de notre travail est d'évaluer le statut de la Vitamine D chez une population diabétique marocaine et distinguer les différents facteurs influençant sa carence

Etablir les corrélations entre le statut de la Vitamine D et les différents paramètres métaboliques, cardio-vasculaire et équilibre glycémique

Etudier l'intérêt d'une éventuelle supplémentation en vitamine D des patients et son impact sur l'équilibre glycémique

MATERIEL ET METHODES

Type et durée de l'étude :

Etude rétrospective étalée sur 7 ans du Janvier 2009 au Décembre 2015

Population étudiée :

▪ Les critères d'inclusion :

Les diabétiques de type 2 et les diabétiques de type 1 hospitalisés au service d'endocrinologie diabétologie du CHU Hassan II Fès

▪ Les critères d'exclusion :

Les patientes suivies pour un diabète gestationnel

Diabète antérieur et grossesse

Diabète secondaire

Patients ayant une insuffisance rénale terminale

Méthodologies de l'étude :

On a dosé la vitamine D (25OH vitamine D2 D3) chez tous nos patients au cours de l'hospitalisation.

On a recontrôlé la vitamine D, 3 mois après traitement de d'insuffisance en vitamine D

La carence en Vit D a été définie par un taux sérique de 25(OH)D < 10 ng/ml

Insuffisance sévère en vitamine D ≥ 10 à < 20 ng/ml

Insuffisance modérée en vitamine D : ≥ 20 à < 30 ng/ml

Vitamine D normale ≥ 30 ng/ml

Le déficit en Vit D par un taux sérique de 25(OH)D entre 10 et 29 ng/ml,

Vitamine D normale > 30ng/ml

Nous avons évalué le statut de la Vit D chez ces patients

La relation entre le taux sérique de la 25-hydroxy vitamine D [25(OH)D] et les différents paramètres cliniques et biologiques selon la fiche d'exploitation suivante (annexe 1)

Analyse statistique :

L'analyse a consisté d'abord à décrire la population incluse. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentages et les variables quantitatives par des moyennes \pm écarts types

Plusieurs tests statistiques ont été appliqués à l'aide du logiciel SPSS® version 17.0 : le Chi-carré pour la comparaison des variables qualitatives, le test t de Student pour la comparaison des moyennes entre deux groupes indépendants.

L'analyse par régression logistique multi variée a été appliquée afin d'évaluer le degré d'interférence entre les paramètres testés et le statut vitaminique.

RESULTATS

Description de la population : (tableau III)

On a recueilli les données chez 366 diabétiques dont 286 diabétiques type 2 et 80 diabétiques type 1 avec un sex-ratio de 0,7.

La moyenne d'âge était de 52 ± 16 ans, la durée d'évolution moyenne de diabète était de 10 ± 8 ans, l'indice de masse corporel moyen de $27,3 \pm 6,9$ kg/m², le tour de taille moyen de $98,3 \pm 16$ cm, l'HbA1C moyenne était de $10,4 \pm 2,4\%$.

Concernant les facteurs de risque associés : Il a été noté une HTA chez 43%, dyslipidémie chez 51%, obésité chez 28%, tabagisme chez 5%

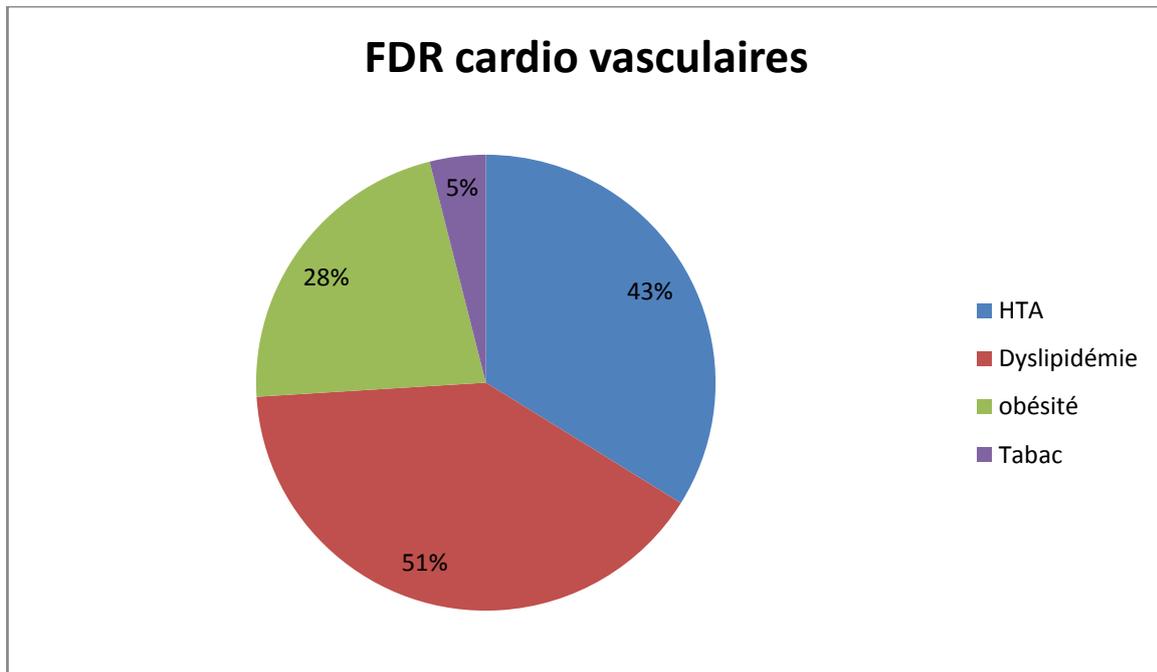


Figure 8 : Facteurs de risque cardio-vasculaire chez notre population diabétique

Les complications dégénératives : (figure 9)

Sur le plan microangiopathie :

- 30% des patients présentaient une rétinopathie diabétique
- 27% présentaient une néphropathie diabétique dont 24% au stade d'insuffisance rénale
- 13% des patients présentaient une neuropathie diabétique

Sur le plan macroangiopathie :

- 23% des patients présentaient une cardiopathie
- 30% présentaient une atteinte athéromateuse des artères des troncs supra

aortiques et des membres inférieurs

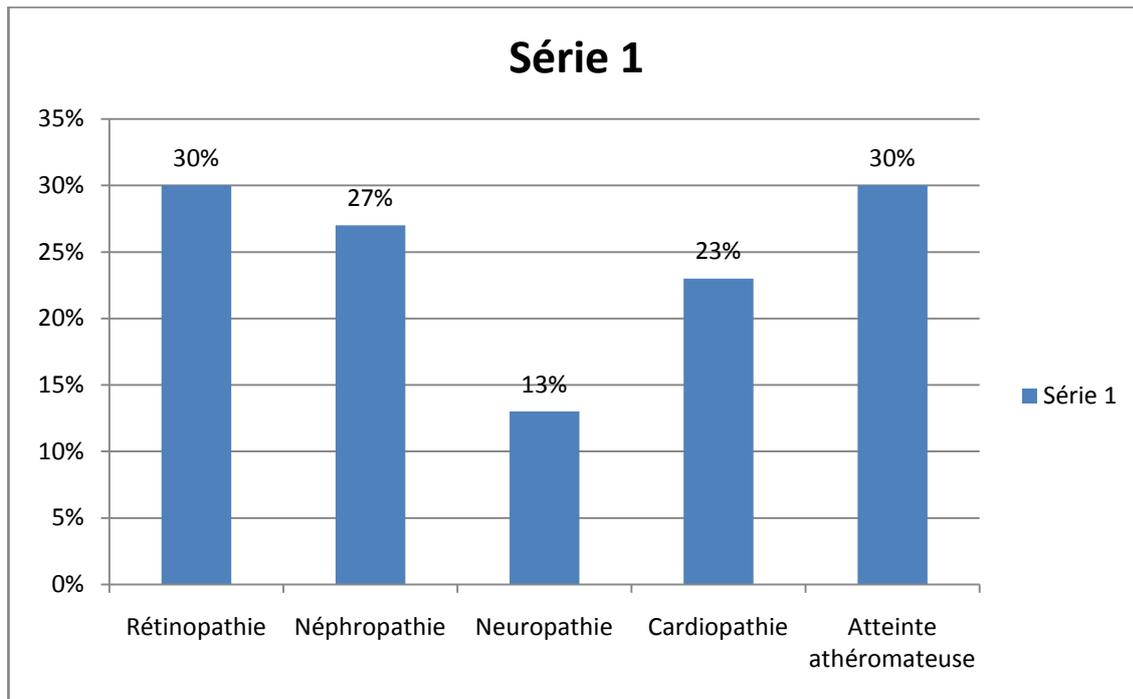


Figure 9 : complications dégénératives dans notre population

Traitement du diabète : (Figure 10)

Sur le plan thérapeutique :

- 6% des patients étaient sous mesures hygiéno-diététiques (MHD)
- 31% sous antidiabétiques oraux (ADO)
- 20% sous antidiabétiques oraux et insuline basale
- 41% sous insuline.

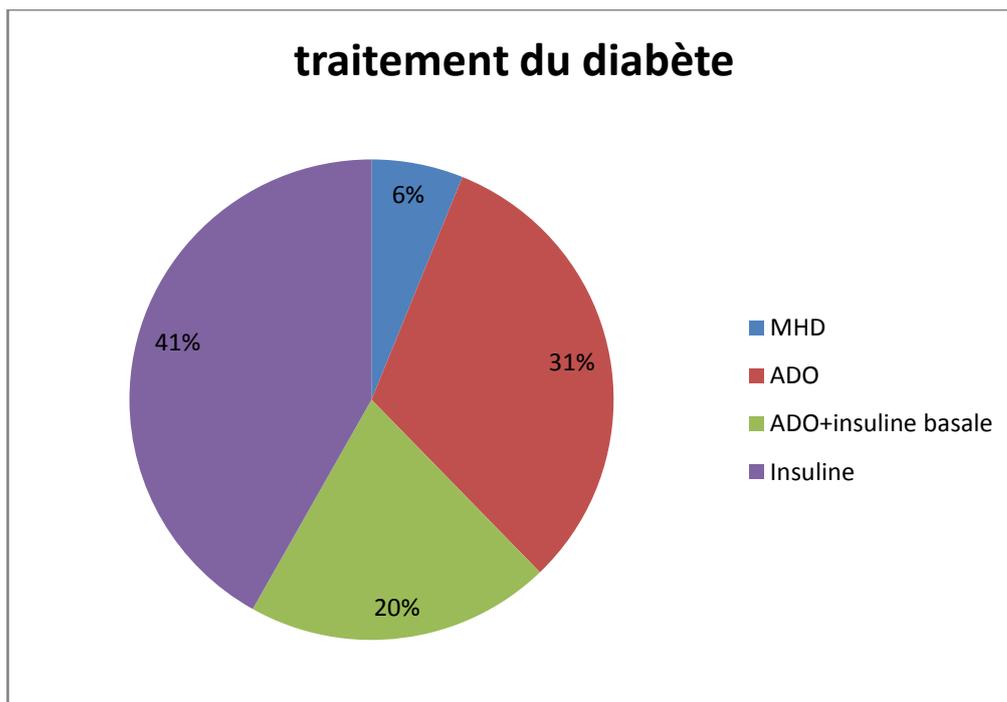


Figure 10: Traitement du diabète dans notre population

Résultats de dosage de la vitamine D :

Le taux moyen de vitamine D était à $15,71 \pm 11$ ng/ml

Le bilan phospho-calcique était normale : calcémie corrigée moyenne à 94 ± 11 mg/l, phosphorémie moyenne à $33 \pm 5,6$ mg/l

Type du diabète :

- Dans le groupe de patients diabétiques type 1 : (n=80)

L'âge moyen était de $59,6 \pm 11,7$ ans, la durée d'évolution moyenne du diabète était de $10,8 \pm 8,5$ ans, on a noté une prédominance féminine à 51,3%, l'IMC moyen était de $21,8 \pm 0,7$ kg/m², l'Hémoglobine glyquée moyenne était de $10,4 \pm 2,4$ %

La vitamine D était normale chez 9% des patients, en insuffisance chez 61,5% et en carence chez 29,5%

- Dans le groupe des patients diabétiques type 2 : (n=286)

L'âge moyen était de 64 ± 11 ans, la durée d'évolution moyenne du diabète était

de $2 \pm 8,1$ ans, on a noté une prédominance féminine à 62,5%, l'IMC moyen était de $28,9 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ Avec un tour de taille élevés chez 84% des patients , l'Hémoglobine glyquée moyenne était de $8 \pm 2,4\%$

La vitamine D était normale chez 5,3% des patients, en insuffisance chez 68,5% et en carence chez 26,5%

Tableau III : caractéristiques de la population

	DT1 (n=80)	DT2 (n=286)
Age	59,6 \pm 11,7 ans	64 \pm 11 ans
Durée d'évolution	10,8 \pm 8,5 ans	2 \pm 8,1 ans
Sexe: Féminin	51,3%	62,5%
Masculin	48,7%	37,5%
IMC moyen	21,8% \pm 0,7 kg/m ²	28,9 \pm 6,7kg/m ²
Tour de taille élevé	36,1%	84,7%
Carence vit D	29,5%	26,5%
Insuffisance vit D	61,5%	68,5%
Vit D normale	9%	5,3%
HBA1c moyenne	10,4% \pm 2;4	8% \pm 2,4

Stade de la vitamine D : (Figure 11)

- Une carence en vitamine D (< 10 ng/ml) a été retrouvée chez 27,3% des patients
- Une insuffisance sévère (entre 10 et 20 ng/ml) chez 56,8%
- Une insuffisance modérée (entre 20 et 30 ng/ml) chez 9%
- La vitamine D était normale (>30) chez 6,8%.

Dans le groupe de carence en vitamine D :

L'âge moyen était de 52 ± 18 avec une prédominance féminine à 79%, la durée d'évolution moyenne du diabète était de 10 ± 8 ans, 29% des patients étaient DT1 et 26,5% des DT2, 11,8% des patients étaient tabagique, l'IMC moyen était de $28,3 \pm 7,8$ kg/m² avec 35,6% des patients qui étaient obèse, l'hémoglobine glyquée moyenne $10,5 \pm 2,4\%$. 29,6% des patients présentaient une HTA, 31,4% une dyslipidémie et 27,9% une cardiopathie.

Dans le groupe d'insuffisance sévère en vitamine D :

L'âge moyen était de 54 ± 16 avec une prédominance féminine à 57%, la durée d'évolution moyenne du diabète était de $9,7 \pm 8,4$ ans, 26% des patients étaient DT1 et 38% des DT2, 11,8% des patients étaient tabagique, l'IMC moyen était de $27,7 \pm 8,4$ kg/m² avec 38,5% des patients qui étaient obèse, l'hémoglobine glyquée moyenne $10,6 \pm 2,7\%$. 37% des patients présentaient une HTA, 33,5% une dyslipidémie et 34,9% une cardiopathie

Dans le groupe d'insuffisance modérée en vitamine D :

L'âge moyen était de 48 ± 17 avec une prédominance masculine à 52%, la durée d'évolution moyenne du diabète était de $8,4 \pm 8,3$ ans, 35% des patients étaient DT1 et 29% des DT2, 70,6% des patients étaient tabagique, l'IMC moyen était de $28,4 \pm 6,1$ kg/m² avec 21,2% des patients qui étaient obèse, l'hémoglobine glyquée moyenne $10,2 \pm 2,2\%$. 28% des patients présentaient une HTA, 30,3% une dyslipidémie et 36% une cardiopathie

Dans le groupe de vitamine D normale :

L'âge moyen était de 52 ± 17 avec une prédominance masculine à 60%, la durée d'évolution moyenne du diabète était de 10.18 ± 8.3 ans, 9,1% des patients étaient DT1 et 5,3% des DT2, 5,9% des patients étaient tabagique, l'IMC moyen était de $27,3 \pm 6,5$ kg/m² avec 4.8% des patients qui étaient obese, l'hémoglobine glyquée moyenne $10,5 \pm 1,9\%$. 5% des patients présentaient une HTA, 4.8% une dyslipidémie et 1,2% une cardiopathie

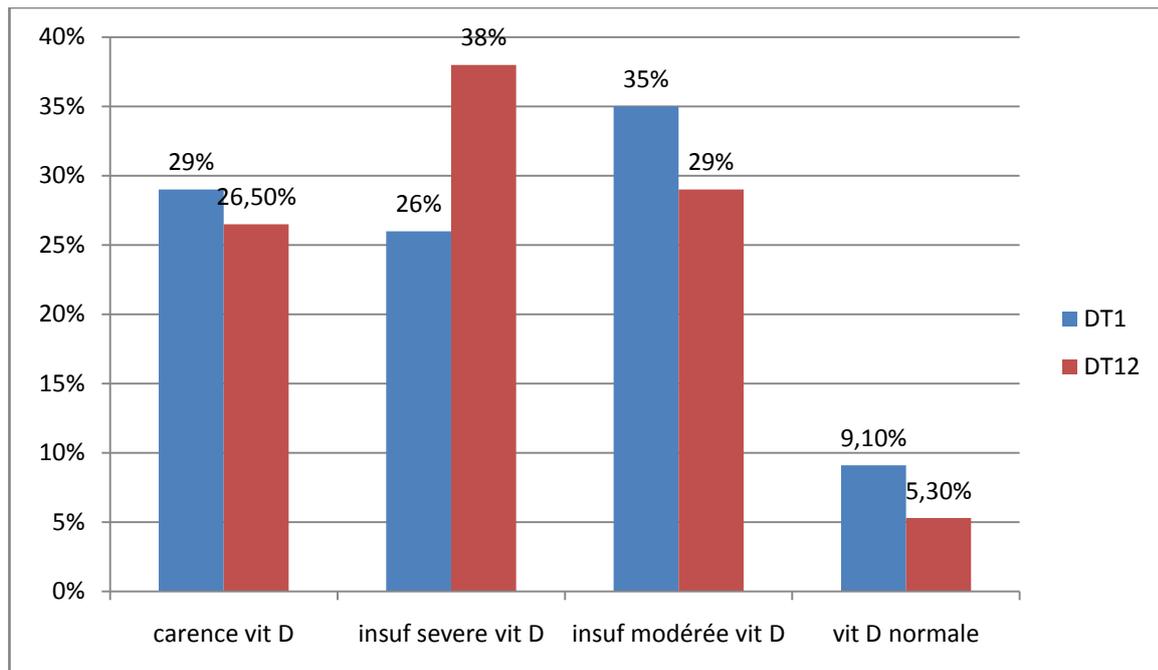


Figure 11 : stade de l'insuffisance en vitamine D

Analyse statistique :

Nous avons évalué la corrélation entre le taux sérique de 25(OH) D et les autres paramètres cliniques de notre population.

On a trouvé une corrélation significative entre :

- Le stade de la vitamine D et le sexe féminin ($p=0,000$),
- Le stade de la vitamine D et le tabagisme ($p=0,003$)
- Le stade de la vitamine D et l'obésité ($p=0,039$)

On n'a pas trouvé de corrélation significative entre :

- Le stade de la vitamine D et l'âge ($p=0,396$)
- Le stade de la vitamine D et la durée d'évolution du diabète ($p=0,461$)

Le stade de la vitamine et le type de diabète ($p=0,373$)

Tableau IV : corrélation entre les caractéristiques de la population et les différents stades de la vitamine D

	Carence vit D <10ng/ml n=100	Insuffisance sévère vit D ≥ 10 à < 20 ng/ml n= 130	Insuffisance modérée vit D : ≥ 20 à < 30 ng/ml n= 111	Vit D normal ≥30 ng/ml n=25	p
Age moyen (an)	52±18	54±16	48±17	52±18	0,396
Sexe féminin	79%	57%	48%	40%	0,000
Durée d'évolution du diabète (an)	10±8	9,7±8,4	8,4±8,3	10,18±7,3	0,461
Type de diabète:					0,373
Type 1	29%	26%	35%	9,1%	
Type 2	26,5%	38%	29%	5,3	
Tabagisme	11,8%	11,8%	70,6%	5,9%	0,003
IMC moyen Kg/m2	28,3±7,8	27,7±8,4	28,4±6,1	27,3±6,5	0,103
Obésité	35,6%	38,5%	21,2	4,8%	0,039

Nous avons évalué la corrélation entre le taux sérique de 25(OH) D et les différents paramètres biologiques et dégénératives.

On n'a pas trouvé de relation significative entre :

- Le stade de la vitamine D et la GAJ ($p=0,276$)
- Le stade de la vitamine D et le déséquilibre glycémique ($p=0,652$)
- Le stade de la vitamine D et la dyslipidémie ($p=0,373$)
- Le stade de la vitamine D et l'HTA ($p=0,748$)
- Le stade de la vitamine D et la cardiopathie ($p=0,214$)
- Le stade de la vitamine D les complications dégénératives :
 - Rétinopathie ($p=0,597$)
 - Néphropathie ($p=0,274$)
 - Neuropathie ($p=0,442$)

Tableau V : corrélation entre les différents paramètres biologiques, dégénératives et stade de la vitamine D

	Carence vit D <10ng/ml n=100	Insuffisance sévère vit D ≥ 10 à < 20 ng/ml n= 130	Insuffisance modérée vit D : ≥ 20 à < 30 ng/ml n=111	Vit D normal ≥30 ng/ml n=25	p
GAJ moyenne (g/l)	1,97±0,9	2,23±1,05	2±0,94	2,09±1,06	0,276
HBA1C moyenne	10,5±2,4	10,6±2,7	10,2±2,2	10,5±1,9	0,652
Déséquilibre HBA1C≥8	26,5%	34,7%	32,3%	6,5%	0,792
Dyslipidémie	31,4%	33,5%	30,3%	4,8%	0,373
Complications dégénératives					
Rétinopathie	30,8%	32,7%	32,7%	3,7%	0,597
Néphropathie	26,5%	34,7%	35,7%	3,1%	0,274
Insuffisance rénale	23,3%	43%	30,2%	3,5%	0,103
Neuropathie	36,2%	34%	27,7%	2,1%	0,442
HTA	29,6%	37%	28%	5%	0,748
cardiopathie	27,9%	34,9%	36%	1,2%	0,124

Impact de la correction de la vitamine D :

On a corrigé la vitamine D chez 196 patients (83%) qui ont reçu une cure de vitamine D

On a administré des ampoules de Cholécalférol dosées à 100 000 UI espacées de 15 jours d'intervalle selon le stade de l'insuffisance en vitamine D :

- Carence en vitamine D < 10 ng/ml : 4 ampoules
- Insuffisance sévère en vitamine D ≥ 10 à < 20 ng/ml : 3 ampoules
- Insuffisance modérée en vitamine D : ≥ 20 à < 30 ng/ml : 2 ampoules
- Vitamine D ≥ 30 ng/ml : rien

On a dosé l'hémoglobine glyquée et la 25 OH vitamine D2 D3 chez nos patients initialement au cours de l'hospitalisation et à 3 mois après traitement :

- La moyenne de vitamine D initiale était à $15,7 \pm 11$ ng/ml VS $32,1 \pm 10$ ng/ml après traitement
- La moyenne de l'hémoglobine glyquée initiale était de $10,73\% \pm 2,6\%$ VS $7,68 \pm 3,3\%$ après traitement
- On a noté une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée après cure de vitamine D ($p=0,007$) mais ce constat peut être biaisé par le fait que les patients ont bénéficié aussi d'une intensification du traitement du diabète

DISCUSSION

La vitamine D (Vit D) est reconnue depuis plusieurs décennies comme un acteur important dans le métabolisme osseux et phosphocalcique.

Ces dernières années, des études épidémiologiques et cliniques ont permis de découvrir de nouvelles fonctions à cette vitamine.

Elle semble jouer un rôle significatif dans la pathogénie des maladies cardiométaboliques (syndrome métabolique, obésité, diabète, HTA). La carence en vitamine D est fréquente dans nos régions et pourrait avoir un rôle délétère chez les diabétiques de type 1 et de type 2.

Concernant notre étude, la majorité de nos patients sont des diabétiques de type 2 avec une prédominance féminine manifeste rejoignant les données de la littérature sur l'épidémiologie du diabète.

L'équilibre glycémique de ces patients évalué par l'HBAIC est précaire ($10,2 \pm 8,3$), en fait, la majorité de ces patients ont été inclus lors de leurs hospitalisations qui se programment dans la plupart des cas pour déséquilibre du diabète.

Ces patients sont pour la plupart à haut risque cardiovasculaire avec coexistence d'HTA, de dyslipidémie, d'obésité et de maladies cardiovasculaires.

Dans notre population, le taux moyen de la 25(OH)D était à $15,71 \pm 11$ ng/ml , 88% de nos patients présentaient une carence ou une insuffisance en vitamine D ce qui rejoint les autres études. Dans une autre étude marocaine Safi et Al [63], la valeur moyenne de la 25(OH)D est de $10,95 \pm 6,99$ ng/ ml et 98,1 % des patients présentent un déficit ou une carence en Vit D. Dans une étude tunisienne de Oueslati et Al[64], Le taux moyen de vitamine D était de $9,31 \pm 7,7$ et 88% des patients présentaient une vitamine D basse Yu JR *et al.* [65] ont trouvé, dans une population coréenne comprenant 276 patients DT2, une concentration moyenne de 25(OH)D de $12,9 \pm 0,4$ ng/ml, avec une prévalence du déficit ou de la carence en Vit D de 98 %. De plus, la 25(OH)D est significativement plus basse chez les patients diabétiques

comparativement au groupe contrôle (moyenne de la 25(OH)D de $15,4 \pm 0,5$ ng/ml ; $p < 0,01$). Dans une autre étude, japonaise [66], la concentration moyenne de la 25(OH)D chez les patients diabétiques était de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, et n'était pas statistiquement différente de la population générale ($17,5 \pm 3,6$ ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D < 20 ng/ml de 70,6 %. Nobécourt *et al.* [67], retrouvent également, dans une population française composée de 638 patients diabétiques, une carence en Vit D (< 30 ng/ml) dans 93 % des cas, et sévère (< 10 ng/ml) dans 20 % des cas.

En revanche, deux études menées aux États-Unis, révèlent des valeurs moyennes de 25(OH)D plus élevées chez les patients diabétiques, de 22,9 ng/ml et 22,3 ng/ml chacune [68, 69].

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

On n'a pas trouvé de relation significative entre le stade de la vitamine D et la GAJ, le déséquilibre glycémique, la dyslipidémie, l'HTA, la cardiopathie et les complications dégénératives 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 [70].

Plusieurs travaux suggèrent que l'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire. Ainsi, dans une étude longitudinale réalisée en 2008 sur 1739 hommes et femmes, de 59 ans en moyenne à l'inclusion, pendant 5 ans 1/2, 120 sujets ont développé un premier événement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou insuffisance cardiaque). Parmi les sujets qui avaient une carence en vitamine D, définie par une 25(OH) D inférieure à 15 ng/ml, le risque relatif de développer un tel événement était augmenté de 62% (RR=1,62 ;

IC=1,11-2,36 ; p=0,01). Cette association était constatée après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire que sont : l'âge, le sexe, la PAS, la prise d'un traitement anti-hypertenseur en cours, le diabète, le tabagisme, le rapport cholestérol total/HDL, l'IMC et la créatininémie. Ces résultats se maintenaient également après ajustement sur l'activité physique ou la concentration de protéine C-réactive.[71]

Une publication de la Johns Hopkins University School of Medicine de Baltimore confirme également le lien entre carence en vitamine D et risque vasculaire cérébral : la carence en vitamine D serait peut être même une cause de surmortalité par accident vasculaire cérébral (AVC). Elle augmenterait par deux les risques d'AVC fatal. Les auteurs de l'étude conseillent fortement la généralisation du dépistage et du traitement des carences en vitamine D [72,73]

Une étude menée par Zittermann en 2006 met également en relation déficit en vitamine D, insuffisance cardiaque congestive et taux sanguins élevés de marqueurs inflammatoires tels que la CRP (protéine C réactive) et IL-10 (interleukine -10) [74]

Facteurs influençant le taux de vitamine D :

Sexe féminin :

On a trouvé une relation significative entre le stade de la vitamine D et le sexe féminin. Dans notre pays, le Maroc, compte tenu des habitudes vestimentaires et culturelles, les femmes sont plus touchées par la carence et le déficit en Vit D. Le port de vêtements couvrant et l'usage de crème solaire par les femmes, limitent le rayonnement solaire ce qui diminue sa production en vitamine D3. La surface corporelle exposée au soleil influence le statut vitaminique D d'une personne [75]

De même, dans plusieurs pays de latitude basse bénéficiant d'un fort taux d'ensoleillement, on retrouve des pourcentages de patientes carencées paradoxalement élevés. C'est le cas du Liban et de la Turquie par exemple, où les proportions de femmes en état d'insuffisance vitaminique D (25(OH)D inférieure à 30 ng/ml) s'élèvent respectivement 76,7% et 84,9%.[76]

En 2009, l'étude VESTAL (Vitamine D : STATut Lyonnais durant l'hiver) incluant 196 femmes âgées de 19 à 49 ans dont 61 portant un vêtement couvrant (de type voile) et 135 n'en portant pas, montre que parmi les femmes non couvertes, 3 femmes sur 4 présentent une carence en vitamine D et que 96,7 % des femmes couvertes sont également carencées (carence modérée à sévère avec un taux de 25OHD inférieur à 50 nmol/l).[77]

En 2010, l'étude VESTALE (Vitamine D : STATut Lyonnais en fin d'Eté) montre une très discrète tendance à l'augmentation du taux de vitamine D en fin d'été chez les femmes voilées de 19 à 49 ans. La prévalence de l'hypovitaminose D reste cependant importante malgré la fin de la période estivale. Cela met en évidence d'autres facteurs de risque que le port de vêtements couvrants. [78]

Type de peau :

Le type de peau est également un paramètre influençant la production de vitamine D. La mélanine responsable de la pigmentation cutanée, présente en quantité plus importante dans les peaux les plus foncées, pourrait être en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour l'absorption des UVB. Ainsi, à situation identique, une peau noire devrait passer deux à dix fois plus de temps exposée au soleil qu'une peau blanche pour synthétiser la même quantité de vitamine D [79]. Cela pourrait expliquer les taux de vitamine D bas dans notre population puisque la plupart des marocains ont une couleur de peau plutôt foncée

Une grande étude américaine basée sur les données NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) a permis d'obtenir les taux de calcifédiol de 15 390 adultes. Les résultats ont montré une différence significative entre les blancs, hispaniques et noirs. Les afro-américains sont les plus carencés en vitamine D et les hommes blancs le sont le moins, avec toutefois une prévalence de 34,9%.[80]

De même, dans l'étude de G Guardia de 2008, la proportion des personnes présentant une carence en vitamine D était significativement plus élevée chez les personnes de couleur de peau noire, que celle des personnes de couleur de peau claire. [81]

L'obésité :

Dans notre étude, le stade de la vitamine D a été corrélé significativement à l'obésité comme dans d'autres études [55]. Chez l'obèse, la biodisponibilité de la vitamine D₃ synthétisée en sous-cutanée ou provenant de l'alimentation, est diminuée en raison de son accumulation dans le tissu adipeux [82].

Plusieurs études constatent l'association entre obésité et carence vitaminique D. Une étude américaine a été réalisée en 2004 sur 154 sujets obèses (IMC moyen: 37,3) versus 148 témoins. Le choix des témoins était ajusté sur l'âge (moyenne :37 ans), le sexe et la couleur de peau. Les résultats ont révélé que les concentrations de

25(OH) D étaient inversement reliées à l'IMC (moyenne dans le groupe obèse : 23,5 ng/ml, moyenne dans le groupe non-obèse : 31 ng/ml ($p=0,001$)).

Les auteurs de cette étude attribuent ces corrélations au stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses et voient donc plutôt l'obésité comme une cause de la carence en vitamine D que l'inverse [83]

En 2007, une étude espagnole a retrouvé des résultats identiques à partir d'une cohorte de 43 femmes avec obésité morbide (IMC > 40), 28 femmes avec obésité non morbide (IMC entre 30 et 40) et 50 femmes avec IMC inférieur à 30. Les femmes obèses avaient des concentrations de 25(OH)D significativement plus basses que celles avec un IMC inférieur à 30 (15,2 ng/ml et 18,7ng/ml versus 22,7 ng/ml, $p=0,001$). Par ailleurs, la concentration de 25(OH)D était inversement associée au poids, à l'IMC, au rapport tour de taille/ tour de hanches, et à la quantité de masse grasse corporelle ($p=0,0001$). Cette relation entre masse grasse et 25(OH) D persistait même après ajustement sur le poids, l'IMC et le rapport taille / hanches.

Les auteurs expliquent cette relation par le stockage de la vitamine D dans les adipocytes, mais soulignent qu'un facteur comportemental peut également jouer un rôle dans cette association, par une mobilité réduite des personnes avec obésité morbide, et une moindre exposition au soleil pour des raisons esthétiques, avec des vêtements plus couvrants, etc... [84]

Enfin, en 2008, une étude réalisée sur 2187 sujets réaffirme que l'IMC est inversement lié à la 25(OH) D sérique. Cette étude montre également, comme l'étude américaine citée plus haut, que les valeurs de 1,25(OH) D diminuent au fur et à mesure que l'IMC croît. Ils en concluent que la 1,25(OH) D n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité.[85]

Tabac :

Dans notre série, on a noté une relation significative entre le statut de la vitamine D et le tabac. Une étude menée par Yilmaz *et al.* [86], chez 171 patients DT2, n'a pas trouvé d'association entre la vitamine D et le tabac

La relation entre le tabac et la carence en vitamine D n'est pas encore élucidée mais cela pourrait s'expliquer par le fait que le tabac démunie l'absorption de la vitamine D

L'âge :

L'âge peut également influencer la synthèse de vitamine D. Il est fréquemment rencontré un déficit en vitamine D chez la personne âgée qui peut s'expliquer par divers facteurs : une diminution de la synthèse du précurseur en vitamine D (provitamine D), une exposition moins importante aux rayonnements solaires, une diminution des apports alimentaires en vitamine D (dénutrition) et une insuffisance rénale fréquemment retrouvée [87,88].

Dans notre population, on n'a pas trouvé de relation significative entre le stade de la vitamine D et l'âge, dans la série de safi et Al, on a trouvé une corrélation négative entre le statut vitaminique et l'âge [63]

Type de diabète :

Dans notre populations on n'a pas trouvé de relations significative entre le stade de vitamine D et le type de diabète type 1 et type 2 contrairement aux autres études ou la vitamine D était plus basse dans le groupe des patients diabétiques type 2[89]

Durée d'évolution de diabète :

On n'a pas trouvé d'association entre le taux de vitamine D et la durée d'évolution du diabète. Par contre, une étude menée par Yilmaz et al. [86], note une corrélation négative entre les taux de Vit D (< 20 ng/ml), et la durée du diabète ($p = 0,011$)

Vitamine D et équilibre glycémique :

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée ni entre la vitamine D et la glycémie à jeun ($p=0,373$) ni entre la vit D et l'HbA1c comme dans la série tunisienne [64]. Yu *et al.* [65] notent une relation significative, en analyse multivariée, entre les niveaux sériques bas de 25(OH)D chez les patients DT2 et le mauvais équilibre glycémique apprécié

Dans une autre étude parue en 2006, réalisée dans une cohorte britannique suivie depuis la naissance en 1958, les taux les plus faibles de 25(OH)D étaient associés avec de plus hauts pourcentages d'HbA1c. [90]

Tableau VI : comparaison de nos résultats avec les autres séries

	Notre Série Fès N=366	Série Safi [63] Meknès N=211	Série Pneumont[89] Belgique N=100	Série Ouestat[64] Tunis N=40
Age moyen	52,2±17	52,9±13	60±15	49±7
Durée d'évolution (an)	10,2±8,3	10,8±7,8	18±15	6,5±5,2
HBA1C	10,5±2,4%	8,8±1,6%	8,2±16%	
Moyen vit D (ng/ml)	15,4±11,4	10,95±6,9	19±10	9,3±7,7
Carence vit D	27,3%	52,1%		62,5%
Insuffisance vit D	65,8%	46%		37,5%
Vit D normale	6,8%	0		0

Correction de la vitamine D et équilibre glycémique:

On a noté une amélioration de l'hémoglobine glyquée trois mois après correction de la vitamine D mais ce constat peut être biaisé par le fait que les patients ont bénéficié aussi d'une intensification du traitement du diabète

Une étude de 2011 a montré que la vitamine D peut contribuer à rétablir l'équilibre glycémique. 90 sujets diabétiques répartis au hasard en 3 groupes ont consommé deux fois par jour pendant 12 semaines les uns une boisson nature, dans le second groupe une boisson enrichie avec 500 UI de vitamine D et 150mg de calcium, et dans le troisième groupe, une boisson contenant 500 UI de vitamine D et 250 mg de calcium. Dans les deux groupes supplémentés par 25 µg par jour, les valeurs glycémiques à jeûn ont baissé au bout de 3 mois en moyenne de 13 %, l'hémoglobine glyquée de 0,4%, le tour de taille d'environ 4%, et l'indice de masse grasseuse de 1%, tandis que la vitamine D augmentait de 32 %. Les auteurs en ont déduit que la prise quotidienne de vitamine D à **25 ug par jour** avec ou sans calcium ajouté, améliore l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2. [91]

Recommandations du traitement du déficit en vitamine D :

Le traitement recommandé par l'Endocrine Society [92] pour un déficit est de 6 000 à 10 000 UI/j jusqu'à obtention d'un taux de 30 ng/ml suivi d'une dose d'entretien quotidienne de 3 000 à 6 000 UI.

Il est recommandé chez les sujets obèses, des doses deux à trois fois supérieures aux doses prévues pour la population générale de la même classe d'âge

La correction de la carence de la vitamine D selon les recommandations de GRIO [15]:

- En cas de carence avec une concentration en 25(OH)D < 10 ng/ml, il est préconisé quatre prises de 100 000 UI de vitamine D espacées de quinze jours.
- En cas d'insuffisance avec une concentration en 25(OH)D entre 10 et 20 ng/ml, il faut trois prises de 100 000 UI espacées de quinze jours.
- Si la concentration en 25(OH)D est comprise entre 20 et 30 ng/ml, deux prises de 100 000 UI espacées de quinze jours devront être suivies.

Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine D trois mois après la fin du traitement d'attaque pour vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre un taux de 25(OH)D supérieur ou égal à 30 ng/ml.

Recommandations pour l'exposition solaire :

Une exposition solaire régulière (deux à trois fois par semaine) d'environ 15 minutes à la mi-journée, des mains, des avant-bras et du visage, pendant les mois d'avril à octobre correspondrait à une dose orale de 3 000 UI de vitamine D. En dehors de ces mois, les rayons du soleil n'entraînent pas de production de vitamine D. De plus, les surfaces de peau découvertes sont faibles, excepté le visage, à cette période de l'année. La supplémentation en vitamine D reste alors la meilleure solution pendant l'hiver [93]

CONCLUSION

La prévalence élevée d'insuffisance en vitamine D chez les patients diabétiques Marocains est alarmante. 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.

La correction de l'insuffisance en vitamine D permet un meilleur équilibre glycémique. Des mesures de sensibilisation et de prévention tout particulièrement dans cette population à risque osseux devraient être menées.

RESUME

Introduction :

Certaines carences vitaminiques sont plus fréquentes dans le diabète. Parmi celles-ci, le déficit en vitamine D qui a suscité un intérêt particulier pour son rôle éventuel dans les complications et la pathogénie de la maladie. Une carence en vitamine D aurait un effet délétère sur les différentes complications du diabète et pourrait aussi influencer l'équilibre glycémique.

Le but de notre travail est d'évaluer le statut de la Vit D chez la population diabétique marocaine et distinguer les différents facteurs influençant sa carence, puis d'établir les corrélations entre le statut de la Vitamine D et les différents paramètres métaboliques, cardio-vasculaire et équilibre glycémique

Matériels et Méthodes :

Etude rétrospective étalée sur 7 ans incluant 366 patients diabétiques suivis au service d'Endocrinologie Diabétologie du CHU Hassan II Fès

Nous avons évalué le statut de la Vit D chez ces patients, ainsi que la relation entre le taux sérique de la 25-hydroxy vitamine D [25(OH)D] et les différents paramètres cliniques et biologiques.

Résultats :

On a recueilli les données chez 366 diabétiques dont 286 diabétiques type 2 et 80 diabétiques type 1 avec un sex ratio de 0,7.

La moyenne d'âge était de 52 ± 16 ans, la durée d'évolution moyenne de diabète était de 10 ± 8 ans, l'indice de masse corporel moyen était de $27,3 \pm 6,9$ kg/m², le tour de taille moyen était de 98 ± 16 cm, l'HBA1C moyenne était de $10,4 \pm 2,4$ %.

Une carence en vitamine D (< 10 ng/ml) a été retrouvé chez 27,3% des patients, une insuffisance sévère (entre 10 et 20 ng/ml) chez 56,8%, une insuffisance modérée (entre 20 et 30 ng/ml) chez 9% et la vitamine D était normale (>30) chez 6,8%.

On a trouvé une corrélation significative entre le stade de la vitamine D et le

sexe féminin, le tabagisme et l'obésité ($p < 0,05$). On n'a pas trouvé de corrélation significative entre le stade de la vitamine D et l'âge, la durée d'évolution du diabète et le type de diabète ($p > 0,05$)

On a corrigé la vitamine D chez 196 patients (83%). On a noté une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée 3 mois après traitement qui a passé de $10,73\% \pm 2,6$ à $7,68 \pm 3,3$ après cure de vitamine D ($p = 0,007$)

Conclusion :

La prévalence élevée d'insuffisance en vitamine D chez les patients diabétiques Marocains est alarmante. La correction de l'insuffisance en vitamine D permet un meilleur équilibre glycémique. Des mesures de sensibilisation et de prévention tout particulièrement dans cette population à risque osseux devraient être menées.

Bibliographie

1. Delhoméie M. La vitamine D. Pratique en nutrition. 2011, 25 : 44-47.
2. Esterle L. La vitamine D: nouvelles données. Cholé-doc. 2010, 117 : 1-6.
3. Garabédian M. La vitamine D: pour qui et à quelle dose? Nutri-doc. 2011, 92.
4. Sources alimentaires de vitamine D, base de données Ciqual [Internet].<http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf>. 14 janvier 2013
5. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta Dermato-Venereologica. 2011, 91: 115-124.
6. Granner D-K, Murray R-K, Rodwell V-W. Biochimie de Harper. 3e édition. Bruxelles: De Boeck, 2008. 956 p.
7. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Apr 11;92(8):3124-6.
8. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE 2012
9. Tsiaras WG, Weinstock MA. *Factors influencing vitamin D status*. Acta Dermato Venereologica. 2011, 91: 115-124
10. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. J Am Coll Nutr 2009 ; 28 :252-6
11. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. J Am Coll Nutr 2009 ; 28 :252-6
12. Everett PC. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a haematology- oncology clinic. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2008; 12 (1):33-35

13. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:513S-9S.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
15. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : re-commandations du GRIO. *La Presse Médicale*. 2011, 40 : 673-682.
16. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Octobre 2013
17. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009 ; 38(1) :43-54.
18. [http:// www.JIM.fr](http://www.JIM.fr) consulté le 23 décembre 2010
19. Briot K., et al. Dossier Vitamine D. *Réflexions Rhumatologiques* N°128 Tome 14. 2010 Apr.
20. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth cohort study. *The Lancet*, 2001, 358 : 1500-1503
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of medicine*. 2007 Jul 19, 357(3):266-81
22. Cavalier E, Souberbielle J-C. An update on the classical and non classiceffects on vitamin D ; evaluation of the patient'sstatus. *Médecine Nucléaire* 2009 ;33 :7-16.

23. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug;94(2):486-94.
24. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820-5.
25. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980 Aug 15;209(4458):823-5.
26. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology.* 1986 Jul;119(1):84-90.
27. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11
28. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct.* 2002 Sep;20(3):227-34
29. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Feb;84(2-3):223-30.
30. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25- dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol.* 2005 Jun 3;349(2):248-60.
31. Draznin B. Cytosolic calcium and insulin resistance. *Am J Kidney Dis.* 1993 Jun;21(6 Suppl 3):32-8.

32. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 May;286(5):H1597-602.
33. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF- κ B activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Feb;294(2):E345-51.
34. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229-38.
35. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2001, 286 : 327-334
36. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001, 50 : 2384-2389.
37. Halse R, Pearson SL, McCormack JG, et al. Effects of tumor necrosis factor- α on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes*. 2001, 50 : 1102-1109.
38. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2005, 97: 93-101.
39. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*. 2005, 146 : 1956-1964.
40. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology*. 2002, 143 : 4809-4819.
41. Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function

- and regulation. *Journal of cellular biochemistry*. 2003, 88 : 238-244.
42. Wareham N. Physical activity and obesity prevention. *Obes Rev*. 2007 Mar;8 Suppl 1:109–14.
43. Slawik M Beuschlein F. [Genetics and pathophysiology of obesity]. *Internist (Berl)* 2006 Feb;47(2):120–9.
44. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D–endocrine system in blacks. *J Clin Invest*. 1985 Aug;76(2):470–3
45. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690–3.
46. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1228–30.
47. Barger–Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):222–30.
48. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non–obese African American children. *Obesity (SilverSpring)*. 2008 Jan;16(1):90–5.
49. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci*. 1972 Sep;43(3):413–31.
50. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25–Dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J*. 2001 Dec;15(14):2751–3.

51. Sun X, Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of adipokine expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Feb;15(2):340–8.
52. Sun X, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ modulation of adipocyte reactive oxygen species production. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Aug;15(8):1944–53.
53. Sun X, Morris KL, Zemel MB. Role of calcitriol and cortisol on human adipocyte proliferation and oxidative and inflammatory stress: a microarray study. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008;1(1–2):30–48.
54. Sun X, Zemel MB. Role of uncoupling protein 2 (UCP2) expression and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in modulating adipocyte apoptosis. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1430–2.
55. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229–38.
56. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):954–9
57. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998 Aug 29;352(9129):709–10.
58. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, 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 Apr;86(4):1633–7.
59. Sun J, Kong J, Duan Y, et al. *Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor*. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2006, 291 : 315-322.

60. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012 Apr;14(4):357–66.
61. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1987 Aug;41(2):112–4.
62. Hariharan S, Hong SY, Hsu A, MacCarthy EP, Gartside PS, Ool BS. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mesangial cell proliferation. *J Lab Clin Med.* 1991 May;117(5):423–9.
63. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I et Al. Médecine des maladies Métaboliques. Février 2015 ; 9(1)
64. Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah M. Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Diabetes & Metabolism.* Mars 2015 ; 41 (S1) : 90–91
65. Yu JR, Lee SA, Lee JG, et al. Serum vitamin D status and its relationship to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chonnam Med J* 2012;48:108–15.
66. 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;53:503–10.
67. Nobécourt E, Diedisheim M, Radu A, et al. Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *Diabetes Metab* 2010;36(Special issue 1):A62 [Abstract P95].
68. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, et al. The effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18:179–84.

69. Payne JF, Ray R, Watson DG, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012;18:185–93.
70. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in diabetes mellitus type 2: relation to glycaemic control. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2686–8.
71. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–511
72. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 2010 Sep ; 31 (8) : 2253–61.
73. Grandi NC, Breitling LP, Vossen CY et al. Serum vitamin D and risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease. *Am Heart j*. 2010 Jun ; 159(6) : 1044–51.
74. Zittermann A. Vitamine D disease prévention with spécial reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 ; 92 : 39–48.
75. Robson J, Diffey BL. Textiles and sun protection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990 Feb;7(1):32–4.
76. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260: 245–54.
77. Contardo-Bouvard G, et al. Etude VESTAL : l'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver : prévalence et facteurs de risque. *Th Med D, Lyon* ; 2009.
78. Lablanqui J. Etude VESTALE : prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes âgées de 19 à 49 ans en fin d'été. Etudes des facteurs de risque et des conséquences cliniques de la carence en vitamine D . *Th Med, Lyon* ; 2010.
79. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato-*

Venereologica. 2011, 91: 115-124

80. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults : data from the NHAES III. *Ethn Dis*. 2005 Autumn ; 15 (4 Suppl 5) : S5–97–101.
81. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G and Sudhaker Rao D. Prevalence of vitamin D déplétion among subjects seeking advice on osteoporosis a five–year cross–sectional studywith public health implications. *Osteoporos Int* 2008; 19:13–19
82. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta–cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes*. 2001, 50 : S118-121.
83. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al. The relationship between obesity and serum 1,25–dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1196–9.
84. Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sánchez R, Masdevall C, Navarro MA, Alía P, Soler J and Gómez JM. Low 25– hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J Endocrinol Invest* 2007;3 0(8):653–8.
85. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S and Jorde R. Serum 1,25–dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47(2):87–91.
86. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr* 2012;6:28–31.
87. Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsedultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol*. 1982 Jun;106(6):657

88. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1536–8.
89. V. Preumont, M. Buysschaert. Évaluation du taux de vitamine D et du nombre de patients prenant une supplémentation orale en vitamine D dans une population de diabétiques de type 1 et 2 suivis en consultation . *Diabetes & Metabolism*. 2013 Mars ;39(S1) :106
90. Hyppönen E and Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the British Birth Cohort : the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29:2244–6
91. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M et al. Daily consumption of vitamin D–or vitamin D+ calcium–fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes : a randomized clinical trial. *Am j Clin Nutr* 2011 Feb 2.
92. Holick MF, Binkley NC, Bischoff–Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011, 96 : 1911-1930.
93. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007, 357 : 266-281.

Annexe 1

FICHE D'exploitation diabète et vitamine D

Identité :

Nom et prénom :

IP : ND :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

ATCD :

Diabète : type 1 type 2

- Durée d'évolution :

- Traitement : ADO insuline

ADO+ insuline

HTA: oui non

Dyslipidémie : oui non

Cardiopathie : oui non

Tabagisme : oui non

Examen clinique :

IMC : obésité : oui non

Tour de taille : augmentée oui non

HTA : oui non

Examens para-cliniques :

Bilan métabolique :

Glycémie à jeun :

HbA1c :

Dyslipidémie : oui non

Chol T : LDL : HDL : TG :

Hyperuricémie : oui non

Acide urique :

Calcémie corrigée :

Phosphorémie :

Magnésémie :

Vitamine D :

Bilan des complications dégénératives :

Microangiopathie : oui non

Néphropathie :

microalb de 24h :

créatinine :

insuffisance rénale:

Ophthalmopathie : oui non

FO : RD oui non

Stade :

Neuropathie : oui non

Score DN4 :

Macroangiopathie : oui non

cardiopathie :

ECG : normal anormal :

Echodoppler des art des TSA et mb inf :

Traitement :

Cure de Vitamine D

Type :

Dose :

Evolution : 3 mois après

HBA1c après correction :

GAJ après correction :

Vitamine D après correction :