

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي تلمسان

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد

Université ABOUBEKR BELKAID - TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire



Thème :

Le rôle de la vitamine D et du rapport monocyte / HDL dans le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2

Présenté par:

- Bensid Khadidja Malek
- Boudghene Stambouli Ihssane Ghizlene

Soutenue devant le jury:

Présidente : Dennouni – Medjati Nouria

Pr Université de Tlemcen

Encadrante : Sahi Dali Youcef Majda

Pr Université de Tlemcen

Examineur : Bouanane Samira

Pr Université de Tlemcen

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Au nom d'Allah le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. « Et ma réussite ne dépend que d'Allah. En Lui je place ma confiance, et c'est vers Lui que je reviens repentant ». (Sourate Hud Verset 88).

Nous remercions avant tout Dieu, Tout-Puissant et Miséricordieux, de nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

*Avant toute chose, nous exprimons notre profonde gratitude à **Madame Dali Sahi Majda**, notre encadrante, pour son accompagnement bienveillant, sa disponibilité, ses conseils rigoureux et son engagement tout au long de la réalisation de ce travail. Son soutien scientifique et humain a été déterminant dans l'aboutissement de ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Mme Dennouni – Medjati Nouria**, présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider cette soutenance, ainsi que pour ses remarques pertinentes et ses conseils avisés.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Mme Bouanane Samira**, examinatrice, pour avoir accepté d'évaluer notre travail et pour l'intérêt qu'elle y a porté. Sa disponibilité, sa bienveillance et la qualité de ses interventions ont grandement enrichi cette soutenance, et nous lui en sommes sincèrement reconnaissant(e)s.*

*Nous tenons également à remercier chaleureusement **Monsieur Rabah**, qui nous a généreusement transmis les paramètres biologiques indispensables à notre étude. Son aide précieuse nous a permis d'enrichir notre analyse et d'assurer la pertinence de nos résultats.*

*Nos remerciements vont également à l'ensemble des **enseignants de la formation**, qui ont su, au fil des années, nous transmettre leur savoir, leur expérience et leur passion pour la discipline. Chacun d'entre eux a contribué, à sa manière, à notre formation et à notre évolution académique et personnelle.*

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, nous ont soutenus durant cette aventure scientifique et humaine.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et considération pour les sacrifices que tu m'as consentie pour mon instruction et mon bien être. Ce modeste travail est le fruit de tes innombrables efforts et l'accomplissement de tes vœux les plus chers.

Puisse Dieu, le Très-Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A la mémoire de mon père

Depuis ton départ, chaque jour est un défi, mais c'est ton image, ton courage, ta sagesse et ton amour qui me donnent la force d'avancer. J'ai l'honneur de te dédier ce travail, tu n'es plus là physiquement, mais ton esprit m'accompagne dans chaque étape de ma vie.

A ma famille

A mes chers frères Habib, Hamid et Adel, à mes chères belles-sœurs, à ma petite nièce, à mon cher fiancé Abdelwahhab.

Je vous remercie pour le soutien moral et pour les conseils précieux tout au long de mes études.

A mon cher grand-père Taleb Bendiab Abderezzak, que je souhaite une bonne santé.

A la mémoire de mes grands-mères.

A ma chère binôme

Boudghene Stambouli Ghizlene, et sa famille

A toute ma famille.

A mes amies.

Malek...

Dédicaces

À mes chers parents,

Vous êtes les racines de ma force. Votre amour, votre patience et vos sacrifices silencieux ont été ma lumière dans les moments de doute. C'est grâce à vous que ce rêve a pris forme. Que Dieu vous protège et vous récompense pour tout ce que vous m'avez donné.

À mon frère bien-aimé, à mes sœurs et à leurs maris,

Merci pour votre affection, vos encouragements et votre confiance. Vous avez su, chacun à votre manière, me soutenir et me motiver, même dans les instants les plus exigeants.

À mon cher fiancé,

Ta présence, ta patience, ton écoute et ton amour m'ont accompagnée chaque jour dans cette aventure. Merci d'avoir cru en moi, même quand moi je doutais. Ce mémoire est aussi un peu le tien.

À mes adorables neveux et à ma précieuse nièce,

Votre innocence, vos sourires et vos câlins m'ont apporté une joie simple et inestimable durant ce parcours.

À ma chère belle-sœur,

Ta douceur et ta bienveillance m'ont été d'un grand réconfort. Merci d'avoir été là.

À ma chère binôme,

Merci pour cette belle complicité, pour ton sérieux, ta solidarité et ton soutien constant. Ce chemin n'aurait pas été le même sans toi.

À chacun de vous,

Ce mémoire est bien plus qu'un projet académique : c'est un bout de vous, porté par tout ce que vous m'avez donné, consciemment ou en silence.

Avec tout mon amour et ma gratitude.

Ghizlene...

Résumé

Le diabète de type 2, en forte progression en Algérie, s'accompagne d'un surcroît de risque cardiovasculaire (RCV). Le statut en vitamine D et le rapport monocytes/HDL (MHR) apparaissent comme biomarqueurs émergents d'inflammation et de dyslipidémie, susceptibles de prédire ce risque.

Étude descriptive et analytique portant sur 88 sujets répartis en trois sous-populations : témoins sains (n = 31), prédiabétiques (n = 24) et diabétiques de type 2 (n = 33). Ont été mesurés : glycémie à jeun, HbA1c, lipides, vitamine D, numération leucocytaire. Le MHR a été calculé pour chaque groupe. Des analyses de corrélation et une régression logistique multivariée ont été réalisées pour identifier les facteurs prédictifs du statut diabétique.

Résultats :

Statut métabolique : glycémie à jeun et HbA1c significativement plus élevés chez les diabétiques ($1,58 \pm 0,64$ g/L vs $1,02 \pm 0,14$ g/L ; $7,72 \pm 1,48$ % vs $5,38 \pm 0,32$ %, $p < 0,01$).

Vitamine D : moyennes de $23,75 \pm 18,26$ ng/mL (témoins), $24,8 \pm 9,0$ ng/mL (prédiabétiques), $38,5 \pm 29,9$ ng/mL (diabétiques), $p = 0,16$. Chez les diabétiques, corrélations négatives avec la glycémie à jeun ($\rho = -0,50$, $p = 0,003$) et le HDL-cholestérol ($\rho = -0,49$, $p = 0,004$).

MHR : témoins : $0,81 \pm 0,27$; prédiabétiques : $1,05 \pm 0,51$; diabétiques : $0,89 \pm 0,34$. Élévation marquée dès la phase de prédiabète ($p = 0,008$ vs témoins), puis maintien à un niveau élevé chez les diabétiques. Absence de corrélation significative entre MHR et vitamine D chez les diabétiques ($\rho = -0,08$, $p = 0,64$), suggérant des mécanismes complémentaires.

Régression logistique (modèle final $R^2 = 0,62$) : l'HbA1c (OR = 2,51 ; $p < 0,001$), la vitamine D (OR = 0,95 ; $p = 0,002$), les triglycérides (OR = 1,01 ; $p = 0,008$), l'âge (OR = 1,05 ; $p = 0,018$) et le sexe masculin (OR = 2,04 ; $p = 0,031$) sont prédictifs du statut diabétique.

En conclusion, un taux de vitamine D bas associé à un MHR élevé se révèle prédictif du risque de maladies cardiovasculaires en traduisant à la fois une décompensation métabolique et un état inflammatoire chronique. Ce qui permet un dépistage précoce du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de la ville de Tlemcen.

Abstract

Type 2 diabetes, which is on the rise in Algeria, is associated with increased cardiovascular risk (CVR). Vitamin D status and monocyte/HDL ratio (MHR) are emerging biomarkers of inflammation and dyslipidemia, likely to predict this risk.

Descriptive, analytical study of 88 subjects divided into three subpopulations: healthy controls (n = 31), prediabetics (n = 24) and type 2 diabetics (n = 33). Fasting blood glucose, HbA1c, lipids, vitamin D and leukocyte count were measured. The MHR was calculated for each group. Correlation analyses and multivariate logistic regression were performed to identify factors predictive of diabetic status.

Results

- Metabolic status: fasting blood glucose and HbA1c significantly higher in diabetics (1.58 ± 0.64 g/L vs. 1.02 ± 0.14 g/L; $7.72 \pm 1.48\%$ vs. $5.38 \pm 0.32\%$, $p < 0.01$). - Vitamin D: means 23.75 ± 18.26 ng/mL (controls), 24.8 ± 9.0 ng/mL (pre-diabetics), 38.5 ± 29.9 ng/mL (diabetics), $p = 0.16$. In diabetics, negative correlations with fasting blood glucose ($\rho = -0.50$, $p = 0.003$) and HDL-cholesterol ($\rho = -0.49$, $p = 0.004$). - MHR: controls: 0.81 ± 0.27 ; pre-diabetics: 1.05 ± 0.51 ; diabetics: 0.89 ± 0.34 . Marked elevation from pre-diabetes phase ($p = 0.008$ vs. controls), then maintained at a high level in diabetics. No significant correlation between MHR and vitamin D in diabetics ($\rho = -0.08$, $p = 0.64$), suggesting complementary mechanisms. - Logistic regression (final model $R^2 = 0.62$): HbA1c (OR = 2.51; $p < 0.001$), vitamin D (OR = 0.95; $p = 0.002$), triglycerides (OR = 1.01; $p = 0.008$), age (OR = 1.05; $p = 0.018$) and male sex (OR = 2.04; $p = 0.031$) are predictive of diabetic status.

In conclusion, low vitamin D levels associated with high MHR are predictive of cardiovascular disease risk, reflecting both metabolic decompensation and a chronic inflammatory state. This enables early detection of cardiovascular risk in diabetic patients in the city of Tlemcen.

ملخص

. يرتبط داء السكري من النوع الثاني، الذي يشهد ارتفاعاً في الجزائر، بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية من المؤشرات الحيوية الناشئة (MHR) تُعد حالة فيتامين (د) ونسبة الكريات الأحادية إلى البروتين الدهن ي منخفض الكثافة للالتهاب وخلل شحميات الدم، والتي من المحتمل أن تتنبأ بهذا الخطر

دراسة وصفية تحليلية لـ 88 شخصاً مقسمين إلى ثلاث مجموعات فرعية: الضوابط الصحية (ن = 31)، ومرضى ما قبل والدهون HbA1c السكري (ن = 24) ومرضى السكري من النوع الثاني (ن = 33). تم قياس جلوكوز الدم الصائم ونسبة وفيتامين د وتعداد الكريات البيض. تم حساب معدل ضربات القلب المتوسط لكل مجموعة. أُجريت تحليلات الارتباط والانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات لتحديد العوامل التي تنبئ بحالة السكر

في الختام، فإن انخفاض مستويات فيتامين (د) المرتبطة بارتفاع معدل ضربات القلب والأوعية الدموية تنبئ بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مما يعكس كلاً من عدم المعاوضة الأيضية والحالة الالتهابية المزمنة. وهذا يتيح الكشف المبكر عن مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري في مدينة تلمسان

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	II
Résumé	IV
Abstract	V
VI	
ملخص	VI
Liste des abréviations.....	VIII
Liste des tableaux	IX
Liste des figures	X
1. Introduction	2
2. Matériel et méthodes	Erreur ! Signet non défini.
2.1 Etude descriptive et analytique	9
2.1.1 Échantillonnage et collecte des données	9
2.1.2 Sélection des cas et témoins	9
2.1.3 Variables mesurées	10
2.2 Analyse statistique.....	11
2.2.1 Justification des tests statistiques.....	11
2.2.2 Détails sur la régression logistique binaire	11
3. Résultat.....	13
3.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon	13
3.2 Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe	17
3.3 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques et les prédiabétiques :	23
4. Discussion	31
5. Conclusion et perspectives.....	35
6. Références	37

Liste des abréviations

DT2 : Diabète de type 2

HbA1c : hémoglobine glyquée

ADA : American Diabete Association

HDL : lipoprotéine de haute densité

LDL : lipoprotéine de faible densité

Vit D : vitamine D

TG : triglycéride

H/F : Homme/Femme

MCV : maladies cardiovasculaires

VDR : récepteur de la vitamine D

MHR : rapport monocyte/HDL

GLUT : glucose transporter

IL6 : interleukine 6

IRS1 : Insulin Receptor Substrate 1

IRS2 : Insulin Receptor Substrate 2

MCT : Monocytes

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des participants selon le statut glycémique ... 14

Tableau 2 : comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les diabétiques 18

Tableau 3 : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les prédiabétiques. ... 20

Tableau 4 : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les témoins. 22

Tableau 5 : Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques. 24

Tableau 6 : Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les prédiabétiques. 26

Tableau 7 : Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques. 27

Tableau 8 : Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les prédiabétiques. 28

Tableau 9 : Variables retenues dans le modèle de régression logistique binaire 29

Liste des figures

Figure 1 : Boxplots de la distribution de l'âge selon le statut glycémique chez les témoins, Prédiabétiques, et diabétiques.....	16
Figure 2 : Distribution des taux de monocytes chez les témoins, prédiabétiques et diabétiques de Type 2	17
Figure 3 : Nuage de points Q-Q normal du HDL chez les sujets diabétiques	25
Figure 4 : Courbe Roc – MCT/HDL chez les diabétiques et les témoins.	31

Introduction Générale

1. Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est en effet une maladie métabolique chronique progressive caractérisée par une résistance à l'insuline et une baisse de la production de cellules β , entraînant une hyperglycémie [1]. Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent en effet une complication importante associée au diabète, car elles constituent une source majeure de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes de cette maladie. Outre les maladies cardiovasculaires, les complications vasculaires liées au diabète comprennent également des problèmes microvasculaires tels que la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie. [2]

La vitamine D représente un ensemble de stéroïdes liposolubles. Ce terme se réfère principalement à la vitamine D2 (ergocalciférol), qui est un dérivé végétal du stérol ergostérol, ainsi qu'à la vitamine D3 (cholécalfiérol), qui provient de 7-déshydrocholestérol d'origine animale.[3] Une quantité modeste de vitamine D, incluant à la fois la D2 et la D3, peut être obtenue à travers l'alimentation. La majeure partie de la vitamine D présente dans le corps, surtout la forme D3, est synthétisée dans la peau à partir de 7-déshydrocholestérol (7-DHC) lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil [3].

Elle est essentielle au bon fonctionnement osseux en garantissant une densité minérale suffisante, la solidité du squelette et un équilibre physiologique entre synthèse et dégradation du tissu osseux, limitant le risque d'ostéoporose et offre également des bénéfices supplémentaires sur des effets non liés au squelette, telle que la modulation de l'inflammation [4]. L'activation auto-immune et l'inflammation chronique de faible intensité, contribuent de manière importante à l'émergence et à la progression du diabète de type 2, car une élévation de l'activité des cytokines inflammatoires entraînerait la destruction des cellules bêta dans le pancréas et aggraverait la résistance à l'insuline dans les cellules cibles [5]. De plus, la vitamine D a le potentiel de diminuer les risques de maladies cardiovasculaires grâce à sa capacité à réduire l'inflammation et à accroître la sensibilité à l'insuline [6] ce qui souligne son rôle dans la prévention aussi bien du diabète de type 2 que des maladies cardiovasculaires.

Le niveau de la vitamine D est évalué par la concentration sérique de 25-hydroxy vitamine D (25OHD).

L'Endocrine Society classe le statut de la vitamine D selon les niveaux de 25OHD dans le sang, définissant un état de déficit par des valeurs inférieures à 50 nmol/L [7]. Les personnes souffrant

de diabète de type 2 peuvent présenter des concentrations sériques de 25OHD réduites, les rendant ainsi plus vulnérables à une insuffisance en vitamine D [8] De plus, des taux bas de vitamine D peuvent également être liés à des profils lipidiques sanguins défavorables, notamment en ce qui concerne les niveaux de cholestérol total, LDL et HDL [9].

La carence en vitamine D est le lien le plus significatif concernant le développement de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 [10]. Cette diminution aggrave potentiellement l'hypertension, la dyslipidémie et le dysfonctionnement endothélial, qui sont des facteurs essentiels au développement des maladies cardiovasculaires [11]. Le déficit en vitamine D est également associé à un dysfonctionnement de l'endothélium et à l'athérosclérose [10].

De même, le rapport entre les monocytes, le cholestérol et le HDL (MHR) se révèle être un biomarqueur inflammatoire significatif pour l'appréciation du risque cardiovasculaire [12-13]. Ce ratio indique le bon équilibre entre les monocytes, qui jouent un rôle crucial anti-inflammatoire et anti-athérogène. Des études ont révélé que le MHR se situe à un niveau significativement plus haut chez les patients atteints de diabète de type 2 et pourrait servir d'indicateur pour la déficience en vitamine D au sein de cette population [14].

Outre sa fonction classique dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D joue un rôle clé dans la physiopathologie du diabète de type 2. Plusieurs recherches sur les modèles humains et murins ont démontré un rapport entre la carence en vitamine D, l'intolérance au glucose, perturbation de la sécrétion d'insuline et l'apparition du DT2 [15].

Par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire VDR, la vitamine D intervient dans la régulation du gène impliqué dans l'immuno- modulation [15]. Le métabolisme du glucose, la fonction cardiovasculaire [16].

Sur le plan pancréatique, la vitamine D a une influence directe sur l'activité des cellules bêta en contrôlant l'expression de gènes liés à la production et la libération de l'insuline. Ce processus est basé sur l'interaction de la vitamine D avec son récepteur VDR, ce qui induit l'expression de plusieurs gènes participant à la voie de signalisation de l'insuline, y compris ceux qui régulent les GLUT. Cela entraîne une hausse de l'absorption du glucose au sein des cellules musculaires squelettiques et d'autres tissus périphériques, améliorant ainsi la régulation de la glycémie [6]. L'activation du récepteur VDR favorise la production d'enzymes et de protéines spécifiques

essentiels au métabolisme du glucose, améliorant ainsi l'absorption du glucose et la sensibilité à l'insuline dans les tissus comme les muscles, les tissus graisseux et les cellules du foie [17].

De plus, la vitamine D a des propriétés immunomodulatrices qui contribuent à diminuer l'inflammation systémique. La forme active de la vitamine D, connue sous le nom de 1.25dihydroxyvitamine D3, peut après interaction avec son récepteur VDR, réduire divers marqueurs pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6), la protéine-1 chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-) en inhibant l'activité de la voie NF-K [18]. En outre, son rôle dans la modulation de l'expression des microARN et des réponses inflammatoires souligne son potentiel en tant que régulateur métabolique à multiples facettes [19]

Le diabète de type 2 se manifeste par une hyperglycémie, dont les symptômes aigus peuvent inclure une soif excessive, une augmentation de l'urine, de la fatigue ainsi qu'une perte de poids sans explication. Si ces signes ne sont pas pris en charge, ils peuvent entraîner des complications graves comme l'acidocétose et un risque de coma [20].

Certains patients diabétiques, notamment ceux atteints de diabète de type 2 à un stade précoce, peuvent ne pas manifester de symptômes [21-22-23-18].

L'hyperglycémie persistante est un désordre métabolique provoqué par une insuffisance de production d'insuline, une altération de son action, ou une combinaison des deux. L'insuline est impliquée en tant qu'hormone favorisant l'anabolisme, ayant des effets sur le métabolisme des glucides, lipides et protéines [24].

Le mauvais fonctionnement des cellules bêta dans le pancréas conduit à une diminution de l'insuline, ce qui perturbe la capacité à maintenir des niveaux de glucose normaux. Parallèlement, l'insulino-résistance augmente la production de glucose par le foie et réduit l'absorption du glucose dans les muscles, le foie et les cellules graisseuses, entraînant ainsi une boucle de rétroaction défectueuse qui favorise l'hyperglycémie [25].

De plus, les facteurs environnementaux jouent un rôle clé dans le risque et l'évolution du diabète de type 2 [25].

Sa prévalence élevée est associée à des comportements alimentaires inappropriés, à un mode de vie inactif et à un vieillissement de la population [26].

À long terme, cette maladie peut provoquer des dysfonctionnements dans divers organes, touchant principalement les systèmes visuel, rénal, nerveux et cardiovasculaire [27].

En 2019, le diabète était responsable de 1,5 million de décès, dont 48 % avant l'âge de 70 ans. En outre, le diabète a entraîné 460 000 décès supplémentaires dus à une maladie rénale, et environ 20 % des décès d'origine cardiovasculaire ont été attribués à des taux élevés de glucose dans le sang [28].

Concernant le métabolisme lipidique, l'accroissement de la libération d'acides gras libres, conjugué à un déséquilibre des adipokines (leptine et adiponectine), contribue à l'apparition d'une hyperglycémie et expose les personnes à une inflammation chronique, entraînant des dommages dégénératifs sur le cœur, les yeux, les reins et le système nerveux [29-30-31-32-33].

La vitamine D est un élément clef pour la santé humaine, l'exposition aux UV est le principal moyen d'augmenter les taux sériques de vitamine D, ce qui présente de nombreux bienfaits pour la santé [34].

Une exposition modérée au soleil, environ 10 à 30 minutes par jour, peut suffire à maintenir des niveaux adéquats de vitamine D, bien que les besoins varient selon les individus [35].

Bien que les conditions climatiques soient propices et l'ensoleillement est très abondant en Algérie, l'insuffisance en vitamine D constitue un enjeu de santé publique prépondérant, y compris chez les patients souffrant de diabète de type 2. Cela peut être causé par une exposition au soleil insuffisante, une peau de teint sombre, l'obésité et une alimentation pauvre en vitamine D. Des résultats de recherche effectuée à Batna ont montré que 87.2% des patients atteints de diabète de type 2 souffraient d'une hypovitaminose D, avec un taux moyen de 13.93 ng/ml [36].

Au niveau du CHU de Tlemcen, une étude a été effectuée sur un échantillon de 277 sujets résidants à Tlemcen, âgés de 16 à 82 ans. Ces participants ont passé un examen phosphocalcique au laboratoire de biochimie à l'hôpital. Les échantillons ont été prélevés tout au long des quatre saisons de l'année.

Les résultats ont montré une prévalence élevée d'hypovitaminose D, atteignant 66,8 % des personnes examinées. Parmi eux, 18,4 % souffraient d'une insuffisance, tandis que 48,4 % présentaient une carence en vitamine D [37].

Cette déficience en vitamine D est préoccupante, elle est liée à une augmentation de la résistance à l'insuline et à un risque de complications cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète [38].

L'enrichissement des aliments avec de la vitamine D représente une approche encourageante pour rectifier les déficits chez la population générale, en particulier chez les individus souffrant de diabète de type 2. Cette méthode vise à enrichir des aliments de consommation courante tels que les produits laitiers, les céréales, les jus de fruits et les margarines en vitamine D, afin d'accroître l'assimilation de cette vitamine sans avoir besoin de recourir à des compléments alimentaires individuels. Cela est particulièrement pertinent dans des contextes où la carence en vitamine D est répandue malgré un ensoleillement abondant, comme en Algérie.

L'enrichissement des aliments en vitamine D est un moyen efficace d'améliorer la concentration en 25(OH)D, et de prévenir la carence en vitamine D. On peut incorporer la vitamine D dans les aliments durant leur production ou simplement en l'appliquant/étalant sur l'aliment juste avant de le consommer [39].

Plusieurs études randomisées et méta-analyses ont montré que la fortification des aliments en vitamine D3 augmente efficacement les taux sériques de 25(OH)D, ce qui renforce la régulation hormonale via le récepteur de la vitamine D (VDR) dans les intestins, os, muscles et cellules immunitaires, améliore l'absorption du calcium et du phosphate, et soutient des fonctions biologiques telles que l'immuno-modulation, le maintien de la masse musculaire et la protection cardiovasculaire. L'élévation de la 25(OH)D par la fortification alimentaire se révèle donc bénéfique biologiquement à l'échelle d'une population. » [39].

L'analyse approfondie réalisée par Jafari et ses collègues [5] a également mis en avant que l'enrichissement en vitamine D pourrait entraîner des impacts plus positifs sur les profils lipidiques comparé à la supplémentation.

Étant donné que l'enrichissement en vitamine D utilise souvent des doses réduites et que les durées d'intervention sont généralement plus brèves [40], les résultats concernant la vitamine D, qu'il s'agisse de l'enrichissement ou de la supplémentation, peuvent varier par rapport à une simple prise de suppléments de vitamine D.

Le diabète de type 2 constitue un problème majeur de santé publique en Algérie et dans le monde, en raison de sa prévalence croissante et des complications cardiovasculaires graves qu'il

engendre. L'athérosclérose, en particulier, représente l'une des principales causes de morbi-mortalité chez les patients diabétiques.

Dans ce contexte, il devient essentiel d'identifier des biomarqueurs précoces et fiables du risque cardiovasculaire. La vitamine D, traditionnellement connue pour son rôle dans le métabolisme osseux, suscite depuis plusieurs années un intérêt croissant en raison de ses effets extra squelettiques, notamment sur le métabolisme glucidique, lipidique et sur l'inflammation. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'hypovitaminose D et une altération des fonctions métaboliques, ainsi qu'un risque cardiovasculaire important, en particulier chez les diabétiques.

Parallèlement, le rapport monocyte/HDL (MHR), nouvel indicateur du déséquilibre entre l'inflammation (monocytes) et le potentiel anti-inflammatoire et anti-athérogène du HDL, est de plus en plus reconnu comme un marqueur émergent du risque cardiovasculaire. Toutefois, peu d'études ont évalué conjointement le rôle de la vitamine D et du MHR dans le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2, en particulier dans le contexte algérien.

Dès lors, notre interrogation principale est la suivante :

Une carence en vitamine D et une élévation du rapport monocyte/HDL sont-elles associées à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 ?

Au regard de l'augmentation préoccupante du diabète de type 2 et de ses complications cardiovasculaires, il devient essentiel d'identifier de nouveaux biomarqueurs simples, accessibles et pertinents pour l'évaluation du risque cardiovasculaire chez ces patients.

Dans ce contexte, notre travail a pour objectif principal d'explorer le rôle de la vitamine D et du rapport monocyte/HDL comme marqueurs potentiels du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Pour ce faire, nous avons mené une étude descriptive et analytique portant sur 88 sujets (diabétiques, prédiabétiques et témoins) au sein d'un laboratoire d'analyses médicales privé situé dans la wilaya de Tlemcen. L'analyse a porté sur plusieurs paramètres biologiques : glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL, taux de monocytes, vitamine D, et sexe.

Ce travail vise à déterminer dans quelle mesure une carence en vitamine D et/ou une élévation du rapport monocyte/HDL sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les sujets atteints de diabète de type 2.

Matériel et Méthodes

2. Matériel et méthodes

2.1 Etude descriptive et analytique

2.1.1 Échantillonnage et collecte des données

Clarification de la méthode d'échantillonnage

L'échantillon comprend 88 participants répartis en trois groupes : témoins (n=31), prédiabétiques (n=24) et diabétiques (n=33). Une méthode d'échantillonnage aléatoire stratifiée a été utilisée afin d'assurer une répartition équilibrée selon le statut glycémique (HbA1c).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Critère d'inclusion :

Dans cette étude les individus sélectionnés sont âgés de 30 à 90 ans et ont un diagnostic de diabète de type 2, confirmé selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA, 2022) où les mesures d'HbA1C sont $\geq 6,5$ % : groupe diabétique.

Groupe prédiabétique comprise entre 5,7 et 6,4 % : groupe prédiabétique
Groupe témoin < 5,7 %.

Critères d'exclusion

En raison de caractère rétrospective de la sélection des participants, les critères d'exclusion ont été déterminés selon les données accessibles dans les dossiers de laboratoire.

Période et lieu de collecte

Les données ont été recueillies le 05 mars 2025 au laboratoire d'analyses médicales privé Dr Rabah, situé à Bouhannak - Mansourah, Tlemcen (Algérie).

2.1.2 Sélection des cas et témoins

Justification des seuils d'HbA1c

Les seuils d'HbA1c utilisés pour la classification sont ceux proposés par l'American Diabetes Association (ADA, 2022) :

- <5,7 % : groupe témoin
- 5,7–6,4 % : groupe prédiabétique
- $\geq 6,5$ % : groupe diabétique

Équilibre des groupes

L'étude a inclus 33 participants, répartis en 31 diabétiques témoins et 24 prédiabétiques. Malgré de légères différences entre les sous-groupes — notamment en taille d'échantillon et répartition par sexe, ces variations sont minimales et ne compromettent pas la comparabilité des données. Pour corriger tout biais potentiel, les modèles statistiques ont été ajustés sur le sexe et la taille des groupes dans toutes les analyses. Ainsi, l'effet des variables d'intérêt a été estimé en prenant systématiquement en compte ces covariables. »

2.1.3 Variables mesurées

Méthodes de mesure :

- **Biochimie :**
 - Les dosages se font sur un système fermé Biosystems BA200 automate et réactif
 - Cholestérol Méthode oxydase /peroxydase su BA200
 - Tryglicéride Méthode colorimétrique GPO
 - HDL Dosage direct sur Biosystems BA200
 - LDL Dosage direct sur Biosystems BA200
 - Glycémie Méthode GOD/PAP sur BA200
- **Hormonologie :** – Vitamine D :
 - CLIA chemiluminescence immuno assay Snibe Mag 800
 - ELFA enzyme-linked fluorescence assay Vidas
- **D'hémoglobine glyquée,ou Hba1c :**
 - Technique HPLC
- **Monocytes :**
 - Coulter FNS Mindray BC

Unités de mesure :

Toutes les variables sont exprimées dans leurs unités standard :

- Glycémie à jeun, cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides : G/L
- Vitamine D : ng/mL
- HbA1c : % IFCC
- Monocytes : $\times 10^3$ éléments /mm³

2.2 Analyse statistique

2.2.1 Justification des tests statistiques

Les données ont été soumises à des tests de normalité (Shapiro-Wilk). En raison de la non-normalité de certaines variables, des tests non paramétriques ont été privilégiés (test de Kruskal-Wallis avec post-hoc de Dunn).

2.2.2 Détails sur la régression logistique binaire

Quatre paramètres quantitatifs ont été retenus dans le modèle de régression final et qui sont HBA1C, VitD, TG et Age avec une variable qualitative Sexe.

Une régression logistique binaire a été appliquée à partir de notre échantillon d'étude, dans le but de récupérer uniquement les paramètres dont la contribution au modèle était statistiquement significative, nous avons utilisé la méthode de régression pas à pas (Stepwise) sur le logiciel R.

En utilisant le package *MASS*, pour la vérification des colinéarités entre les variables prédictives (VIF : Facteur d'inflation de la Variance) nous avons utilisé le package *car*, pour l'obtention du coefficient de détermination R² de Nagelkerke, nous avons utilisé le package *rcompanion*.

Utilisation du logiciel R

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R. Le test post-hoc de Dunn avec ajustement de Bonferroni a été appliqué (packages : "dunn.test", "FSA").

Résultats
Résultats

3. Résultat

3.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon

Le tableau 1 présente les principales caractéristiques sociodémographiques des participants, stratifiées selon leur statut glycémique (normo glycémie, prédiabète, diabète). Ce descriptif inclut notamment l'âge moyen, le sexe, le niveau d'éducation, la situation matrimoniale, la profession et le lieu de résidence. Cette présentation permet de visualiser clairement les différences éventuelles entre les groupes et de mieux comprendre le profil démographique des sujets concernés.

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des participants selon le statut glycémique

Variable	Groupe Témoin (N=31)	Groupe Prédiabétique (N=24)	Groupe Diabétique (N=33)	P-value
Âge (moyenne ± écart-type)	47.94 ± 15.89	54.54± 17.31	65.70 ±13.01	<0.01
Sexe (H/F)	5/26	17/7	11/22	0.271
Glycémie à jeun (g/L) 0.50-1 g/L	1.02 ± 0.14	1.11± 0.16	1.58 ± 0.64	<0.01
HbA1c (%) < 5,7 %	5.38 ± 0.32	6.07± 0.26	7.72 ± 1.48	<0.01
Vitamine D (ng/mL) > 30 ng/mL	23,75±18,26	24,8±9,10	26,33±17,14	0,167

Cholestérol total (g/L) < 2.00 g/L	2.01 ± 0.37	1.99± 0.46	1.81± 0.47	0.145
Triglycérides (g/L) < 1.50 g/L	1.29± 0.69	1.27±0.49	1.36±0.60	0.694
HDL (g/L) >0.40 g/L Homme >0.50 g/L Femme	0.48 ± 0.13	0.52± 0.13	0.45± 0.13	0.129
LDL (g/L) < 1.00 g/L	1.26 ± 0.33	1.23±0.33	1.08± 0.98	0.124
Monocytes (Éléments/mm ³) 200 – 1000 /mm ³	0.39±0.11	0.54± 0.26	0.39± 0.17	0.008

D'abord nous constatons que l'âge moyen augmente de manière progressive. Allant de 47.94 ans chez les témoins à 65.7 ans chez les diabétiques, passant à 54.54 ans chez les prédiabétiques. Cette différence est significative avec une p value <0.01, et reflète un risque de diabète qui augmente avec l'âge.

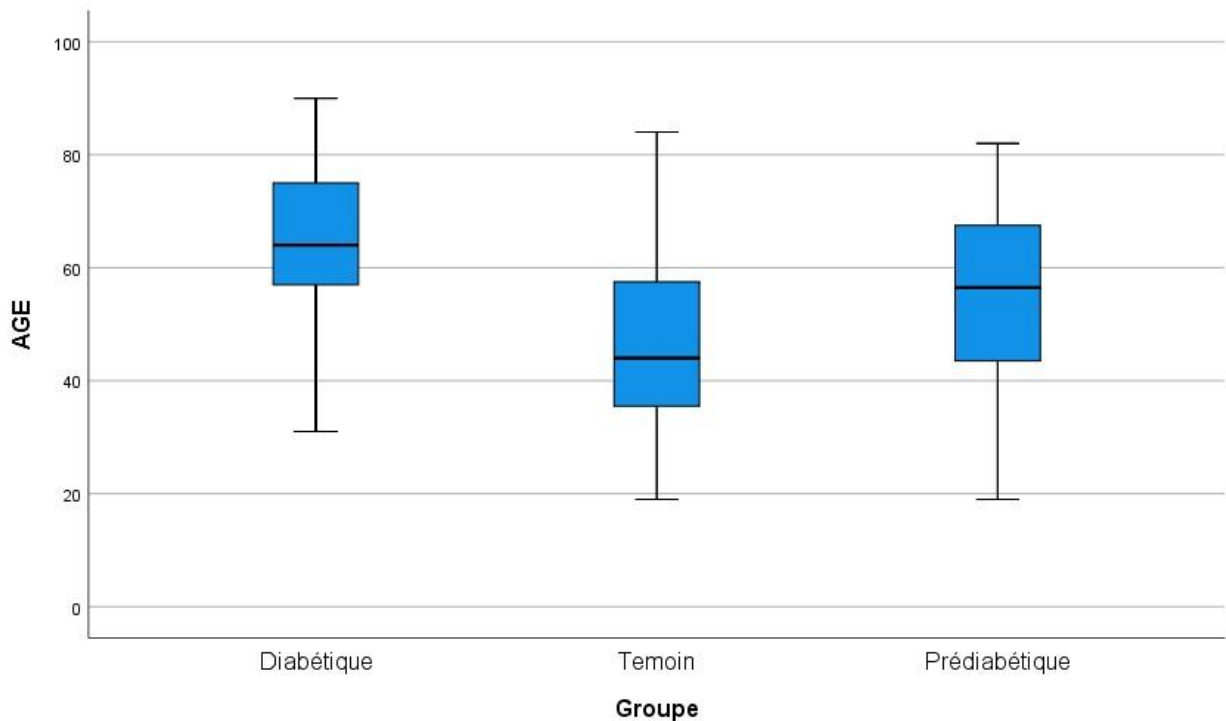


Figure 1: Boxplots de la distribution de l'âge selon le statut glycémique chez les témoins, prédiabétiques, et diabétiques

Concernant le sexe, bien que les proportions homme/femme soient déséquilibrés selon les groupes (avec une nette prédominance féminine chez les témoins) la différence n'est pas significative avec un p value qui égale 0.271, cela signifie que dans cet échantillon le sexe n'influence pas directement le statut glycémique.

Les deux paramètres, la glycémie à jeun et HbA1c augmentent d'une façon significative d'un groupe à l'autre avec une p value <0.01 , ce qui confirme que ce sont les deux principaux critères pour diagnostiquer le diabète.

Concernant la vitamine, les moyennes sont proches entre les groupes : 23.75 ± 18.26 ng/mL chez les témoins, 24.8 ± 9.10 ng/mL chez les prédiabétiques et 26.33 ± 17.14 ng/mL chez les diabétiques. La différence n'est pas significative ($p=0.167$).

Dans les lipides sanguins (cholestérol total, triglycéride, HDL et LDL) aucun de ces paramètres ne varie de manière significative entre les groupes. Nous observons une légère tendance à la baisse du HDL chez les diabétiques (0.45g/L) ce qui est cohérent avec le profil lipidique souvent observé dans le diabète.

Enfin, le taux de monocyte se distinct clairement avec une augmentation significative chez les prédiabétiques avec une $p=0.008$. Cette élévation suggère une activation inflammatoire précoce avant même l'apparition du diabète de type 2.

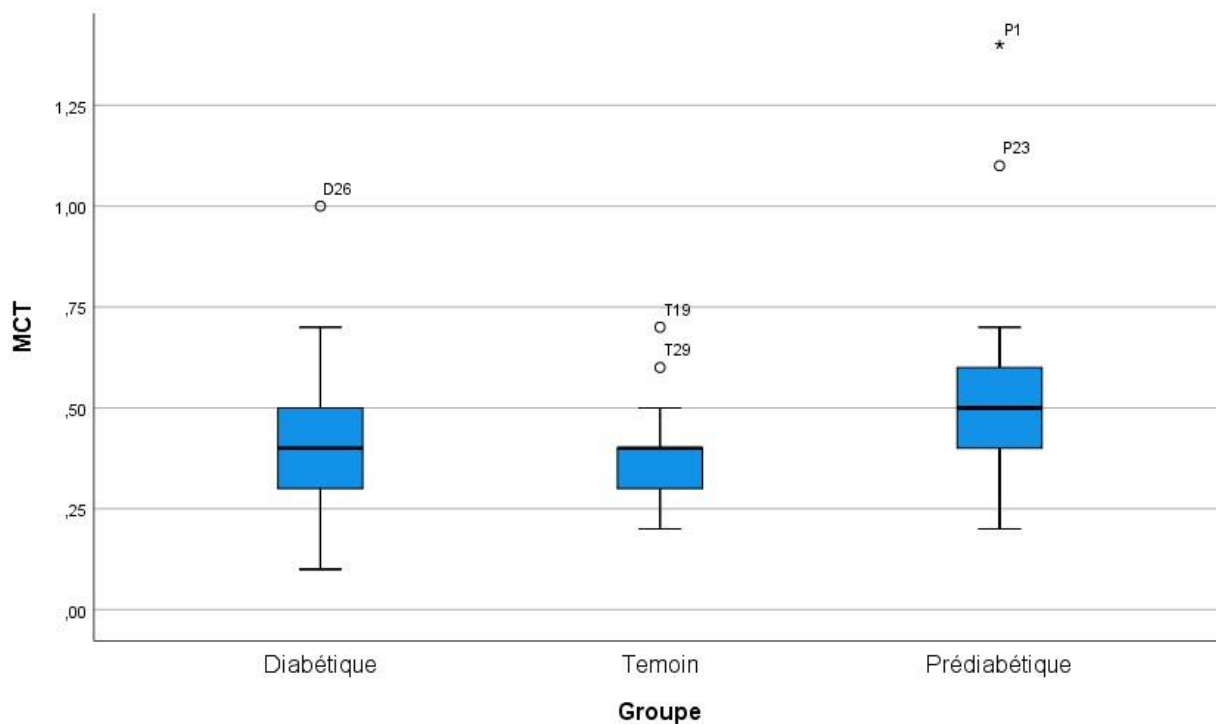


Figure 2: Distribution des taux de monocytes chez les témoins, prédiabétiques et diabétiques de type 2

Cette figure montre la distribution des taux de monocytes chez la population en boxplots.

Distribution des taux de monocytes selon le statut glycémique : témoins, prédiabétiques et diabétiques de type 2. La médiane des monocytes est la plus élevée dans le groupe prédiabétique, suivie du groupe diabétique, et la plus basse chez les témoins.

3.2 Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe

Tableau 2 : comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les diabétiques

Paramètre	Sexe Masculin (n=11)	Sexe Féminin (n=22)	P-value
Vitamine D (ng/mL)	31.85 ± 19.93	34.56 ± 15.06	0.369
Glycémie à jeun (g/L)	1.45± 0.71	1.64± 0.59	0.109
HbA1c (%)	7.50 ± 0.87	7.82± 1.73	0.730
Cholestérol total (g/L)	1.54± 0.36	1.94± 0.47	0.036
Triglycérides (g/L)	1.22 ± 0.65	1.42 ± 0.59	0.260
HDL (g/L)	0.37± 0.09	0.49 ± 0.13	0.018
LDL (g/L)	0.94 ± 0.30	1.15± 0.39	0.285
Monocytes (éléments/mm ³)	0.44± 0.25	0.41 ± 0.18	0.408

Le tableau 2 compare les moyennes de plusieurs paramètres biologiques chez les patients diabétiques de type 2 selon leurs sexes (homme et femme), les variables analysées incluent : la vitamine D, la glycémie à jeun, HbA1c, cholestérol total, triglycéride, HDL, LDL et le nombre de monocytes. La p value permet de voir si les différences observées entre homme et femmes sont statistiquement significatives.

Quand on compare les hommes et femmes diabétique dans cette échantillon deux paramètres se démarquent clairement par une différence significative :

- Le cholestérol total est plus élevé chez les femmes (1.94 g/L) que chez les hommes (1.54g/L) avec une p value de 0.036
- Le HDL est également plus élevé chez les femmes (0.49 g/L) contre (0.37g/L) chez les hommes avec une différence significative p= 0.018.

Les concentrations moyennes de la vitamine D ne diffèrent pas significativement entre les deux sexes : 31.85 ± 19.93 ng/mL chez les hommes contre 34.56 ± 15.06 ng/mL chez les femmes ($p=0.39$) La glycémie à jeun et l'HbA1c, les différences entre les hommes et les femmes sont très faibles $p > 0.1$, ce qui indique que le contrôle glycémique est similaire dans les deux sexes au sein de ce groupe de patients.

Aucune différence significative n'est observée dans les triglycérides, le LDL et le nombre de monocytes. Les triglycérides sont un peu plus élevés chez les femmes avec $p=0.260$. Le nombre de monocytes est globalement stable entre les sexes.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les prédiabétiques.

Paramètre	Sexe Masculin (n=7)	Sexe Féminin (n=17)	P-value
Vitamine D (ng/mL)	21.25 ± 8.25	26.25 ± 9.26	0.240
Glycémie à jeun (g/L)	1.16 ± 0.17	1.09 ± 0.15	0.324
HbA1c (%)	6.16 ± 0.24	6.04 ± 0.26	0.336
Cholestérol total (g/L)	1.81 ± 0.43	2.08 ± 0.46	0.136
Triglycérides (g/L)	1.07 ± 0.57	1.36 ± 0.43	0.120
HDL (g/L)	0.44 ± 0.09	0.55 ± 0.14	0.119
LDL (g/L)	1.15 ± 0.28	1.25 ± 0.35	0.525
Monocytes (éléments/mm ³)	0.73± 0.39	0.47 ± 0.13	0.057

Le Tableau 3 compare les hommes et les femmes du groupe prédiabétique sur plusieurs paramètres : vitamine D, glycémie, HbA1c, cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL et monocytes. Les chiffres correspondent à des moyennes et une p value indique si les différences sont statistiquement significatives ou non.

Dans ce tableau, il n'y a pas de différence importante entre les hommes et les femmes sur les paramètres mesurés, car aucune des valeurs n'est inférieure à 0.05.

Le taux de la vitamine D chez les femmes est un peu plus élevé que chez les hommes (26.25 contre 21.26 ng/ml), cette différence n'est pas significative avec une p value qui égale 0.240.

Dans la glycémie à jeun et HbA1c, les hommes ont des moyennes légèrement plus élevées que chez les femmes, cela pourrait indiquer un déséquilibre glycémique mais là encore les différences sont faibles.

Les femmes ont des triglycérides plus élevés (1.36g/L contre 1.065 chez les hommes) ainsi qu'un HDL le bon cholestérol est plus élevé (0.55g/L chez les femmes contre 0.44 g/L chez les hommes) Le point le plus remarquable du tableau c'est le taux de monocytes. Les hommes ont un

taux bien plus élevé que chez les femmes (0.729 contre 0.465), et la différence est significative avec une p value qui égale ($p=0.057$).

Tableau 4 : Comparaison des paramètres biochimiques selon le sexe chez les témoins.

Paramètre	Sexe Masculin (n=5)	Sexe Féminin (n=26)	P-value
Vitamine D (ng/mL)	26.07 ± 18.39	37.66 ± 9.35	0.747
Glycémie à jeun (g/L)	1.09 ± 0.21	1.01 ± 0.12	0.609
HbA1c (%)	5.54 ± 0.34	5.35 ± 0.31	0.401
Cholestérol total (g/L)	1.93± 0.37	2.02± 0.38	0.519
Triglycérides (g/L)	1.13 ± 0.95	1.28 ± 0.66	0.809
HDL (g/L)	0.39 ± 0.12	0.49 ± 0.13	0.090
LDL (g/L)	1.28± 0.38	1.25 ± 0.33	0.914
Monocytes (éléments/mm ³)	0.44 ± 0.15	0.38 ± 0.13	0.429

Le tableau 4 compare les résultats biologiques des hommes et des femmes du groupe témoin, c'est à dire des individus qui ne présente ni diabète ni prédiabète. Parmi les paramètres analysés la vitamine D, la glycémie à jeun, HbA1c, cholestérol total, triglycérides, LDL, HDL et monocytes.

Les groupes témoins n'ont aucune différence statistiquement significative entre femmes et hommes, toutes les p values sont supérieurs à 0.05.

La vitamine D en moyenne plus élevée chez les femmes que chez les hommes (27.66±9.35 ng/mL) comparée aux hommes (26.07±18.39 ng/mL), la différence n'est pas significative (p=0.747).

Pour la glycémie à jeun et HbA1c les hommes présentent des valeurs un peu plus élevés (1.09g/L et 5.54%) par rapport aux femmes (1.01g/L et 5.35%) une légère différence.

Les triglycérides et le HDL sont un peu plus élevés chez les femmes, (triglycérides 1.28 g/L contre 1.13g/L) et HDL (0.49 g/L contre 0.39g/L). La différence du HDL approche de la significativité $p=0.090$.

La moyenne de LDL chez les hommes est légèrement supérieure à celle des femmes (1.28 contre 1.25 g/L), cette différence n'est pas significative $p=0.914$.

Pour le cholestérol, totale les femmes présentent une moyenne légèrement plus élevée (2.02g/L que les hommes 1.93g/L) sans différence significative avec une $p=0.519$.

En ce qui concerne les monocytes, les hommes présentent des valeurs un peu plus élevés (0.44 éléments/mm³ contre 0.38 éléments/mm³), là aussi la différence n'est pas significative $p=0.429$.

3.3 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques et les prédiabétiques :

Corrélations de Spearman

Tableau 5 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques.

Variable Corrélée	Coefficient de Spearman (ρ)	P-value
Glycémie à jeun (g/L)	-0,504**	0,003
HbA1c (%)	-0.155	0.389
Cholestérol total (g/L)	-0,182	0,31
Triglycérides (g/L)	0,284	0,11
HDL (g/L)	-0,493**	0,004
LDL (g/L)	-0,101	0,578
Monocytes (éléments/mm ³)	-0,153	0,395
Rapport Monocyte / HDL	-0,084	0,642

Le tableau 5 présente les résultats des corrélations entre les niveaux de vitamine D et plusieurs paramètres biologiques chez les patients atteints de diabète de type 2. Les corrélations sont exprimées à l'aide du coefficient de Spearman (ρ). Ce tableau montre : Si la vitamine D est liée à la glycémie, à l'HbA1c, au cholestérol (total, HDL, LDL), aux triglycérides, ou encore aux monocytes, Et si sont statistiquement significatifs.

Ce tableau montre le coefficient de corrélation de Spearman de la glycémie à jeun et qui est de 0,504, avec une p value de 0,003. Cela indique une corrélation négative significative. Plus le taux de vitamine D est élevé, plus la glycémie à jeun tend à être basse.

Une autre corrélation négative significative est observée entre la vitamine D et le HDL ($\rho = 0,493^{**}$, $p = 0,004$).

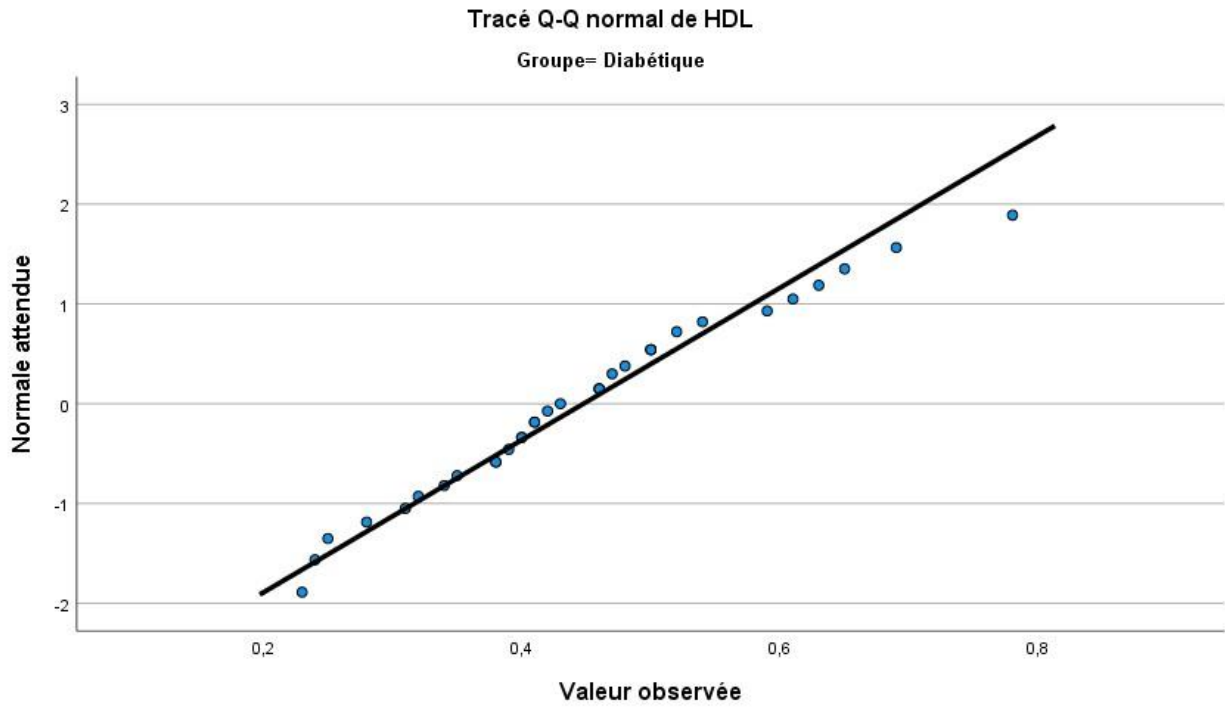


Figure 3: Nuage de points Q-Q normal du HDL chez les sujets diabétiques

Concernant les autres paramètres HbA1c, cholestérol total, triglycérides, LDL, monocytes et le ratio monocytes/HDL aucune corrélation significative toutes les p-values sont supérieures à 0,05. Il n'existe pas de relation directe entre la vitamine D et ces variables dans ce groupe.

Tableau 6 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les prédiabétiques.

Variable Corrélée	Coefficient de Spearman (ρ)	P-value
Glycémie à jeun (g/L)	-0,192	0,37
HbA1c (%)	0,013	0,951
Cholestérol total (g/L)	0,023	0,913
Triglycérides (g/L)	-0,232	0,275
HDL (g/L)	0,281	0,184
LDL (g/L)	0,059	0,783
Monocytes (éléments/mm ³)	-0,249	0,24
Rapport Monocyte / HDL	-0,212	0,32

Le Tableau 6 présente une analyse statistique des corrélations entre les taux de vitamine D et différents paramètres biologiques chez les personnes prédiabétiques. Les corrélations sont évaluées à l'aide du coefficient de Spearman (ρ). Les paramètres analysés sont : la glycémie à jeun, l'HbA1c, les lipides (cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL), les monocytes, et le rapport monocytes/HDL.

Chez les prédiabétiques, aucune des corrélations entre la vitamine D et les paramètres biologiques n'est significative, puisque toutes les p-values sont supérieures à 0,05.

Dans le tableau il y a une corrélation positive entre la vitamine D et le HDL avec une p value qui égale 0.281 ($\rho = 0,281$). Ce lien n'est pas significatif.

Les triglycérides et le rapport monocytes/HDL, deux marqueurs souvent associés à l'inflammation et au risque cardiovasculaire, montrent une corrélation négative avec la vitamine D. la différence n'est pas statistiquement significative avec une p value qui est supérieur à 0.05.

Les autres marqueurs, comme la glycémie à jeun, l'HbA1c, le cholestérol total, le LDL et les monocytes, montrent l'absence de relation apparente avec la vitamine D dans cet échantillon.

Corrélation de Pearson

Tableau 7 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les diabétiques.

Variable Corrélée	Coefficient de Pearson	P-value
Glycémie à jeun (g/L)	-0.417*	0.016
HbA1c (%)	-.0229	0.199
Cholestérol total (g/L)	-0.106	0.556
Triglycérides (g/L)	0.160	0.373
HDL (g/L)	-0.494**	0.003
LDL (g/L)	-0.015	0.935

Le Tableau 7 présente les résultats d'une analyse de corrélation visant à explorer si la vitamine D est liée aux paramètres biologiques chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Pour cela le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé.

Les paramètres biologiques analysés sont : la glycémie à jeun, l'HbA1c, le cholestérol total, les triglycérides, le HDL, et le LDL.

La vitamine D est significativement et négativement corrélée à la glycémie à jeun ($r = -0,417$; $p = 0,016$).

Une corrélation négative significative est également observée avec le HDL ($r = -0,494$; $p = 0,003$).

Et les autres paramètres HbA1c, cholestérol total, triglycérides et LDL – ne montrent aucune corrélation significative avec la vitamine D ($p > 0,05$).

Tableau 8 Corrélations entre vitamine D et variables biologiques chez les prédiabétiques.

Variable Corrélée	Coefficient de Pearson	P-value
Glycémie à jeun (g/L)	-0.192	0.37
HbA1c (%)	-0.013	0.951
Cholestérol total (g/L)	0.023	0.913
Triglycérides (g/L)	-0.232	0.275
HDL (g/L)	0.281	0.184
LDL (g/L)	0.059	0.783

Le Tableau 8 présente les résultats d'une analyse de corrélation linéaire (test de Pearson) visant à déterminer si la vitamine D est liée à certains paramètres biologiques chez les participants prédiabétiques.

Les variables étudiées incluent : la glycémie à jeun, l'HbA1c, le cholestérol total, les triglycérides, HDL, et LDL.

Dans ce tableau, l'objectif était de vérifier s'il existait une relation entre la vitamine D et plusieurs paramètres biologiques importants chez les personnes prédiabétiques. L'analyse a été faite à l'aide du test de Pearson.

Les résultats montrent que toutes les corrélations sont faibles et aucune n'est statistiquement significative ($p > 0,05$ pour toutes les variables).

La corrélation entre la vitamine D et le HDL est positive ($r = 0,281$; $p = 0,184$). Ce lien est non significatif.

Des corrélations négatives faibles sont observées avec la glycémie à jeun ($r = -0,192$), les triglycérides ($r = -0,232$) et l'HbA1c ($r = -0,013$). bien que ces valeurs soient faibles.

Le cholestérol total et le LDL présentent des coefficients proches de zéro ($r = 0,023$ et $r = 0,059$), ce qui suggère l'absence totale de relation dans ce groupe.

Tableau 9 Variables retenues dans le modèle de régression logistique binaire

Variable	CR	ES	OR	IC 95%	P value	R2
Constante	-5.217	1.402	--	--	<0.001	0.620
Hba1c	0.921	0.201	2.51	2.51	<0.001	
Vit D	-0.051	0.016	0.95	0.95	0.002	
TG	0.014	0.005	1.01	1.01	0.008	
Age	0.047	0.020	1.05	1.05	0.018	
Sexe M	0.715	0.331	2.04	2.04	0.031	

CR : Coefficient de régression ; **ES** : erreur standard ; **OR** : odds ratio ; **IC** : intervalle de confiance ; **p** : probabilité

Les résultats du tableau 9 nous montrent qu'uniquement quatre paramètres quantitatifs ont été retenus dans le modèle de régression final et qui sont HBA1C, VitD, TG et Age avec une variable qualitative Sexe.

La valeur du coefficient de détermination R2 est de 62%, une bonne précision. Cliniquement, et selon nos résultats, le HBA1C représente un facteur de risque majeur avec une p-value de (<0.001), un intervalle de confiance de 1.69 à 3.72 et un odds ratio le plus élevé avec une valeur de 2.51 par unité. La vitamine D semble avoir un effet protecteur avec un odds ratio de 0.95 par-unité dont le niveau optimal de > 30ng/ml semble protecteur.

Les individus de sexe masculin ont un risque doublé de développer un diabète avec un odds ratio de 2.04, un intervalle de confiance de 1.07 à 3.91 et un p-value de 0.031. L'âge représente aussi

un facteur important avec une p-value de 0.018, un intervalle de confiance de 1.01 à 1.09 et un odds ratio de 1.05, donc le risque augmente par année.

L'analyse de la régression logistique souligne que l'effet du MCT/ HDL est statistiquement significative $p=0.044<0.05$. Cela signifie que l'augmentation du ratio est associée à une probabilité plus élevée dans le groupe étudié.

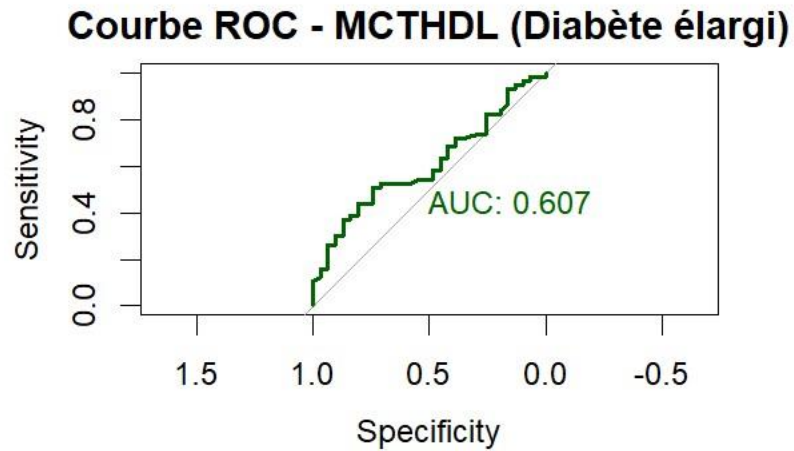


Figure 4: Courbe Roc – MCT/HDL chez les diabétiques et les témoins.

La figure 3 présente la courbe ROC qui évalue la performance du rapport monocyte/HDL dans la discrimination des sujets atteints de diabète ou de prédiabète. L'axe vertical représente la sensibilité et l'axe horizontal correspond à la spécificité inversée. L'aire sous la courbe (AUC), obtenue à 0,607, indique une capacité modérée à distinguer les sujets témoins des sujets diabétiques ou prédiabétiques. Cette performance modérée suggère que le rapport monocyte/HDL peut contribuer à l'évaluation du risque lorsqu'il est associé à d'autres paramètres biologiques.

4. Discussion

Dans notre étude, nous avons examiné l'association entre la vitamine D, les marqueurs inflammatoires, les paramètres métaboliques et le statut glycémique (témoin, prédiabétique et diabétique de type 2). L'objectif principal était d'évaluer comment ces paramètres interagissent et contribuent au risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

L'analyse comparative a révélé une augmentation significative de l'âge moyen entre les groupes, avec une moyenne plus élevée chez les patients diabétiques ($65,7 \pm 13$ ans), comparativement aux prédiabétiques et aux témoins. Ce résultat est en accord avec la littérature, qui souligne que l'âge est un facteur de risque majeur du diabète de type 2. Cependant, les mécanismes physiopathologiques impliqués semblent différer selon l'âge : chez les sujets plus jeunes, des facteurs tels que la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique prédominent, tandis que chez les sujets âgés, l'influence de l'âge biologique et de l'inflammation chronique devient plus marquée. Ces différences sont soutenues par l'étude de Tian et al. (2025), qui suggèrent l'importance d'une approche différenciée selon les profils d'âge [41].

Dans notre étude, le taux de glycémie à jeun augmente significativement d'un groupe à l'autre, reflétant une dégradation progressive du contrôle glycémique. Selon l'article de Kubota et al. (2024), chez les DT2 cette élévation est liée à une altération de la signalisation des récepteurs de l'insuline, notamment au niveau du foie pendant le jeûne. Ce déséquilibre repose sur deux substrats : IRS-1, actif surtout postprandial, et IRS-2, prédominant en période de jeûne. En cas de résistance hépatique à l'insuline, c'est l'activation d'IRS-2 qui est perturbée, empêchant l'insuline de freiner la gluconéogenèse hépatique, ce qui entraîne une production excessive de glucose malgré des taux parfois normaux d'insuline [42]. Ce mécanisme moléculaire explique l'hyperglycémie à jeun croissante observée chez les sujets prédiabétiques et diabétiques, et rejoint les observations cliniques de notre cohorte.

Parallèlement, nos résultats montrent une concentration élevée d'HbA1c, indicateur reconnu de l'hyperglycémie chronique. Cette élévation résulte typiquement d'une combinaison entre une sécrétion insuffisante d'insuline et une résistance périphérique à son action — deux piliers de la physiopathologie du diabète de type 2. L'HbA1c constitue ainsi un marqueur clé dans l'évaluation du contrôle glycémique à long terme. Ces anomalies, confirmées par notre étude,

traduisent un déséquilibre métabolique multifactoriel affectant les muscles, le foie et le tissu adipeux. Elles sont également cohérentes avec l'étude d'Antwi-Baffour et al. (2023), qui ont montré des variations similaires de la glycémie à jeun et de l'HbA1c chez les patients DT2 [43].

Dans l'analyse de corrélation, nous avons observé une association négative significative entre le taux de vitamine D et la glycémie à jeun chez les patients diabétiques. Cette relation s'explique par le rôle fondamental de la vitamine D dans plusieurs processus métaboliques. Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont présents dans de nombreux tissus impliqués dans la régulation de la glycémie, comme les cellules β pancréatiques, les muscles, le tissu adipeux et les cellules immunitaires. Lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur, elle active des voies de signalisation qui stimulent la sécrétion d'insuline et améliorent la sensibilité périphérique : vitamine D, via ses récepteurs VDR, stimule la sécrétion d'insuline et améliore la sensibilité périphérique ; en cas de carence, ces voies sont altérées [44].

En outre, nous avons relevé une corrélation positive entre les taux de vitamine D et le HDL-cholestérol, ce qui pourrait représenter un axe de protection cardiovasculaire. Le HDL, ou « bon cholestérol », exerce des effets bénéfiques en facilitant l'élimination du cholestérol excédentaire, en réduisant l'inflammation et en inhibant le développement de l'athérosclérose. Si la vitamine D agit positivement sur le HDL, elle pourrait ainsi indirectement renforcer la protection vasculaire, notamment chez les personnes à risque, telles que les patients diabétiques. Cette hypothèse est d'autant plus pertinente que les méta-analyses montrent que la supplémentation en vitamine D augmente significativement le HDL et qu'un déficit est associé à un HDL bas et des triglycérides élevés [45].

Même si nos résultats n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives pour les autres paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, triglycérides), le profil observé reste compatible avec la dyslipidémie caractéristique du diabète de type 2, marquée par une élévation du LDL et des triglycérides, et une baisse du HDL. Cette configuration augmente significativement le risque cardiovasculaire chez les diabétiques, comme l'a démontré l'étude en Éthiopie [46].

Nos données ont également mis en évidence une élévation significative des monocytes chez les participants prédiabétiques, soulignant une activation immunitaire précoce. Les monocytes, acteurs centraux de l'inflammation, semblent donc impliqués dès les premières perturbations métaboliques. Ce constat suggère que l'inflammation chronique de bas grade précède

l'installation du diabète de type 2[47]. Bien que la corrélation entre vitamine D et monocytes n'ait pas atteint le seuil de significativité, une tendance à la baisse a été observée, indiquant une interaction possible entre statut inflammatoire et déséquilibre métabolique [48]. De plus, nos résultats s'inscrivent dans une démarche nouvelle, car des études récentes confirment que le ratio monocytes/HDL (MHR) est un marqueur prometteur de déficit en vitamine D et un indicateur pro-inflammatoire utile [49].

Nous avons aussi évalué le rapport monocytes/HDL (MHR), qui s'est révélé élevé dès le stade prédiabétique. Ce ratio est un marqueur intégratif qui reflète l'équilibre entre l'inflammation (monocytes) et la protection anti-inflammatoire (HDL). Nos résultats révèlent une élévation précoce du MHR, ce qui indique un état inflammatoire silencieux dès les premières altérations métaboliques. Cette observation est en accord avec les travaux de Cetin et al. (2016), qui ont démontré que le MHR est un prédicteur indépendant de la sévérité des événements cardiovasculaires chez les patients coronariens [50].

Enfin, notre modèle de régression logistique a permis d'identifier plusieurs facteurs prédictifs de la dérégulation glycémique, dont le sexe masculin, qui est apparu comme un facteur de risque indépendant. Cela rejoint les observations de Tramunt et al. (2020), selon lesquelles la testostérone favorise l'accumulation de graisse abdominale, augmentant la résistance à l'insuline, tandis que les œstrogènes chez la femme offrent une certaine protection métabolique [51]. En parallèle, la vitamine D a montré un effet protecteur statistiquement significatif, avec une diminution du risque glycémique chez les individus ayant un taux élevé de 25(OH)D. Ce résultat est appuyé par plusieurs études récentes, dont celle de Wu et al. (2023), qui démontre que la vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β pancréatiques via l'activation des récepteurs VDR [3]. De plus, la vitamine D exerce un effet anti-inflammatoire notable, en réduisant la production de cytokines telles qu'IL-6 et TNF- α , connues pour participer à la physiopathologie de l'insulinorésistance [52].

Pour conclure nos résultats révèlent que le statut en vitamine D et le rapport monocytes/HDL (MHR) sont deux biomarqueurs complémentaires, mais reflétant des dimensions distinctes du risque cardiovasculaire chez des sujets à risque.

- Vitamine D : la corrélation inverse observée entre le taux de vitamine D et la glycémie à jeun ($\rho = -0,50$) ainsi que le HDL-cholestérol ($\rho = -0,49$) chez les diabétiques suggère que des concentrations plus faibles de vitamine D s'accompagnent d'une dégradation du contrôle glycémique et d'un profil lipidique défavorable. Autrement dit, une hypovitaminose D pourrait aggraver l'hyperglycémie chronique et la dyslipidémie, deux facteurs clefs de la physiopathologie du diabète et de ses complications cardiovasculaires. Ces données renforcent l'idée d'un rôle protecteur de la vitamine D, via des mécanismes anti-inflammatoires et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, justifiant une supplémentation ciblée chez les patients carencés.
- Rapport monocytes/HDL (MHR) : son élévation significative dès la phase de prédiabète ($1,05 \pm 0,51$) et son maintien élevé chez les diabétiques ($0,89 \pm 0,34$) traduisent un déséquilibre prolongé entre inflammation (monocytes) et protection anti-athérogène (HDL). Le MHR se révèle ainsi comme un marqueur fiable de l'inflammation systémique et du stress oxydatif, deux mécanismes clés dans l'athérosclérose chez les patients diabétiques.

5. Conclusion et perspectives

L'ensemble des résultats obtenus au cours de cette étude souligne le rôle central de la vitamine D et du rapport monocytes/HDL (MHR) comme biomarqueurs clés dans l'évaluation du risque cardiovasculaire associé au diabète de type 2 dans la ville de Tlemcen. La corrélation inverse observée entre le taux de vitamine D et à la fois la glycémie à jeun et le HDL-cholestérol chez les sujets diabétiques appuie l'hypothèse selon laquelle l'hypovitaminose D ne se limite pas à un simple déséquilibre nutritionnel, mais reflète une altération profonde de l'homéostasie glucidique et lipoprotéique. En parallèle, l'élévation du MHR dès la phase de prédiabète met en évidence un état inflammatoire chronique précocement installé, antérieur à la découverte du diabète.

Ces deux marqueurs, bien que distincts dans leur nature biologique, la vitamine D est une secostéroïde liposoluble, synthétisée au niveau cutané sous l'effet des UVB ou apportée par l'alimentation, puis convertie en 25(OH)D dans le foie. Alors que le rapport monocytes/HDL (MHR) est un indice composite, calculé à partir d'une formule associant une cellule du système immunitaire inné pro-inflammatoire (monocyte) à une lipoprotéine anti-athérogène (HDL). Ce rapport intègre à la fois l'intensité de l'inflammation de bas grade (via le nombre de monocytes circulants) et la capacité protectrice du HDL contre l'oxydation et l'infiltration vasculaire. Il ne reflète donc pas un statut nutritionnel ou hormonal, mais plutôt l'équilibre entre agression inflammatoire et défense vasculaire.

Ils semblent converger vers une même finalité : l'anticipation des déséquilibres métaboliques complexes menant aux complications vasculaires. L'intérêt combiné de la 25(OH)D et du MHR pourrait ainsi constituer un axe de surveillance précoce, intégrant à la fois la nutrition, l'immunité et le métabolisme chez les patients diabétiques de type 2 de Tlemcen.

Sur le plan clinique, ces résultats pourraient inviter à élargir les stratégies de prévention cardiovasculaire, notamment dans les populations à haut risque. La mise en place d'un dépistage systématique de la vitamine D et du MHR chez les sujets prédiabétiques pourrait permettre une identification plus fine des profils à risque. Par ailleurs, l'introduction de mesures correctrices individualisées, alliant supplémentation vitaminique et alimentation anti-inflammatoire (apport en oméga-3, polyphénols, fibres), semble de rigueur.

Enfin, ces observations ouvrent plusieurs perspectives de recommandations à l'échelle régionale, notamment l'évaluation longitudinale de l'évolution conjointe du MHR et du statut vitaminique D chez les sujets diabétiques, et leur réponse aux interventions nutritionnelles ou anti-inflammatoires ciblées. Une approche intégrée, associant exploration biologique et outils prédictifs, permettrait de mieux comprendre les interrelations entre inflammation, métabolisme et comportement alimentaire dans la physiopathologie du diabète et de ses complications cardiovasculaires.

6. Références

- 1-Zeliger HI. Type 2 diabetes (T2D). In: Oxidative Stress. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2023. p. 299–315. doi:10.1016/B978-0-323-91890-9.00027-1
- 2-Pradeepa R, Mohan V. Epidemiology of chronic complications of diabetes: A global perspective. In: Chronic Complications of Diabetes Mellitus. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2024. p. 11–23. doi:10.1016/B978-0-323-88426-6.00006-3
- 3-Wu J, Atkins A, Downes M, Wei LZ. Vitamin D in diabetes: Uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond. *Nutrients*. 2023;15(8):1997. doi:10.3390/nu15081997
- 4- Farahmand MA, Daneshzad E, Fung TT, Zahidi F, Mohammadi M, Bellissimo N, et al. What is the effect of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23:15. doi:10.1186/s12902-022-01209-x
- 5- Jafari T, Fallah AA, Barani A. Effects of vitamin D on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1259–68. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.001
- 6- Danik JS, Manson JE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6(6):598–604. doi:10.1007/s11936-012-0183-8.
- 7-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
- 8-Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, TmavaBerisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current worldwide status. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498–513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y.
- 9- Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(4):122–8. doi:10.1177/2042018813501189.

- 10-Surdu AM, Pînzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Cînăp SS, Lazea C, et al. Vitamin D and its role in lipid metabolism and atherosclerosis development. *Biomedicines*. 2021;9(2):172. doi:10.3390/biomedicines9020172.
- 11-Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:74. doi:10.1186/s12933-022-01516-6.
- 12-Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020;12(2):575. doi:10.3390/nu12020575.
- 13-Rodriguez AJ, Scott D, Srikanth V, Ebeling PR. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):645–57. doi:10.1111/cen.13031.
- 14- Zhong J, Huang Z, Tang X, Peng L, Zhang A, Zhang H, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with subclinical left cardiac remodeling and dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J*. 2022;63(3):524–30. doi:10.1536/ihj.21-681.
- 15-Zhang H, Lu J, Gao J, Sha W, Cai X, Mu Rouzi MRY, Xu Y, Tang W, Lei T. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2024;2024:5287580. doi:10.1155/2024/5287580.
- 16 -Rivero A, Wehmeier KR, Haas MJ, Mooradian AD. Vitamin D, immune function, and atherosclerosis. Where are we now? *Nutr Res*. 2025 Jan;133:101–10. doi:10.1016/j.nutres.2024.07.007
- 17-Lin J, Dai P, Zhang J, Guan Y, Gong W, Yu M, et al. Association between metabolic syndrome severity score and cardiovascular disease: results from a longitudinal cohort study on Chinese adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1341546. doi:10.3389/fendo.2024.1341546
- 18-Faghfouri AH, Faghfuri E, Maleki V, Payahoo L, Balmoral A, Khaje Bishak Y. A comprehensive insight into the potential roles of VDR gene polymorphism in obesity: a systematic review. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(6):1645–57. doi:10.1080/13813455.2020.1788097

- 19-Sun H, Shi Y, Shang Y, Chen X, Xia F. MicroRNA-378d inhibits Glut4 by targeting Rsb1 in vitamin D deficient ovarian granulosa cells. *Mol Med Rep.* 2021;23(5):369. doi:10.3892/mmr.2021.12008
- 20-Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in inflammatory bowel diseases: mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients.* 2022;14(2):269. doi:10.3390/nu14020269
- 21-Triantos C, Aggeletopoulou I, Mantzaris GJ, Mouzaki A. Molecular basis of vitamin D action in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103136. doi:10.1016/j.autrev.2022.103136.
- 22-Park CY, Han SN. The role of vitamin D in adipose tissue biology: adipocyte differentiation, energy metabolism, and inflammation. *J Lipid Atheroscler.* 2021;10(2):130–144. doi:10.12997/jla.2021.10.2.130
- 23-Lacerda de Lucena L, Silva AS, do Nascimento RAF, Persuhn DC, Neves JPR, Costa MJC, et al. Relationship between BsmI polymorphism and VDR gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents. *Nutr Hosp.* 2021;38(5):911–918. doi:10.20960/nh.03383
- 24-Bielka W, Przek A, Molęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):62. doi:10.1186/s12933-024-02145-xppm.pum.edu.pl+4
- 25-Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliano A, Chiambretti A, et al. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(7):736–43. doi:10.1016/j.numecd.2019.04.009
- 26-Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *J Diabetes Investig.* 2022;13(1):6–13. doi:10.1111/jdi.13679
- 27-Bielka W, Przek A, Molęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):62. doi:10.1186/s12933-024-02145-xppm.pum.edu.pl+4

- 28- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19–S40. doi:10.2337/dc23-S002europepmc.org+5
- 29-Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, Roh EJ, Elkamhawy A, Al-Karmalawy AA. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gateway for identifying potential targets for developing new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;163:115734. doi:10.1016/j.biopha.2023.115734
- 30-Park JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):146–157. doi:10.4093/dmj.2020.0282 researchgate.net+4cardioh.org+4bmgrp.com+4
- 31-Dharmarajan S, Carrillo C, Qi Z, Wilson JM, Baucum AJ II, Sorenson CM, Sheibani N, Belecky-Adams TL. Retinal inflammation in murine models of type 1 and type 2 diabetes with diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2023;66(10):2170–2185. doi:10.1007/s00125-023-05995-4 mdpi.com+2referencecitationanalysis.com+2scholar.google.com+2
- 32-Mirmiran P, Bahadoran Z, Ghasemi A, Hosseinpanah F. Type 2 diabetes and cancer: an overview of epidemiological evidence and potential mechanisms. *Crit Rev Oncog*. 2019;24(3):223–233. doi:10.1615/CritRevOncog.2019031256 dl.begellhouse.com+4pubmed.ncbi.nlm.nih.gov+4nature.com+4
- 33-Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275
- 34- OMS, Diabète, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 35-Bielka W, Przek A, Mołęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):62. doi:10.1186/s12933-024-02145-xppm.pum.edu.pl+4
- 36-Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Benefits and risks of sun exposure to maintain adequate vitamin D levels. *Cureus*. 2023;15(5):e38578. doi:10.7759/cureus.38578

37-Ait Abderrahmane S, Sobhi N, Hatri S, Chalal G, Haffaf E, Arareme I, et al. Statut de la vitamine D dans une population de diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans. *Batna J Med Sci.* 2017;4:32–

6.

38-Fares R, Faressi W. Statut de la vitamine D chez la population tlemcénienne de juillet 2020 à mars 2021. [Mémoire de recherche]. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid; 2021.

39-Al Khalifah R, Alsheikh R, Alnasser Y, Alsheikh R, Alhelali N, Naji A, Al Backer N. The impact of vitamin D food fortification and health outcomes in children: a systematic review and metaregression. *Syst Rev.* 2020;9(1):144. doi:10.1186/s13643-020-01360-3

40-Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Gharavi A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Med.* 2011;9:125. doi:10.1186/1741-7015-9-125

41-Tian X, Chen S, Zhang Y, et al. Age-specific effect and pathways of risk factors on the risk of incident type 2 diabetes: A 13-year prospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2025 Jan;41(1):e70028. doi:10.1002/dmrr.70028.

42-Kubota N, Kubota T, Kadowaki T. Actions physiologiques et physiopathologiques de l'insuline dans le foie. *Endocr J.* 2024 Sep 3;71(9):ej24-0192. doi:10.1507/endocrj.ej24-0192.

43-Antwi-Baffour S, Mensah BT, Armah DNO, Ali-Mustapha S, Annison L. Analysis of fasting blood glucose, HbA1c and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients: A comparative study. *BMC Res Notes.* 2023 Oct 5;16(1):276. doi:10.1186/s13104-023-06520-x.

44- Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. Vitamin D status and lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 19;12:610893. doi:10.3389/fendo.2021.610893.

45- Radkhah N, Zarezadeh M, Jamilian P, Ostadrahimi A. The effect of vitamin D supplementation on lipid profiles: an umbrella review of meta-analyses. *Adv Nutr.* 2023 Nov;14(6):1479–1498. doi:10.1016/j.advnut.2023.08.012.

46-Addis Z, Nega AT, Tebeje RD, Asmare E, Tegegnie AB, Tamir W, et al. Dyslipidemia and associated factors among adult patients with type 2 diabetes mellitus at Felege Hiwot Referral

Hospital, Bahir Dar, Ethiopia: 2023. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Dec20;11:1493447. doi:10.3389/fcvm.2024.1493447.

47- Lim S, Sarkar S, Ahima RS. Inflammation and type 2 diabetes. In: *Inflammation in Metabolic and Cardiovascular Disorders*. Cham:Springer; 2023. p. 55–77. doi:10.1007/978-3-031-39721-9_3

48- Liang Y, Wang M, Wang C, Liu Y, Naruse K, Takahashi K. Mechanisms of atherosclerosis development in prediabetes. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr15;22(8):4108. doi:10.3390/ijms22084108

49- Köseoğlu D, Özdemir Başer Ö, Çetin Z, Çatak M. Monocyte and neutrophil to high density lipoprotein cholesterol ratios are elevated in patients with vitamin D deficiency. *J Health Sci Med.* 2022 Jan 17;5(1):119–123. doi:10.32322/jhsm.1001090.

50- Cetin MS, OzcanCetin EH, Erol C, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016 Nov;25(11):1077–86. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.023.

51- Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia.* 2020 Mar;63(3):453–61. doi:10.1007/s00125-019-05040-3.

52- Fenercioglu AK. The anti-inflammatory roles of vitamin D to improve human health. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Nov26;46(12):13514–25. doi :10.3390/cimb46120807